



Capítulo I

1.2

Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina

Naboru Yasuda & Milberto Scaff

1.2 Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina

Noboru Yasuda

Neurologista

Professor da Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo - USP

Milberto Scalf

Neurologista

Professor Titular da Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo - USP

1.2.1 Introdução

Em 1996, uma doença neurodegenerativa rara e fatal, denominada Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), alcançou notoriedade mundial no bojo da ameaça de epidemia de sua nova variante (vDCJ). Deve-se este fato ao relato de Will e colaboradores ⁽¹⁾ que, no período de 1990 a 1996, detectaram 10 casos de DCJ na Grã-Bretanha, os quais apresentavam, além de algumas características clínico-patológicas incomuns quando comparadas com o padrão clássico, uma evidente correlação epidemiológica com a epizootia da encefalopatia espongiforme bovina (EEB), mais conhecida como “síndrome da vaca louca”, que vem afetando o rebanho bovino do Reino Unido desde os meados da década de 80. O vulto da repercussão deste fato teve origem na tese, ainda a ser definitivamente confirmada, de uma nova zoonose fatal a comprometer a saúde pública de modo epidêmico, em cuja transmissão estariam implicados a carne e outros derivados bovinos largamente consumidos pela população. O agente causal putativo, o vírus não-convencional de Gajducek ⁽²⁾, é hoje conhecido por príon, designação introduzida por Prusiner em 1982 ⁽³⁾. Trata-se de isoforma patogênica de um polipeptídeo, a proteína priônica (PrP), normalmente codificada no genoma e sintetizada pelas

células do hospedeiro, capaz de determinar, tanto de modo infeccioso quanto geneticamente, as encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), às quais pertencem a DCJ, a vDCJ e a EEB, entre outras. Credita-se ao prion do scrapie (PrPsc) – uma endemia que vem sendo reconhecida entre ovinos e caprinos da Europa há mais de 250 anos – o papel etiológico comum a scrapie, a EEB e a vDCJ. Evidências epidemiológicas e moleculares acumuladas nos últimos anos apontam para a inadvertida mudança, imposta pelo homem, no hábito alimentar do gado bovino como a razão única da propagação interespecífica do PrPsc e conseqüente eclosão da EEB e o surgimento dos casos de vDCJ: a introdução na ração do gado, para seu enriquecimento, de carcaças de ovinos afetados com scrapie⁽¹⁾. Hoje, o surgimento de casos de EEB e os de vDCJ é uma realidade em outros países da Europa e uma possibilidade em outros continentes através da importação de produtos, matrizes ou reprodutores animais contaminados. Portanto, o momento é oportuno para uma revisão crítica sobre as EET, bem como das relações etiopatogênicas envolvidas à luz dos últimos conhecimentos adquiridos sobre o prion.

É propósito desta difundir, em nosso meio, métodos diagnósticos e aprimorar a notificação compulsória dos casos de EET, bem como reiterar a eficiente aplicação das medidas de precaução contra transmissões iatrogênicas e acidentais da doença e a eventual epidemia como a que vem assolando a Europa

1.2.2. Classificação e Conceito das EET

DCJ, kuru, Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insônia familiar fatal (IFF), a vDCJ, como doenças humanas, e scrapie, a EEB, a encefalopatia da marta, a encefalopatia felina, a doença consumptiva crônica do alce e da mula, a encefalopatia dos ruminantes silvestres, como as formas animais, formam o elenco das EET. Por admitirem o prion como agente

causal comum, são agrupadas sob a designação de doenças priônicas. Tanto as formas humanas quanto as animais podem ocorrer de modo esporádico, genético e adquirido ou infeccioso (Quadro I). A transmissibilidade de todas estas formas foi realizada e confirmada mediante inoculação experimental do agente causal aos primatas sub-humanos e outros animais de laboratório^(4,5,6,7,8). O substrato neuropatológico patognomônico é a alteração espongiiforme que consiste na formação de vacúolos intraneuronais que conferem aspecto esponjoso ao sistema nervoso central (SNC), à microscopia óptica. Desta forma, a heterogeneidade sugerida pelos epônimos e nomes pouco conhecidos é apenas aparente. Identidade e semelhança no aspecto etiológico estendem-se também para os quadros epidemiológicos e clínico-patológicos, de tal ordem que nos permite uma consideração em conjunto dessas afecções para a melhor compreensão da história natural das EET, onde a DCJ é o protótipo das formas humanas e scrapie, o das animais. GSS e IFF são consideradas variantes da forma genética da DCJ.

Quadro I - Classificação das Doenças Priônicas

FORMA	HUMANA	ANIMAL
ESPORÁDICA	Creutzfeldt-jakob (DCJ)	scrapie
GENÉTICA	- DCJ - Insônia Familiar Fatal (IFF) - Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	scrapie
ADQUIRIDA OU INFECCIOSA	- DCJ iatrogênica ou acidental - Kurunova variante da DCJ (vDCJ)	- scrapie - EEB - Encefalopatia da marta - Encefalopatia dos ruminantes silvestres - Encefalopatia felina - Doença consumptiva crônica dos alces e da mula

1.2.3 Etiologia do Vírus Não-Convencional ao Prion

O estudo das EET, colocado numa perspectiva histórica, nos permite perceber sua importância na formulação de conceitos etiopatogênicos revolucionários e na compreensão do elo existente entre a DCJ, mero objeto de curiosidade acadêmica à época da sua descrição por Creutzfeldt (1920) e Jakob (1921), e scrapie, uma endemia reconhecida no gado ovino da Europa há mais de dois séculos. Nesta trajetória até a identificação da vDCJ em 1996, a evolução do pensamento etiopatogênico das EET beneficiou-se sobretudo de relevantes contribuições dadas pelas pesquisas na área da Medicina Veterinária.

A primeira destas ocorreu na emissão do conceito de “infecção lenta” por Sigurdsson (1954)⁽⁹⁾, a partir de estudos sobre scrapie. Os limites deste conceito possibilitaram que Gajdusek e colaboradores, pouco tempo depois, classificassem a DCJ na categoria das neurovirose lentas, dadas suas características, eliminando assim a situação nosológica, até então imprecisa, desta neurodegeneração. Já se constatava nesta época confronto entre a teoria infecciosa e a genética com relação à patogenia da scrapie, fato que vinha a acontecer, logo a seguir, no cenário da DCJ. O envolvimento de um agente transmissível de natureza infecciosa na patogênese do scrapie parecia inexorável, na década de 40, quando a totalidade do rebanho de 1.500 ovinos contraiu a doença dois anos depois de ter sido vacinado contra uma virose. A vacina em questão havia sido preparada em extratos do tecido linfóide de ovinos previamente tratados com formol, que de forma desconhecida tinham sido contaminados pelo agente do scrapie.⁽¹⁰⁾ Os trabalhos subsequentes demonstrando a transmissão experimental em série e a replicação do agente vieram a confirmar amplamente a teoria infecciosa.⁽¹¹⁾ Entretanto, permanecia enigmática a propagação natural da doença dentro do mesmo rebanho, uma vez que dos estudos a respeito obtinham-se dados

que apontavam claramente fatores genéticos na origem da endemia.⁽¹²⁾ Para a corrente infecciosa, os fatores genéticos nada mais seriam do que moduladores da suscetibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso da endemia. O enigma da dualidade patogênica arrastou-se por décadas sem solução, como resultado do estágio do conhecimento da época que não conseguia admitir a coexistência de dois mecanismos patogênicos numa mesma doença – uma doença infecciosa que possa ser gerada também geneticamente, sendo ambas as formas passíveis de transmissão, via inoculação, a terceiros. Sabe-se hoje que ambas as teorias estavam corretas, fundem-se e se completam na Teoria Priônica.

Outra notável contribuição dos estudos sobre scrapie, que significou o primeiro ponto de encontro entre o protótipo humano DCJ e o animal scrapie, cujas patogenias pareciam, até então, percorrer linhas independentes e paralelas, ocorreu quando, em 1959, Hadlow⁽¹³⁾ e Klatzo⁽¹⁴⁾ assinalaram a semelhança neuropatológica entre scrapie e kuru, a DCJ e kuru, respectivamente. Os três processos patológicos apresentavam, como substrato neuropatológico patognomônico, a encefalopatia espongiiforme conceituada por Nevin e col. em 1954.⁽¹⁵⁾ Esta semelhança e o sucesso que já havia sido alcançado na transmissão experimental do scrapie ensejaram Gajdusek e colaboradores a realizar com êxito e em seqüência as transmissões experimentais do kuru (1966)⁽¹⁶⁾ e da DCJ (1968)⁽¹⁷⁾ a primatas sub-humanos. Estava, desta forma, estabelecida a firme correlação entre as três condições, nos aspectos fundamentais da neuropatologia e da transmissibilidade que constituíram a base do conceito das EET. É digno de nota nesta relação o perfil do kuru, uma epidemia revelada e estudada por Gajdusek e Zigas em 1957⁽¹⁸⁾ na tribo Fore do planalto de Papua Nova Guiné: se do ponto de vista neuropatológico as placas de kuru são a sua marca ímpar; do ponto de vista clínico apresenta a demência e a ataxia cerebelar; sintomas polares da DCJ e do scrapie, respectivamente, os quais

em conjunto conferem ao kuru uma posição intermediária entre a doença humana e a animal. Esta questão será objeto de discussão no capítulo da etiopatogenia

A partir dos estudos sobre kuru, uma vez conhecida a natureza da sua relação com a DCJ escrapie, Gajdusek (1976)⁽²⁾ emitiu o conceito de vírus não-convencionais para designar o agente etiológico comum às EET e diferenciá-lo dos demais agentes conhecidos na época, dadas suas características inabituais, quando comparados com vírus causadores de outras neurovirose lentas. Apesar do primitivo estágio de desenvolvimento da Biologia Molecular do período, é notável constatar que grande parte das propriedades biológicas e físico-químicas do que se conhece hoje como príon tenha sido por Gajdusek determinada: um agente com diâmetro da ordem de 100nm, dotado de infectividade com longo período de incubação, que não evoca nenhuma reação inflamatória ao nível do SNC, nem resposta imunológica humoral ou celular do hospedeiro, sendo extremamente resistente a desinfetantes comuns, proteases, nucleases, radiações ultravioleta e ionizantes; perde a infectividade na presença de solventes orgânicos. Tais parâmetros peculiares, embora longe de esclarecer a natureza essencial do agente, deram origem, na época, à especulação de que se tratava, o agente, de fragmentos de membrana auto-replicantes, desprovidos de ácidos nucleicos.⁽²⁾ Todavia, apesar da precisão com que foram determinadas tais propriedades, permaneciam insolúveis dois enigmas: a replicação de um agente desprovido de ácidos nucleicos e a coexistência de formas esporádica e genética de uma doença causada por um agente infeccioso, tal qual a dualidade verificada com relação ao scrapie

- Teoria Prionica - A descoberta de que a infectividade do agente do scrapie se deve a uma proteína desencadeou intensas pesquisas mediante aplicação de modernas técnicas da Biologia Molecular, cujos resultados levaram à formulação da Teoria Prionica por Stanley B. Prusiner.⁽³⁾ Em sucessivos estudos verifi-

cou-se a participação de semelhantes estruturas moleculares, as quais foram denominadas proteínas priônicas (PrP), com base na infectividade do agente causal das demais EET. O caráter revolucionário da Teoria reside nos seguintes fatos:

- a) a proteína priônica é normalmente sintetizada no interior das células como uma fração desprovida de patogenicidade (PrPc);
- b) esta proteína, portanto, é codificada no genoma do hospedeiro, exatamente no braço curto do cromossoma 20 dos mamíferos, onde a ocorrência de uma mutação poderá dar origem a síntese de uma isoforma patogênica da proteína designada príon (PrPsc) – PRO teinaceous INfectious particles, donde o nome PRÍON – que resultará na gênese das formas genéticas das EET;
- c) PrPc e PrPsc, sendo isoformas, portanto iguais na sua estrutura primária, diferem entre si na sua conformação espacial;
- d) PrPsc, quando em contato com PrPc, atua como gabarito na perversão da estrutura conformacional da PrPc que, assim, exerce o papel de substrato na “replicação” da fração patogênica mesmo na ausência de ácidos nucleicos próprios da PrPsc⁽¹⁹⁾, o que significa que o príon em si não é auto-replicante, apenas se aproveita da síntese de PrPc pelas células do hospedeiro para pervertê-la em seguida; comprovam este fato os estudos experimentais com ratos transgênicos desprovidos de PRNP (versão 0/0 ou “knock out”), portanto incapazes de sintetizar a própria PrPc, os quais, quando inoculados com PrPsc, não desenvolvem a doença⁽²⁰⁾

Confrontando-se a teoria do vírus não-convencional com a priônica, nota-se que o enigma da coexistência de formas esporádicas e genéticas, ambas envolvendo um agente infeccioso, permanece no sentido inverso na teoria priônica: a despeito da convincente justificativa para as formas genéticas mediante localiza-

ção do gene da PrP e identificação de mutações, o argumento para a ocorrência de casos esporádicos da DCJ é conjectural. Em hipótese, a teoria priônica estabelece que uma mutação somática, ou seja, conversão espontânea da PrPc para PrPsc, cuja probabilidade de ocorrência é da mesma ordem que a incidência de 1: 1.000.000 da DCJ esporádica, poderia dar origem a formas esporádicas.^(19,21)

Outro ponto nodal da teoria priônica é a ausência quase que virtual das informações a respeito do papel biológico da proteína priônica. Em dois trabalhos recentes, realizados em ratos geneticamente modificados para versão 0/0 em loci da PrP, verificou-se a importância desta proteína na função sináptica normal e no controle de sobrevivência das células de Purkinje.^(22,23) Em se tratando de uma glicoproteína intimamente ancorada à superfície celular, é possível que, a PrP dotada daquelas funções, na sua versão patogênica PrPsc desagregasse a membrana plasmática para provocar a formação de vacúolos e sincícios neuronais que são a base da alteração espongiforme das EET.

As propriedades físico-químicas do príon (PrPsc) já haviam sido, em grande parte, verificadas para o vírus não-convencional. Dentre estas, destacam-se a propriedade hidrofóbica e a resistência do príon à digestão pela proteinase K. Através da primeira, o príon precipita-se na formação de placas amilóides (do kuru, da GSS, da vDCJ), e da segunda, diferencia-se da isoforma normal. Seu peso molecular, quando purificado, é da ordem de 27 – 30 kD. Atualmente, a análise molecular permitiu a identificação de várias linhagens de príon espécies-específicas passíveis de adaptação inter-específica e dotadas de neurotropismo. Deve-se ressaltar que, das propriedades apresentadas, a digestão mediante proteinase K é o único método disponível, até o momento, capaz de diferenciar a PrPc da PrPsc.⁽²⁴⁾

Conhecem-se até hoje pouco mais de 15 mutações pontuais e insercionais no gene da PrP humano (PRNP). (Fig. 1)

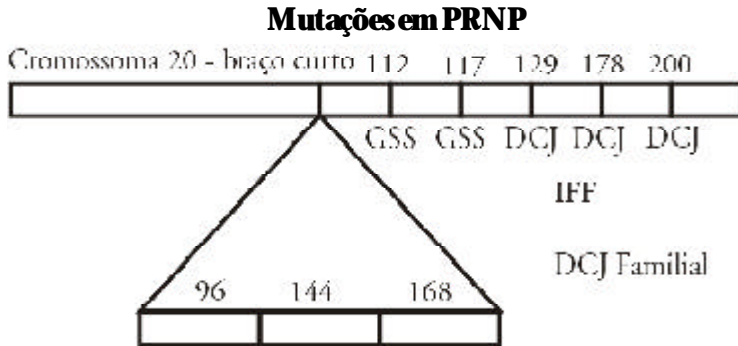
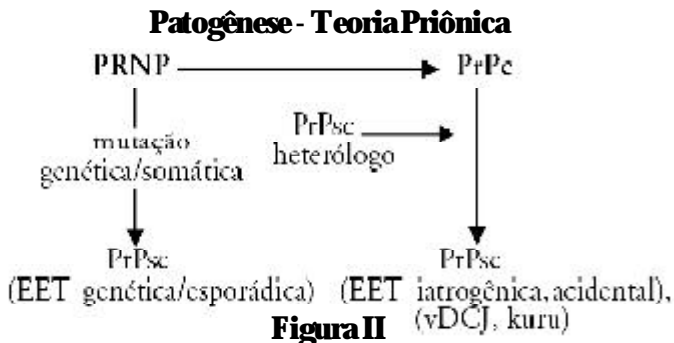


Figura I

Das mutações, a do códon 129 parece estar relacionada com a predisposição do hospedeiro ao príon. O polimorfismo silencioso neste códon ocorre na população geral, mas os indivíduos homocigotos naquele códon seriam mais susceptíveis à infecção, tal como se verificou nos casos de vDCJ⁽¹⁾ e naqueles com a forma iatrogênica da DCJ através do uso parenteral de extratos hormonais de hipófise cadavérica^(21,22). Outras mutações em conjunto com o polimorfismo do códon 129 atuam influenciando tanto a variabilidade fenotípica das EET genéticas, quanto acelerando o tempo de patogênese.⁽²¹⁾ Entretanto, permanece incógnita a ocorrência de casos esporádicos da DCJ que é da ordem de 90%, pela absoluta ausência de mutações nestes casos.

A patogénese segundo Teoria Prionica é esquematizada na Figura II.



Em síntese, a patogênese segundo a Teoria Priônica estabelece que a proteína priônica é codificada no próprio genoma, sendo passível de sofrer alteração conformacional mediante mutações genética ou somática, transformando-se na versão patogênica dotada de infectividade denominada prion; na sua versão infectante, intra ou interespecífica, o prion depende da síntese de PrPc pelo hospedeiro para sua multiplicação; sendo uma partícula protéica intimamente relacionada com a superfície celular, o prion desagregaria a membrana plasmática neuronal, promovendo a alteração espongiforme patognomônica das EET.

Sabe-se que nos animais, tanto na infecção natural (scrapie) quanto na experimental por inoculação ou acidental (EEB), o prion se acumula primariamente nas células foliculares dendríticas do baço, muito antes de invadir o SNC. A infectividade do tecido linfático, particularmente do baço, mantém-se elevada, embora um pouco menos que o SNC, durante toda doença, diferentemente dos pacientes com a DCJ nos quais a infectividade não foi detectada no tecido linfático. Esta constatação reflete as diferenças que há na distribuição segundo órgãos ou tecidos do PrPsc entre as formas animais e humanas das EET.⁽²⁵⁾ Em contrapartida, os ratos severamente imunodeprimidos não desenvolvem a doença por inoculação intraperitoneal, embora a doença seja neles transmissível pela inoculação intracerebral⁽²⁶⁾, fato que demonstra a provável importância do acúmulo primário do prion no baço dos animais numa infecção, por via oral, como seria no caso da EEB. Em pacientes com a DCJ, a julgar pelos estudos de distribuição tecidual do prion, o mecanismo patogênico parece depender de outro sítio de acúmulo que não sejam as células foliculares dendríticas do baço. Seja qual for o sítio primário de acúmulo e a subsequente propagação do prion, as manifestações clínicas e patológicas, em seres humanos e nos animais, restringem-se exclusivamente ao SNC, de tal modo que o neurotropismo se constitui no único aspecto patogênico comum a

diversas linhagens de príon e a várias espécies de hospedeiros.

A importância do conhecimento da distribuição tecidual de infectividade será objeto de discussão ulterior, no capítulo das Medidas de Precaução contra transmissões acidentais ou iatrogênicas da DCJ.

Outro aspecto inegável revelado pelos estudos em modelos animais é a existência de barreira interespecífica, como também de adaptação de uma cepa do agente infeccioso PrPsc ao hospedeiro verificada em transmissões seriadas que resultam no progressivo encurtamento do período de incubação. A magnitude da barreira dependeria do grau de congruência molecular entre a PrP da espécie doadora e a do novo hospedeiro.⁽¹⁹⁾ Entretanto, considerando-se a tese do surgimento de vDCJ a partir da EEB, seria impossível explicar através deste mecanismo a facilidade com que o príon da EEB se adaptou a seres humanos, uma vez que esta adaptação implicaria na ocorrência da extrema congruência entre PrP de espécies tão distantes. Abordando este aspecto em estudos de transmissão do PrPsc da EEB aos ratos, Lasmézas e colaboradores⁽²⁷⁾ constataram que os animais desenvolveram o quadro clínico-neuropatológico mesmo na ausência de detecção do PrPsc inoculado em cerca de 55% dos animais, detecção esta que somente foi possível após passagens seriadas; este resultado, para os autores, poderia sugerir a existência de um outro agente causal associado, do tipo de um ácido nucléico ainda não identificado, cuja adaptação ao hospedeiro seria ditada pelo PrPsc. A sugestão do espiroplasma como agente causal das EET, por Frank O. Bastian⁽²⁸⁾, é outra das dissonâncias à Teoria Priônica: trata-se de um microrganismo semelhante a microplasma - seres desprovidos de parede celular e dotados de um dos menores genomas conhecidos entre todos os seres vivos, presentes naturalmente na hemolinfa de quase todos os insetos - que ao infectar o hospedeiro induziria a síntese de proteína priônica no hospedeiro com a qual se cobriria, evitando desta forma o seu

reconhecimento e subsequente destruição pelo sistema imune e, assim, desencadear a encefalopatia espongiforme; ainda, de acordo com o mesmo autor, o espiroplasma, que existe em várias linhagens, é capaz de provocar fusão das proteínas do hospedeiro com suas proteínas de superfície de pesos moleculares idênticos; coincidentemente, sua principal proteína de superfície, a espiralina, apresenta peso molecular da ordem de 27 – 30 kD, similar ao do príon; as semelhanças da espiralina com o príon estendem-se também à sua conformação helicoidal; outra evidência circunstancial observada refere-se ao diâmetro de 50 nm do espiroplasma que é aproximadamente da mesma grandeza que o do agente que transmite as EET.

É interessante notar que o postulado da existência de ácidos nucleicos ainda não identificados na composição do agente causal das EET emerge com vigor nos dados obtidos nestes trabalhos com premissas opostas: o de Lasmézas e colaboradores na linha da Teoria Priónica que exclui a co-participação de ácidos nucleicos e o de Bastian com a premissa da participação de um agente convencional dotado de um genoma.

A parte grandes avanços obtidos no conhecimento das propriedades patogênicas do príon (ou do agente a ele associado) enquanto estrutura molecular especial, permanecem desconhecidos mecanismos pelos quais se produz a notável heterogeneidade fenotípica que se verifica em casos naturais da DCJ, ao contrário do que se verifica nos casos de transmissão experimental e acidental ou iatrogênica (vDCJ, DCJ por GH, kuru, EEB) nos quais o quadro clínico-neuropatológico demonstra uma extrema estereotipia relacionada, ao que parece, exclusivamente às propriedades inerentes ao príon envolvido.

Brown e colaboradores⁽²¹⁾, a partir do estudo sobre a expressão fenotípica das mutações do PRNP, concluíram que tais mutações predispondo seus portadores à encefalopatia espongiforme determinam manifestações clínicas na faixa etária mais precoce

que nos casos esporádicos como resultado do encurtamento da fase pré-clínica à custa da aceleração do tempo de patogênese; a expressão fenotípica entre os indivíduos afetados com a idêntica mutação obedece a alguns caracteres distintivos, mas a variabilidade individual presente sugere fortemente a participação de outros genes reguladores ou cooperativos na expressão final da doença.

Abordando a mesma questão da expressão fenotípica com relação a formas esporádicas da DCJ nas quais nenhuma mutação foi identificada até o momento, Parchi e colaboradores ⁽²⁹⁾ observaram a ocorrência de seis fenótipos variantes da DCJ esporádica os quais seriam determinados pela interação do polimorfismo do códon 129 do PRNP com as propriedades físico-químicas de duas cepas de PrPsc.

Os estudos citados nos conduzem ao pensamento tradicional para o qual a expressão clínica de uma infecção é ditada pela suscetibilidade do agente e ou do hospedeiro, reciprocamente, em que pese as inusitadas propriedades do príon.

Em resumo, o príon, seja ele agente causal exclusivo ou epifenômeno, é uma realidade presente na patogenia das EET, cuja identidade nosológica foi possível definir graças a expressiva contribuição dos estudos epidemiológicos e de correlação anátomo-clínica entre as formas humanas e animais, estudos que permitiram e continuam a traçar rumos para a elaboração e o desenvolvimento da Teoria Priônica.

1.2.4 Epidemiologia Comparativa das EET

A revisão da Epidemiologia será realizada comparando-se, em princípio, os protótipos DCJ e scrapie, a seguir os surtos epidêmicos correlatos (kuru, scrapie, iatrogenias, EEB) e por último discutindo-se o significado da epidemia de vDCJ.

- DCJ e scrapie - A DCJ é de ocorrência mundial na escassa incidência de 1: 1.000.000. Tratando-se de uma doença fatal em menos de um ano de evolução na maioria dos casos, sua prevalência é da mesma grandeza que a incidência. A forma esporádica constitui a maioria, enquanto que a genética, na qual a transmissão revela o padrão autossômico dominante, ocorre em cerca de 10% do total. Afeta ambos os sexos na mesma proporção, alcançando o pico de incidência entre 5ª e 6ª décadas, sendo extremamente rara nas faixas etárias abaixo dos 40 anos⁽³⁰⁾. Os raros focos geográficos^(31,32) ou étnicos⁽³³⁾ descritos previamente revelaram-se conseqüentes à concentração de casos genéticos da DCJ⁽³⁴⁾. Seu tempo de incubação é desconhecido. Cálculos a respeito são indiretos e baseados em deduções a partir dos estudos realizados em inoculação experimental em animais, ou acidental em seres humanos, via eletrodos corticais ou GH, onde o período de incubação varia de 12 meses a vários anos. Tanto a escassez dos casos de ocorrência conjugal^(31,35) quanto o aparente foco temporal verificado em um estudo epidemiológico de larga escala⁽³⁶⁾ não permitem conclusão definitiva sobre a transmissão horizontal ou modos alternativos e naturais de transmissão. Em um recente registro, a via transplacentária foi considerada como possível via de transmissão vertical.⁽³⁷⁾ Até o surgimento dos casos de vDCJ, não havia sido identificado nenhum fator de risco com relação a tipos ocupacionais, hábitos alimentares, procedimentos cirúrgicos ou médicos invasivos, exposição ao scrapie ou contato com ovinos e seus derivados.^(31,36) A DCJ parecia comportar-se como uma endemia, ao mesmo tempo infecciosa e genética, da mesma forma que o scrapie, seu equivalente animal a afetar o gado ovino da Europa, desde há mais de 250 anos, quando a partir de 1957 fatos de importância crucial vieram a ser constatados na história natural das EET: a descrição do kuru e o registro, décadas após, de número crescente de casos de transmissão iatrogênica pelo uso de GH de hipófise cadavérica⁽³⁸⁾, seguido

de epizootia da EEB ⁽³⁹⁾.

- kuru e EEB - Descrita por Gajdusek e Zigas⁽¹⁸⁾, em 1957, kuru é uma variante da DCJ que afetou os membros da Tribo Fore do planalto de Papua Nova Guiné. No seu auge a epidemia apresentava a espantosa prevalência de 1:100, acometendo adultos e crianças, com preponderância do sexo feminino adulto sobre o masculino na proporção de 3:1. Atribui-se ao consumo de um caso de DCJ esporádica, via canibalismo ritual praticado na Tribo, a origem e a propagação do kuru, onde cabia a mulheres o preparo do cadáver para o ritual. O desaparecimento virtual do kuru que se seguiu à cessação do canibalismo reflete uma prova inequívoca desta tese. Seu tempo médio de incubação é de 3 anos, variando de menos de 2 anos até 30 anos.⁽⁴⁰⁾ Marcada estereotipia do seu quadro clínico-neuropatológico, dominado pelas manifestações cerebelares, tal como se verá adiante, parece ilustrar consistentemente a tese da suscetibilidade recíproca entre uma cepa do agente e a uniformidade genética de uma comunidade fechada. Com relação à EEB, uma epizootia oriunda do scrapie que vem afetando o rebanho bovino da Grã-Bretanha e, depois, de outros países da Comunidade Européia, notam-se semelhanças em muitos aspectos com a epidemia de kuru. Assim como no kuru, a EEB representa um surto epidêmico de uma endemia – scrapie – que, na segunda metade da década de 80 alcançou o seu apogeu na incidência de 3: 1000 ⁽⁴¹⁾; a via de transmissão teria sido também oral mediante introdução na ração de carcaças de ovinos afetados por scrapie; tanto a reprodução fenotípica de scrapie na EEB, quanto a extrema homologia molecular observada entre os príons envolvidos sugerem, senão a mesma linhagem, cepas muito próximas do agente causal.⁽⁴²⁾

- Formas Iatrogênicas e Acidentais – Surtos de proporções epidêmicas também foram verificados em formas iatrogênicas da

DCJ e do scrapie, as quais assinalam melhor o caráter infeccioso das EET. O Quadro II enumera os fatores de transmissão iatrogênica da DCJ e seu grau de risco respectivo até hoje conhecidos.

DCJ - Transmissão Iatrogênica e Acidental

Fatores de risco	Grau de risco
Eletrodos corticais ⁽⁴³⁾	comprovado
Transplante de córnea ⁽⁴⁴⁾	comprovado
Transplante de dura-máter ⁽⁴⁵⁾	comprovado
GH ⁽³⁸⁾	comprovado
Transusão ⁽⁴⁶⁾	potencial
Neurocirurgia ⁽⁴⁷⁾	potencial

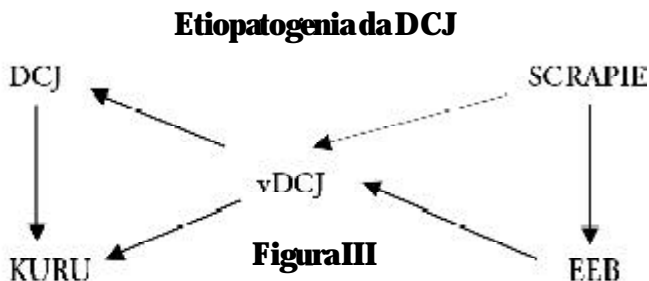
Entre estes fatores, destaca-se, pelo vulto da epidemia provocada, o emprego parenteral de hormônio de crescimento (GH) obtido de extrato cadavérico da hipófise humana. Cada lote de GH compõe-se de extratos provenientes de 10.000 hipófises. Confrontando-se a incidência de 1:1.000.000 para a DCJ com a taxa de mortalidade de 1:100 para população geral, a presença de uma hipófise com DCJ no universo de 10.000 é uma possibilidade real ⁽¹⁹⁾. Corroborando esta previsão sombria de contaminação, Huillard d'Aignaux e colaboradores ⁽³⁸⁾ verificaram a ocorrência de 55 casos de DCJ dentre 1361 receptores de GH, na França, proporção esta digna de uma epidemia iatrogênica, considerando-se a perspectiva de aumento crescente no número destes casos nos próximos anos. O período médio de incubação observado nesta epidemia foi da ordem de 15 anos. Há pouco mais de 50 anos, um fenômeno epidêmico de proporções similares já havia sido verificado em ovinos submetidos à vacina-

ção contra uma virose; todos os 1500 animais que receberam a vacina preparada em tecido linfático ovino foram contaminados por scrapie, cujo príon ou agente associado infectava provavelmente o tecido linfático utilizado.⁽¹⁰⁾

- vDCJ – Deve-se a observações epidemiológicas clínicas e descritivas a identificação dos casos de vDCJ. O fato que primeiro chamou a atenção de Will e colaboradores⁽¹⁾ foi o aumento inesperado no número de casos de DCJ na Grã-Bretanha, em indivíduos jovens, durante o período de 1990 a 1996, ao lado da nítida correlação temporal que este aumento mantinha com a ocorrência de epizootia da EEB. A apresentação clínica estereotipada destes casos, bem como algumas das manifestações clínicas e neuropatológicas consistentes diferenciavam a vDCJ do padrão clássico da DCJ esporádica, ao mesmo tempo que aproximavam do fenótipo presente no kuru, na EEB e no scrapie: em todas estas condições, anestésias nos membros inferiores ou posteriores e a ataxia cerebelar dominam o quadro clínico e a presença de placas amilóides no cerebelo similares às placas de kuru constitui a marca constante no quadro histopatológico, aspectos os quais serão discutidos no capítulo seguinte. O acréscimo progressivo de novos casos aos 10 iniciais de Will somava em torno de 80 casos no final de 2000⁽⁴⁸⁾, confirmando a previsão inicial de uma epidemia. Embora não haja ainda uma prova definitiva, os dados epidemiológicos disponíveis, em conjunto com a grande homologia molecular verificada entre os príons envolvidos, sugerem a passagem de um idêntico agente, do scrapie para EEB e desta para seres humanos, via consumo de carne ou derivados contaminados, como a razão mais provável da ocorrência de vDCJ. A recente identificação de foco geográfico e temporal, de 5 casos de vDCJ, num vilarejo de Leicestershire, na Inglaterra⁽⁴⁹⁾, poderá trazer novos subsídios para a elucidação da etiopatogenia. A confirmar-se a condição de uma

novazonose, esta emerge como o maior significado etiopatogênico da vDCJ: seria a nova variante o primeiro elo verificado entre os protótipos DCJ e scrapie. A posição intermediária que a vDCJ ocupa entre os protótipos, tanto pelas características clínicas quanto pelo padrão neuropatológico, bem como a identidade molecular entre os agentes causais parecem justificar solidamente seu significado postulado.

A Figura III representa esquematicamente a etiopatogenia hipotética da DCJ.



Em síntese, os protótipos, DCJ e scrapie, por princípio são de natureza endêmica. Os surtos epidêmicos de kuru, scrapie, EEB ou vDCJ ocorreram somente quando intervenções artificiais, ou iatrogênicas ou acidentais, promoveram ruptura no equilíbrio das relações ecologicamente estáveis. O percurso epidemiológico de ambos os protótipos caracteriza-se pela sucessão de eventos equivalentes de tal grau de identidade que o perfil de um é a imagem especular do outro. Neste panorama, o reconhecimento da vDCJ com a condição de zoonose em vias de consolidação, emerge como elo de ligação das duas vertentes no mais significativo dos fatos etiopatogênicos.

1.2.5 Quadro Clínico-Neuropatológico Comparativo das EET

- Scrapie e EEB – Scrapie significa algo como prurido. Ovinos e caprinos comprometidos com a doença apresentam uma

agitação dos membros e esfregam os flancos contra objetos fixos como se sentissem prurido ⁽⁵⁰⁾. A **ataxia cerebelar** instala-se de modo insidioso e piora progressivamente, incapacitando o animal de manter-se ereto. A evolução é invariavelmente fatal. Este quadro é reproduzido integralmente na EEB. Seu substrato neuropatológico, em ambas as condições, é composto de rarefação neuronal, gliose e alteração espongiiforme; depósitos de substância amilóide ou de SAF (scrapie-associated fibril) ocorrem ao longo do SNC, principalmente no cerebelo onde as lesões alcançam sua intensidade máxima ^(3,39). Não há registro de alterações histopatológicas em outros tecidos fora do sistema nervoso. A reprodução uniforme do quadro deve-se provavelmente à interação dos rebanhos geneticamente estáveis com a mesma cepa ou cepas de composições moleculares muito próximas do agente causal. Portanto, nas formas animais das EET, o quadro prototípico do scrapie não sofre as variações intra ou interespecíficas.

- DCJ e suas variantes – Apesar da estereotipia fenotípica observada nas formas animais das EET, o quadro clínico-neuropatológico da DCJ esporádica caracteriza-se pela variabilidade em torno do que se considera “típico”, exceto nas variantes genéticas. Entretanto, mesmo nestas formas e nos indivíduos da mesma família com a idêntica mutação do PRNP, observam-se variações por vezes até intensas em torno dos traços característicos da variante. Este fenômeno poderia ser resultante do grande polimorfismo genético entre seres humanos que, assim, reagiriam de forma diferenciada e individual ao agente, contrariamente ao que se observa nos rebanhos. O mesmo argumento é válido para portadores de idêntica mutação, dado que genes reguladores e cooperativos variáveis de indivíduo para indivíduo atuam na expressão fenotípica final. A variabilidade fenotípica nos seres humanos torna-se ainda mais compreensível se for considerada a dos

fatores ambientais, também variáveis, sobre a suscetibilidade recíproca, determinada na base molecular; entre o homem e o agente, ao contrário do que sucede com rebanhos criados e submetidos ao ambiente relativamente fixo. Reforça esta tese a epidemia de kuru, hoje virtualmente extinta, que acometeu a tribo Fore de Papua Nova Guiné variante tribal da EET humana com quadro estereotipado em que predomina a ataxia cerebelar incidindo numa comunidade fechada de habitat fixo. Neste contexto, nota-se que a DCJ esporádica exerce seu poder de protótipo por abranger no polimorfismo do seu quadro todas as demais formas variantes, incluindo-se as genéticas.

- Quadro Clínico – O modo gradual e progressivo caracteriza o início da DCJ, na maioria dos casos. No entanto, deve-se chamar atenção para a ocorrência de início súbito em 20% dos casos⁽⁵¹⁾, o que pode simular outros processos patológicos. A progressão subaguda e fatal não ultrapassa seis meses de duração na maioria dos pacientes: cerca de 90% falece dentro de dois anos de evolução e 50% sobrevive menos do que 9 meses, sendo excepcional uma duração acima de 6 anos^(52,53). Reconhecem-se três fases na evolução clínica: a prodrômica, a de estado e a terminal⁽⁵³⁾. Na fase prodrômica, sucedem-se sintomas vagos que simulam uma afecção funcional tais como astenia, depressão, distúrbios do sono, emagrecimento, desatenção, episódios sincopais, os quais, ocasionalmente, se associam, em 1/3 dos casos, com alterações visuais, da marcha e da fala, incoordenação motora e nistagmo, indicativos de um distúrbio orgânico. A duração média desta fase é de 3,5 meses⁽³⁰⁾, tendo sido constatada duração excepcionalmente longa de até 8 anos⁽⁵²⁾. Na fase de estado, como tradução de uma doença cerebral orgânica e difusa, aberrações mentais tomam-se mais evidentes, adquirindo o caráter de demência progressiva, ao lado de disfunções comportamentais, cognitivas, piramidais, extrapiramidais,

cerebelares, sinais de comprometimento do motoneurônio periférico e distúrbios sensitivo-sensoriais, em graus e formas variados de associação. A duração média da fase de estado é de 4 a 5 meses⁽³⁰⁾. Na fase terminal, advêm graves alterações do estado de consciência até coma, acompanhadas de mioclonias, posturas decortical ou descerebrada, convulsões, disautonomias, que em conjunto definem uma existência meramente vegetativa. A morte ocorre, quase sempre, como consequência de infecções intercorrentes, quando não pela própria doença. A duração desta fase depende exclusivamente dos cuidados de enfermagem⁽⁵⁴⁾.

No quadro clínico dessas fases, alguns sintomas destacam-se por sua relevância quanto à frequência relativa, como também alguns mitos devem ser desfeitos.

No início da fase de estado, demência e distúrbios comportamentais dominam o quadro^(52,53,54), enquanto que, entre as manifestações neurológicas, a síndrome cerebelar e as alterações visuais predominam sobre os sinais piramidais e extrapiramidais pouco frequentes neste estágio; na progressão da fase de estado para a terminal, observa-se a inversão da predominância entre aqueles sinais neurológicos, ao mesmo tempo em que a demência é notada em quase todos os pacientes juntamente com os movimentos involuntários, entre os quais, as mioclonias representam a modalidade mais característica e proeminente⁽⁵²⁾. Sabe-se, desde relato por Jones & Nevin⁽⁵⁶⁾, da ocorrência de anormalidade eletrencefalográfica na DCJ caracterizada pela reconência periódica de complexos trifásicos de alta voltagem que, embora não seja alteração exclusiva da DCJ, foi incorporada juntamente com demência e mioclonia a uma tríade e à qual se atribuiu o valor patognomônico^(57,58). Entretanto, a constatação da tríade restringe-se às fases tardias da doença⁽⁵⁹⁾, onde ela comparece apenas na taxa de 50% quando analisada em casuística maior composta de séries retrospectivas e prospectivas, enquanto o complexo periódico isoladamente é verificado em 80% dos casos⁽⁵¹⁾.

Outras combinações verificadas são tão frequentes quanto a tríade, nesta fase, que se questiona o valor diagnóstico atribuído⁽⁵²⁾. Outro aspecto que merece comentário refere-se ao comprometimento do neurônio motor periférico na DCJ. Dada a exuberância das manifestações encefálicas, pouca atenção tem sido dirigida aos sinais motores periféricos, tanto nos estudos clínicos quanto nos anatômicos. Em parte considerável dos casos, a necropsia não incluiu o estudo da medula. Em uma revisão recente, Worrall & col.⁽⁶⁰⁾, identificando 50 casos comprovados de doença priônica com amiotrofia, concluíram que, apesar de em algumas instâncias a amiotrofia se constituir no aspecto proeminente da DCJ, continuam a ser subestimados a importância da documentação das funções do neurônio motor inferior e o papel crucial do exame post mortem da medula espinhal. Em nosso meio, a mesma constatação já havia sido feita anteriormente, chamando a atenção para a importância da eletromiografia, nos pacientes com sintomas encefálicos, como meio de revelação precoce do caráter difuso de comprometimento do SNC na DCJ⁽⁶¹⁾. O encontro destes sinais, particularmente nos casos de longa evolução, poderá significar um caráter distintivo fundamental com relação à doença de Alzheimer, principal diagnóstico diferencial da DCJ.

Outros sintomas, alguns dos quais são proeminentes em formas genéticas, tais como disautonomias da IFF, disfunções sensitivas da GSS, da vDCJ e da tribal kuru, são constatados, em maior ou menor grau, em 7 a 11% dos casos de DCJ.

Com relação às formas genéticas, de modo geral, a apresentação do quadro, que é gradual, ocorre em faixa etária mais precoce e a evolução costuma ser mais longa que a média para a DCJ; tanto a demência, quanto as mioclonias são menos pronunciadas e alterações ao EEG, geralmente inespecíficas, traços característicos de acordo com a mutação do PRNP despontam no quadro, tais como disautonomias na IFF, síndrome espino-cerebelar na GSS, embora seja constatado amplo espectro de variabilidade

entre pacientes com a idêntica mutação ou pertencentes a mesma família, pelas razões anteriormente discutidas⁽²¹⁾.

- **Neuropatologia** – O quadro neuropatológico em traços básicos demonstra uma identidade entre todas as EET humanas ou animais. Comporta desde alterações inespecíficas como a rarefação neuronal e a astrogliose, até as patognomônicas como a alteração espongiforme e placas de kuru, as quais se combinam em graus variáveis de intensidade e distribuição topográfica de acordo com o tipo de EET^(5,50,62,63). A alteração espongiforme ocorre como pequenos vacúolos intra-neurais, sendo exclusiva das EET, ao contrário do inespecífico “status spongiosus” caracterizado como cavitação irregular, extra-celular em meio a densa rede de gliose. As placas de kuru e suas variantes morfológicas são resultantes da precipitação e depósito de PrP^{Sc}; possuem um centro eosinofílico denso circundado por depósitos menores em meio a alteração espongiforme; rara e esparsamente distribuídas na DCJ, as placas demonstram uma predileção topográfica de distribuição no cerebelo, sobretudo no kuru, donde a denominação, no scrapie, na GSS, na vDCJ e na EEB, formas nas quais coincidentemente há nítida preponderância das manifestações cerebelares^(2,19). Deve-se salientar que as alterações histopatológicas não se distribuem uniformemente no SNC, fato que limita o alcance do diagnóstico mediante biópsia cerebral no fragmento tecidual não representativo.

- **vDCJ** – Dada a importância do seu reconhecimento na Europa e dos reflexos de sua eventual propagação para outros continentes, as principais características desta variante serão destacadas a seguir. Trata-se de uma zoonose de origem interespecífica (de EEB para o homem), similar quanto à ocorrência na escala epidêmica com kuru, outro evento epidêmico da EET humana, porém de origem intra-específica (de DCJ para o homem). Aco-

mete os indivíduos na faixa etária jovem, com longo tempo de incubação, estimado em 5 a 10 anos, e duração maior; semelhantes aos do kuru e incomuns para a DCJ clássica. O quadro clínico ocupa uma posição intermediária entre a DCJ clássica e kuru: por parestesias nos membros inferiores, frequentemente presentes no início, e pela intensa ataxia cerebelar que se desenvolve na evolução, aproxima-se do kuru, scrapie e da EEB; pela demência e pelas mioclonias, assemelha-se à DCJ clássica. Do ponto de vista neuropatológico, apresenta as alterações características e comuns da DCJ (perda neuronal, gliose, espongiose) além da intensa distribuição no cerebelo de placas semelhantes às de kuru⁽¹⁾. O Quadro III esquematiza, comparativamente, os aspectos clínico-patológicos e epidemiológicos entre as EET.

EET - Sinopse - Quadro III

	DCJ	GSS	vDCJ	kuru	EEB	Scrapie
- EPIDEMIOLOGIA (transmissão)	esp./genética	familiar	oral	oral	oral	esp./genética
- CLÍNICA						
demência	+++	++	+++	+	?	?
mioclonia	++	+	++	-	-	-
ataxia	+	+++	+++	+++	+++	+++
parestesias	+	++	++	++	++	++
amiotrofia	++	++	+	-	+	+
- DURAÇÃO (anos)- NEUROPATOLOGIA	1	2 - 10	0,6 - 1,9	0,3 - 2	1	1
espongiose	+++	++	+	+	++	++
placas de kuru	+	++	++	+++	++	++
- INCUBAÇÃO (anos)	?	-	5 - 10	3	>1,5	>1,5
- EEG (paroxismos)	+	+	+	+	-	-

Dada a importância da análise cuidadosa do quadro clínico para o diagnóstico da DCJ, como se verificou desde a definição nosológica da DCJ por Creutzfeldt e Jakob até o reconhecimento da vDCJ, alguns comentários finais serão feitos com relação ao quadro sinóptico das EET.

Considerando-se as formas humanas, nota-se que, naquelas onde se verifica a predominância das manifestações cerebelares, há uma curiosa associação de parestesias (GSS, vDCJ, kuru), aproximando-as das formas animais, a evolução é mais lenta quando comparada com a média dos casos de DCJ, e a via comum de transmissão é a oral, com a exceção da GSS. Por outro lado, percebe-se claramente a posição intermediária ocupada pela vDCJ, entre os protótipos, pela presença igualmente marcante da demência e das mioclonias, sintomas que caracterizam a DCJ clássica. A predileção topográfica e quantitativa de distribuição das placas de kuru ou de suas variantes morfológicas no cerebelo constitui o substrato neuropatológico destas formas, assim como se verifica nas formas animais. No Quadro III, a IFF não foi destacada em coluna própria por se tratar de um consenso incluí-la entre as variantes genéticas da DCJ. O recente registro na literatura da Insônia Fatal Esporádica⁽⁶⁴⁾ vem reforçar a validade deste consenso. O destaque que foi dado a GSS, outra forma genética da DCJ, teve por finalidade realçar suas semelhanças clínico-neuropatológicas, já assinaladas, com a vDCJ, kuru, EEB e scrapie. Outro aspecto que se torna claro no Quadro III diz respeito à pouca expressividade dos paroxismos do EEG no conjunto das EET em geral, e na DCJ em particular; fato que desmistifica o valor diagnóstico que se costuma atribuir à tríade “demência-mioclonia-EEG típico” pelas razões discutidas no decorrer do presente capítulo.

Todavia, a utilidade do Quadro III restringe-se à compreensão da unidade nosológica entre as EET, isto é, da etiopatogenia. Para fins diagnósticos, ele é incompleto e, de certo modo, até prejudicial, na medida em que, realçando sinais e sintomas mais evidentes como um todo, não retrata nem a variabilidade fenotípica existente dentro de cada variante, nem a evolução dinâmica que ocorre no quadro clínico ao longo da fase prodrômica até a terminal, passando pela fase de estado. Além disso, alguns sinais e sinto-

mas, tais como disautonomias e sinais de comprometimento do neurônio motor periférico, cuja constatação poderia revelar o caráter difuso e precoce do comprometimento orgânico do Sistema Nervoso, foram e continuam sendo subestimados na sua expressão e importância.

Ressalva de mesma natureza deve ser feita com relação ao quadro neuropatológico: as alterações histopatológicas típicas variam na intensidade e na predominância topográfica de distribuição ao longo da evolução, o que limita o valor diagnóstico mediante biópsia cerebral em fragmento tecidual não representativo, à parte considerações de ordem ética quanto a sua indicação.

1.2.6. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da DCJ

O diagnóstico da DCJ, sendo esta uma condição fatal para a qual não há nenhuma medida terapêutica, tem por finalidade primordial preservar a Saúde Pública dos riscos de contaminação iatrogênica ou acidental, eventualmente de proporções epidêmicas como na vDCJ e na DCJ por GH, diminuindo tais riscos através da adoção de medidas de precaução e de prevenção. O alcance destas medidas será tanto maior quanto mais precoce for o diagnóstico.

Todavia, não há até o momento nenhum teste laboratorial pre-mortem específica e de revelação prática. A detecção de mutação no PRNP, obviamente, só tem valor para as formas genéticas. Com relação à DCJ esporádica, métodos tradicionais ou convencionais, tais como os de neuro-imagem, exame do líquido cefalorraqueano, demonstram, quando muito, dados inespecíficos, estando normais na maioria dos casos^(65,66) e, portanto, se prestam apenas como meios de exclusão de outros processos. Os complexos periódicos ao EEG, quando presentes, são de aparecimento tardio e seu valor diagnóstico só é considerado em conjunto com outros sintomas clínicos (demência e

miodonias). A biópsia cerebral constitui-se, praticamente, no único meio diagnóstico através da revelação do quadro histopatológico típico. Entretanto, devido às limitações impostas pelos riscos de contaminação, pelas razões éticas ou intrínsecas ao quadro neuropatológico, já discutidas no capítulo anterior, a biópsia cerebral deverá ser realizada somente quando alternativas diagnósticas tratáveis estiverem sob séria consideração ⁽⁶⁷⁾. Neste contexto, o emprego de técnicas da imuno-histoquímica para revelação do PrPsc, sendo estas somente realizadas em fragmentos teciduais, tem aplicação limitada em vida. Deve-se lembrar que, devido à ausência virtual da resposta imune ao agente, não há aplicabilidade de outras técnicas de imunoensaio relacionadas com fatores humorais.

Recentemente, foram registrados na literatura dois novos métodos de possível aplicação prática no diagnóstico da DCJ: teste da proteína cerebral 14-3-3 no LCR ⁽⁶⁸⁾ e imunocitoquímica para PrPsc na biópsia de tonsila ⁽⁶⁹⁾. Entretanto, o valor diagnóstico destes testes deve ser avaliado com cautela. No caso da proteína 14-3-3, verificou-se a produção de falsos positivos em afecções cérebro-vasculares e encefalites virais, e também de falsos negativos em casos confirmados de DCJ ⁽⁶⁸⁾. Com relação à biópsia da tonsila, além das limitações impostas na sua indicação em pacientes suspeitos pelos riscos inerentes, um estudo retrospectivo, revelando-se negativo para acúmulo de PrPsc realizado em 3000 espécimes de tonsilas e apêndices dentro dos limites de sensibilidade do método utilizado, não permitiu confirmar o valor diagnóstico atribuído ⁽⁷⁰⁾. Este resultado seria reflexo do fato patogênico segundo o qual, embora a infectividade do tecido linfóide permaneça elevada durante toda a doença no scrapie, na DCJ ela é praticamente inexistente ⁽²⁵⁾.

Por outro lado, o polimorfismo do quadro clínico da DCJ, que admite a ocorrência inclusive de 20% de casos de início agudo, implica no diagnóstico diferencial com amplo espectro de

outros processos neurodegenerativos, infecciosos, neoplásicos, vasculares, metabólicos, onde a doença de Alzheimer figura como o principal diagnóstico diferencial. Por esta razão e pela falta de testes laboratoriais específicos, a dificuldade no diagnóstico clínico da DCJ é superada em parte mediante aplicação de critérios diagnósticos, sobretudo na fase de estado, uma vez que na fase terminal o diagnóstico não oferece maiores obstáculos.

Dentre estes critérios, é reproduzido aqui o Quadro de Critérios elaborado por Brown & col.⁽⁵¹⁾ (Quadro IV)

Quadro IV - Critérios para o Diagnóstico Clínico da DCJ em Pacientes com Status Metabólico e LCR Normais*

Anormalidades Neurológicas Múltiplas que Incluem						
Grau de Certeza Diagnóstica	Deterioração Mental	Mioclônias	Complexos EEG Periódicos 1 - 2 ciclos/seg	Qualquer Distúrbio de Movimento ou Atividade EEG Periódica	Duração da Doença (meses)	
Definido	X e	X e	X		< 12	
Provável	X e	X ou	X		< 18	
Possível	X e			X	< 24	

*Se a evolução clínica incluir aparecimento precoce de sintomas cerebelares ou visuais ou eventual aparecimento de rigidez muscular; ou se ocorreu óbito de familiar com DCJ histologicamente comprovada, o grau de certeza poderá ser elevado para a categoria imediatamente superior.

EEG = eletroencefalograma; X = condição presente.

Na experiência dos autores, nenhuma doença que não a DCJ satisfizes os critérios para a DCJ “definida”, enquanto que para a categoria “provável”, a doença de Alzheimer aparece como a principal alternativa diagnóstica.

Em uma casuística do nosso meio⁽⁶¹⁾, verificou-se que a conduta diagnóstica, baseada na realização de testes laboratoriais com fins de exclusão diagnóstica e determinada à constatação de menor indicio de comprometimento orgânico do Sistema Nervoso, tem contribuído para abreviar o “tempo” diagnóstico. Nesta mesma casuística, entre as manifestações “precozes” indicativas do caráter difuso de acometimento do Sistema Nervoso, além dos sintomas de deterioração mental, já havia sido assinalada a importância da lesão do motoneurônio inferior na DCJ, caráter distintivo de relevância com relação à doença de Alzheimer.

A confirmação diagnóstica é obtida através do exame neuropatológico ou por meio de transmissão experimental da doença⁽⁶⁷⁾. Confrontando-se o diagnóstico clínico com os critérios de confirmação, obtém-se o valor preditivo positivo do critério clínico de até 98%, na categoria de “provável”⁽⁷¹⁾.

Em conclusão, não há nenhum teste laboratorial disponível de fácil aplicação prática, com valor patognomônico; portanto, o diagnóstico clínico da DCJ é realizado mediante correta aplicação dos critérios clínicos de diagnóstico; há necessidade absoluta do diagnóstico da DCJ para preservar a Saúde Pública, de um lado, propiciando seleção rigorosa dos doadores de órgãos ou tecidos e, de outro, diminuindo os riscos de propagação iatrogênica ou acidental, por meio da adoção de medidas preventivas e de precaução.

1.2.7. Medidas Preventivas e de Precaução

As medidas preventivas e de precaução especiais foram elaboradas e adotadas em consequência do reconhecimento da “virulência” do agente das EET e de sua extrema resistência a métodos convencionais de inativação, inerente a suas propriedades físico-químicas inabituais a quaisquer microorganismos conhecidos. A não observância de tais medidas, as quais já eram conhecidas antes

da “era prion”, resultou em algumas catástrofes de transmissão iatrogênica ou acidental, como no recente caso da cadeia scrapie-EEB-vDCJ. Os fatores de risco até hoje conhecidos foram listados no Quadro II desta revisão, ao qual deve-se acrescentar o “consumo de EEB” como o mais recente fator de risco identificado.

Com relação à transmissibilidade via transplantes, transfusões ou pelo contato com ou manuseio de produtos de secreção ou excreção do paciente, os estudos da patogenia e de transmissão experimental em animais ^(25,26,72,73,74) têm contribuído na definição do grau de infectividade por órgão, tecido ou produtos de secreção e excreção (Quadro IV).

Quadro IV - Transmissibilidade

POSITIVA	NEGATIVA
ALTA INFECTIVIDADE SNC E ENVOLTÓRIOS LCR TECIDO OCULAR	SALIVA SECREÇÕES EXTERNAS FEZES
BAIXA INFECTIVIDADE FÍGADO, PULMÃO, LINFONODO, RIM, SANGUE, URINA	

A classificação refere-se a órgãos, tecidos e produtos humanos. Não há registro na literatura de casos de transmissão iatrogênica, acidental ou natural da DCJ, envolvendo sangue, hemoderivados ou linfonodos, embora a infectividade destes tenha sido verificada nos estudos de inoculação experimental em animais de laboratório, inclusive com a urina ^(46,74). Em pacientes com DCJ, é desconhecido o sítio primário de acúmulo da PrP^{sc}, sendo que, à autopsia, a infectividade recuperada do tecido linfático incluindo baço foi praticamente nula ⁽²⁵⁾, ao contrário do que se verifica no

scrapie ou na EEB, nas quais o príon se replica primariamente nestes tecidos onde a infectividade se mantém elevada durante toda a infecção⁽²⁶⁾. Este fato tem notória repercussão sobre o risco que representa o consumo de derivados bovinos na origem da vDCJ.

Com base nestes dados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) editou as Medidas de Precaução na Resolução RDC nº 213 de 30/07/2002 e nos respectivos anexos.

O Quadro V lista os principais tópicos da Resolução.

Quadro V - Medidas de Precaução

- Seleção de doadores de órgãos e/ou tecidos
- Identificação dos espécimes para exames laboratoriais
- Manuseio adequado do material e do instrumental contaminados
- Uso de materiais e instrumentos descartáveis
- Incineração do material e do espécime, após seu uso
- Proibição do uso de sangue, hemoderivados e de materiais de origem animal para fins médicos, importados da região de risco (EEB, scrapie)
- Adoção obrigatória de métodos de descontaminação eficazes do instrumental cirúrgico reutilizável em hospitais

O Quadro VI apresenta os métodos de inativação do agente das EET de acordo com o grau de desinfecção obtido, elaborados pela Associação Americana de Neurologia⁽⁷³⁾, visando especialmente a descontaminação de instrumentos reutilizáveis.

Quadro VI

MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO	
EFICAZES	Autoclave a 132°C, durante 1 hora; imersão em Hidróxido de Sódio a 1N, por 1 hora, a temperatura ambiente.
PARCIALMENTE EFICAZES	Autoclave a 121-132°C, por 15 a 30 min.; imersão em Hidróxido de Sódio a 1N, por 15 min. ou em concentrações menores que 0,5 N por 1 hora
INEFICAZES	Fervura, radiação ultravioleta, etanol, óxido de etileno, formol, detergentes, Lysol, álcool iodado, acetona, KMnO ₄

Precauções específicas nas salas cirúrgicas, de autópsia ou em laboratórios de neuropatologia são tratadas em detalhe nos anexos da Resolução. A correta e rigorosa aplicação destas medidas tem prevenido o aparecimento de casos de transmissão acidental em um laboratório, durante décadas, dedicado ao estudo das EET ^(75,76).

Entretanto, é preciso frisar que tanto a aplicabilidade quanto a eficácia dessas medidas só poderão ser alcançadas mediante um único instrumento: o reconhecimento da DCJ e dos casos suspeitos desta doença através da cuidadosa aplicação dos critérios clínicos para o diagnóstico.

1.2.8. Conclusões

Algumas das conclusões relevantes já foram emitidas na forma de resumo ou síntese ao final de capítulos respectivos. Dentre estas, tomadas em conjunto, vale destacar que, a despeito do

grande avanço obtido através das sofisticadas técnicas da Biologia Molecular na consolidação da Teoria Priônica, a etiopatogenia das EET ainda, em grande parte, é dependente dos dados obtidos pela Epidemiologia, para sua formulação e esclarecimento. Além deste fato, os estudos epidemiológicos acerca desta matéria nos permitiram compreender como intervenções artificiais, por vezes até sutis e latentes, possam resultar em catástrofes pela ruptura das relações ecologicamente estáveis. Trata-se de um alerta para nossa sociedade e pecuária sujeitas também a eventos inesperados como a epidemia de vDCJ e de EEB. Outro aspecto de importância a ser destacado diz respeito ao valor diagnóstico e à necessidade da aplicação dos critérios clínicos como instrumento primordial e único na identificação pre-mortem da DCJ.

Em nosso meio, há clara necessidade de estabelecer o perfil epidemiológico da DCJ, através da criação de Centros de Referência, viabilizando a divulgação e atualização do conhecimento sobre a matéria e buscando grau de excelência na notificação compulsória da doença mediante elaboração e execução de projetos de pesquisa pertinentes.

Referências

- 1 - Will RG, Ironside W, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 1996; 347: 92 -925.**
- 2 - Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science. 1977; 197: 943-960.**
- 3 - Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982; 216: 136-144.**
- 4 - Gibbs Jr. CJ, Gajdusek DC. Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. Science. 1973; 182: 67-68.**
- 5 - Gibbs Jr. CJ, Gajdusek DC. Transmission and characterization of the agents of spongiform encephalopathies kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 1971; 49: 383-410.**
- 6 - Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs Jr. CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolation from the Gerstmann-Sträussler syndrome. Brain. 1981; 104: 559-588.**
- 7 - Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, et al. First experimental transmission of fatal familial insomnia. Nature. 1995; 376: 434-435.**
- 8 - Baker HF, Ridley RM, Wells GAH. Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. Vet. Rec. 1993; 132: 406.**
- 9 - Sigurdsson B. Rida, a chronic encephalitis of sheep. With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. Br Vet J 54;110:341-354.**
- 10 - Gordon WS. Advances in veterinary research. Vet Res. 1946;58:516-520.**
- 11 - Dickinson AG, Young GB, Stamp JT, Renwick CC. An analysis of natural scrapie in Suffolk sheep. Heredity 1965;20:485-503.**

- 12 - Parry HB. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity* 1962;17:75-105.
- 13 - Hadow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959;2:289-290.
- 14 - Klattzo I, Gaydusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest* 1959;8:799-847.
- 15 - Nevin S, McMenemy WH, Behman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy – a sub-acute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960;83:519-564.
- 16 - Gaydusek DC, Gibbs Jr.CJ, Alpers M. The transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209:794-796.
- 17 - Gibbs Jr.CJ, Gaydusek DC, Asher DM et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-389.
- 18 - Gaydusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-978.
- 19 - Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993;50:1129-1153.
- 20 - Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993;73:1339-1347.
- 21 - Brown P. The phenotypic expressions of different mutations in transmissible human spongiform encephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148;5:317-327.
- 22 - Collinge J, Whittington MA, Sidle KCL, et al. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370:295-297.
- 23 - Sakaguchi S, Katamine S, Nishida N, et al. Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 1996;380:528-531.
- 24 - Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991;252:1515-1522.
- 25 - Kitamoto T, Mohri S, Tateishi J. Organ distribution of

proteinase-resistant prion protein in humans and mice with Creutzfeldt-Jakob disease. J Gen Virol 1989;70:3371-3379.

26 - Kitamoto T, Muramoto T, Mohri S, Doh-ura K, Tateishi J. Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease. J Virol 1991;65,11: 6292-6295.

27- Lasmézas CI, Deslys JP, Robain O, et al. Transmission of BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. Science 1997;275:402-405.

28 - Bastian FO. Spiroplasma may cause Creutzfeldt-Jakob disease. Infectious Disease News 1996;9,6:15-16.

29 - Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999;46:224-233.

30 - Masters CL, Harris JO, Gaydusek DC, Gibbs Jr. CJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979;5:177- 188.

31 - Matthews WB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1975;38:210-213.

32 - Mayer V, Orolin D, Mitrová E. Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease and presenile dementia. Lancet 1977;2(8031):256.

33 - Kahana E, Braham J, Sofer D. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among libyan jews in Israel. Science 1974;183:90-91.

34 - Neugut RH, Neugut AI, Kahana E, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: familial clustering among libyan-born israelis. Neurology (Minneapolis) 1979;29:225-231.

35 - Jellinger K, Seitelberger F, Heiss WD, Holczabek W. Konjugale form der subakuten spongiosen enzephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-erkrankung). Wien Lin Wschr 1972;84:245-249.

36 - Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gaydusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion

of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987;37:895-904.

37 - Tanai Y, Kojima H, Kitajima R, et al. Demonstration of the transmissible agent in tissue from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1992;327:649.

38 - Huillard d'Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, et al. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999;53:1197-1201.

39 - Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987;121:419-420.

40 - Prusiner SB, Gajdusek DC, Alpers MP. Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann Neurol* 1982;12:1-9.

41 - Colle JG, Bradley R. BSE: A decade on - Part 1. *Lancet* 1997;349:636-641. 42 - Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389:448-450.

43 - Gibbs Jr. CJ, Asher DM, Kobrine A, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994;57:757-758.

44 - Duffy P, Wolf J, Collins G, et al. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974;290:692-693.

45 - Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with calaveric duratransplantation in Japan. *Neurology* 1999;53:218-220.

46 - Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985;2:1074.

47 - Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-479.

48 - Balter M. Tracking the human fallout from "mad cow disease". *Science* 2000;289:1452-1454.

- 49 - Butcher J. Small UK village becomes focus of vCJD investigation. *Lancet* 2000;356 (9226):315.
- 50 - Lampert PW, Gajdusek DC, Gibbs Jr.CJ. Subacute spongiform virus encephalopathies. Scrapie, kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: A review. *Am J Pathol* 1972;68:626-652.
- 51 - Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;20:597-602.
- 52 - Brown P, Cathala F, Sadovsky D, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease in France. II. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann Neurol* 1979;6: 430-437.
- 53 - Kirschbaum WR. Jakob-Creutzfeldt disease. New York, Elsevier 1968.
- 54 - Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease. *Postgrad Med* 1978;54:591-594.
- 55 - May WW. Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1968;44:1-32.
- 56 - Jones DP, Nevin S. Rapidly progressive cerebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, focal disturbances, and myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1954; 17:148-159.
- 57 - Burger LJ, Rowan J, Goldensohn ES. Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1972;26:428-433.
- 58 - Goldhammer Y, Bubbis JJ, Sarova-Pinhas I, Braham J. Subacute spongiform encephalopathy and its relation to Jakob-Creutzfeldt disease: report on six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1972;35:1-10.
- 59 - Brechet R, Sicard C, Moret-Chalmin C, et al. Étude électro-encéphalographique de vingt-cinq cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Électroencéphalogr Neurophysiol Clin* 1980;10:55-63.
- 60 - Worrall BB, Rowland LP, Chin SS-M, et al. Amyotrophy in

prion diseases. *Arch Neurol* 2000;57:33- 38.

61 - Yasuda N. Doença de Creutzfeldt-Jakob: estudo clínico de sete casos. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1981.

62 - Chou SM, Payne WN, Gibbs Jr.CJ, Gaydusek DC. Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1980;103:885-904.

63 - Masters CL, Richardson Jr.EP. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978;101:333-344.

64 - Mastriani JA, Nixon R, Layser R, et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med* 1999;340:1630-1638.

65 - Roos R, Gaydusek DC, Gibbs Jr.CJ. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973;96:1-20.

66 - Urbach H, Klisch J, Wolf HK, et al. MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology* 1998;40:65-70.

67 - Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases). *Brain Pathol* 1995;5:459-466.

68 - Hsich G, Kenney K, Gibbs Jr.CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.

69 - Hill AF, Zeidler M, Ironside JW, collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997; 349 (9045):99-100.

70 - Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet*. 2000;355 (9216):1693.

- 71 - Brandel JP, Delasnerie-Laupêtre N, Laplanche J-L, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology 2000;54:1095-1099.**
- 72 - Brown P, Wolff A, Gajdusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 1990;40:887- 890.**
- 73 - Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1986;19 (1):75-77.**
- 74 - Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, et al. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. Lancet 1985;2:896-897.**
- 75 - Brown P, Gibbs Jr.CL, Amyx HL, et al. Chemical disinfection of Creutzfeldt-Jakob disease virus. N Engl J Med 1982;306:1279-1282.**
- 76 - Traub R, Gajdusek DC, Gibbs Jr.CJ. Transmissible virus dementia: the relation of transmissible spongiform encephalopathy to Creutzfeldt-Jakob disease. In: Smith WL&Kinsbourne M Eds. Agind and dementia. New York. Spectrum Publications. 1977:91-146.**