

BMJ Best Practice

Doença de príon

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	21
Critérios de diagnóstico	32
Tratamento	34
Abordagem passo a passo do tratamento	34
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	37
Acompanhamento	44
Recomendações	44
Complicações	45
Prognóstico	47
Diretrizes	48
Diretrizes de diagnóstico	48
Diretrizes de tratamento	48
Recursos online	50
Referências	51
Imagens	61
Aviso legal	65

Resumo

- ◇ Grupo de doenças neurodegenerativas raras, invariavelmente fatais. Em humanos, elas podem ocorrer em 3 formas: esporádica (85% a 90% dos casos), genética (10% a 15%) e adquirida (<1%).
- ◇ Príons, ou partículas infecciosas proteináceas, são proteínas deformadas responsáveis por causar encefalopatias espongiformes transmissíveis ou doenças do príon.
- ◇ Elas manifestam-se como demências rapidamente progressivas. Os sintomas podem variar, mas incluem alterações psiquiátricas/comportamentais, comprometimento da memória, distúrbios visuais, mioclonia, ataxia, problemas de audição e linguagem e disfunção de movimento.
- ◇ Os erros de diagnóstico são comuns, já que a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) pode se manifestar de maneira semelhante a outras doenças neurológicas. Atualmente, a patologia é a única maneira definitiva de diagnosticar a doença do príon, embora a biópsia e até mesmo a autópsia possam produzir resultados falso-negativos.
- ◇ Ferramentas diagnósticas pre-mortem úteis incluem ressonância nuclear magnética (RNM), eletroencefalograma (EEG) e achados no líquido cefalorraquidiano (LCR), assim como exames de sangue para descartar outras doenças. A RNM cranioencefálica, particularmente a imagem ponderada por difusão, apresenta alta sensibilidade e especificidade para a DCJ, pois realiza o teste de conversão induzida por estremelecimento em tempo real (RT-QuIC) no LCR.
- ◇ Atualmente, não há cura para a doença do príon, e o tratamento consiste no manejo dos sintomas e cuidados paliativos. Em geral, a sobrevida para os pacientes com a forma esporádica da doença do príon é de cerca de 1 ano ou menos, enquanto a sobrevida para a forma genética varia grandemente, de alguns meses a vários anos, dependendo da mutação.

Definição

As doenças do príon (ou encefalopatias espongiformes transmissíveis) são um grupo de doenças neurodegenerativas invariavelmente fatais caracterizadas por demência progressiva e disfunção motora. Essas doenças ocorrem nas formas espontânea, genética e adquirida. Os pacientes comumente apresentam alterações da personalidade ou comportamentais, mioclonia, distúrbios visuais, problemas de movimento e/ou falta de coordenação. A sobrevida desde os primeiros sintomas é de tipicamente <1 ano nos casos esporádicos e adquiridos.

Epidemiologia

A incidência mundial da doença do príon em humanos é de 1 a 2 casos por milhão por ano.^{[2] [19] [The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit]} Entretanto, ao se considerar que a média e a mediana de idade no início da doença é meados/final da sétima década de vida, o risco individual é de cerca de 1 em 30,000 a 1 em 60,000. A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob tende a manifestar-se em pessoas mais jovens em comparação à doença esporádica ou genética, com uma idade média de final dos 20 anos de vida.^{[1] [11]} Aproximadamente 85% a 90% dos casos de doença do príon são esporádicos, 10% a 15% são familiares e <1% são adquiridos.^[5]

Etiologia

Os 3 tipos de doenças do príon (esporádica, genética e adquirida) são agrupados com base em uma etiologia conhecida.

Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (eDCJ)

- Acredita-se que ela ocorra espontaneamente. O processo da doença começa quando as proteínas príon endógenas, em sua maioria alfa-helicoidais e, em menor proporção de estrutura em folha beta-pregueada, alteram espontaneamente sua forma e transformam-se predominantemente em estruturas beta-pregueadas, chamadas de partículas infecciosas proteináceas ou príons. O processo pelo qual os príons se formam a partir da proteína de origem ainda é desconhecido. O modelo de trabalho consiste na teoria de que uma vez que o príon se forma, ele se transforma em um molde. Quando proteínas príon (basicamente de estrutura alfa-helicoidal) entram em contato com este molde, elas também são transformadas na estrutura beta-pregueada, o príon.
- Não raro, pacientes e familiares relatam uma associação entre eventos de vida estressantes e o início dos sintomas da eDCJ. Embora não se acredite que o estresse cause o dobramento imperfeito da proteína príon, sugeriu-se que ele possa precipitar os sintomas subjacentes em um paciente com doença do príon subclínica.^[20]

Doenças do príon genéticas

- São causadas por uma mutação no gene que codifica a proteína príon endógena (PRNP) localizada no cromossomo 20.^[6] Até o momento, foram identificadas mais de 30 mutações diferentes, muitas apresentando o seu próprio fenótipo da doença (ou seja, doença de Creutzfeldt-Jacob [DCJ] familiar, Gerstmann-Straussler-Scheinker e insônia familiar fatal). Em geral, as mutações da PRNP são transmitidas de forma autossômica dominante e a maioria tem 100% de penetrância, mas houve casos raros de DCJ em associação com polimorfismos da PRNP que podem ser incidentais, não causais.^[7] Embora muitas sejam mutações pontuais, algumas decorrem de inserções ou deleções.^[6]

É importante ressaltar que cerca de 60% dos pacientes com doença do príon apontada como genética não tinham uma história familiar da doença conhecida; entretanto, uma inspeção adicional frequentemente encontrará uma história familiar de doença de Alzheimer ou Parkinson provavelmente diagnosticadas erroneamente.[21] [22]

- O início e as manifestações clínicas de todas as formas da doença do príon são, com frequência, fortemente influenciados pelo códon polimórfico 129 da PRNP. O códon 129 pode ser a metionina (M) ou a valina (V). Combinações homozigóticas (por exemplo, MM ou VV) resultam em risco elevado para desenvolvimento da doença do príon. Dependendo do tamanho do príon, como determinado pela migração em um western blot, ele é referido como tipo 1 (21 kd) ou tipo 2 (19 kd). Alguns pacientes apresentam uma mistura dos príons de tipo 1 e de tipo 2. O tipo de príon também parece desempenhar um papel na maneira como a doença se manifestará (por exemplo, curso temporal, principais sintomas).[23]

Doenças do príon adquiridas

- Elas incluem a DCJ iatrogênica (iDCJ), a DCJ variante (vDCJ) e a quase extinta kuru. A iDCJ é categorizada pela transmissão dos príons de uma pessoa a outra através de procedimentos médicos. Os príons estão em maior concentração no cérebro (os olhos estão diretamente conectados ao cérebro através do nervo óptico). Embora não sejam contagiosos em termos de conceitos tradicionais, os príons podem ser transferidos diretamente através de procedimentos médicos invasivos, como transplantes de córnea de doadores cadáveres, enxertos de dura-máter e reposição hormonal hipofisária, além de outras neurocirurgias envolvendo instrumentos cirúrgicos contaminados por príons.[24] Apesar de a iDCJ ser relativamente incomum, pode ser difícil minimizar a transmissão, já que a conformação molecular dos príons patogênicos (PrPSc) é particularmente resistente às práticas comuns de esterilização.[25] Os príons da vDCJ podem ser encontrados fora do sistema nervoso central, inclusive no intestino (apêndices), no fígado, nas glândulas salivares, nos rins, nos pulmões e na medula óssea.[26] O UK Department of Health publicou diretrizes para reduzir o risco de transmissão da doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) e da variante da DCJ (vDCJ) em ambientes hospitalares, de pesquisa e cenários comunitários.[27]
- A vDCJ ocorre principalmente pela transmissão da doença do príon de bovinos para pessoas através da ingestão de carne contaminada. Há evidência de que o PrPSc é absorvido através do trato gastrointestinal, penetra no sistema reticuloendotelial e na corrente sanguínea e, por fim, chega ao cérebro através do sistema nervoso.[28] Embora as doenças do príon afetem outros animais – paraplexia enzoótica em ovelhas e cabras e doença crônica debilitante em cervídeos – a encefalopatia espongiforme bovina é a única forma conhecida que pode ser transmitida a humanos. A vDCJ também é a única forma conhecida que pode ser transmitida através de transfusão de sangue ou de hemoderivados.[10] [13] [29] [30] [31] [32] [33]

Fisiopatologia

A patogenicidade da doença do príon é totalmente diferente da de outros agentes infecciosos, já que não contém nenhum ácido nucleico; acredita-se que seja puramente uma proteína infecciosa. Doenças do príon são causadas pela conversão de proteínas príon endógenas saudáveis, as PrPC (onde o C corresponde à forma celular normal da proteína príon) para a forma patogênica chamada de príons ou PrPSc (onde o Sc corresponde à palavra em inglês "scrapie", a doença do príon de ovelhas e cabras). Essa transformação da PrPC, de estrutura predominantemente alfa-helicoidal, converte a entidade, em grande parte, em folhas beta-pregueadas chamadas de PrPSc. Quando a PrPC é convertida em PrPSc, os novos PrPSc são moldes que ajudam a converter PrPC adjacentes em PrPSc. Dados recentes sugerem que esse processo seja

muito rápido, ocorrendo dentro de 1 minuto da exposição de PrPC para PrPSc.[34] Uma vez convertidas, essas proteínas deformadas tornam-se moldes de PrPSc, iniciando uma cascata de transformação de PrPCs próximas. Por fim, essa conversão transforma-se em um processo exponencial,[3] [4] [35] e embora seja provável que as células inicialmente depurem os PrPSc, a taxa de conversão finalmente supera a velocidade na qual eles são eliminados.

A transformação das proteínas príon em príons e/ou o acúmulo resultante de príons no sistema nervoso central (SNC) causa lesão de neurônios e, por fim, morte. Durante o processo de lesão dos neurônios, vesículas preenchidas com líquido aparecem na árvore dendrítica de neurônios. Essas vesículas são chamadas de vacúolos e expandem para 10 a 20 micrometros ou mais, conferindo uma aparência espongiiforme ao tecido cerebral quando este é examinado microscopicamente; por isso o nome antigo para as doenças do príon, encefalopatias espongiiformes transmissíveis. Essa alteração de vacuolização (ou espongiiforme) é uma marca característica dessa doença, embora outros quadros clínicos também apresentem essas mudanças microscópicas. Outras características microscópicas do tecido cerebral com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) incluem perda neuronal, astrogliose, e, principalmente, a presença dos PrPSc detectados por imuno-histoquímica ou western blot.[3] [36] Encontram-se placas amiloides de PrPSc em aproximadamente 10% dos casos de DCJ, e nos casos de Gerstmann-Straussler-Scheinker um núcleo de PrPSc amiloide é circundado por outro grupo de glóbulos amiloides menores. A vDCJ também apresenta uma característica patológica relativamente única de um núcleo de placas amiloides de PrPSc circundado por vacúolos; elas são chamadas de placas floridas, uma vez que se acredita que se parecem com uma flor. Placas e depósitos pericelulares de PrPSc são encontrados em todo o cérebro e cerebelo na vDCJ.[12] Na vDCJ, os PrPSc também podem ser identificados em tecidos não neuronais, inclusive no sistema linforreticular, durante a evolução da doença;[26] por isso, os PrPScs são frequentemente encontrados nas biópsias da amígdala na vDCJ, mas não em outras formas de doenças por príon em humanos.[3] [37] Embora muitas investigações tenham sido realizadas, ainda não se entende os processos em nível celular que causam a lesão e a morte neuronal na doença do príon, apesar de se acreditar que o estresse oxidativo tenha um papel relevante.[38] [39] [40] [41] Aparentemente, também há danos no sistema GABAérgico na doença do príon.[42] [43] Um questão que está clara é que a proteína príon, PrPC, é necessária, e pode ser suficiente, para o desenvolvimento da doença do príon.[44] [45] [46] [47] [48]

Classificação

Classificação padrão[1] [2] [3] [4]

As doenças por príons podem ser classificadas em 3 categorias: esporádica (85% a 90%), genética (10% a 15%) e adquirida (<1%).[5]

Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (eDCJ)

- Idiopática (a etiologia é desconhecida, mas acredita-se que seja uma doença espontânea).
- Manifesta tipicamente queixas cognitivas, falta de coordenação ou outros problemas motores, alterações da personalidade/comportamentais e/ou anormalidades na visão.

Doenças do príon genéticas

- Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) familiar

- Mais de 30 mutações autossômicas dominantes são encontradas no gene da proteína príon (PRNP) no cromossomo 20, a maioria com penetrância completa.[1] [6] [7]
- A apresentação varia entre os tipos de mutação da PRNP e, às vezes, até mesmo dentro de uma mesma família.
- A evolução é frequentemente mais longa que a eDCJ, mas algumas mutações podem manifestar-se clinicamente e patologicamente de forma idêntica à eDCJ.[6]
- Insônia familiar fatal
 - A doença inicia com insônia crescente e sintomas psiquiátricos, como ansiedade.
 - Evolui com alucinações, perda de peso, demência e, por fim, morte.
- Gerstmann-Straussler-Scheinker
 - A apresentação pode variar dependendo do tipo de fenótipo da mutação da PRNP e, às vezes, até mesmo dentro de uma mesma família.
 - Manifestações precoces da doença frequentemente incluem alterações do comportamento, características parkinsonianas ou ataxia.
 - Muitos casos têm sido diagnosticados erroneamente como Alzheimer familiar ou doença de Parkinson.

Doença do príon adquirida

- DCJ iatrogênica
 - Ocorre devido a procedimentos clínicos como administração de hormônio do crescimento (GH) ou instrumentos contaminados durante transplante de córnea, enxerto de dura-máter e inserção de eletrodos profundos de eletroencefalograma (EEG).[8] [9]
 - O período de incubação pode ser curto, de 1 ano, mas tipicamente é de vários anos e até mesmo décadas.
- Variante da DCJ (vDCJ)
 - Adquirida pelo consumo de carne contaminada com encefalopatia espongiforme bovina (doença da vaca louca) ou transfusão de sangue ou de hemoderivados de um paciente com vDCJ latente ou pré-sintomática.[10]
 - A idade mediana de início é em torno de 29 anos, com muitos casos ocorrendo em pacientes na faixa dos 20 ou 30 anos, muito mais jovens que a maioria dos indivíduos com eDCJ.
 - A doença inicialmente se apresenta com alterações comportamentais e psiquiátricas, com sintomas tardios de disestesia, demência, ataxia e/ou coreia, mioclonia ou distonia.[11] [12] [13]
- Kuru
 - Doença endêmica da tribo Fore de Papua-Nova Guiné, na qual as práticas de endocanibalismo contribuíram para a sua transmissão. Foi essencialmente eliminada com o fim do endocanibalismo, embora raros casos ainda possam ocorrer, já que o período de incubação pode ser longo, de 50 anos em alguns casos.[14]

Prevenção primária

A informação a seguir é útil para a prevenção das doenças do príon.

- Usar hormônio do crescimento (GH) ou outros produtos derivados da hipófise humanos e sintetizados no lugar de produtos não sintéticos previne a transmissão iatrogênica.
- Maximizar o rastreamento de sangue e de hemoderivados para transfusão para prevenir a transmissão iatrogênica.
- Minimizar o consumo de carne de países com encefalopatia espongiforme bovina endêmica é pertinente para prevenir a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ).
- A minimização do consumo de cervos, uapitis e alces oriundos de países com doença crônica debilitante (CWD) endêmica reduzirá o risco teórico da transmissão a humanos (até hoje, a CWD jamais provocou um caso de doença do príon, mas foi transmitida a macacos-esquilo[57]).
- Realizar o teste genético para famílias com risco de doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) genética permite que os afetados tomem decisões reprodutivas informadas com relação à doença.
- Destruir ou descontaminar apropriadamente equipamentos oftalmológicos invasivos ou de neurocirurgia após o uso em pacientes com potencial DCJ é essencial para a prevenção. Estão disponíveis protocolos. [UK Department of Health: minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings]
- Mulheres com aumento do risco de DCJ não são elegíveis para doar leite materno.[62]

Prevenção secundária

- Como as taxas de transmissão de todas as formas de doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ; exceto a variante) são desconhecidas, os pacientes com doença do príon e os seus familiares devem evitar doar hemoderivados. Além disso, eles devem notificar os profissionais da saúde de sua condição para que as precauções necessárias sejam tomadas durante os procedimentos médicos. Para procedimentos médicos não invasivos, precauções universais são suficientes.
- Em virtude da baixa incidência das doenças de príons, o rastreamento de pessoas assintomáticas é recomendado apenas anteriormente à doação de sangue e/ou se houver uma história familiar positiva da doença. No Reino Unido, descobriu-se que pessoas assintomáticas têm príons no apêndice, a uma frequência de 1 em 2000,[138] e pacientes com DCJ variante (vDCJ) têm príons em tecidos não neuronais (intestino, fígado, rim, medula óssea).[26] Apesar disso, até o momento, foram relatados apenas 4 casos da transmissão da variante da DCJ, todos os quais por meio de transfusão sanguínea, indicando a importância do rastreamento na prevenção de uma potencial contaminação dos bancos de sangue.[29] [30] [31] O rastreamento de todos os pacientes deve incluir a obtenção de história familiar e clínica detalhadas. Os pacientes também devem ser questionados sobre viagens a países com ocorrências de encefalopatia espongiforme bovina (EEB), incluindo datas e um registro do consumo de carne bovina e de cervo.
- Se houver probabilidade de DCJ, os pacientes podem procurar tentativas de tratamento nos estágios precoces da doença para ajudar a prevenir a transmissão iatrogênica. Dessa maneira, os pacientes e suas famílias podem planejar o seu futuro de maneira mais adequada. [ClinicalTrials.gov]
- Pacientes assintomáticos com história familiar de doença do príon também devem ser submetidos a testes neurológicos e exames de ressonância nuclear magnética (RNM), e considerar o teste genético, embora o último possa ser a única evidência da doença do príon genética. Deve-se tomar cuidado ao interpretar as mutações do gene da proteína príon (PRNP) em comparação a polimorfismos, pois há a possibilidade de que os últimos não causem a doença.[7]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 68 anos de idade apresenta-se com dificuldade de encontrar vocabulário, sintoma que apareceu lentamente e evoluiu ao longo de várias semanas. Sua família notou alguma confusão, declínio cognitivo, embotamento afetivo e dificuldade com a marcha. Os exames de sangue gerais estão normais, e as avaliações para vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença de Lyme e infecções virais, fúngicas e bacterianas são negativas.

Caso clínico #2

Um homem de 50 anos de idade apresenta-se com um declínio relativamente rápido, de 2 anos, na função cognitiva. Os sintomas iniciaram com alterações comportamentais e evoluíram para perda de memória de curto prazo, tremor no seu braço esquerdo e ataxia e desenvolvimento de uma marcha instável. Um ano depois, ele desenvolveu depressão, agravamento de bradicinesia, fala hipofônica indistinta e problemas de deglutição. A história familiar inclui a mãe que faleceu de um tipo não diagnosticado de demência com início no final dos seus 50 anos.

Outras apresentações

Alguns médicos chamam a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) de "a grande imitadora", já que ela pode se manifestar como muitas outras doenças psiquiátricas/neurológicas, dependendo do local no cérebro onde os príons estão se acumulando e causando uma disfunção neuronal. Embora tenha início geralmente subagudo (os sintomas desenvolvem-se durante dias a semanas), a DCJ esporádica (eDCJ) às vezes manifesta-se agudamente, de maneira semelhante a um acidente vascular cerebral (AVC).^[15] Duas variações da eDCJ, as variantes Heidenhain e Brownell-Oppenheimer, também podem ocorrer. Na variante Heidenhain da eDCJ, os pacientes manifestam logo no início sintomas predominantemente visuais, geralmente na ausência de outros sintomas.^{[16] [17]} A variante Brownell-Oppenheimer é cerebelar, com sintomas iniciais de ataxia profunda.^[18] A ocorrência de demência rapidamente progressiva com sinais motores (por exemplo, parkinsonismo, falta de coordenação e mioclonia) e alterações comportamentais, que progridem ao longo de várias semanas, geralmente com achados no líquido cefalorraquidiano (LCR) normais (proteína discretamente elevada é comum) e uma imagem de ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica ponderada por difusão mostrando hiperintensidade de giros corticais e de gânglios da base, é praticamente patognomônica para eDCJ.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação do paciente pode ser bastante útil para se determinar se os sintomas são consistentes com a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) ou se podem ser atribuídos a outra condição. Uma abordagem

excludente deve ser usada para diagnosticar os pacientes, embora os achados da ressonância nuclear magnética (RNM) com imagem ponderada por difusão (IPD) e o mapa de coeficiente de difusão atenuado (CDA) tenham alta utilidade diagnóstica.[63] [64] [65] A conversão induzida por estremeamento em tempo real (RT-QuIC) do líquido cefalorraquidiano (LCR) também apresenta alto valor diagnóstico.[66]

Investigação potencial para demência rapidamente progressiva inexplicada

Vascular	Infeccioso	Tóxico-metabólico	Vasculite autoimune	Maligno
<ul style="list-style-type: none"> Níveis de homocisteína, vitamina B12, ácido metilmalônico Perfil de coagulação Ecocardiograma RNM cranioencefálica ou angiografia Ultrassonografia de carótidas 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas bacterianas, virais e fúngicas Colorações e culturas de bacilos álcool-ácido resistentes Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) Anticorpo de Lyme Anticorpo anti-HIV PCR para Whipple 	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos (incluindo os de venda livre e os fitoterápicos) História de exposição Níveis de vitaminas e de eletrólitos Teste para metais pesados: mercúrio, arsênico, lítio e bismuto Ceruloplasmina e cobre séricos Cobre urinário de 24 horas Níveis de homocisteína, vitamina B12, ácido metilmalônico Lactato sérico e no LCR Nível sérico de amônia 	<ul style="list-style-type: none"> VHS, anticorpos FAN, FR, PCR, C3, C4, CH50, P-ANCA, C-ANCA, SSA e SSB Anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase Anticorpos anti-DNA de fita dupla e anti-Smith Anticorpo antitransglutaminase tecidual, antigliadina IgA e IgG Proteína nucleolar da enzima da terapia (gênica) antisense Anticorpos anti-GAD65 Anticorpos contra encefalopatia paraneoplásica e não paraneoplásica Marcadores tumorais TC de pelve/abdome/tórax com e sem contraste Angiografia cerebral Biópsia meníngea e do cérebro 	<ul style="list-style-type: none"> Marcadores tumorais LDH sérica Citologia do LCR Tomografia por emissão de pósitrons (PET) de corpo inteiro TC de pelve/abdome/tórax com e sem contraste Mamografia Citometria de fluxo do LCR

Resumo da avaliação para a investigação das demências rapidamente progressivas não Creutzfeldt-Jakob
Memory and Aging Center, Universidade da Califórnia, San Francisco, CA

História

O início da DCJ esporádica (eDCJ) é subagudo, mas o progresso geral é bastante rápido em relação a outras demências de desenvolvimento lento, como a doença de Alzheimer. Potenciais fatores de risco devem ser notados, incluindo certos procedimentos médicos a que o paciente possa ter sido submetido (DCJ iatrogênica) e detalhes de viagens ao exterior (datas, duração, consumo de carne bovina), particularmente ao Reino Unido, para a variante da DCJ (vDCJ).

Mais de 60% dos pacientes com DCJ portadores de uma mutação no gene da proteína príon (PRNP) não apresentavam história familiar conhecida da doença do príon. É importante obter uma árvore genealógica detalhada. Deve-se avaliar a história familiar quanto à demência, outras

doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos, já que as formas genéticas da doença do príon são frequentemente diagnosticadas erroneamente como outras afecções.

Exame físico e neurológico

O quadro clínico da doença do príon provavelmente depende das regiões do cérebro nas quais o príon está se acumulando. Os sintomas podem mimetizar outras doenças neurológicas e psiquiátricas. Pacientes com suspeita de doença do príon devem ser encaminhados imediatamente a um neurologista. Um exame físico neurológico detalhado é vital. As características encontradas no exame físico ajudarão a guiar a investigação excludente.

Mais comumente, a eDCJ ocorre na sexta década de vida, e geralmente manifesta o seguinte:

- Queixas cognitivas, falta de coordenação, alterações comportamentais e/ou visuais.[67]
- Em um estudo com mais de 100 casos de DCJ, os problemas cognitivos foram os sintomas iniciais mais comuns.[67] Frequentemente, os pacientes vivenciam perda da memória, afasia e dificuldade de executar funções (por exemplo, organizar, planejar e realizar multitarefas).
- Sintomas comportamentais, cerebelares e outros sintomas motores foram as manifestações subsequentes mais comuns. As características motoras incluem parkinsonismo, mioclonia e ataxia de marcha e/ou dos membros. O comprometimento dos lobos frontais ou das conexões frontais subcorticais podem afetar o comportamento, causando agitação, depressão e outras características psiquiátricas.[68]
- Alguns pacientes também podem descrever sintomas constitucionais ou inespecíficos como vertigem, cefaleia e tontura, que podem preceder a doença por semanas ou até mesmo meses.[69]
- Os sintomas visuais são menos comuns, mas podem incluir diplopia, alucinações e outras distorções visuais.[68]

A vDCJ manifesta-se de maneira bastante diferente da forma esporádica.

- Ela tipicamente afeta adultos jovens e adolescentes.
- Na maioria dos pacientes os primeiros sintomas são psiquiátricos, incluindo depressão profunda e comprometimento cognitivo leve.
- Mais tarde em sua evolução, os pacientes desenvolvem demência, ataxia, sintomas sensoriais dolorosos e/ou um distúrbio do movimento.[11] [21] [67]

A DCJ genética ocorre devido a mais de 40 mutações diferentes no gene PRNP e pode ainda ser subdividida em DCJ familiar, Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) e insônia familiar fatal (IFF) com base nos achados clínicos e patológicos.

- A DCJ familiar pode ter uma evolução mais lenta e longa que a GSS ou a IFF.
- A evolução clínica da GSS é tipicamente mais lenta e longa que a da eDCJ - frequentemente de alguns anos e de até uma década. Os sinais de apresentação da GSS podem constituir-se de parkinsonismo ou ataxia, que podem ser erroneamente diagnosticados como outra doença neurodegenerativa mais lenta como demências parkinsonianas atípicas, doença de Parkinson e atrofia de múltiplos sistemas.[70]
- Geralmente, a IFF manifesta-se como uma síndrome de insônia e de disautonomia. Ataxia ou falta de coordenação cerebelar podem ocorrer. A demência ocorre posteriormente na evolução da doença.[71]

RNM

A RNM deve ser solicitada assim que houver suspeita de uma demência rapidamente progressiva.

Os achados são especialmente valiosos no diagnóstico da doença do príon, e têm uma alta sensibilidade e especificidade quando se usa a recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR), e particularmente, a imagem ponderada por difusão (IPD) ou o mapa de CDA..[\[64\]](#) [\[65\]](#) [\[72\]](#)

[\[Fig-1\]](#)

[\[Fig-2\]](#)

[\[Fig-3\]](#)

- A RNM demonstra hiperintensidade nos giros da substância cinzenta do córtex cerebral, nos gânglios da base (caudado e putâmen) e, menos comumente, no tálamo..[\[65\]](#) [\[73\]](#)
- Nas imagens T1, a DCJ geralmente não mostra captação de contraste ou anormalidades de intensidade da substância branca. Se elas forem encontradas, outros diagnósticos devem ser investigados..[\[74\]](#) [\[75\]](#) Alguns pacientes com DCJ apresentam hiperintensidade T1 no globo pálido.
- O sinal pulvinar, um termo que se refere à hiperintensidade pulvinar bilateral, pode ser observado na vDCJ, e quando o tálamo medial e o pulvinar mostram intensidade de sinal, deve-se suspeitar de vDCJ..[\[67\]](#) [\[76\]](#) [\[77\]](#)
- Geralmente, as anormalidades de CDA e de IPD encontradas na RNM na eDCJ e na vDCJ não têm sido relatadas em outras demências semelhantes e são fortemente sugestivas de DCJ..[\[65\]](#)

eletroencefalograma (EEG)

O EEG é um exame de rotina. Os achados podem incluir lentidão generalizada, focal ou difusa, e complexos periódicos poliespícula-onda e ondas agudas. Essas anormalidades, embora moderadamente específicas, apresentam apenas 60% de sensibilidade e podem não aparecer até os estágios tardios da doença..[\[73\]](#) [\[78\]](#) Quando outras doenças com anormalidades no EEG semelhantes tiverem sido descartadas, esses achados podem apresentar alta sensibilidade para a doença do príon..[\[67\]](#)

Teste de LCR

A conversão induzida por estremeamento em tempo real (RT-QuIC) está sendo usada em vários países como ensaio direto para detectar a presença de príons anormais no LCR. Ela apresenta especificidade e sensibilidade altas para DCJ, especialmente as formas esporádicas..[\[66\]](#)

- Relatou-se que a proteína 14-3-3 encontrada no LCR é uma forte indicadora de DCJ; entretanto, a sensibilidade e a especificidade desse teste variam consideravelmente na literatura..[\[67\]](#) Embora haja uma grande discordância sobre a sensibilidade desse teste para a eDCJ, a comunidade neurológica aceita cada vez mais o fato de que ele não seja suficientemente específico para a eDCJ ou para outras doenças do príon humanas..[\[79\]](#) Diretrizes atuais recomendam que ele possa ser usado apenas no contexto clínico correto, no qual haja forte suspeita de eDCJ, mas com alguma incerteza. Nesse contexto, um resultado positivo pode reduzir a incerteza do diagnóstico..[\[80\]](#)
- Estudos de investigação sugeriram que as proteínas do LCR, como tau total (tau-T) e enolase neurônio-específica (ENE), possuem uma sensibilidade equivalente ou ligeiramente superior, mas especificidade muito maior que a 14-3-3. Entretanto, essas proteínas também podem ser elevadas em outras doenças não príon rapidamente progressivas, dando suporte à ideia de que

elas são liberadas durante a lesão e a morte neuronal e não são necessariamente específicas para a doença do príon.[81]

- Embora úteis na confirmação da deterioração neuronal rápida, esses biomarcadores não podem diagnosticar ou descartar em definitivo a doença do príon.[64] [67] [79] [82]

Exame de sangue e teste genético

Nenhum exame de sangue aprovado para detectar príons está disponível, mas os pacientes devem ser rastreados para mutações genéticas no gene PRNP.

As amostras deverão ser enviadas a um laboratório especializado.

[The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit]

[Public Health Agency of Canada: prion disease information]

[National Prion Disease Pathology Surveillance Center]

Recomenda-se que os pacientes e as famílias recebam aconselhamento genético e entendam as implicações antes de serem submetidos aos testes e de conhecerem os resultados genéticos. O protocolo de aconselhamento genético usado para o teste da doença de Huntington é geralmente seguido para PRNP.[83]

Biópsia

Biópsia do cérebro é a única maneira definitiva de diagnosticar a doença do príon antemortem esporádica. Na variante da DCJ, uma biópsia da amígdala pode ser diagnóstica.

- Devido ao padrão imprevisível do acúmulo de proteínas no cérebro, é possível que a biópsia indique um resultado falso-negativo. O procedimento pode colocar os pacientes em risco desnecessário de infecção ou dano cerebral adicional. Mesmo que o diagnóstico seja confirmado, ainda não há tratamento disponível.
- Proteínas do príon também são resistentes aos métodos padrão de esterilização cirúrgica, e a equipe médica que realiza o procedimento pode ser colocada em risco de transmissão da DCJ. Estão disponíveis diretrizes do UK Department of Health para minimizar o risco de transmissão.[27] A biópsia do cérebro é recomendada apenas quando a RNM for negativa para DCJ e todas as outras doenças foram excluídas com outros métodos menos invasivos.[67]

Autópsia

A autópsia é fortemente estimulada, já que a confirmação patológica é a única maneira definitiva de diagnosticar a doença do príon fora da biópsia.[36]

Fatores de risco

Fortes

predisposição genética

- As doenças de príons genéticas são causadas por uma mutação no gene que codifica a proteína príon endógena (PRNP) localizada no cromossomo 20.[6] Até o momento, foram identificadas mais

de 30 mutações diferentes, cada uma apresentando o seu próprio fenótipo da doença (ou seja, Gerstmann-Straussler-Scheinker, insônia familiar fatal e doença de Creutzfeldt-Jacob [DCJ] familiar). As mutações da PRNP são transmitidas de forma autossômica dominante, e a maioria tem 100% de penetrância,[6] mas houve casos raros de DCJ em associação com polimorfismos da PRNP que podem ser incidentais, sem causalidade.[7]

- O início e as manifestações clínicas de todas as formas da doença do príon são, com frequência, fortemente influenciados pelo códon polimórfico 129 da PRNP e o tipo de príon (tipo 1 ou 2). O códon 129 pode ser a metionina (M) ou a valina (V). Combinações homozigóticas (por exemplo, MM ou VV) resultam em risco elevado para desenvolvimento da doença do príon.

instrumentos cirúrgicos contaminados por príons

- Transmissão iatrogênica da doença do príon pode ocorrer através de vários meios. Primeiro, o paciente afetado pode não ser adequadamente diagnosticado, levando à omissão de precauções para a DCJ durante procedimentos médicos altamente infecciosos (por exemplo, transplante corneano, enxerto de dura-máter, eletrodos cerebrais profundos). Segundo, os príons são bastante resistentes a práticas de esterilização comuns. Quando as proteínas príon sofrem alterações em sua estrutura, os príons resultantes tornam-se resistentes a proteases e ao calor e insolúveis a agentes desnaturantes.[1] [49]
- Quando outros pacientes são expostos a esses instrumentos médicos contaminados por príons, eles podem ser inadvertidamente infectados. Felizmente, a incidência de DCJ é baixa, reduzindo o risco dos pacientes de contraírem a DCJ iatrogênica através de tais procedimentos.

transusão de sangue ou de hemoderivados (variante da doença de Creutzfeldt-Jakob)

- Até o momento, há 4 casos de doença do príon transmitidos via transfusão de sangue (ou de hemoderivados), sendo que todos envolveram a forma variante da DCJ (vDCJ).[10] [29] [30] [31] [50]
- Com o objetivo de prevenir incidentes futuros, todos os hemocentros nos EUA e no Canadá incluem perguntas relacionadas ao príon nos rastreamentos anteriores à doação e proibiram a doação de sangue de pessoas em situação de risco. Isto, combinado ao fato de que a vDCJ é a mais rara de todas as doenças do príon, faz com que o risco de contrair vDCJ de hemoderivados seja baixo.
- Esse fator de risco é forte apenas para a vDCJ, e fraco (apesar de incerto) para todas as outras formas de doença do príon.[32] [33] [51]

consumo de carne do Reino Unido de 1980 a 1996

- Forte apenas para a vDCJ.
- A encefalopatia espongiforme bovina (EEB), também conhecida como doença da vaca louca, é uma forma de doença do príon que afeta o gado. Essa doença ganhou atenção adicional quando foi descoberto que a EEB poderia ser transmitida para humanos através do consumo de carne, causando uma nova forma humana da doença do príon chamada de vDCJ. O consumo de EEB causou 230 casos de vDCJ em 12 países, a vasta maioria no Reino Unido.[52]

Fracos

consumo de carne bovina dos EUA

- O risco de adquirir a doença do príon pelo consumo de EEB nos EUA é desconhecido, mas acredita-se que seja muito baixo. A maioria do gado nos EUA não é testada, portanto, a extensão de EEB que pode estar entrando na cadeia de abastecimento alimentar é desconhecida, mas acredita-se que seja

bastante remota. Até o final de 2016, apenas 4 bovinos afetados pela EEB foram identificados nos EUA (1 dos quais nasceu no Canadá) e 20 no Canadá (1 dos quais foi importado do Reino Unido em 1993). O último caso detectado no Canadá ocorreu em 2015. Nenhum caso novo foi detectado desde 2012 nos EUA, sendo o mais recente de EEB atípica, não de EEB típica associada à causa de vDCJ.[53] [54] Medidas para a redução do risco de ocorrência de EEB têm sido adotadas no Canadá e, em menor extensão, nos EUA.[12] [28] [55]

- Ações para interceptar o processo de transmissão da EEB nos EUA incluem o rastreamento de uma porcentagem de bovinos para príon patogênico (PrPSc) no seu tecido cerebral, a eliminação de proteína de mamíferos da alimentação do gado e a proibição da importação de carne bovina da Europa.[49]

caça de cervos, uapitis (espécie de veado) e alces em regiões endêmicas dos EUA e do Canadá

- A doença crônica debilitante (CWD) é uma doença do príon que afeta cervos, uapitis e alces norte-americanos. O centro epidêmico da CWD é Wyoming, Colorado, e Nebraska, mas um total de 21 estados nos EUA estão afetados atualmente. Alberta e Saskatchewan no Canadá também possuem a CWD endêmica.
- A transmissão intraespécie ocorre horizontalmente, e os animais seguem um declínio similar àquele observado em outras espécies, incluindo uma rápida regressão da função motora e cognitiva.[56] Nenhum caso de transmissão cervídeos-humanos da doença do príon foi relatado, embora tenha ocorrido transmissão experimental para macacos-esquilo (saimiris).[57]
- Embora o impacto da CWD na vida selvagem e na segurança humana permaneça sob investigação, a atividade de caça por si só confere um baixo risco de aquisição da vDCJ.[58] [59] [60]

uso de hormônio do crescimento (GH) humano

- Mais de 150 casos de transmissão da DCJ iatrogênica (iDCJ) foram documentados em pacientes que receberam GH humano.
- As 2 séries mais completas que relataram a contaminação por GH ocorreram nos EUA e na França. As investigações identificaram que uma parte da contaminação remonta aos anos 1980, quando a principal fonte de GH ainda era o National Hormone and Pituitary Program nos EUA.
- Antes de 1977, o protocolo utilizado para extrair tecidos hipofisários de cadáveres carecia de um passo vital de purificação, o que causou a contaminação dos reservatórios de GH e consequentemente, a infecção dos pacientes que usaram aqueles produtos. O programa foi descontinuado e políticas mais rigorosas foram desenvolvidas para a fabricação do GH.[61]
- O risco da transmissão de iDCJ através do uso de GH foi grandemente reduzido devido à disponibilidade do GH recombinante. Atualmente, o risco de infecção através de GH contaminado é considerado nulo.[8]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

comprometimento cognitivo (comum)

- Problemas cognitivos são os sintomas iniciais mais comuns na doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (eDCJ). Geralmente, o comprometimento é leve na variante da doença de Creutzfeldt-Jacob (vDCJ). Demência pode ocorrer na vDCJ ou na doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) genética; entretanto, ela geralmente aparece posteriormente na evolução da doença.[11] [67]

- Perda da memória e dificuldade de executar funções (por exemplo, organizar, planejar e realizar multitarefas) geralmente precedem os sintomas comportamentais, cerebelares e outras manifestações motoras.

afasia (comum)

- Geralmente precede os sintomas comportamentais, cerebelares e outras manifestações motoras na eDCJ.

ataxia de marcha e/ou de membros (comum)

- A ataxia é o sintoma subsequente mais comum após o comprometimento cognitivo em pacientes com eDCJ.
- Pode ocorrer na vDCJ; entretanto, geralmente aparece posteriormente na evolução da doença.[11] [67]
- Pode ser o sinal de apresentação da DCJ genética.

mioclonia (comum)

- Altamente sugestiva do diagnóstico de eDCJ, mas pode ocorrer posteriormente na evolução da doença.
- Também pode exacerbar quadros clínicos existentes de dor, como a osteoartrite.

parkinsonismo (comum)

- O parkinsonismo pode ocorrer em pacientes com eDCJ.
- Pode ser o sinal de apresentação da DCJ genética.

sintomas psiquiátricos (comum)

- O comprometimento dos lobos frontais ou das conexões frontais subcorticais comumente afeta o comportamento, causando agitação, depressão e outras características psiquiátricas.[68]
- Geralmente são os primeiros sintomas na vDCJ; a depressão é frequentemente profunda.[11] [67]

alterações visuais (comum)

- Sintoma menos comum da eDCJ, mas pode incluir diplopia, alucinações e outras distorções visuais.[68]

fim da terceira década de vida ou meados/fim da sétima década de vida (comum)

- eDCJ ocorre mais comumente na sexta década de vida.
- A vDCJ tende a manifestar-se em pessoas mais jovens que a eDCJ ou a DCJ genética, com uma média de idade de 28 anos.[1] [11]
- É incomum seu aparecimento ao fim dos 20 anos, a não ser que seja vDCJ.

insônia, disautonomia (incomum)

- A insônia familiar fatal (IFF) tipicamente manifesta-se como uma síndrome de insônia e disautonomia.[71]

história familiar positiva (incomum)

- Cerca de 60% dos pacientes com doença do príon apontada como genética não apresentavam história familiar conhecida da doença do príon. Frequentemente, uma investigação adicional revela

uma história familiar de doença de Alzheimer ou Parkinson provavelmente diagnosticadas de maneira errônea.[22]

- A obtenção de uma história familiar detalhada, incluindo idades e causas das mortes, é importante. Alguns membros da família podem ter sido portadores de uma mutação no gene da proteína príon (PRNP), mas faleceram por outras causas antes do início dos sintomas da doença de Creutzfeldt-Jakob.

sintomas constitucionais ou inespecíficos (incomum)

- Vertigem, cefaleia e tontura podem preceder a doença em semanas ou até mesmo meses.[69]

Outros fatores de diagnóstico

sintomas sensoriais dolorosos (incomum)

- Pode ocorrer na vDCJ; entretanto, geralmente aparece posteriormente na evolução da doença.[11]
[67]

distúrbios de movimento (incomum)

- Pode ocorrer na vDCJ; entretanto, geralmente aparece posteriormente na evolução da doença.[11]
[67]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</p> <ul style="list-style-type: none"> A RNM deve ser solicitada assim que se suspeita de uma demência rapidamente progressiva e deve incluir sequências T1, T2, IPD, CDA e FLAIR.[72] Se possível, as sequências IPD e CDA devem ser obtidas nos planos coronal e axial para minimizar o artefato da interface ar-cérebro. <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p> <ul style="list-style-type: none"> Em geral, as anormalidades encontradas nas sequências de RNM CDA e IPD na doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (eDCJ) e na variante da doença de Creutzfeldt-Jacob (vDCJ) não têm sido relatadas em outras demências semelhantes e são fortemente sugestivas de doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ).[65] Se o equipamento for de boa qualidade, as varreduras de RNM, IPD e FLAIR podem ter sensibilidade de cerca de 92% a 96% e especificidade de 93% a 94%.[63] [73] [65] Nas imagens T1, a DCJ geralmente não mostra captação de contraste ou anormalidades de intensidade da substância branca; se esses sinais forem encontrados, outros diagnósticos devem ser investigados.[74] [75] Hipointensidade T1 foi relatada no globo pálido na DCJ.[84] O sinal pulvinar, um termo que se refere à hiperintensidade pulvinar bilateral, pode ser observado na vDCJ. Quando o tálamo medial e o pulvinar mostrarem intensidade de sinal, deve-se suspeitar de vDCJ.[67] [76] [77] Certas formas de DCJ familiar e outras doenças do príon genéticas (particularmente as mutações) apresentam achados de RNM similares àqueles observados na RNM com IPD na eDCJ, mas muitas doenças do príon genéticas mostram apenas atrofia. 	<p>geralmente demonstra hiperintensidade no córtex cerebral (manto cortical), nos gânglios da base (caudado e putâmen) e no tálamo nas sequências de imagem ponderada por difusão (IPD) e de recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR), e hipointensidade (difusão restrita) nas sequências de mapa do coeficiente de difusão atenuado (CDA)</p>
<p>eletroencefalograma (EEG)</p> <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades, embora moderadamente específicas, apresentam apenas 60% de sensibilidade e podem não aparecer até os estágios tardios da doença.[78] [14] Quando outras doenças com anormalidades no EEG semelhantes tiverem sido descartadas, esses achados podem apresentar alta sensibilidade para a doença do príon.[67] 	<p>lentidão generalizada, focal ou difusa, e complexos poliespícula-onda e ondas agudas periódicos</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>conversão induzida por estremelecimento (CIE)</p> <ul style="list-style-type: none"> Exame sensível e específico que detecta a isoforma associada à doença da proteína príon no líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica.[66] 	<p>positiva</p>

Exame	Resultado
<p>biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> Embora úteis na confirmação da deterioração neuronal rápida, esses biomarcadores do LCR não podem diagnosticar ou descartar em definitivo a doença do príon.[79] [85] [86] [87] Esses testes devem ser interpretados com cuidado, já que sua sensibilidade e especificidade para a eDCJ ainda não estão claras. O peptídeo beta-amiloide 42 pode estar diminuído e a tau total (tau-T) e a tau fosforilada (tau-P) podem estar elevadas na doença de Alzheimer. Relatou-se que a proteína 14-3-3 encontrada no LCR é uma forte indicadora de DCJ. Entretanto, a sensibilidade e a especificidade desse teste variam grandemente na literatura.[67] [88] [89] [90] Alguns estudos sugeriram que as proteínas do LCR, como a 14-3-3, a tau total e a enolase neurônio-específica, possuem sensibilidade mais alta nas doenças rapidamente progressivas, dando suporte à ideia de que elas sejam liberadas durante a lesão e a morte neuronal e não sejam necessariamente específicas para a doença do príon.[67] [81] [85] [86] 	<p>proteína 14-3-3 (ou seja, western blot) pode ser positiva; proteína tau total (tau-T) elevada (>1200 picogramas/mL); enolase neurônio-específica elevada (>35 nanogramas/mL)</p>
<p>teste genético para gene da proteína príon</p> <ul style="list-style-type: none"> O início e as manifestações clínicas de todas as formas da doença do príon são fortemente influenciados pelo códon polimórfico 129 do gene da proteína príon endógeno (PRNP). O códon 129 pode ser a metionina (M) ou a valina (V). Combinações homozigóticas (por exemplo, MM ou VV) resultam em risco elevado para desenvolvimento da doença do príon. O tipo de príon (tipo 1 ou 2) também influencia a manifestação da doença;[14] [23] entretanto, o tipo de príon só pode ser determinado através de tecido cerebral congelado obtido de biópsias ou de autópsias. As doenças do príon genéticas são causadas por uma mutação no gene que codifica a PRNP, localizada no cromossomo 20.[6] Até o momento, foram identificadas mais de 30 mutações diferentes, cada uma apresentando o seu próprio fenótipo da doença (ou seja, Gerstmann-Straussler-Scheinker, insônia familiar fatal e doença de Creutzfeldt-Jacob [DCJ] familiar). As mutações PRNP são transmitidas de forma autossômica dominante.[6] É importante ressaltar que cerca de 60% dos pacientes com doença do príon apontada como genética não apresentavam história familiar positiva conhecida da doença do príon. Frequentemente, investigação adicional revela uma história familiar de doença de Alzheimer ou Parkinson provavelmente diagnosticada de maneira errônea ou um parente que faleceu antes do início dos sintomas.[21] [22] Os pacientes e as famílias devem receber aconselhamento genético e entender as implicações envolvidas antes de conhecerem tais resultados. Como a doença do príon genética é autossômica dominante, o protocolo usado para o teste da doença de Huntington é geralmente seguido.[83] Esse protocolo é usado para várias doenças neurológicas autossômicas dominantes para assegurar que os pacientes, suas famílias e outros entendam as implicações psicológicas, psiquiátricas, clínicas, legais e outras do teste genético. As amostras devem ser acompanhadas de uma história clínica breve e enviadas no mesmo dia em que foram coletadas. [The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit] [Public Health Agency of Canada: prion disease information] [National Prion Disease Pathology Surveillance Center] 	<p>positiva</p>

Exame	Resultado
biópsia (cérebro, amígdala) <ul style="list-style-type: none"> • Biópsia do cérebro é a única maneira definitiva de diagnosticar a doença do príon antemortem esporádica. Na variante da DCJ, uma biópsia da amígdala pode ser diagnóstica. • Devido ao padrão imprevisível do acúmulo de proteínas no cérebro, um resultado falso-negativo é possível. • O procedimento de biópsia do cérebro pode colocar os pacientes em risco desnecessário de infecção ou dano cerebral adicional. Ainda que o diagnóstico seja confirmado, não há tratamento disponível. • Proteínas do príon são resistentes aos métodos padrão de esterilização cirúrgica, e a equipe médica que realiza o procedimento pode ser colocada em risco de transmissão da DCJ. É necessário seguir protocolos adequados para minimizar a transmissão.[27] • Considerando todos os aspectos, não se recomenda a biópsia do cérebro para diagnosticar a DCJ, especialmente porque a história clínica e a RNM são, atualmente, ferramentas úteis para o diagnóstico.[65] [67] • Se uma biópsia do cérebro for realizada, o tecido deve ser retirado de áreas de anormalidade mostradas na RNM quando possível. • Embora as marcas microscópicas sejam características dessa doença, outros quadros clínicos também podem apresentar essas alterações. • A presença do PrPSc na imuno-histoquímica ou no western blot é requerida para o diagnóstico definitivo.[3] [36] • Encontram-se placas amiloides de PrPSc em aproximadamente 10% dos casos de DCJ, e em casos de Gerstmann-Straussler-Scheinker, um núcleo de PrPSc amiloide é circundado por outro grupo de glóbulos amiloides menores. • A vDCJ também apresenta uma característica patológica relativamente única de um núcleo de placas amiloides de PrPSc circundado por vacúolos. Elas são chamadas de placas floridas, já que se parecem com uma flor. • Na vDCJ, os PrPSc também podem ser identificados no sistema linforreticular durante a evolução da doença, e biópsias da amígdala podem mostrar a presença de PrPSc na vDCJ, embora estejam ausentes em outras formas da doença do príon em humanos.[3] [37] 	microscópica: vacuolização (alterações espongiformes), perda neuronal e astrogliose; histológica: presença de príon patogênico (PrPSc) através de imuno-histoquímica ou western blot; pode apresentar amiloide

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência de Alzheimer (DA)	<ul style="list-style-type: none"> Em geral, uma demência mais crônica e raramente rapidamente progressiva, mas casos atípicos podem ser confundidos com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).[91] Os pacientes comumente manifestam a DCJ após os 60 anos de idade, com deficits de memória e cognição na ausência de outras doenças. Características clínicas da DCJ que não são comumente observadas na DA incluem início subagudo e/ou dificuldade na coordenação precocemente na evolução.[92] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da DA é clínico. A história clínica, desempenho nos testes neuropsicológicos e o padrão da atrofia cerebral na ressonância nuclear magnética (RNM), a hipoperfusão na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou o hipometabolismo na tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem dar suporte ao diagnóstico de DA. Uma RNM diagnóstica para DCJ pode excluir a DA. [Fig-1] [Fig-2] [Fig-3] PET com composto Pittsburgh B (pode em breve ser um teste diagnóstico para DA).[93]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
demência com corpos de Lewy	<ul style="list-style-type: none"> Em uma pesquisa com um grande coorte, a demência com corpos de Lewy foi apontada como a segunda demência mais comumente confundida com a DCJ.[81] [94] Assim como a DCJ, a demência com corpos de Lewy é uma doença neurodegenerativa que pode apresentar comprometimento cognitivo, alucinações ou distúrbios visuais e parkinsonismo.[95] [96] 	<ul style="list-style-type: none"> Essa doença é mais bem distinguida da DCJ através da imagem ponderada por difusão (IPD), do mapa de coeficiente de difusão atenuada (CDA) ou da recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR) na RNM cranioencefálica. [Fig-1] [Fig-2] [Fig-3] A SPECT ou a PET também podem revelar uma baixa captação do transportador de dopamina nos gânglios da base.[96] Complexos de onda aguda periódicos são raramente observados no eletroencefalograma (EEG) nos estágios tardios da demência com corpos de Lewy.
Demência frontotemporal	<ul style="list-style-type: none"> Embora a demência frontotemporal (DFT) geralmente apresente uma evolução mais rápida que a maioria dos distúrbios da memória e do envelhecimento, é raramente tão rapidamente progressiva quanto a DCJ. Os pacientes geralmente apresentam uma síndrome frontal, incluindo alterações comportamentais, de personalidade e cognitivas, antes do início da demência.[97] [98] [99] Ao contrário da DCJ, os critérios para a demência frontotemporal descartam a mioclonia e a ataxia cerebelar.[100] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da DFT é clínico. A história clínica, o exame físico neurológico, o desempenho nos testes neuropsicológicos e o padrão da atrofia cerebral na RNM, a hipoperfusão na SPECT ou o hipometabolismo na PET podem dar suporte a um diagnóstico de DFT. Uma RNM (sequências IPD e CDA) diagnóstica para DCJ essencialmente exclui a DFT.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome corticobasal (SCB)	<ul style="list-style-type: none"> • Outra demência progressiva que geralmente apresenta uma evolução mais lenta que a DCJ. • Deficits motores, sensoriais e visuais da degeneração corticobasal (DCB) podem inicialmente sugerir DCJ.[67] [101] • Tipicamente, a SCB ocorre devido a uma patologia subjacente de degeneração corticobasal (DCB) ou doença de Alzheimer (DA), e raramente doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ). 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico da SCB é clínico, geralmente com um diagnóstico patológico subjacente de DCB ou DA. A história clínica, o exame físico neurológico, o desempenho nos testes neuropsicológicos e o padrão da atrofia cerebral na RNM, a hipoperfusão na SPECT ou o hipometabolismo na PET podem dar suporte a um diagnóstico de SCB. • Uma RNM diagnóstica para DCJ exclui a SCB.
Vasculite	<ul style="list-style-type: none"> • As vasculites podem causar demência ou encefalopatia quando afetam o sistema nervoso central (SNC). Esses distúrbios podem ser distinguidos da DCJ pela presença de sinais sistêmicos ou do sistema nervoso periférico como febre, perda de peso, neuropatia e comprometimento de órgãos. • Os critérios usados no diagnóstico de tais distúrbios foram estabelecidos pelo American College of Rheumatology.[67] [102] [103] [104] 	<ul style="list-style-type: none"> • A VHS e a proteína C-reativa podem estar elevadas. • O FR e o FAN podem ser positivos. • O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear (P-ANCA) e o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo com padrão citoplasmático (C-ANCA) podem ser positivos. • A angiografia cerebral demonstra uma estenose intermitente com aparência de 'salsicha' que não é observada na DCJ. • O líquido cefalorraquidiano (LCR) pode mostrar evidência de inflamação, como pleocitose. • A biópsia meníngea e do cérebro mostra inflamação dos vasos sanguíneos com infiltrado linfocítico que não está presente na DCJ. • Embora a avaliação reumatológica serológica deva ser realizada para detectar autoanticorpos elevados, esses exames de sangue podem ser negativos e os sinais sistêmicos podem estar ausentes na vasculite isolada do SNC.[105]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Encefalite paraneoplásica límbica e encefalite não paraneoplásica autoimune límbica	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios autoimunes que podem mimetizar as doenças do príon incluem a encefalite paraneoplásica límbica e a encefalite não paraneoplásica autoimune límbica.[106] • As encefalopatias paraneoplásicas límbicas tipicamente ocorrem em 2 formas: doenças autoimunes mediadas por anticorpos ou causas autoimunes não mediadas por anticorpos como cânceres sistêmicos (mas não do SNC). • Os distúrbios paraneoplásicos podem manifestar-se em pacientes com história familiar conhecida de câncer ou mesmo preceder a detecção de câncer por completo. • Se houver suspeita de uma doença paraneoplásica, a tomografia computadorizada (TC) corporal com contraste é indicada.[67] [107] [108] [109] • Cerca de 30% desses pacientes também apresenta convulsões.[106] [107] [108] 	<ul style="list-style-type: none"> • Soro e LCR devem ser avaliados para marcadores tumorais elevados e a presença de anticorpos paraneoplásicos. • A VHS e a proteína C-reativa podem estar elevadas. • O FR e o FAN podem ser positivos. • O P-ANCA e o C-ANCA podem ser positivos. • Marcadores tumorais como CEA, CA-125 ou PSA podem estar elevados. • Anticorpos paraneoplásicos presentes: anti-Hu (ANNA-1), anti-Ta (anti-Ma2), anti-CV2 (anti-CRMP-5), antianfifisina, anti-Yo (PCA-1), anti-nCMAg, anti-Ma1, anti-Ri (ANNA-2), anti-AMPA, antirreceptor N-metil-D-aspartato (RNMDA), anticorpos associados anticanal de potássio voltagem-dependente (CPVD).
Causas de encefalopatia autoimune límbica mediadas por anticorpos não relacionadas a cânceres	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatia límbica também pode ocorrer devido a causas autoimunes mediadas por anticorpos não associadas a cânceres, como observado em anticorpos anticanal de potássio voltagem-dependente (anti-CPVD) e outros anticorpos antineutrófilos e na encefalopatia de Hashimoto. • Algumas vezes esses anticorpos estão associados a cânceres (paraneoplásicos) e outras, não (não paraneoplásicos).[106] [109] [110] 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos anti-CPVD e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) estão elevados. • Os anticorpos antitireoglobulina (anti-TG) e antitireoide peroxidase (anti-TPO) estão marcadamente elevados.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Encefalopatia de Hashimoto	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbio autoimune raro mas tratável que é comumente confundido com a DCJ. Ligada à tireoidite linfocítica crônica, deve-se suspeitar dessa doença na presença de autoanticorpos antitireoide elevados. • Embora essa doença também seja uma demência rapidamente progressiva com muitas características em comum com a DCJ, ela é distinta por sua evolução flutuante e pela associação comum com convulsões.[106] [111] [112] • Os pacientes podem ser eutireoideos, subclínicamente hipotireoideos, hipotireoideos ou hipertireoideos; entretanto, para realizar o diagnóstico, os pacientes devem ser tratados de modo que estejam em um estado eutireoideo.[110] • A encefalopatia de Hashimoto é um diagnóstico de exclusão. • Como demonstrou-se que os anticorpos antitireoide não são causadores da encefalopatia de Hashimoto, outros termos têm sido empregados para essa doença, como meningoencefalite inflamatória autoimune não vasculítica e encefalopatia responsiva a corticosteroide associada a tireoidite autoimune. • É importante identificar esses distúrbios mediados imunologicamente, já que eles são prontamente tratáveis com imunossupressão, como corticosteroides em altas doses.[106] [110] [113] [114] [115] [116] 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção tireoidiana pode estar presente. • Os anticorpos anti-TPO e/ou anti-TG são positivos. • A RNM cranioencefálica (sequências IPD e CDA) não mostra as anormalidades observadas na DCJ.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio ácido-básico	<ul style="list-style-type: none"> Quando os pacientes apresentam demência de início recente de etiologia desconhecida, deve-se investigar a presença de encefalopatia tóxico-metabólica. Distúrbios metabólicos como desequilíbrios eletrólíticos podem produzir demência rapidamente progressiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de potássio, sódio, cálcio ou magnésio são anormais.
Outras condições metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> Outras condições metabólicas consideradas na diferenciação da DCJ incluem distúrbios metabólicos da infância que podem se manifestar como demência em adultos, como porfiria, leucodistrofia metacromática de início em adultos, leucodistrofias ortocromáticas e doença de Kuf. Geralmente, os sintomas sistêmicos associados a essas condições são de progressão lenta, mas podem ser acompanhados por um declínio cognitivo rápido.[117] 	<ul style="list-style-type: none"> Os porfobilinogênios urinários estão elevados durante episódios de porfiria. Recomenda-se biópsia de pele com microscopia eletrônica para diagnóstico da doença de Kuf. Os níveis de arilsulfatase urinária estão diminuídos na leucodistrofia metacromática. Os ácidos graxos séricos de cadeia longa estão elevados na leucodistrofia adrenal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de vitamina B1	<ul style="list-style-type: none"> Quando os pacientes apresentam demência de início recente de etiologia desconhecida, deve-se investigar a presença de encefalopatia tóxico-metabólica. Distúrbios metabólicos como certas deficiências de vitaminas ou mudanças rápidas nos níveis de sódio (causando mielinólise extrapontina) podem produzir demência de progressão rápida. Uma deficiência de tiamina (vitamina B1) deve ser urgentemente considerada em pacientes com privação nutricional com sinais neurológicos. Níveis inadequados de tiamina no sistema nervoso podem causar a encefalopatia de Wernicke, que manifesta nistagmo, ataxia e perda de memória. 	<ul style="list-style-type: none"> O nível de tiamina nos eritrócitos é baixo. A RNM cranioencefálica (ponderada em T2, FLAIR, IPD e CDA) pode mostrar anormalidades (difusão restrita) nos corpos mamilares, tálamo, substância branca periaquedutal e/ou tecto. Os achados da RNM na deficiência de vitamina B1 apresentam algumas similaridades com aqueles da eDCJ, incluindo difusão restrita no tálamo e em outros núcleos profundos.
Deficiência de vitamina B3	<ul style="list-style-type: none"> Deficiências de niacina ou vitamina B3 (ou do aminoácido triptofano, que é convertido em niacina), pode resultar em pelagra, que se apresenta como uma tríade de dermatite, diarreia e demência. Embora o início da pelagra seja mais insidioso (morte dentro de alguns anos), ela deve ser considerada em pacientes nutricionalmente comprometidos (particularmente com baixa ingestão de proteína) com demência. 	<ul style="list-style-type: none"> Metabólitos do ácido nicotínico na urina podem confirmar o diagnóstico; os pacientes são tratados com suplementos de niacina.
Deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> Em geral, todos os pacientes com demência devem ter os níveis de vitamina B12 dosados, já que essa condição pode responder a um tratamento.^[118] 	<ul style="list-style-type: none"> Baixos níveis séricos de vitamina B12. O marco do diagnóstico é a presença de anemia macrocítica com macro-ovalócitos no esfregaço de sangue periférico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • As deficiências de vitamina E podem ocorrer em pessoas que são incapazes de absorver ou de metabolizar vitaminas lipossolúveis. • Em casos raros, é causada por uma mutação autossômica recessiva no gene da proteína transportadora de alfa-tocoferol. Essa deficiência pode causar ataxia e outros distúrbios do movimento como distonia. Ela é raramente rapidamente progressiva e com frequência manifesta-se de maneira similar à ataxia de Friedreich. • Quando diagnosticada precocemente, o tratamento com vitamina E pode prevenir sua progressão.[119] 	<ul style="list-style-type: none"> • O nível sérico de vitamina E é baixo.
Doença de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • A doença de Wilson ocorre devido a uma mutação autossômica recessiva que prejudica o metabolismo do cobre. • O acúmulo de cobre nos tecidos causa, por fim, demência e doença hepática e geralmente manifesta-se na adolescência, mas quase sempre em pacientes com <50 anos de idade. • Embora não seja rapidamente progressiva, é importante considerá-la em adultos jovens com distúrbios cognitivos, comportamentais e/ou de movimento, já que é facilmente tratável.[120] [121] 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos e urinários de cobre elevados. • O nível de ceruloplasmina no sangue é baixo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Intoxicação por metais pesados	<ul style="list-style-type: none"> • A intoxicação por metais pesados, especialmente com exposição aguda, pode causar rápido declínio cognitivo. • Em contraste com as demências rapidamente progressivas, que evoluem ao longo de semanas ou meses, essas encefalopatias podem progredir dentro de horas ou dias. • Pacientes em tratamento com bismuto (um metal usado para tratar distúrbios gastrointestinais) também devem ser testados para toxicidade. Frequentemente confundida com a DCJ, a intoxicação por bismuto pode causar ataxia, apatia e, por fim, mioclonia, problemas da fala e alterações no estado mental. Se não tratada, essa condição pode causar tremores permanentes e/ou morte.[122] [123] [124] [125] 	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes devem ser rastreados para intoxicação por chumbo, bismuto, lítio, alumínio, mercúrio e arsênio.
Encefalopatia hepática	<ul style="list-style-type: none"> • A encefalopatia hepática deve ser de fácil distinção clínica da DCJ devido à presença de doença hepática subjacente grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos de lactato e amônia elevados. • Na encefalopatia hepática, o EEG pode mostrar ondas agudas periódicas similares à DCJ.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Alterações do estado mental relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> Um quarto dos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) desenvolve, por fim, uma condição neurológica como o complexo AIDS-demência, encefalopatia do HIV ou demência associada ao HIV. Portanto, todos os pacientes com demências rapidamente progressivas devem considerar o teste de HIV.^[67] Em geral, os pacientes não apresentam a combinação de anormalidades comportamentais, cognitivas, motoras e da visão observadas na DCJ, mas há alguma sobreposição. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de anticorpos anti-HIV 1 e 2 é positivo. A RNM cranioencefálica não mostra características consistentes com a DCJ no estudo de difusão.
Sífilis	<ul style="list-style-type: none"> Infecções por espiroquetas são uma causa não frequente, mas tratável, de demência. Os pacientes devem ser testados para <i>Treponema pallidum</i> ou neurosífilis, já que a disfunção cognitiva é uma complicação tardia da sífilis.^[126] Em geral, os pacientes não apresentam a combinação de anormalidades comportamentais, cognitivas, motoras e da visão observadas na DCJ, mas há alguma sobreposição. Além disso, eles geralmente não apresentam demência rapidamente progressiva. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) no LCR é reativo. O teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS) é reativo. A RNM cranioencefálica não mostra características consistentes com a DCJ no estudo de difusão.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Lyme	<ul style="list-style-type: none"> A doença de Lyme é uma infecção causada pela picada de um carrapato contendo a espiroqueta <i>Borrelia burgdorferi</i>. As manifestações psiquiátricas e neurológicas nessa infecção sistêmica ocorrem com o comprometimento neurológico.[127] Embora raramente relatada como uma demência rapidamente progressiva, ainda deve ser considerada, já que é prontamente tratável.[128] [129] [130] Geralmente apresenta uma lesão de pele indistinguível do eritema migratório, e é encontrada principalmente nas regiões centrais do sul e sudeste dos EUA. 	<ul style="list-style-type: none"> Os anticorpos contra <i>B. burgdorferi</i> estão elevados acima dos valores-índice positivos.
Doença de Whipple	<ul style="list-style-type: none"> A doença de Whipple, uma infecção bacteriana rara causada pela <i>Tropheryma whippelii</i>, interfere com muitos sistemas orgânicos e pode manifestar-se como uma síndrome neuropsiquiátrica. Essa doença ocorre tipicamente por volta dos 50 anos de idade, afeta predominantemente homens e seu quadro clínico pode ser variável. Mais comumente, os pacientes apresentam distúrbios gastrointestinais, comprometimento cognitivo e problemas para caminhar. Ela pode ser confundida com paralisia supranuclear progressiva devido a anormalidades comportamentais e do movimento ocular.[131] Uma vez diagnosticados, os pacientes com doença de Whipple podem ser tratados com antibióticos.[132] [133] 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia jejunal indica a presença de macrófagos espumosos. Reação em cadeia da polimerase no LCR para <i>Tropheryma whippelii</i> positiva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Malignidades do SNC	<ul style="list-style-type: none"> Várias malignidades podem causar demências rapidamente progressivas. Cânceres primários que podem mimetizar a DCJ incluem o linfoma primário do SNC, o linfoma intravascular e a gliomatose cerebral. Essas doenças podem apresentar muitas características da DCJ e ser indistinguíveis clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> A citologia e a citometria de fluxo do LCR demonstram células anormais (linfoma do SNC). Os pacientes devem ser rastreados com RNM cranioencefálica (com e sem contraste); TC do tórax, abdome e pelve com contraste; PET de corpo inteiro; mamografia e testes de câncer séricos e no LCR. Massas cerebrais evidentes devem ser facilmente distinguíveis da DCJ.^[118]
Transtornos psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> Muitos transtornos psiquiátricos podem manifestar-se na idade adulta ou tardiamente, mas sem o acompanhamento de anormalidades neurológicas. Muitos pacientes que procuram os médicos porque suspeitam de doença de Creutzfeldt-Jakob ou outra doença do prion apresentam ansiedade ou transtornos de conversão. 	<ul style="list-style-type: none"> Um exame físico neurológico completo para identificar qualquer anormalidade neurológica verdadeira deve, em geral, excluir um transtorno psiquiátrico. Geralmente, uma RNM cranioencefálica mostrando anormalidades não seria consistente com doença psiquiátrica.

Critérios de diagnóstico

Critérios revistos da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1998 para a doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica^[134]

Embora os critérios revistos da OMS de 1998 sejam amplamente usados e aceitos, eles apresentam algumas falhas. O mutismo acinético, 1 de 4 sintomas enfatizados nos critérios é um sinal comum do estágio terminal da doença de Creutzfeldt-Jakob, fazendo com que sua inclusão seja pouco útil para o diagnóstico precoce. Além disso, sintomas visuais e cerebelares são listados coletivamente, embora eles sejam distintos tanto na localização neuroanatômica quanto no quadro clínico.

[WHO: bovine spongiform encephalopathies]

Critérios de consórcio da ressonância nuclear magnética (RNM) para a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica^[64]

Critérios diagnósticos europeus atuais

- Sinais clínicos: demência, cerebelar ou visual, piramidal ou extrapiramidal, mutismo acinético.

- Exames: complexos de onda poliespiculada periódicos e ondas agudas no eletroencefalograma (EEG); detecção da 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano (LCR; em pacientes com doença de duração <2 anos); anormalidades com sinal acentuado no núcleo caudado e putâmen ou pelo menos 2 regiões corticais (temporal-parietal-occipital) na sequência de imagem ponderada por difusão (IPD) ou de recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR).

DCJ provável: 2 sinais clínicos e pelo menos um resultado de exame positivo.

DCJ possível: 2 sinais clínicos e uma duração clínica <2 anos.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há medicamentos aprovados para o tratamento da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) ou de quaisquer doenças do príon; portanto, o tratamento é de suporte. A informação desta seção baseia-se na experiência da equipe médica da DCJ da Universidade da Califórnia, San Francisco (UCSF), do Memory and Aging Center.

[University of California San Francisco Medical Center: Memory and Aging Center]

Tratamento sintomático

Não há cura para a doença do príon devido à sua natureza neurodegenerativa. O tratamento medicamentoso tem como alvo o manejo dos sintomas e o cuidado paliativo. As complicações de imobilidade como constipação, obstrução intestinal, imobilidade, trombozes, pneumonia, úlceras de decúbito, embolia pulmonar e outras condições encontradas nos pacientes menos ambulatoriais devem ser consideradas.

Ansiedade e agitação leve a moderada

- Clonazepam, lorazepam ou trazodona podem ser úteis para o tratamento da ansiedade e agitação. Em geral, o clonazepam é considerado equipotente ao lorazepam, mas na prática clínica, 1.5 mg/dia de clonazepam substituiu adequadamente 3 a 4 mg/dia de lorazepam.
- Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs) como o citalopram podem ser testados, com aumento rápido da dose para efeito.

Psicose ou agitação moderada a intensa

- Antipsicóticos (atípicos) de segunda geração úteis incluem risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona.
- O médico pode desejar evitar o aripiprazol, que pode ser levemente estimulante.
- Se o paciente não for capaz de tomar os medicamentos por via oral, injeções de haloperidol, olanzapina ou ziprasidona podem ser consideradas.

Mioclonia

- A mioclonia que causa sofrimento ao paciente ou que perturba a habilidade de fornecer cuidados ao mesmo é uma indicação suficiente para a intervenção terapêutica com benzodiazepínicos. Lorazepam e clonazepam são opções adequadas.
- O ácido valproico é frequentemente eficaz para o tratamento da mioclonia; entretanto, é geralmente evitado quando possível na DCJ precoce ou em pacientes submetidos a tratamentos experimentais, já que um artigo mostrou atividade do príon in vitro piorada; não se sabe se o ácido valproico agrava a doença do príon em humanos.[135] [136]
- Outros anticonvulsivantes como o levetiracetam e a zonisamida têm sido empregados com sucesso no tratamento da mioclonia em outras doenças.
- A mioclonia também pode exacerbar quadros clínicos existentes de dor, como a osteoartrite.

Insônia

- A trazodona pode ser administrada à noite como medicamento para dormir.
- Clonazepam ou lorazepam também podem ser úteis. Se um benzodiazepínico está sendo prescrito, a última dose é administrada ao deitar ou próximo de tal horário.

- Zolpidem e eszopiclona são alternativas. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda que as doses noturnas de zolpidem sejam reduzidas, pois dados mostram que os níveis sanguíneos em alguns pacientes podem ser tão altos na manhã seguinte ao uso a ponto de comprometer atividades que exigem atenção, incluindo dirigir. Os dados mostram que o risco é mais alto em pacientes que tomam a formulação de liberação prolongada, e que as mulheres parecem ser mais suscetíveis a esse risco porque eliminam o zolpidem mais lentamente do corpo em comparação com os homens. A FDA também alerta que a eszopiclona pode causar comprometimento, no dia seguinte, de atividades que exigem atenção, incluindo dirigir. Como resultado, a dose inicial recomendada foi reduzida, pois doses mais altas têm maior probabilidade de causar comprometimento no dia seguinte. O risco de torpor na manhã seguinte também se aplica a todos os medicamentos tomados para insônia, devendo-se prescrever a dose mais baixa possível capaz de tratar os sintomas do paciente.

Depression

- Os ISRSs podem ser úteis no tratamento da depressão em pacientes com doença do prion. Além de tratar a depressão, eles podem ser úteis na redução da ansiedade, do comportamento agressivo, do comportamento obsessivo compulsivo e do controle de impulso deficiente.
- Fluoxetina apresenta uma semivida muito longa e inúmeras interações medicamentosas; portanto, os médicos podem desejar evitar o seu uso.
- Paroxetina também apresenta inúmeras interações medicamentosas, mas é uma opção.

Dor musculoesquelética

- Esse não é um sintoma comum da DCJ esporádica, e a etiologia deve ser avaliada.
- A dor pode ser expressa através de agitação em pacientes com DCJ que apresentam comunicação comprometida. Dor na DCJ pode ser tratada com um esquema de dosagem regular, e não quando necessário, devido à incapacidade de comunicação efetiva.
- Em certas formas de DCJ, como a variante da DCJ e casos raros da DCJ esporádica, a dor pode ocorrer em regiões do corpo e migrar; essas síndromes são de difícil tratamento mas devem ser manejadas da mesma maneira que uma dor neuropática.^[137]
- A dor é tratada com paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou opioides, nessa ordem de preferência.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	cuidados de suporte
■ com agitação leve a moderada e ansiedade	mais	benzodiazepínicos ou antidepressivos
■ com psicose ou agitação moderada a intensa	mais	antipsicótico

Em curso		(resumo)	
■	com mioclonia causando sofrimento ao paciente ou perturbando a habilidade de cuidar do paciente	mais	benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes
■	com depressão	mais	inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS)
■	com insônia	mais	hipnóticos
■	com dor musculoesquelética	mais	analgésicos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

cuidados de suporte

» O tratamento é focado no manejo dos sintomas e na qualidade de vida do paciente e do cuidador.

» Constipação, obstrução intestinal, imobilidade, trombozes, pneumonia, úlceras de decúbito, embolia pulmonar e outras condições encontradas nos pacientes menos ambulatoriais devem ser consideradas.

■ com agitação leve a moderada e ansiedade

mais

benzodiazepínicos ou antidepressivos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clonazepam**: 0.25 a 0.5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **lorazepam**: 1-2 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

» **trazodona**: 50 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia a cada 3-4 dias de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **citalopram**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

» O clonazepam é um benzodiazepínico de ação prolongada e evita a potencial agitação/ansiedade de efeito rebote associada ao lorazepam. Lorazepam também pode ser usado para tratar a agitação.

» A trazodona pode ser prescrita como um sedativo leve durante o dia.

Em curso

■ com psicose ou agitação moderada a intensa

mais

» Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) como o citalopram podem ser testados, com aumento rápido da dose para efeito.

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas gradualmente de acordo com a resposta.

antipsicótico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **risperidona**: 1-4 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

OU

» **olanzapina**: 2.5 a 10 mg por via intramuscular a cada 2-4 horas quando necessário, máximo de 30 mg/dia; 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **quetiapina**: 50-800 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **ziprasidona**: 10 mg por via intramuscular a cada 2 horas quando necessário ou 20 mg por via intramuscular a cada 4 horas quando necessário, máximo de 40 mg/dia; 20-80 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **haloperidol lactato**: 2-5 mg por via intramuscular a cada 4-8 horas quando necessário

» Antipsicóticos (atípicos) de segunda geração úteis incluem risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona.

» O médico pode desejar evitar o aripiprazol, que pode ser levemente estimulante.

» Se o paciente não for capaz de tomar os medicamentos por via oral, injeções de haloperidol (um antipsicótico típico), olanzapina ou ziprasidona podem ser consideradas.

Em curso

- com mioclonia causando sofrimento ao paciente ou perturbando a habilidade de cuidar do paciente

mais

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas gradualmente de acordo com a resposta.

benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clonazepam**: 0.25 a 0.5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **lorazepam**: 1-2 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

» **levetiracetam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **zonisamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Recomenda-se que os pacientes que vivenciam mioclonia devem ser tratados apenas se houver sofrimento e/ou perturbação na capacidade do cuidador de manejar o paciente. A mioclonia também pode exacerbar quadros clínicos existentes de dor, como a osteoartrite.

» O clonazepam é útil no tratamento da mioclonia incômoda, já que apresenta atividade anticonvulsivante. Lorazepam também podem ser usado para tratar a mioclonia.

» Outros anticonvulsivantes como o levetiracetam e a zonisamida têm sido empregados com sucesso no tratamento da mioclonia em outras doenças.

» O ácido valproico é frequentemente eficaz para o tratamento da mioclonia; entretanto, é geralmente evitado quando possível na doença de Creutzfeldt-Jakob precoce ou em pacientes submetidos a tratamentos experimentais, já que um artigo mostrou atividade do prion in vitro piorada; não se sabe se o ácido valproico agrava a doença do prion em humanos.^[135]
^[136]

Em curso

■ com depressão

mais

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas gradualmente de acordo com a resposta.

inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sertralina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **escitalopram**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **paroxetina**: 20-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os ISRSs podem ser úteis no tratamento da depressão em pacientes com doença do príon. Eles também podem ser úteis na redução da ansiedade, do comportamento agressivo, do comportamento obsessivo compulsivo e do controle de impulso deficiente.

» Fluoxetina apresenta uma semivida muito longa e inúmeras interações medicamentosas; portanto, os médicos podem desejar evitar o seu uso.

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas gradualmente de acordo com a resposta.

■ com insônia

mais

hipnóticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **trazodona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar quando necessário

Opções secundárias

» **clonazepam**: 0.25 a 0.5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente quando necessário,

Em curso

aumentar de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **lorazepam**: 1-2 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente quando necessário, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

Opções terciárias

» **zolpidem**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; 6.25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; doses mais altas podem causar torpor na manhã seguinte e não são recomendadas, especialmente para mulheres

OU

» **eszopiclona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar quando necessário inicialmente, a dose pode ser aumentada para 2-3 mg uma vez ao dia ao deitar

» A trazodona pode ser prescrita como um sedativo leve durante o dia ou à noite como um medicamento para dormir e é preferido na doença de Creutzfeldt-Jakob.

» Clonazepam ou lorazepam também podem ser úteis. Se um benzodiazepínico está sendo prescrito, a última dose é administrada ao deitar ou próximo de tal horário.

» Zolpidem e eszopiclona são alternativas de terceira linha. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda que as doses noturnas de zolpidem sejam reduzidas, pois dados mostram que os níveis sanguíneos em alguns pacientes podem ser tão altos na manhã seguinte ao uso a ponto de comprometer atividades que exigem atenção, incluindo dirigir. Os dados mostram que o risco é mais alto em pacientes que tomam a formulação de liberação prolongada, e que as mulheres parecem ser mais suscetíveis a esse risco porque eliminam o zolpidem mais lentamente do corpo em comparação com os homens. A FDA também alerta que a eszopiclona pode causar comprometimento, no dia seguinte, de atividades que exigem atenção, incluindo dirigir. Como resultado, a dose inicial recomendada foi reduzida, pois doses mais altas têm maior probabilidade de causar comprometimento

Em curso

■ com dor musculoesquelética

mais

no dia seguinte. O risco de torpor na manhã seguinte também se aplica a todos os medicamentos tomados para insônia, devendo-se prescrever a dose mais baixa possível capaz de tratar os sintomas do paciente.

analgésicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

Opções secundárias

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral a cada 12 horas quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

Opções terciárias

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **oxicodona**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6 horas quando necessário

» Dor não é um sintoma comum na doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) esporádica, e a etiologia deve ser avaliada. Constipação, obstrução intestinal, imobilidade, trombozes, pneumonia, úlceras de decúbito, embolia pulmonar e outras condições encontradas nos pacientes menos ambulatoriais devem ser consideradas.

» A dor é tratada com paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou opioides, nessa ordem de preferência.

» A dor pode ser expressa através de agitação em pacientes com DCJ que apresentam comunicação comprometida. A dor pode ser tratada na DCJ com um esquema de dosagem regular, e não quando necessário, devido à incapacidade de comunicação efetiva.

Em curso

» Em certas formas de DCJ, como a variante da DCJ e casos raros da DCJ esporádica, a dor pode ocorrer em regiões do corpo e migrar. Essas síndromes são de difícil tratamento mas devem ser manejadas da mesma maneira que uma dor neuropática.^[137]

Recomendações

Monitoramento

As doenças do príon são terminais; portanto, não há indicações específicas com relação ao monitoramento sanguíneo. No entanto, os pacientes devem ser acompanhados para assegurar que os sintomas estejam sendo manejados com sucesso.

Encaminhamentos também devem ser feitos para assegurar que os pacientes e suas famílias sejam capazes de lidar com o impacto emocional da doença. Aconselhamento para as famílias é altamente recomendado, e considerações adicionais podem ser necessárias para famílias afetadas pelas formas genéticas da doença do príon. Assistentes sociais e gestores de caso também devem ser envolvidos no estabelecimento de cuidados paliativos e necessidades de cuidados domiciliares.

Médicos devem enfatizar a importância da autópsia e facilitar o processo para garantir que o diagnóstico definitivo seja realizado após o falecimento do paciente.

Instruções ao paciente

Embora não haja evidência na literatura dos efeitos positivos de uma vida saudável nos pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), recomenda-se que eles continuem a participar de programas de atividade física apropriados para a idade e condição física. Isso pode ser especialmente útil nos pacientes com DCJ genética assintomática, já que foi sugerido que o estilo de vida pode influenciar a idade do início. Deve-se estimular também que esses pacientes participem de atividades que reduzam o estresse e mantenham uma dieta saudável e balanceada.

Devido ao progresso rápido da DCJ, os pacientes devem permanecer em contato próximo com os médicos para coordenar os cuidados. A procura de aconselhamento para ajudar a lidar com o impacto emocional dessa doença é altamente recomendado. As famílias também devem elaborar diretrizes antecipadas para garantir que os desejos dos pacientes sejam cumpridos.

[[University of California San Francisco Medical Center: Memory and Aging Center](#)]

[[The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit](#)]

[[CDC: Creutzfeldt-Jakob disease](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia por aspiração	longo prazo	alta
<p>Disfagia é uma ocorrência esperada com qualquer doença neurodegenerativa progressiva, e quase todos os pacientes com DCJ sucumbem à pneumonia por aspiração.</p> <p>Os provedores de cuidados devem ser instruídos a posicionarem os pacientes em um ângulo de 90 graus quando estiverem bebendo ou comendo, e os pacientes devem evitar inclinar a cabeça para trás, mantendo seu queixo na direção do tórax durante a deglutição.</p> <p>As dietas devem ser apropriadas para a disfagia, através do uso de líquidos espessos e alimentos pastosos. Quando a tosse e o sufocamento se tornarem mais frequentes durante as refeições, as famílias devem ser instruídas sobre opções alternativas de alimentação (ou seja, sonda nasogástrica) se estiverem interessadas em prolongar a vida artificialmente. A maioria dos especialistas recomendam não seguir tais opções quando os pacientes com DCJ não são mais capazes de ingerir líquidos ou alimentos pela boca.</p>		
trombose venosa profunda	longo prazo	média
<p>Mobilidade diminuída aumenta o risco de TVP e subsequente embolia pulmonar.</p> <p>Ao realizar TC do tórax em pacientes com suspeita de DCJ (para excluir outras doenças como potencial causa da demência rápida), não é incomum encontrar embolia pulmonar incidental em pacientes com mobilidade diminuída.</p> <p>Dependendo da sobrevida esperada, um filtro de veia cava pode ser colocado; anticoagulação geralmente não é considerada em pacientes com DCJ devido ao risco de quedas e por questões de qualidade de vida.</p>		
embolia pulmonar	longo prazo	média
<p>Mobilidade diminuída aumenta o risco de TVP e subsequente embolia pulmonar.</p> <p>Ao realizar TC do tórax em pacientes com suspeita de DCJ (para excluir outras doenças como potencial causa da demência rápida), não é incomum encontrar embolia pulmonar incidental em pacientes com mobilidade diminuída.</p> <p>Dependendo da sobrevida esperada, um filtro de veia cava pode ser colocado; anticoagulação geralmente não é considerada em pacientes com DCJ devido ao risco de quedas e por questões de qualidade de vida.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
constipação	longo prazo	baixa
<p>A DCJ é uma entidade que evolui rapidamente e geralmente torna-se fatal antes que a constipação se desenvolva. A maioria dos pacientes que desenvolve esta complicação o faz devido ao estado acamado prolongado.</p> <p>O diagnóstico e tratamento na DCJ não se desviam do diagnóstico e tratamento padrão na população geral.</p>		
obstrução do intestino delgado	longo prazo	baixa
<p>A DCJ é uma entidade que evolui rapidamente e geralmente torna-se fatal antes que a obstrução intestinal se desenvolva. A maioria dos pacientes que desenvolve esta complicação o faz devido ao estado acamado prolongado.</p> <p>O diagnóstico e tratamento na DCJ não se desviam do diagnóstico e tratamento padrão na população geral.</p>		
obstrução do intestino grosso	longo prazo	baixa
<p>A DCJ é uma entidade que evolui rapidamente e geralmente torna-se fatal antes que a obstrução intestinal se desenvolva. A maioria dos pacientes que desenvolve esta complicação o faz devido ao estado acamado prolongado.</p> <p>O diagnóstico e tratamento na DCJ não se desviam do diagnóstico e tratamento padrão na população geral.</p>		
úlceras por pressão	longo prazo	baixa
<p>A DCJ é uma entidade que evolui rapidamente e geralmente torna-se fatal antes que a úlcera por pressão se desenvolva. A maioria dos pacientes que desenvolve esta complicação o faz devido ao estado acamado prolongado.</p> <p>O diagnóstico e tratamento na DCJ não se desviam do diagnóstico e tratamento padrão na população geral.</p>		
infecções do trato urinário (ITU; sexo masculino)	variável	média
<p>Pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) em estágios tardios são particularmente suscetíveis à ITUs. Os médicos devem tratar as ITUs farmacologicamente através de antibióticos e estimular a ingestão de fluidos.</p> <p>Também recomenda-se reforçar a importância da higiene adequada e das trocas frequentes das fraldas.</p> <p>Se o paciente tiver dificuldade para urinar (ou seja, os volumes residuais forem consistentemente significativos) outras medidas, como o cateterismo, podem ser consideradas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ITU (sexo feminino)	variável	média
<p>Pacientes com DCJ em estágios tardios são particularmente suscetíveis à ITUs. Os médicos devem tratar as ITUs farmacologicamente através de antibióticos e estimular a ingestão de fluidos.</p> <p>Também recomenda-se reforçar a importância da higiene adequada e das trocas frequentes das fraldas.</p> <p>Se o paciente tiver dificuldade para urinar (ou seja, os volumes residuais forem consistentemente significativos), outras medidas, como o cateterismo, podem ser consideradas.</p>		

Prognóstico

Visão geral

Não há cura para a doença do prion devido à sua natureza neurodegenerativa. O tratamento farmacológico tem como alvo o manejo dos sintomas e o cuidado paliativo.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
1998

América do Norte

ACR appropriateness criteria: dementia and movement disorders

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for decontamination of equipment for gastrointestinal endoscopy

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2017

Transfusion for fetusus, neonates and older children

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2016

Guidelines for the blood transfusion services in the UK. 3.13: Prion-associated diseases including sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant CJD (vCJD)

Publicado por: Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee

Última publicação em:
2013

Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines

Publicado por: National Blood Users Group, Ireland

Última publicação em:
2007

Europa

Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion: 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2007

Internacional

WGO-OMED practice guideline: endoscope disinfection

Publicado por: World Gastroenterology Organisation

Última publicação em:
2011

América do Norte

ACR appropriateness criteria: dementia and movement disorders

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

Recursos online

1. [The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit](#) (*external link*)
2. [UK Department of Health: minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings](#) (*external link*)
3. [Public Health Agency of Canada: prion disease information](#) (*external link*)
4. [National Prion Disease Pathology Surveillance Center](#) (*external link*)
5. [WHO: bovine spongiform encephalopathies](#) (*external link*)
6. [University of California San Francisco Medical Center: Memory and Aging Center](#) (*external link*)
7. [CDC: Creutzfeldt-Jakob disease](#) (*external link*)
8. [ClinicalTrials.gov](#) (*external link*)

Artigos principais

- Prusiner SB. Shattuck lecture: neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med. 2001 May 17;344(20):1516-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10;95(23):13363-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Department of Health. Minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings. August 2017. [internet publication]. [Texto completo](#)
- Bouzamondo-Bernstein E, Hopkins SD, Spilman P, et al. The neurodegeneration sequence in prion diseases: evidence from functional, morphological and ultrastructural studies of the GABAergic system. J Neuropathol Exp Neurol. 2004 Aug;63(8):882-99. [Resumo](#)
- Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. Neurology. 2011 May 17;76(20):1711-9. [Resumo](#)
- Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. J Neurosurg. 2007 Jan;106(1):72-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Vernino S, Geschwind MD, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. Neurologist. 2007 May;13(3):140-7. [Resumo](#)
- Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. Neurol Clin. 2007 Aug;25(3):783-807, vii. [Resumo](#)

Referências

1. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. Semin Neurol. 2000;20(3):337-52. [Resumo](#)
2. Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. Ann Neurol. 1998 Jun;43(6):763-7. [Resumo](#)
3. Prusiner SB. Shattuck lecture: neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med. 2001 May 17;344(20):1516-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Prusiner SB. The prion diseases. Brain Pathol. 1998 Jul;8(3):499-513. [Resumo](#)
5. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10;95(23):13363-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Kong Q, Surewicz WK, Petersen RB, et al. Inherited prion diseases. In: Prusiner SB, ed. Prion biology and disease. 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2004:673-776.

7. Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med*. 2016 Jan 20;8(322):322ra9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*. 2003;66:255-265. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1075-81. [Resumo](#)
10. Peden A, McCardle L, Head MW, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):296-304. [Resumo](#)
11. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2000 May;47(5):575-82. [Resumo](#)
12. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996 Apr 6;347(9006):921-5. [Resumo](#)
13. Heath CA, Cooper SA, Murray K, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):646-51. [Resumo](#)
14. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2006 Sep;129(Pt 9):2278-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Panagariya A, Jain RS, Sharma AK. Stroke like presentation of Creutzfeldt Jakob disease: an unusual variant. *J Assoc Physicians India*. 1999 May;47(5):548-50. [Resumo](#)
16. Jacobs DA, Lesser RL, Mourelatos Z, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathologic, and neuroimaging findings. *J Neuroophthalmol*. 2001 Jun;21(2):99-102. [Resumo](#)
17. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):55-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Poon MA, Stuckey S, Storey E. MRI evidence of cerebellar and hippocampal involvement in Creutzfeldt- Jakob disease. *Neuroradiology*. 2001 Sep;43(9):746-9. [Resumo](#)
19. Belay ED, Holman RC, Schonberger LB. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance and diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):834-6. [Resumo](#)
20. Laske C, Gefeller O, Pfahlberg A, et al. The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: results of a German pilot case-control study. *Eur J Epidemiol*. 1999 Aug;15(7):631-5. [Resumo](#)
21. Will R. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol*. 2004;42(suppl A):77-83. [Resumo](#)
22. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet*. 2005 Nov;118(2):166-74. [Resumo](#)

23. Parchi P, Giese A, Capellari S, 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. [Resumo](#)
24. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, et al. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology*. 2009 Oct;29(5):625-31. [Resumo](#)
25. Peretz D, Supattapone S, Giles K, et al. Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate. *J Virol*. 2006 Jan;80(1):322-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Douet JY, Lacroux C, Aron N, et al. Distribution and quantitative estimates of variant Creutzfeldt-Jakob Disease prions in tissues of clinical and asymptomatic patients. *Emerg Infect Dis*. 2017 Jun;23(6):946-956. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Department of Health. Minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings. August 2017. [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature*. 1997 Oct 2;389(6650):498-501. [Resumo](#)
29. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004 Aug 7-13;364(9433):527-9. [Resumo](#)
30. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):417-21. [Resumo](#)
31. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet*. 2006 Dec 9;368(9552):2061-7. [Resumo](#)
32. Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. *Transfusion*. 2009 May;49(5):977-84. [Resumo](#)
33. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev*. 2008 Jan;22(1):58-69. [Resumo](#)
34. Goold R, Rabbanian S, Sutton L, et al. Rapid cell-surface prion protein conversion revealed using a novel cell system. *Nat Commun*. 2011;2:281. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Norrby E. Prions and protein-folding diseases. *J Intern Med*. 2011 Jul;270(1):1-14. [Resumo](#)
36. Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, et al. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996 Sep;53(9):913-20. [Resumo](#)
37. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):183-9. [Resumo](#)
38. DeArmond SJ, Prusiner SB. Perspectives on prion biology, prion disease pathogenesis, and pharmacologic approaches to treatment. *Clin Lab Med*. 2003 Mar;23(1):1-41. [Resumo](#)

39. Freixes M, Rodriguez A, Dalfo E, et al. Oxidation, glycooxidation, lipoxidation, nitration, and responses to oxidative stress in the cerebral cortex in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1807-15. [Resumo](#)
40. Bleich S, Kropp S, Degner D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and oxidative stress. *Acta Neurol Scand*. 2000 May;101(5):332-4. [Resumo](#)
41. Minghetti L, Pocchiari M. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E2, and microglial activation in prion diseases. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:265-75. [Resumo](#)
42. Bouzamondo-Bernstein E, Hopkins SD, Spilman P, et al. The neurodegeneration sequence in prion diseases: evidence from functional, morphological and ultrastructural studies of the GABAergic system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Aug;63(8):882-99. [Resumo](#)
43. DeArmond SJ, Sanchez H, Yehiely F, et al. Selective neuronal targeting in prion disease. *Neuron*. 1997 Dec;19(6):1337-48. [Resumo](#)
44. Prusiner SB, Groth D, Serban A, et al. Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Nov 15;90(22):10608-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*. 1993 Jul 2;73(7):1339-47. [Resumo](#)
46. Sailer A, Bueler H, Fischer M, et al. No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell*. 1994 Jul 1;77(7):967-8. [Resumo](#)
47. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science*. 2004 Jul 30;305(5684):673-6. [Resumo](#)
48. Makarava N, Kovacs GG, Bocharova O, et al. Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals. *Acta Neuropathol*. 2010 Feb;119(2):177-87. [Resumo](#)
49. Prusiner SB. Detecting mad cow disease. *Sci Am*. 2004 Jul;291(1):86-93. [Resumo](#)
50. UK Health Protection Agency. Variant CJD and plasma products. January 2007. [internet publication]. [Texto completo](#)
51. Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, et al. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion*. 2011 Jul;51(7):1556-66. [Resumo](#)
52. Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network. CJD surveillance data 1993-2013. [internet publication]. [Texto completo](#)
53. Centers for Disease Control and Prevention. BSE (Bovine spongiform encephalopathy, or mad cow disease). August 2017. <http://www.cdc.gov/> [internet publication]. [Texto completo](#)

54. World Organisation for Animal Health. Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in farmed cattle worldwide* (excluding the United Kingdom). 2017. [internet publication]. [Texto completo](#)
55. Scott MR, Will R, Ironside J, et al. Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci US*. 1999 Dec 21;96(26):15137-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Williams ES. Chronic wasting disease. *Vet Pathol*. 2005 Sep;42(5):530-49. [Resumo](#)
57. Waddell L, Greig J, Mascarenhas M, et al. Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans: a systematic review. *Transbound Emerg Dis*. 2017 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Miller MW, Williams ES. Chronic wasting disease of cervids. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2004;284:193-214. [Resumo](#)
59. Angers RC, Browning SR, Seward TS, et al. Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science*. 2006 Feb 24;311(5764):1117. [Resumo](#)
60. Mawhinney S, Pape WJ, Forster JE, et al. Human prion disease and relative risk associated with chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1527-35. [Resumo](#)
61. Lewis AM, Yu M, DeArmond SJ, et al. Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with abnormal imaging. *Arch Neurol*. 2006 Feb;63(2):288-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. National Institute for Health and Care Excellence. Donor breast milk banks: the operation of donor milk bank services. February 2010. [internet publication]. [Texto completo](#)
63. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Jun-Jul;26(6):1551-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2659-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1711-9. [Resumo](#)
66. Groveman BR, Orrú CD1, Hughson AG, et al. Extended and direct evaluation of RT-QuIC assays for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Dec 27;4(2):139-144. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Geschwind MD, Jay C. Assessment of rapidly progressive dementias. Concise review related to chapter 362: Alzheimer disease and other primary dementias. In: Braunwald E, Harrison TR, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2391-2398.
68. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):286-7. [Resumo](#)

69. Prusiner SB, Bosque PJ. Prion diseases. In: Braunwald E, Harrison TR, Fauci AS, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2486-2491.
70. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. J Clin Neurosci. 2001 Sep;8(5):387-97. [Resumo](#)
71. Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. Br Med Bull. 2003;66:213-39. [Resumo](#)
72. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: dementia and movement disorders. 2015. [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2004 Aug 10;63(3):443-9. [Resumo](#)
74. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology. 1996 Jun;199(3):793-8. [Resumo](#)
75. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. Clin Radiol. 2001 Sep;56(9):726-39. [Resumo](#)
76. Keohane C. Pulvinar sign on MRI images in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet. 2000 Apr 22;355(9213):1384. [Resumo](#)
77. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet. 2000 Apr 22;355(9213):1412-8. [Resumo](#)
78. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 2004 Nov;56(5):702-8. [Resumo](#)
79. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 2011 Sep;70(3):437-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. 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 Oct 2;79(14):1499-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jul;71(1):33-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Geschwind M, Haman A, Torres-Chae C, et al. CSF findings in a large United States sporadic CJD cohort. Neurology. 2007;68(suppl 1):A142.
83. Huntington's Disease Society of America. Genetic testing for Huntington's disease: its relevance and implications. 2003. [internet publication]. [Texto completo](#)

84. de Priester JA, Jansen GH, de Kruijk JR, et al. New MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease: high signal in the globus pallidus on T1-weighted images. *Neuroradiology*. 1999 Apr;41(4):265-8. [Resumo](#)
85. Satoh J, Kurohara K, Yukitake M, et al. The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture. *Eur Neurol*. 1999;41(4):216-25. [Resumo](#)
86. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, et al. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol*. 2006 Feb;26(1):45-52. [Resumo](#)
87. Chapman T, McKeel DW Jr, Morris JC. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1396-7. [Resumo](#)
88. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006 Aug 22;67(4):637-43. [Resumo](#)
89. Moussavian M, Potolicchio S, Jones R. The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med*. 1997 Mar 20;336(12):873-4; [Resumo](#)
90. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):924-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*. 2005 Sep;128(Pt 9):2026-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44. [Resumo](#)
93. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1205-12. [Resumo](#)
94. Haik S, Brandel JP, Sazdovitch V, et al. Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1401-4. [Resumo](#)
95. McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(suppl):417-423. [Resumo](#)
96. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72. [Resumo](#)
97. Catani M, Piccirilli M, Geloso MC, et al. Rapidly progressive aphasic dementia with motor neuron disease: a distinctive clinical entity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):21-8. [Resumo](#)

98. Mackenzie IR, Feldman H. Neurofilament inclusion body disease with early onset frontotemporal dementia and primary lateral sclerosis. Clin Neuropathol. 2004 Jul-Aug;23(4):183-93. [Resumo](#)
99. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. Neurology. 2005 Sep 13;65(5):719-25. [Resumo](#)
100. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998 Dec;51(6):1546-54. [Resumo](#)
101. Avanzino L, Marinelli L, Buccolieri A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as corticobasal degeneration: a neurophysiological study. Neurol Sci. 2006 Jun;27(2):118-21. [Resumo](#)
102. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. J Neurol. 1998 Dec;245(12):766-76. [Resumo](#)
103. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jul;65(1):10-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Younger DS, Kass RM. Vasculitis and the nervous system. Historical perspective and overview. Neurol Clin. 1997 Nov;15(4):737-58. [Resumo](#)
105. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. J Neurosurg. 2007 Jan;106(1):72-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Vernino S, Geschwind MD, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. Neurologist. 2007 May;13(3):140-7. [Resumo](#)
107. Dropcho EJ. Paraneoplastic diseases of the nervous system. Curr Treat Options Neurol. 1999 Nov;1(5):417-427. [Resumo](#)
108. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain. 2000 Jul;123 (Pt 7):1481-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. Neurologist. 2007 Sep;13(5):261-71. [Resumo](#)
110. Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, et al. Immunologically mediated dementias. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Sep;9(5):359-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. J Neurol. 1996 Aug;243(8):585-93. [Resumo](#)
112. Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Feb;66(2):172-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Josephs KA, Rubino FA, Dickson DW. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis. Neuropathology. 2004 Jun;24(2):149-52. [Resumo](#)

114. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006 Feb;63(2):197-202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Chong JY, Rowland LP. What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol*. 2006 Feb;63(2):175-6. [Resumo](#)
116. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):164-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Geschwind MD, Yoon G, Goldman J. Adult-onset genetic disorders involving the frontal lobes. In: Miller BL, Cummings JF, eds. *The human frontal lobes: functions and disorders*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2007:552-575.
118. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin*. 2007 Aug;25(3):783-807, vii. [Resumo](#)
119. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*. 1998 Feb;62(2):301-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis*. 2005 Dec;20(4):295-302. [Resumo](#)
121. Ross ME, Jacobson IM, Dienstag JL, et al. Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann Neurol*. 1985 Apr;17(4):411-3. [Resumo](#)
122. Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Calandre L. Bismuth encephalopathy. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):582. [Resumo](#)
123. Teepker M, Hamer HM, Knake S, et al. Myoclonic encephalopathy caused by chronic bismuth abuse. *Epileptic Disord*. 2002 Dec;4(4):229-33. [Resumo](#)
124. Jungreis AC, Schaumburg HH. Encephalopathy from abuse of bismuth subsalicylate (Pepto-Bismol). *Neurology*. 1993 Jun;43(6):1265. [Resumo](#)
125. Le Quesne PM. Metal-induced diseases of the nervous system. *Br J Hosp Med*. 1982 Nov;28(5):534-8. [Resumo](#)
126. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1727-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Fallon BA, Nields JA, Parsons B, et al. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Psychiatry*. 1993 Jul;54(7):263-8. [Resumo](#)
128. Kaplan RF, Jones-Woodward L. Lyme encephalopathy: a neuropsychological perspective. *Semin Neurol*. 1997 Mar;17(1):31-7. [Resumo](#)
129. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13):992-1003. [Resumo](#)

130. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1438-44. [Resumo](#)
131. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*. 1996 Oct;40(4):561-8. [Resumo](#)
132. Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001 Nov;22 Suppl 2:S117-22. [Resumo](#)
133. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, et al. Whipple disease: clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Medicine (Baltimore)*. 1997 May;76(3):170-84. [Resumo](#)
134. Zoonotic Disease Division of Emerging and other Communicable Diseases Surveillance and Control. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 1998. [Texto completo](#)
135. Shaked GM, Engelstein R, Avraham I, et al. Valproic acid treatment results in increased accumulation of prion proteins. *Ann Neurol*. 2002 Oct;52(4):416-20. [Resumo](#)
136. Sander JW, Duncan JS. Valproic acid and prion proteins. *Ann Neurol*. 2003 May;53(5):688-9. [Resumo](#)
137. Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ*. 2002 Jun 22;324(7352):1479-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. *BMJ*. 2013 Oct 15;347:f5675. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

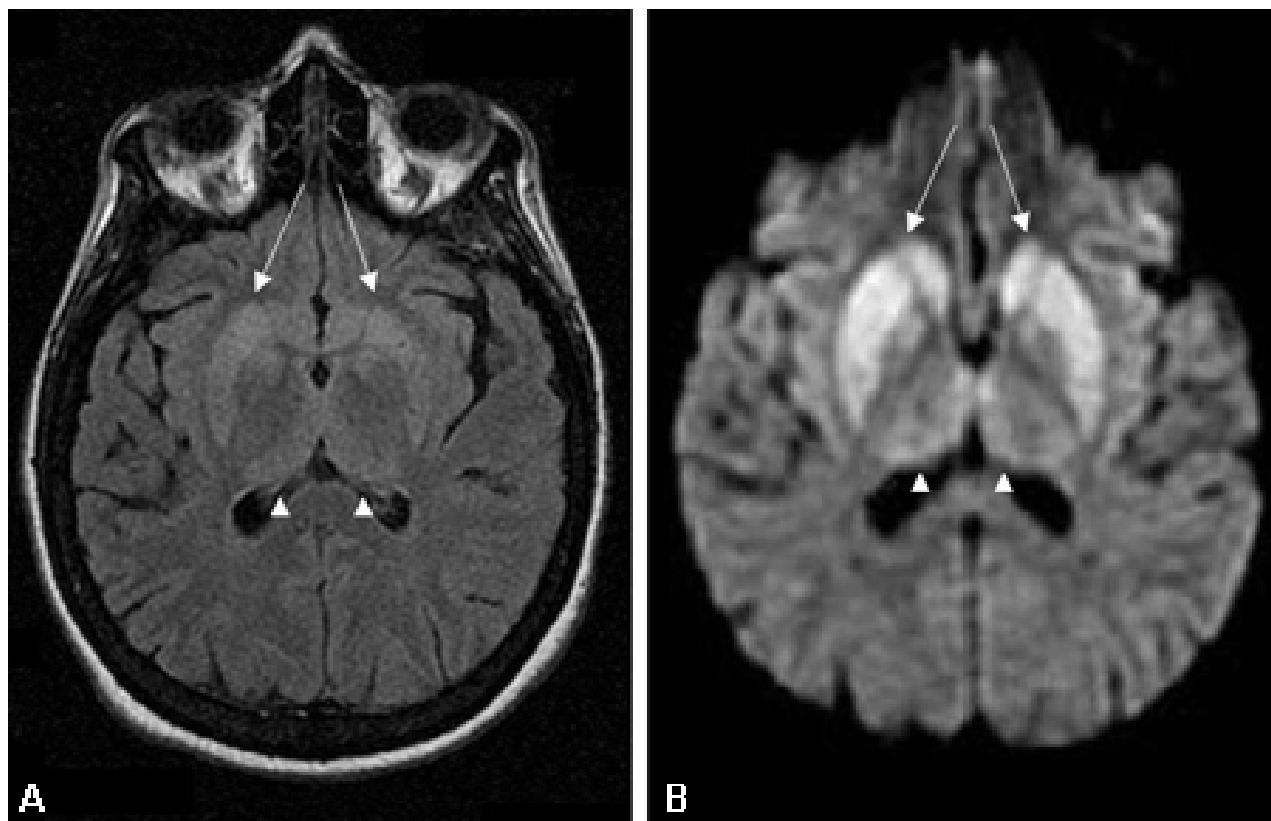


Figura 1: Alterações nos gânglios da base observados na doença de Creutzfeldt-Jakob. (A) Ressonância nuclear magnética (RNM) com recuperação da inversão atenuada por fluidos e (B) RNM com imagem ponderada por difusão do mesmo paciente demonstrando hiperintensidades dos gânglios da base bilaterais (setas). Também há hiperintensidade talâmica, pulvinar e medial, bilateral leve

Do acervo pessoal de Dr M. Geschwind

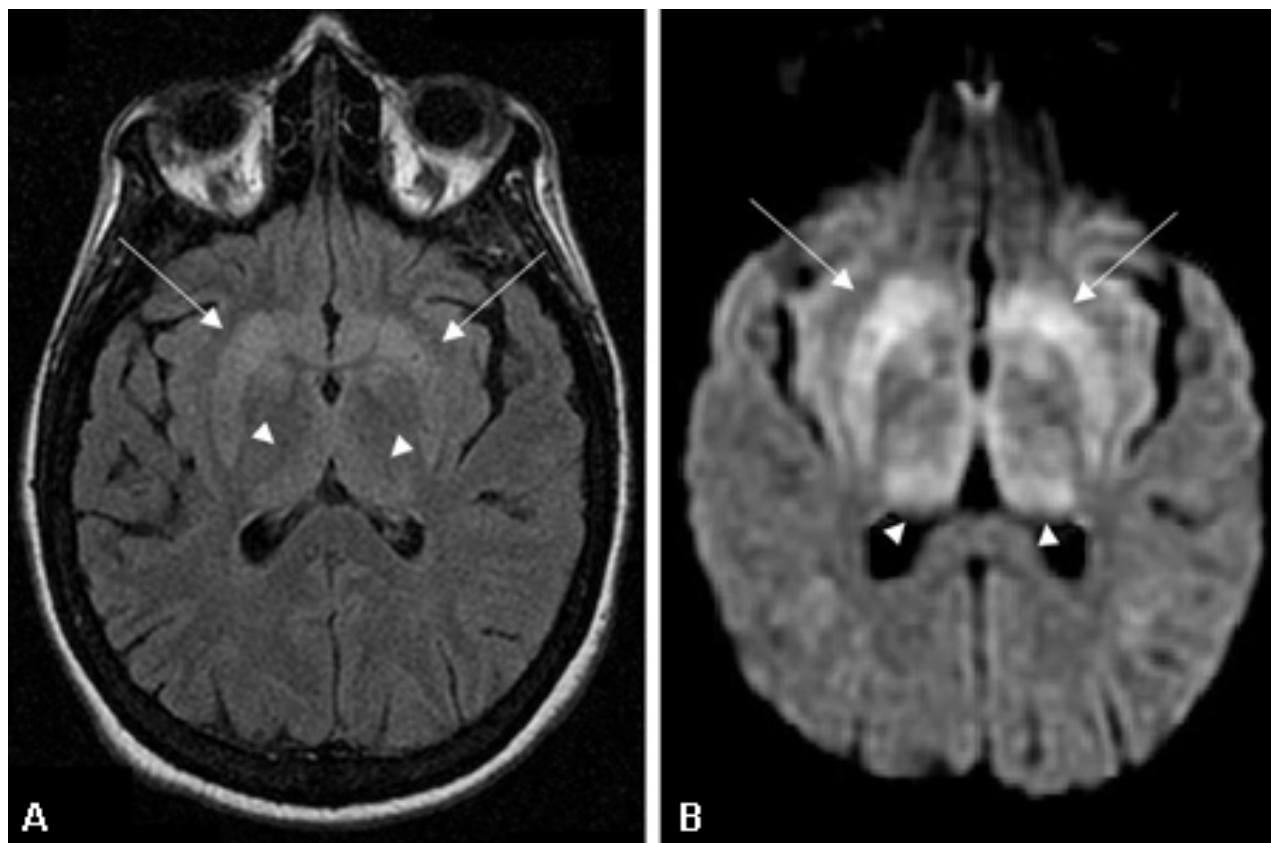


Figura 2: Hiperintensidade pulvinar e talâmica medial bilateral (setas) em (A) ressonância nuclear magnética (RNM) com recuperação da inversão atenuada por fluidos e (B) RNM com imagem ponderada por difusão em um paciente com doença de Creutzfeldt-Jakob. Esse paciente também apresenta hiperintensidade significativa dos gânglios da base em ambas as sequências (setas)

Do acervo pessoal de Dr M. Geschwind

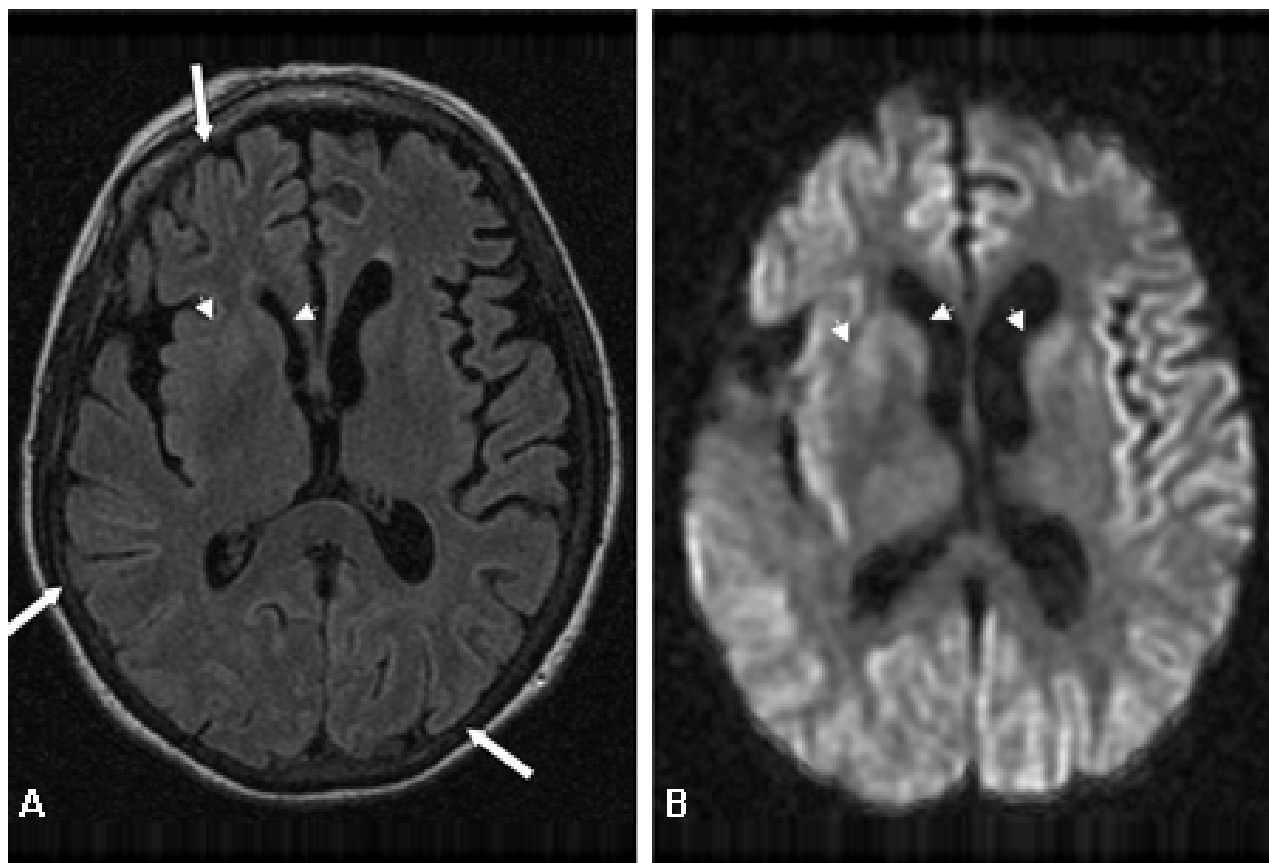


Figura 3: Manto cortical difuso (setas) observado na (A) ressonância nuclear magnética (RNM) com imagem ponderada por difusão (IPD) e menos proeminente na (B) RNM com recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR). Ambas as sequências mostram hiperintensidades do giro do córtex cerebral

Do acervo pessoal de Dr M. Geschwind

Investigação potencial para demência rapidamente progressiva inexplicada				
Vascular	Infeccioso	Tóxico-metabólico	Vasculite autoimune	Maligno
<ul style="list-style-type: none"> Níveis de homocisteína, vitamina B12, ácido metilmalônico Perfil de coagulação Ecocardiograma RNM cranioencefálica ou angiografia Ultrassonografia de carótidas 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas bacterianas, virais e fúngicas Colorações e culturas de bacilos álcool-ácido resistentes Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) Anticorpo de Lyme Anticorpo anti-HIV PCR para Whipple 	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos (incluindo os de venda livre e os fitoterápicos) História de exposição Níveis de vitaminas e de eletrólitos Teste para metais pesados: mercúrio, arsênico, lítio e bismuto Ceruloplasmina e cobre séricos Cobre urinário de 24 horas Níveis de homocisteína, vitamina B12, ácido metilmalônico Lactato sérico e no LCR Nível sérico de amônia 	<ul style="list-style-type: none"> VHS, anticorpos FAN, FR, PCR, C3, C4, CH50, P-ANCA, C-ANCA, SSA e SSB Anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase Anticorpos anti-DNA de fita dupla e anti-Smith Anticorpo antitransglutaminase tecidual, anti gliadina IgA e IgG Proteína nucleolar da enzima da terapia (gênica) antisense Anticorpos anti-GAD65 Anticorpos contra encefalopatia paraneoplásica e não paraneoplásica Marcadores tumorais TC de pelve/abdome/tórax com e sem contraste Angiografia cerebral Biópsia meníngea e do cérebro 	<ul style="list-style-type: none"> Marcadores tumorais LDH sérica Citologia do LCR Tomografia por emissão de pósitrons (PET) de corpo inteiro TC de pelve/abdome/tórax com e sem contraste Mamografia Citometria de fluxo do LCR

Figura 4: Resumo da avaliação para a investigação das demências rapidamente progressivas não Creutzfeldt-Jakob

Memory and Aging Center, Universidade da Califórnia, San Francisco, CA

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Valerie Sim, MD, FRCPC

Associate Professor

Department of Medicine, Division of Neurology, Centre for Prions and Protein Folding Diseases, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

DIVULGAÇÕES: VS declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Valerie Sim would like to gratefully acknowledge Dr Michael D. Geschwind, Dr Amy Kuo, and Dr R. Ronald Finley, the previous contributors to this monograph. MDG participates in the speakers' bureau for Pfizer, Forest, and Novartis; is consultant for MedaCorp, Gerson-Lehman Group, and Clinical Advisors Incorporated; and is an author of a number of references cited in this monograph. RRF participates in the speakers' bureau for Pfizer, Forest, and Novartis. AK declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Ali Hassoun, MD, FACP, FIDSA, AAHIVS

Infectious Disease Specialist

Alabama Infectious Diseases Center, Huntsville, AL

DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.

Robert A. Larsen, MD

Associate Professor of Medicine

University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: RAL declares that he has no competing interests.

William A. Petri, Jr., MD, PhD, FACP

Chief and Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA

DIVULGAÇÕES: WAP declares that he has no competing interests.