

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ATUAIS

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND CURRENT SCIENTIFIC EVIDENCE

Carine Vieira de Souza¹, Giulia Francisca Sarantakos Cordeiro¹, Bianca Alves Brugnaró¹, Daniele Rojahn¹, Sophia Cyane Souza Carvalho¹, Danilo Caillaux de Almeida²

1. Acadêmico(a) do curso de graduação em Medicina da Afya Unigranrio;
2. Professor do curso de graduação em Medicina da Afya Unigranrio.
E-mail: danilo.almeida@afya.com.br

Eixo Temático: 01

RESUMO

Introdução: As demências rapidamente progressivas constituem um grupo heterogêneo de condições graves, tendo a Doença de Creutzfeldt-Jakob como protótipo, caracterizada pelo acúmulo da proteína priônica patogênica no sistema nervoso central. **Objetivo:** Analisar as evidências científicas sobre aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, ferramentas diagnósticas e avanços terapêuticos dessa enfermidade. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, englobando publicações entre 2024 e 2026. **Resultados:** A forma esporádica predomina na epidemiologia, evoluindo com mioclônias, disfunções piramidais, extrapiramidais, cerebelares e distúrbios visuais que culminam no mutismo acinético. Embora o manejo seja focado em suporte paliativo, ensaios avaliam abordagens genéticas para o silenciamento do gene PRNP. No diagnóstico *pré-mortem*, a ressonância magnética e biomarcadores líquóricos, como a proteína 14-3-3 e o teste RT-QuIC, elevaram a acurácia, exigindo cautela frente a resultados falso-negativos. **Conclusão:** A abordagem integrada de dados clínicos, de imagem e moleculares é indispensável para superar os desafios diagnósticos e direcionar o suporte humanizado ao paciente.

Palavras-chave: PRNP. Doença de Creutzfeldt-Jakob. Prion. Demência.

ABSTRACT

Introduction: Rapidly progressive dementias constitute a heterogeneous group of serious conditions; Creutzfeldt-Jakob disease serves as the prototype, characterized by the accumulation of pathogenic prion protein in the central nervous system. **Objective:** To analyze scientific evidence regarding the pathophysiological aspects, clinical manifestations, diagnostic tools, and therapeutic advances associated with this disease. **Methodology:** An integrative literature review was conducted using the PubMed and Virtual Health Library databases, covering publications from 2024 to 2026. **Results:** The sporadic form predominates epidemiologically, progressing with myoclonus, pyramidal, extrapyramidal, and cerebellar dysfunctions, as well as visual disturbances that culminate in akinetic mutism. Although management focuses on palliative support, clinical trials are evaluating genetic approaches to silence the PRNP gene. Regarding pre-mortem diagnosis, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid biomarkers, such as the 14-3-3 protein and the RT-QuIC test, have improved diagnostic accuracy, though caution regarding false-negative results remains necessary. **Conclusion:** An integrated approach combining clinical, imaging, and molecular data is essential to overcome diagnostic challenges and guide humanized patient care.

Keywords: PRNP; Creutzfeldt-Jakob disease; prion; dementia.

INTRODUÇÃO

As demências rapidamente progressivas (DRPs) constituem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas por declínio cognitivo acelerado, representando até 4% dos casos de demência¹. A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) — encefalopatia espongiforme desencadeada pelo acúmulo da proteína priônica patogênica (PrP^{Sc}) no sistema nervoso central (SNC) — é o protótipo das DRPs, respondendo por até 60% dessas ocorrências^{2,3}.

Com 1 caso por milhão de habitantes, a DCJ manifesta-se majoritariamente de forma esporádica entre a quinta e a sétima década de vida^{4,5}. Sua relevância social reside no impacto devastador sobre o paciente e familiares devido à rápida evolução para a dependência total e redução da sobrevida. Cientificamente, o desafio está em consolidar biomarcadores líquidos (proteína 14-3-3 e a tau total), além de exames como a ressonância magnética (RM) e o eletroencefalograma (EEG), capazes de refinar o diagnóstico^{7,8}.

Apesar do teste RT-QuIC, que permite detectar a PrP^{Sc} no líquido (LCR), elevar a especificidade diagnóstica, o amplo espectro fenotípico da DCJ causa diagnósticos tardios ou errôneos. Persiste a necessidade de sintetizar o comportamento das ferramentas e achados clínicos diante de dilemas como falso-negativos em exames de alta especificidade⁹.

Devido à letalidade da patologia e à ausência de cura, justifica-se revisar a literatura para otimizar o diagnóstico e suporte paliativo. O objetivo desse estudo é analisar as evidências sobre os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e avanços terapêuticos da DCJ.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, cuja busca bibliográfica ocorreu nas bibliotecas virtuais PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) mediante o termo “Creutzfeldt-Jakob Disease”. Os filtros delimitaram estudos a humanos, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicadas entre 2024 e janeiro de 2026, focados na descrição sintomatológica, métodos diagnósticos e manejo terapêutico.

No PubMed, o levantamento inicial gerou 9.434 registros, reduzidos para 269 após os filtros. A triagem de títulos e resumos resultou na escolha de 18 produções científicas na íntegra. Na BVS, reuniram-se 11.536 fontes, quantitativo que diminuiu para 359 após os mesmos cortes; destas, 206 foram descartadas por duplicidade com a primeira base. A avaliação detalhada dos 153 textos restantes culminou em 9 trabalhos selecionados.

Quando oportuno, referências complementares citadas nos materiais consultados foram incorporadas à análise, além de diretrizes do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*).

RESULTADOS

O termo DRP é comumente usado para descrever um transtorno cognitivo com rápida progressão que leva a uma síndrome demencial grave (dependência completa) e/ou redução da sobrevida global dentro de um período considerado menor que 1 ou 2 anos¹. Essa definição abrange um grande grupo de transtornos heterogêneos, incluindo encefalopatias imunomediada, infecciosas e metabólicas, assim como as doenças priônicas e apresentações atipicamente rápidas de outras doenças neurodegenerativas¹⁰.

Em uma investigação com 323 pacientes com suspeita de DRP, evidenciou a neurodegeneração como a principal etiologia de DRP (47,4%), seguido das doenças inflamatórias (30,96%). A encefalite autoimune foi a mais encontrada (16,7%), seguida pela Doença de Alzheimer (DA) (16,1%), neurosífilis (11,8%) e DCJ (9%)¹¹.

Apesar de raras na população em geral, as doenças priônicas são importantes no contexto da DRP e a sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, supostamente relacionado ao desenvolvimento dos métodos de diagnóstico⁴.

A DCJ é uma encefalopatia espongiforme fatal desencadeada pelo enovelamento incorreto da proteína priônica normal (PrP^C) em sua variante patogênica (PrP^{SC}), decorrente de mutação espontânea no gene PRNP ou de alteração estrutural estocástica^{3, 12}. Embora a função fisiológica da PrP^C, uma glicoproteína de superfície celular, ainda não esteja totalmente definida, sabe-se que ela desempenha papéis essenciais no SNC. Suas atribuições envolvem a sinalização transmembrana, homeostase do cálcio, ligação a íons de cobre, manutenção sináptica e proteção contra o estresse oxidativo, além de modular a neurotransmissão, a plasticidade sináptica, o sono e as funções cognitivas¹³.

Existem quatro tipos de DCJ: esporádica, familiar, iatrogênica e variante. Todas com características morfológicas semelhantes: degeneração espongiforme da substância cinzenta, gliose, perda neuronal e depósito de proteína PrP^{SC}¹⁴.

A maioria dos casos se apresenta de forma esporádica (85-95%), sem nenhum evento desencadeador. Homens e mulheres são igualmente afetados (12). Causas familiares atribuíveis a mutações no gene PRNP respondem por 5% a 15% dos casos, enquanto causas iatrogênicas configuram uma pequena minoria (<5%), estando associados a risco de exposição reconhecido, como neurocirurgia com implantação de dura-máter ou a receptor de hormônio hipofisário derivado de cadáver humano. Pouquíssimos casos são adquiridos (forma variante) por meio de infecção quando expostos à Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB)⁵.

Tipicamente, a DCJ apresenta-se como uma DRP associada a sinais piramidais, extrapiramidais e cerebelares, distúrbios visuais, mioclonias e, por fim, mutismo acinético⁵.

Embora essas características sejam usualmente descritas, a DCJ é reconhecida por abranger um amplo espectro fenotípico em relação à idade de início, características de apresentação, taxa de progressão e surgimento de outras manifestações clínicas⁶.

Normalmente, os sintomas iniciam com vertigem, fadiga, comprometimento de memória, distúrbios visuais e problemas psicológicos (ansiedade, depressão e transtornos de humor). A disfunção cognitiva tende a se deteriorar rapidamente, resultando em redução da capacidade funcional. O surgimento de mioclonias, dificuldade de comunicação e distúrbios progressivos da marcha podem tornar o paciente acamado. Apraxia, afasia, distonia, rigidez muscular, distúrbios sensoriais e reflexos patológicos podem surgir. A evolução para um estado de mutismo acinético com o paciente apresentando tetraplegia ou rigidez postural anormal em flexão, juntamente com contratura é a progressão observada em estágios avançados⁵. O paciente morre devido a infecção, insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa ou prostração geral¹⁵.

O diagnóstico de uma doença priônica pode ser corroborado pela análise do LCR, RM e EEG⁷. O EEG pode exibir achados inespecíficos, como lentificação difusa e atividade delta rítmica frontal em estágios iniciais a complexos de ondas agudas periódicas, típicos da doença em estágios intermediários e tardios¹⁶.

A RM ponderada em difusão (DWI) mostra anormalidades relacionadas à doença com sensibilidade e especificidade > 90%. Os achados da DWI são hiperintensidades em regiões corticais, gânglios da base e tálamo. As anormalidades de DWI progridem com o curso da doença e podem estar presentes por até 2 anos antes do início clínico da doença^{5,7,17}.

A punção lombar e a análise do LCR são partes integrantes da investigação diagnóstica. Níveis elevados da proteína 14.3.3 e, da mesma forma, de outros marcadores de dano neuronal, como a proteína tau total podem ratificar ainda mais com o diagnóstico⁸. Apesar disso, esses biomarcadores não são específicos para DCJ e os níveis podem aumentar em outras encefalopatias graves e eventos agudos, como acidente vascular cerebral e encefalite. Em uma análise conduzida com amostras de 1.849 pacientes com suspeita de DCJ, os ensaios para a proteína 14.3.3 expressaram ser moderadamente precisos no diagnóstico com sensibilidade de 92% e especificidade de 80%¹⁸.

O recente desenvolvimento e aplicação clínica de ensaio de amplificação da PRP^{SC}, o RT-QuIC, constituiu um grande avanço no auxílio diagnóstico pré-morte mais confiável, com sensibilidade variando de 73% a 96% e a especificidade chegando a 99%⁸.

Uma pesquisa com 250 indivíduos diagnosticados com DCJ esporádica definitiva, revelou 27 indivíduos (10,8%) com RT-QuIC negativo no LCR. A média de idade de início dos sintomas nesse grupo foi menor, a duração da doença foi maior e esses indivíduos apresen-

taram menor probabilidade de apresentar dificuldades de marcha ou sintomas motores quando comparados ao grupo com RT-QuIC positivo⁹.

A tabela I resume critérios diagnósticos para casos definitivos (post-mortem), prováveis e possíveis para DCJ esporádica de acordo com o CDC.

Tabela I: Critérios diagnósticos para DCJ esporádica

DEFINITIVO:
Técnicas neuropatológicas padrão (tecido cerebral): - Histologia/imuno-histoquímica e/ou PrP ^{SC} resistente à protease confirmado por Western Blot.
PROVÁVEL
- Transtorno neuropsiquiátrico mais RT-QuIC positivo no LCR. OU - Demência acompanhada por, pelo menos, duas das quatro características clínicas a seguir: mioclonia; sinais visuais e/ou cerebelares; sinais piramidais e/ou extrapiramidais; mutismo acinético. E - Um resultado positivo em, pelo menos, um dos seguintes testes: 1. EEG sugestivo (complexos periódicos de ondas agudas); 2. 14.3.3 positiva no LCR em paciente com duração de doença inferior a 2 anos; 3. Alto sinal no caudado/putâmen na RM e/ou, pelo menos, duas regiões corticais (temporal, parietal e occipital), sea em DWI ou FLAIR. E - Sem outra possibilidade que indique um diagnóstico alternativo
POSSÍVEL
- Demência acompanhada por, pelo menos, duas das quatro características clínicas a seguir: mioclonia; sinais visuais e/ou cerebelares; sinais piramidais e/ou extrapiramidais; mutismo acinético. E - Ausência de um resultado positivo em qualquer um dos testes que classificaria como um caso provável. E - Sem outra possibilidade que indique um diagnóstico alternativo.

Tabela I: Critérios de diagnóstico para DCJ. Adaptado de: <https://www.cdc.gov>.

O tratamento para doenças priônicas é de suporte, visto que não há terapia modificadora da doença disponível¹⁹. Muitas moléculas foram propostas exercendo atividade antiprion (flupirtina, quinacrina, doxiciclina, PR100 – anticorpo monoclonal), mas não alcançaram a fase de ensaios clínicos. Hoje, as maiores promessas com atividade antiprion em fase de ensaios clínicos pioneiros são os oligonucleotídeos antisense (ASOs) — com o avanço do fármaco ION717 — e os inovadores siRNAs divalentes^{20, 21}.

Uma vez feito o diagnóstico, o cuidado e o manejo são amplamente de suporte e se concentram no alívio dos sintomas e do sofrimento. O encaminhamento para cuidados paliativos é incentivado e pode ser uma fonte de apoio não só para pacientes como para suas famílias²².

O diagnóstico definitivo se faz por meio de confirmação neuropatológica e a dificuldade de acesso e os riscos de infecção através do manuseio de material biológico de pacientes provavelmente infectados, torna o diagnóstico definitivo inviável em muitos casos.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da DCJ é desafiador devido aos sintomas inespecíficos e à baixa suspeita clínica. Embora os critérios tenham evoluído com a modernização da neuroimagem e dos biomarcadores no LCR, análises minuciosas continuam indispensáveis diante de resultados divergentes, como um RT-QuIC negativo associado a RM sugestiva e 14.3.3 positiva no LCR.

Assim, estabelecer o diagnóstico correto exige uma abordagem integrada, capaz de correlacionar dados clínicos, epidemiológicos, eletroencefalográficos e neuropatológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly progressive dementia in the outpatient clinic: more than prions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018;32(4):291-297.
2. Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag* 2014;4(1):41-56.
3. Christoudia N, Bekas N, Kanata E, Chatziefstahiou A, Pettas S, Karagianni K, et al. Anti-prion effects of anthocyanins. *Redox Biol*. 2024 May;71:103133.
4. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):2-10.
5. Rasheed U, Khan S, Khalid M, Noor A, Zafar S. A systemic analysis of Creutzfeldt Jakob disease cases in Asia. *Prion*. 2024;18(1):11-27.
6. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):224-33.
7. Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y, Tsujino A, Motomura M, Yoshimura T, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Aug;82(8):942-3.
8. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Calero M, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021 Mar;20(3):235-46.
9. Ng D, Watson N, McDermott EA, et al. Characterisation of RT-QuIC negative cases from the UK National CJD Research and Surveillance programme. 2024;271(7):4216-4226.
10. Day GS. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28(3):901-936.
11. Shi Q, Liu WS, Liu F, et al. The Etiology of Rapidly Progressive Dementia: A 3-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in China. *J. Alzheimers Dis*. 2024;100(1):77-85.
12. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(6):363-376.
13. Chrobak AA, Pańczyszyn-Trzewik P, Król P, Pawelec-Bąk M, Dudek D, Siwek M. New Light on Prions: Putative Role of PrP^C in Pathophysiology of Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(5):2967.
14. Yuskiv K, Payenok A, Protsiuk R, Pryshliak G. Creutzfeldt - Jakob disease: clinical cases. *Wiad Lek*. 2024;77(7):1501-1504.
15. Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2017;37(2):174-18.
16. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2004;56(5):702-708.
17. Manara R, Fragiaco F, Ladogana A, et al. MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease and other rapidly progressive dementia. *J Neurol*. 2024;271(1):300-309.
18. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(14):1499-1506.
19. Noor H, Baqai MH, Naveed H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: A comprehensive review of current understanding and research. *J Neurol Sci*. 2024;467:123293.
20. Udayakumar S, Girigoswami A, Girigoswami K. A review on current theories and potential therapies for prion diseases. *Mol Biol Rep*. 2025 Jul 4;52(1):674.
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2024 - . Identifier NCT06153966, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ION717 in Participants With Prion Disease (PrProfile); [cited 2026 Aug 30]; Available from: clinicaltrials.gov
22. Harrison KL, Garrett SB, Gilissen J, et al. Developing neuropalliative care for sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Prion*. 2022;16(1):23-39.