MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA CREUTZFELDT-JAKOB : UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE : AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Arthur Rodrigues Sobrinho[1], Evair Josino Silva[2], Sara Jezuita Monteiro Galvão[1].

[1] Acadêmicas do curso de Medicina da Faculdade AFYA Garanhuns, sragalvao23@gmail.com; [2] Professora do curso de Medicina da Faculdade AFYA Garanhuns.

Eixo Temático : 1

RESUMO

Introdução: A doença de Creutzfeldt-Jakob constitui uma encefalopatia priônica rara e de rápida progressão, caracterizada por neurodegeneração associada ao acúmulo de formas anormais da proteína priônica no sistema nervoso central. A complexidade dos mecanismos envolvidos na conversão e propagação da proteína priônica, associada à diversidade de manifestações neurológicas, evidencia a relevância da compreensão integrada entre os processos fisiopatológicos e sua expressão clínica. **Objetivo:** Objetivou-se analisar as evidências disponíveis na literatura acerca dos mecanismos fisiopatológicos da doença de Creutzfeldt-Jakob e relacioná-los às suas principais manifestações clínicas. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada mediante busca de estudos científicos nas bases de dados selecionadas, utilizando descritores relacionados à doença de Creutzfeldt-Jakob, fisiopatologia, neurodegeneração e manifestações clínicas, combinados por operadores booleanos. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, seguidos de identificação, triagem, leitura dos textos completos e seleção dos estudos pertinentes ao objetivo proposto. **Resultados:** Os estudos selecionados evidenciaram que a alteração conformacional da proteína priônica, sua agregação e propagação no tecido nervoso estão associadas à disfunção neuronal, perda celular, gliose e degeneração espongiforme, alterações relacionadas à deterioração cognitiva rapidamente progressiva, mioclonias, ataxia, alterações visuais e distúrbios do movimento. **Conclusão:** Conclui-se que a compreensão da relação entre os mecanismos priônicos e as alterações neurológicas permite integrar os processos moleculares, celulares e clínicos envolvidos na progressão da doença, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento científico acerca dessa enfermidade neurodegenerativa.

Palavras-chave: Doença de Creutzfeldt-Jakob. Doenças Priônicas. Neurodegeneração. Fisiopatologia. Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease is a rare, rapidly progressive prion encephalopathy characterized by neurodegeneration associated with the accumulation of abnormal forms of the prion protein in the central nervous system. The complexity of the mechanisms involved in prion protein conversion and propagation, combined with the diversity of neurological manifestations, highlights the importance of an integrated understanding of the pathophysiological processes and their clinical expression. **Objective:** This study aimed to analyze the available literature regarding the pathophysiological mechanisms of Creutzfeldt-Jakob disease and to relate them to its main clinical manifestations. **Method:** This is an integrative literature review with a descriptive nature and qualitative approach, conducted by searching for scientific studies in selected databases using descriptors related to Creutzfeldt-Jakob disease, pathophysiology, neurodegeneration, and clinical manifestations, combined using Boolean operators. Pre-established inclusion and exclusion criteria were applied, followed by identification, screening, full-text reading, and selection of studies relevant to the proposed objective. **Results:** The selected studies demonstrated that the conformational change of the prion protein, along with its aggregation and propagation in nervous tissue, is associated with neuronal dysfunction, cell loss, gliosis, and spongiform degeneration—changes linked to rapidly progressive cognitive decline, myoclonus, ataxia, visual disturbances, and movement disorders. **Conclusion:** Understanding the relationship between prion mechanisms and neurological changes allows for the integration of the molecular, cellular, and clinical processes involved in disease progression, thereby contributing to a deeper scientific understanding of this neurodegenerative disorder.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Disease. Prion Diseases. Neurodegeneration. Pathophysiology. Clinical Manifestations.

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma encefalopatia priônica rara, neurodegenerativa e de rápida progressão, caracterizada pela deterioração neurológica grave e comprometimento funcional acelerado. As doenças priônicas constituem um grupo singular de enfermidades neurodegenerativas, cuja característica central é o acúmulo de formas anormais da proteína priônica no sistema nervoso central, associado a alterações neuropatológicas como degeneração espongiforme, gliose e perda neuronal.[1] A DCJ representa a forma mais frequente de doença priônica humana e compreende diferentes formas etiológicas, incluindo as variantes esporádica, genética e adquirida, que, apesar de apresentarem particularidades distintas, convergem para processos patológicos relacionados à alteração conformacional e ao acúmulo da proteína priônica.[1,2]

A fisiopatologia da DCJ está diretamente relacionada à alteração conformacional da proteína priônica celular normal (PrP^c), uma glicoproteína expressa predominantemente no sistema nervoso, para uma forma patológica capaz de se acumular e favorecer a propagação do processo priônico no tecido nervoso. Essa conversão modifica as propriedades estruturais e bioquímicas da proteína, favorecendo sua agregação e interferindo progressivamente na homeostase neuronal. Como consequência, são desencadeados processos de disfunção neuronal e sináptica, alterações da interação entre células neurais e gliais, perda neuronal e modificações estruturais do neuropilo, culminando nas alterações neuropatológicas características da doença.[1,2] A compreensão desses mecanismos apresenta relevância científica não apenas para a caracterização da DCJ, mas também para o estudo dos processos de dobramento, agregação e propagação anormal de proteínas envolvidos na neurodegeneração.[1,3]

A progressão do processo neurodegenerativo repercute sobre diferentes sistemas funcionais do sistema nervoso central, resultando em um espectro clínico amplo e de rápida evolução. O declínio cognitivo progressivo constitui uma das manifestações mais características da DCJ, podendo ser acompanhado por mioclonias, ataxia, alterações visuais, distúrbios piramidais e

extrapiramidais, alterações comportamentais e comprometimento motor.[2,4] A expressão clínica, entretanto, apresenta variabilidade entre os indivíduos e pode assumir padrões típicos ou atípicos, relacionados, entre outros fatores, às características moleculares da doença e à distribuição das alterações neuropatológicas.[4] A correlação entre o comprometimento estrutural do tecido nervoso e os achados clínicos evidencia que as manifestações observadas representam a expressão funcional da degeneração progressiva de diferentes regiões e circuitos encefálicos.[4]

A relevância da DCJ ultrapassa sua ocorrência epidemiológica, considerando a intensidade e a velocidade com que a doença compromete funções cognitivas, motoras e comportamentais. A rápida progressão clínica pode resultar em perda substancial da autonomia e necessidade crescente de assistência, produzindo repercussões sobre a qualidade de vida do indivíduo e sobre a dinâmica familiar e dos cuidados em saúde.[1,2] Do ponto de vista científico, a doença representa um modelo singular para a investigação da relação entre alterações conformacionais de proteínas, neurodegeneração e comprometimento funcional. Sob a perspectiva clínica e social, sua heterogeneidade fenotípica e rápida evolução podem dificultar o reconhecimento inicial da enfermidade e ampliar a necessidade de suporte ao paciente e aos seus cuidadores.[1,4]

Apesar dos avanços na caracterização molecular, neuropatológica e clínica da DCJ, permanece relevante integrar esses diferentes níveis de evidência para compreender de forma abrangente a progressão da enfermidade. Os estudos disponíveis abordam aspectos específicos da biologia priônica, das alterações neuropatológicas ou do espectro clínico, mas a articulação entre esses componentes é fundamental para esclarecer como a alteração conformacional e o acúmulo da proteína priônica se relacionam à disfunção neuronal, às alterações estruturais do tecido nervoso e, consequentemente, às diferentes manifestações clínicas.[1,3,4] Dessa forma, a integração das evidências disponíveis pode contribuir para uma compreensão mais consistente da sequência fisiopatológica que conecta o processo molecular à expressão clínica da doença.

Diante dessa lacuna, justifica-se a realização de uma revisão integrativa da literatura capaz de reunir e sintetizar evidências provenientes de diferentes perspectivas científicas sobre a fisiopatologia e as manifestações clínicas da DCJ. A integração desses conhecimentos pode favorecer a compreensão da relação entre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na neurodegeneração, as alterações neuropatológicas decorrentes e sua expressão clínica, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento científico acerca de uma enfermidade de elevada complexidade biológica e clínica. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca dos mecanismos fisiopatológicos da doença de Creutzfeldt-Jakob e relacioná-los às suas principais manifestações clínicas, por meio de uma revisão integrativa da literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, integrar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca dos mecanismos fisiopatológicos e das manifestações clínicas da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). A construção da revisão foi orientada pela estratégia PICO, utilizada para estruturação da pergunta norteadora, considerando P (População): indivíduos com doença de Creutzfeldt-Jakob; I (Interesse): mecanismos fisiopatológicos e alterações neuropatológicas relacionadas à doença; C (Contexto): manifestações clínicas. A partir dessa estrutura, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: Quais são as evidências

científicas acerca dos mecanismos fisiopatológicos e das alterações neuropatológicas da doença de Creutzfeldt-Jakob e sua relação com as manifestações clínicas?

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), durante o mês de agosto de 2026. Foram empregados descritores controlados e termos livres relacionados aos três principais conceitos da pesquisa: doença de Creutzfeldt-Jakob, mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas. Entre os termos utilizados, incluíram-se *Creutzfeldt-Jakob Disease*, *Creutzfeldt-Jakob*, *Creutzfeldt Jakob*, *pathophysiology*, *pathogenesis*, *neuropathology*, *prion protein*, *clinical manifestations*, *clinical features*, *symptoms* e *clinical presentation*. Os termos foram combinados mediante os operadores booleanos AND e OR, com adaptação da sintaxe e dos vocabulários controlados conforme as especificidades de cada base de dados. Na PubMed/MEDLINE, foram empregados descritores MeSH e campos de título/resumo; na Embase, descritores da base Emtree e campos de título/resumo; na Web of Science, o campo Topic (TS); e, na LILACS, a estratégia foi adaptada aos recursos de busca e vocabulário disponíveis na plataforma.

A estratégia de busca utilizada na PubMed/MEDLINE foi: ("Creutzfeldt-Jakob Disease"[MeSH Terms] OR "Creutzfeldt-Jakob"[Title/Abstract] OR "Creutzfeldt Jakob"[Title/Abstract]) AND (pathophysiology[Title/Abstract] OR pathogenesis[Title/Abstract] OR neuropathology[Title/Abstract] OR "prion protein"[Title/Abstract]) AND ("clinical manifestations"[Title/Abstract] OR "clinical features"[Title/Abstract] OR symptoms[Title/Abstract] OR "clinical presentation"[Title/Abstract]). Na Embase, a estratégia foi adaptada à sintaxe Emtree: ('Creutzfeldt Jakob disease'/exp OR 'Creutzfeldt-Jakob',ab OR 'Creutzfeldt Jakob',ab) AND ('pathophysiology',ab OR 'pathogenesis',ab OR 'neuropathology',ab OR 'prion protein',ab) AND ('clinical manifestations',ab OR 'clinical features',ab OR 'symptoms',ab OR 'clinical presentation',ab). Na Web of Science, utilizou-se o campo de tópico: TS=("Creutzfeldt-Jakob Disease" OR "Creutzfeldt-Jakob" OR "Creutzfeldt Jakob") AND TS=(pathophysiology OR pathogenesis OR neuropathology OR "prion protein") AND TS=("clinical manifestations" OR "clinical features" OR symptoms OR "clinical presentation"). Para a LILACS, a estratégia foi adaptada à sintaxe específica da base, preservando a combinação dos três eixos conceituais da pesquisa.

A busca resultou em 2.769 registros, sendo 768 na PubMed/MEDLINE, 1.140 na Embase, 847 na Web of Science e 14 na LILACS. Após a identificação dos registros, procedeu-se à remoção das duplicatas, resultando na exclusão de 1.347 registros duplicados e na permanência de 1.422 registros para a etapa de triagem por título e resumo.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão estudos que abordassem diretamente a doença de Creutzfeldt-Jakob e apresentassem informações pertinentes aos mecanismos fisiopatológicos, às alterações neuropatológicas e/ou às manifestações clínicas da enfermidade. Foram elegíveis publicações disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo acessível e publicadas em periódicos científicos. Não foi estabelecido limite temporal, buscando contemplar tanto estudos clássicos quanto evidências contemporâneas relevantes para a compreensão da doença.

Foram definidos como critérios de exclusão estudos duplicados; publicações sem relação direta com a pergunta norteadora; estudos que abordassem exclusivamente aspectos diagnósticos, terapêuticos ou epidemiológicos sem contribuição para os objetivos da revisão;

editoriais; cartas ao editor; comentários; resumos de eventos; e publicações que não apresentassem informações suficientes para a extração dos dados de interesse.

A seleção dos estudos foi realizada de forma sequencial, compreendendo identificação dos registros nas bases de dados, remoção das duplicatas, triagem dos títulos e resumos, avaliação dos textos completos e definição dos estudos elegíveis para a síntese final. O processo de identificação e seleção foi organizado conforme as etapas recomendadas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), utilizado como diretriz para a apresentação transparente do fluxo de seleção dos estudos. As razões para exclusão na etapa de texto completo foram registradas e apresentadas no fluxograma final da revisão.

Para a extração dos dados, foi utilizado instrumento estruturado contendo informações referentes à autoria, ano de publicação, delineamento do estudo, população ou amostra, mecanismos fisiopatológicos, alterações neuropatológicas, manifestações clínicas e principais achados. Os dados foram posteriormente agrupados em categorias temáticas e submetidos a síntese descritiva e qualitativa, permitindo a integração das evidências e a identificação das relações entre os mecanismos fisiopatológicos, as alterações neuropatológicas e a expressão clínica da doença de Creutzfeldt-Jakob.

RESULTADOS

Os estudos selecionados evidenciaram que a doença de Creutzfeldt-Jakob apresenta fisiopatologia centrada na conversão conformacional da proteína priônica celular (PrP^{c}) em uma isoforma patológica, com consequente agregação proteica, propagação do processo priônico, disfunção neuronal e progressiva neurodegeneração. Do ponto de vista neuropatológico, destacaram-se degeneração espongiforme, vacuolização do neuropilo, perda neuronal, gliose e acúmulo de proteína priônica anormal, com distribuição e intensidade variáveis entre os diferentes subtipos moleculares e clínicos. Essa heterogeneidade neuropatológica mostrou-se relacionada à diversidade fenotípica observada na doença.

Clinicamente, os estudos identificaram como manifestações predominantes a deterioração cognitiva rapidamente progressiva, frequentemente associada a mioclonias, ataxia, alterações visuais, manifestações piramidais e extrapiramidais e comprometimento motor, além de alterações comportamentais e psiquiátricas em apresentações específicas. A análise integrada evidenciou associação entre a distribuição das alterações neuropatológicas e o fenótipo clínico, indicando que a conversão e o acúmulo da proteína priônica desencadeiam alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central que se expressam por diferentes padrões de comprometimento cognitivo, motor e comportamental.

CONCLUSÃO

A revisão integrativa evidenciou que a doença de Creutzfeldt-Jakob resulta de um processo neurodegenerativo associado à conversão e ao acúmulo anormal da proteína priônica, desencadeando alterações neuronais e neuropatológicas que incluem degeneração espongiforme, perda neuronal e gliose. Essas alterações apresentam relação com a expressão clínica da doença, caracterizada principalmente por deterioração cognitiva rapidamente progressiva, mioclonias, ataxia, alterações visuais e comprometimento motor, com variações fenotípicas decorrentes da heterogeneidade molecular e neuropatológica.

A síntese das evidências contribui para integrar os mecanismos fisiopatológicos às manifestações clínicas, favorecendo uma compreensão mais abrangente da progressão da

enfermidade e auxiliando no reconhecimento de apresentações clínicas distintas. Na prática, essa integração pode contribuir para maior suspeição clínica diante de quadros neurodegenerativos rapidamente progressivos e para a adequada correlação entre manifestações clínicas e alterações neuropatológicas. Entretanto, permanecem necessárias pesquisas que aprofundem a relação entre variantes moleculares, padrões neuropatológicos e fenótipos clínicos, especialmente por meio de estudos multicêntricos e abordagens que permitam maior compreensão dos mecanismos envolvidos na heterogeneidade da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zerr I, Ladogana A, Mead S, Hermann P, Forloni G, Appleby BS. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. Nat Rev Dis Primers. 2024 Feb 29;10(1):14. doi:10.1038/s41572-024-00497-y.

2. Jurcau MC, Jurcau A, Diaconu RG, Hogea VO, Nunkoo VS. A systematic review of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic attempts. Neurol Int. 2024 Sep 20;16(5):1039-1065. doi:10.3390/neurolint16050079.

3. Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology. 2017 Apr;37(2):174-188. doi:10.1111/neup.12355.

4. Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. Brain. 2006 Sep;129(9):2266-2277. doi:10.1093/brain/awl224.

5. MacDonald ST, Sutherland K, Ironside JW. Prion protein genotype and pathological phenotype studies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 1996 Aug;22(4):285-292. doi:10.1111/j.1365-2990.1996.tb01106.x.

6. Baiardi S, Vargiu CM, Appleby BS, Barria M, Bentivenga GM, Calì I, et al. The phenotypic spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cortical subtype. Ann Neurol. 2026 Apr;99(4):883-896. doi:10.1002/ana.78117