

DOENÇAS PRIÔNICAS

HUMANAS:

Doença de Creutzfeldt(1920)-Jakob(1921) (DCJ) e Suas Variantes

Noboru Yasuda

FMUSP - 2009

DOENÇAS PRIÔNICAS

CLASSIFICAÇÃO

FORMA

HUMANA

ANIMAL

- ESPORÁDICA

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

scrapie

- GENÉTICA

Creutzfeldt-Jakob

Insônia Familiar Fatal (IFF)

Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

scrapie?

- ADQUIRIDA

Creutzfeldt-Jakob iatrogênica

kuru

nova variante da DCJ (nvDCJ)

EEB









ETM

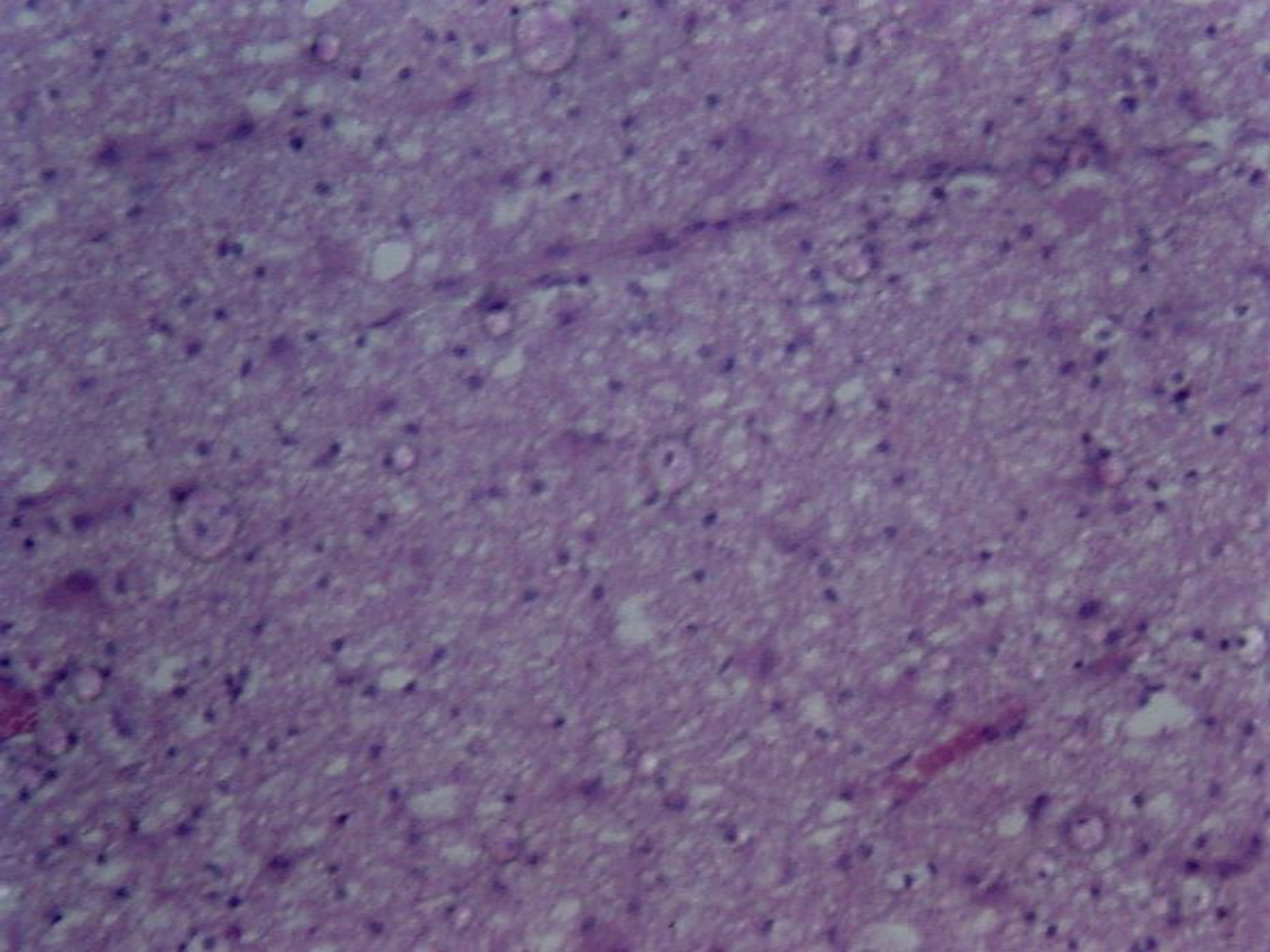
scrapie

ruminantes

felinos

DOENÇAS PRIÔNICAS ou ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS: de SCRAPIE a nvDCJ

	SIGURDSSON (1954):	Infecção lenta (scrapie)
	NEVIN (1954):	Encefalopatia Espongiforme
	GAJDUSEK & ZIGAS (1957):	kuru (Papua Nova Guiné)
	KLATZO (1959)	DCJ~kuru
	HADLOW (1959)	scrapie~ kuru
	GAJDUSEK (1966):	Transmissão exp.- kuru
	(1968):	Transmissão exp. - DCJ
	(1976):	Vírus não convencional
	PRUSINER (1982):	PRION (PROteinaceous IN- fectious particle)
	WILL et al (1996):	nvDCJ



DOENÇAS PRIÔNICAS

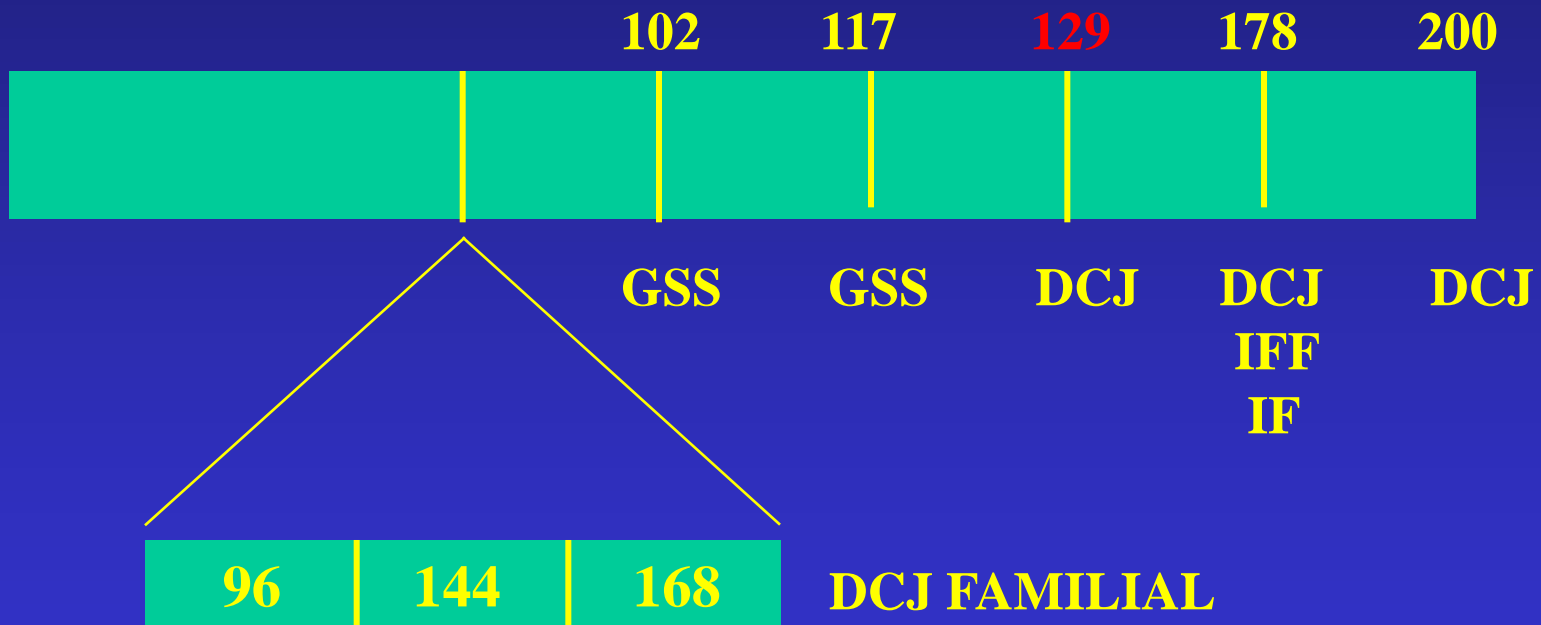
CARACTERÍSTICAS DO PRION

- Resistência a métodos convencionais de inativação
- Peso molecular = 27-30 kD
- Alta propriedade hidrofóbica
- Origem a formação de placas amilóides
- Conformação molecular espacial alterada
- Linhagens espécie-específicas
- Neurotropismo
- Resistente à proteinase K
- Desprovido de ácidos nucleicos
- Agente infeccioso gerado por mutação genética ou somática

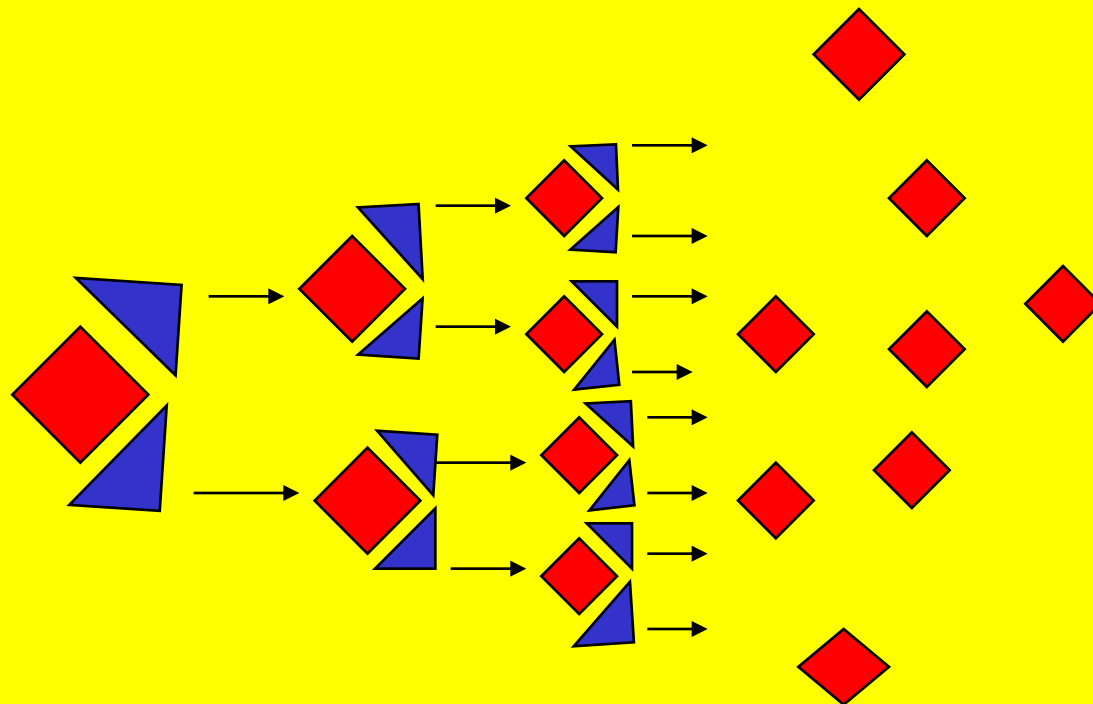
DOENÇAS PRIÔNICAS HUMANAS

MUTAÇÕES EM PRNP

Cromossoma 20 - braço curto



CONVERSÃO da PrPc para PrPsc

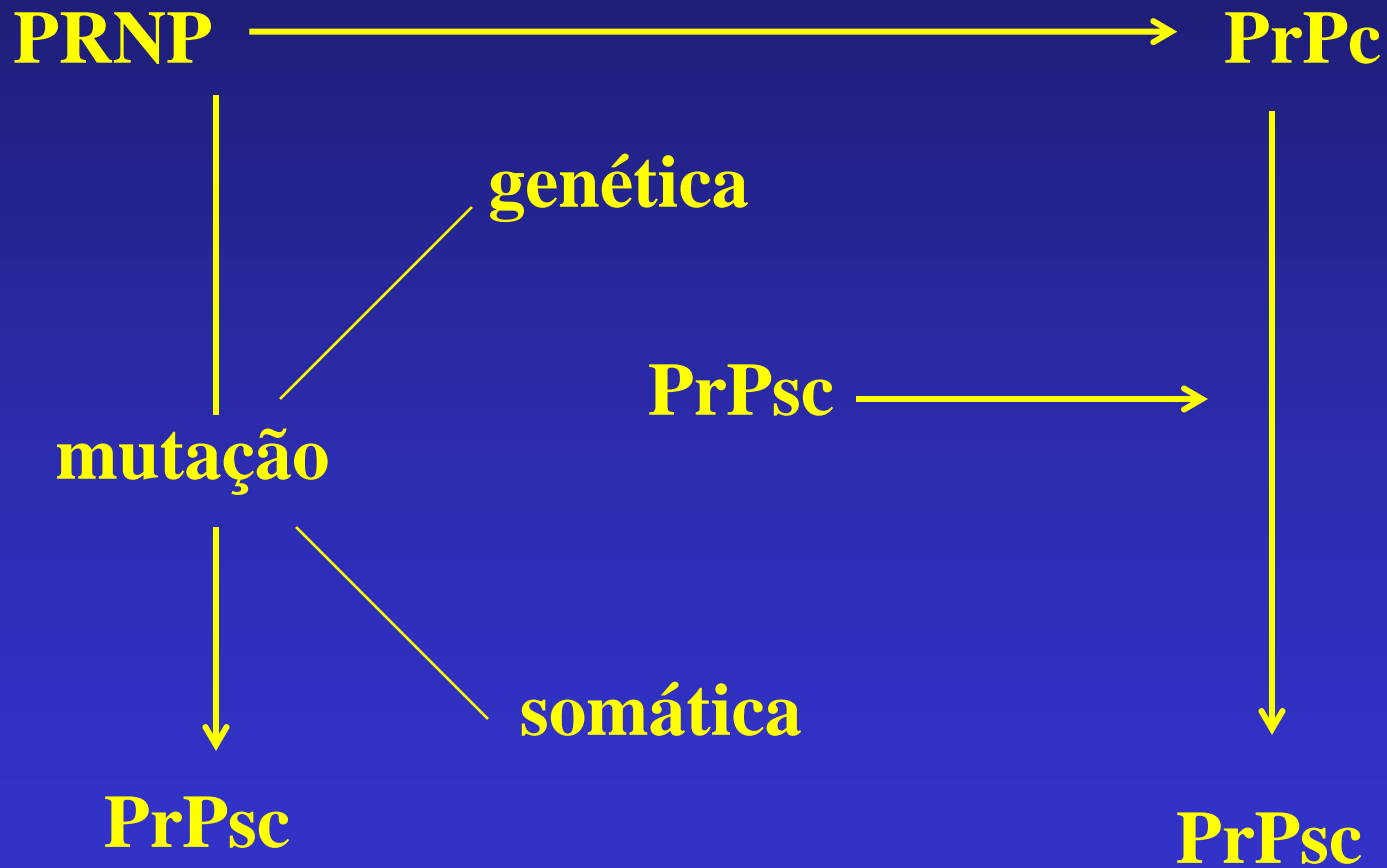


 PrPsc

 PrPc

DOENÇAS PRIÔNICAS

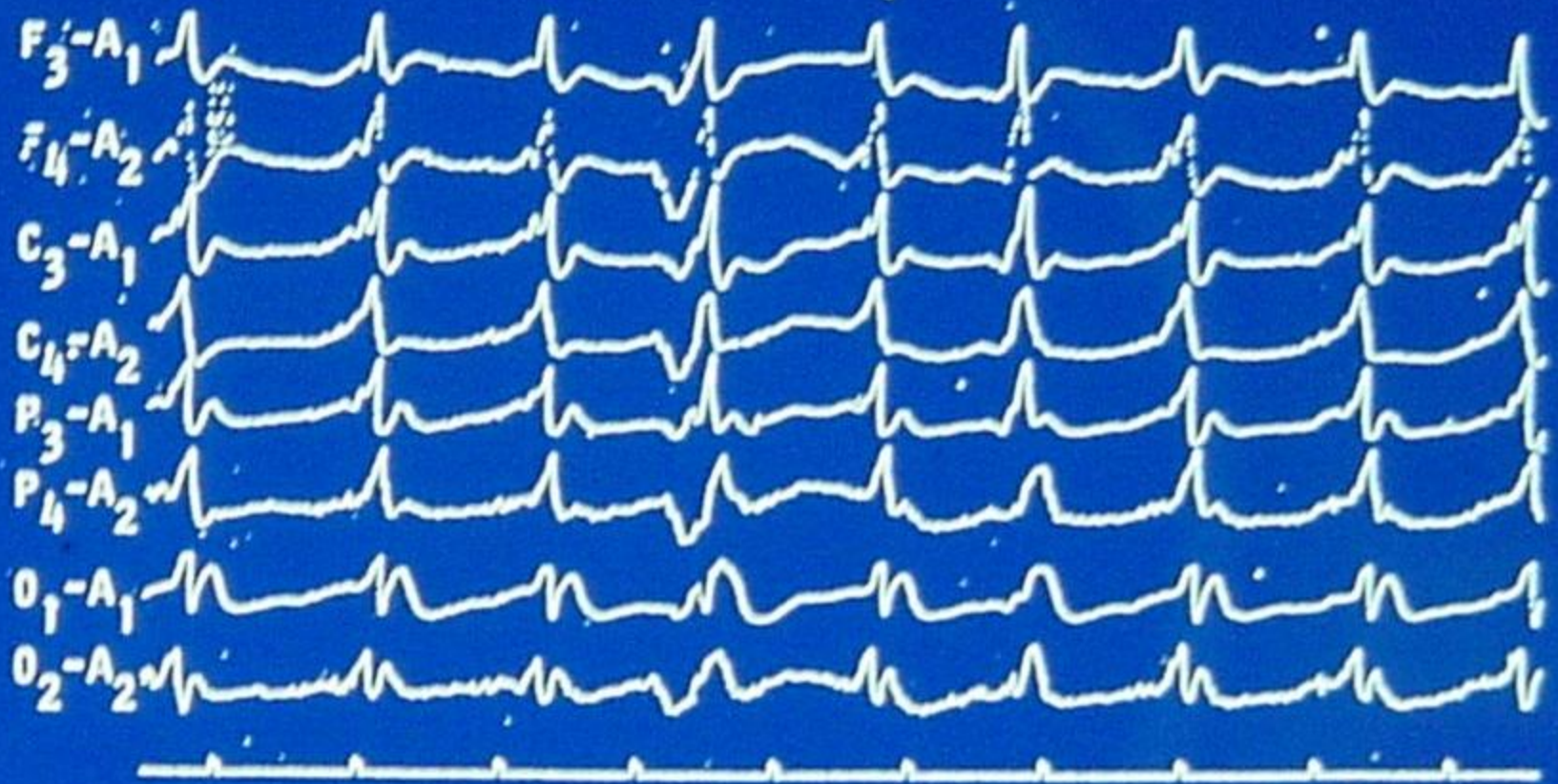
TEORIA PRIÔNICA



DCJ - EPIDEMIOLOGIA

- OCORRÊNCIA: MUNDIAL
- PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA: 1:1.000.000
- FAIXA ETÁRIA: 5^a e 6^a DÉCADAS
- FORMA DE TRANSMISSÃO: ESPORÁDICA - 90%
FAMILIAL - 10%
- SEXO: 1M:1F
- FOCOS TEMPORAL, GEOGRÁFICO, ÉTNICO: NENHUMA EVIDÊNCIA
- FATORES DE RISCO: NENHUMA EVIDÊNCIA (forma esporádica)

DCJ - EEG COM PAROXISMO PERIÓDICO



DIAGNÓSTICO DA DCJ

- Diagnóstico diferencial: Alzheimer, Tireoidite de Hashimoto, AVC, Tu, outras degenerações, infecções
- Testes laboratoriais: - não há nenhum teste laboratorial patognomônica de aplicação prática;
- ausência virtual de resposta imune;
- biópsia cerebral (contraindicação formal)
- Diagnóstico clínico: tríade "demência-mioclonia-EEG"
- Diagnóstico definido: exame neuropatológico
- Diagnóstico confirmado: transmissão experimental

DCJ

Critérios de Diagnóstico Clínico

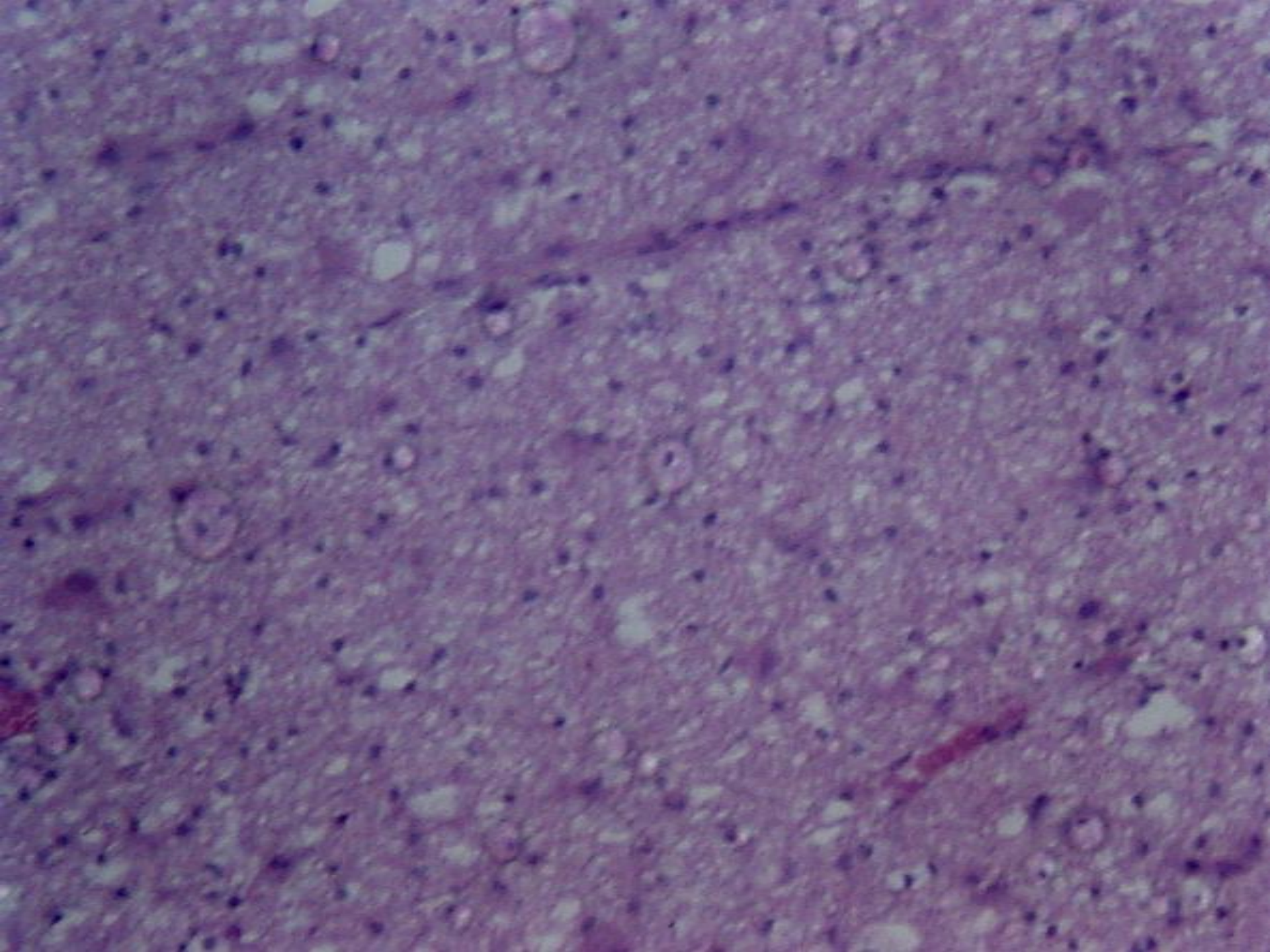
Sintomas Neurológicos

Grau de certeza diagnóstica	Deterioração mental	Mioclônias	Complexos periódico EEG	Atividade periódica do EEG e distúrbios motores	Duração da Doença (meses)
Definido	X e	X e	X		<12
Provável	X e	X ou	X		<18
Possível	X e			X	<24

EEG = eletroencefalograma

X = condição presente

(Brown & col., Ann Neurolog, 1986)

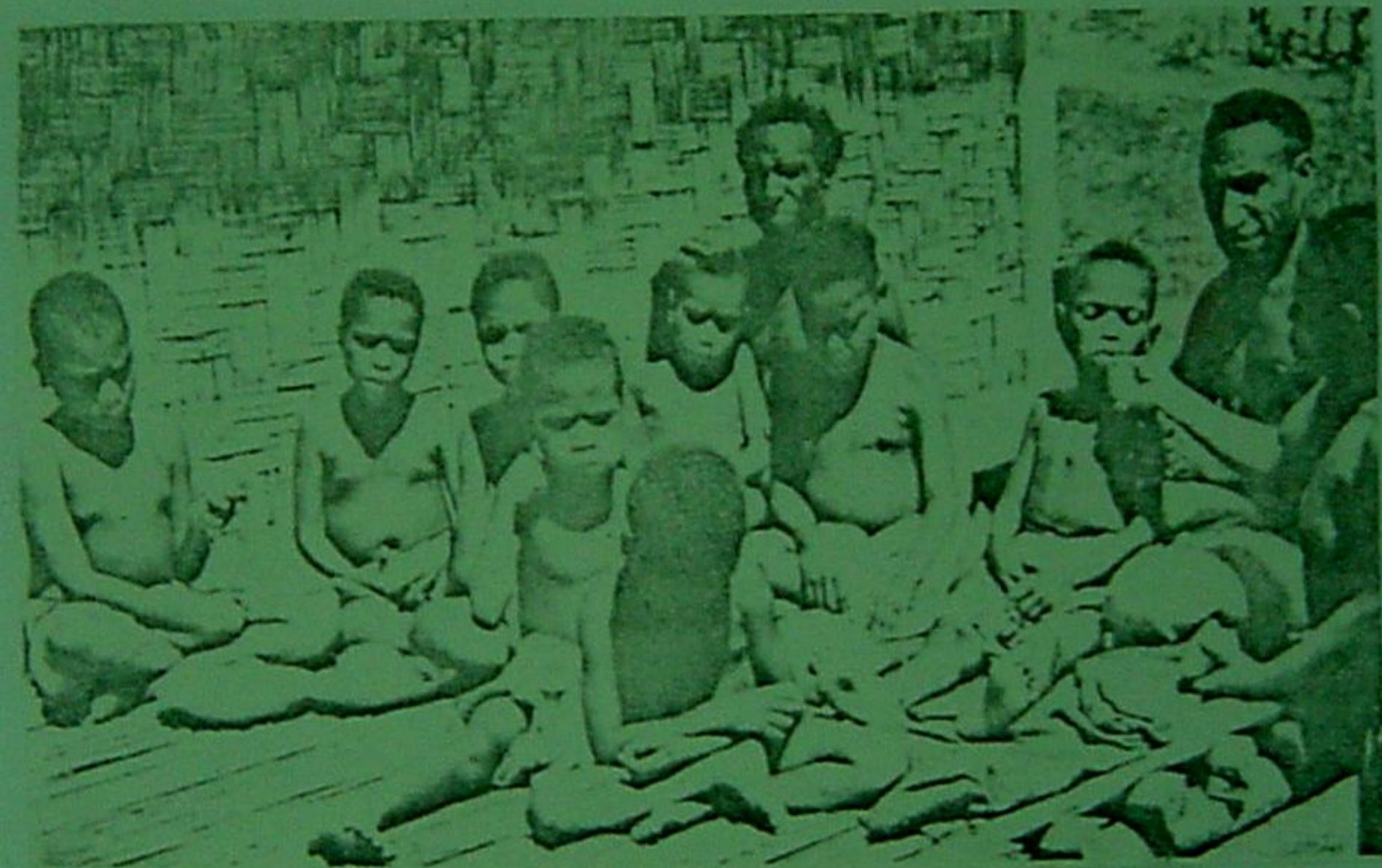


KURU

EPIDEMIOLOGIA E QUADRO CLÍNICO

- HISTÓRICO: GAJDUSEK & ZIGAS (1957)
- OCORRÊNCIA: TRIBO FORE - PAPUA NOVA GUINÉ
- EPIDEMIA: DÉCADA DE 50
PREVALÊNCIA DE 1:100
SEXO: 3F:1M
IDADE: ADULTOS E CRIANÇAS
- TRANSMISSÃO e PROPAGAÇÃO: ORAL VIA CANIBALISMO RITUAL
- INCIDÊNCIA ATUAL: DESAPARECIMENTO VIRTUAL APÓS CESSAÇÃO DO CANIBALISMO
- ORIGEM: CANIBALISMO DE DCJ ESPORÁDICA?
- QUADRO CLÍNICO: ATAXIA, PARESTESIA, DEMÊNCIA

KURU



Apud D. Carleton Gajdusek. Science, 1977.

KURU

a



Apud D. Carleton Gajdusek. Science, 1977.

DOENÇAS PRIÔNICAS

NOVA VARIANTE DA DCJ (nvDCJ)

 NÚMERO DE CASOS: 10

 IDADE: 19 a 41 anos

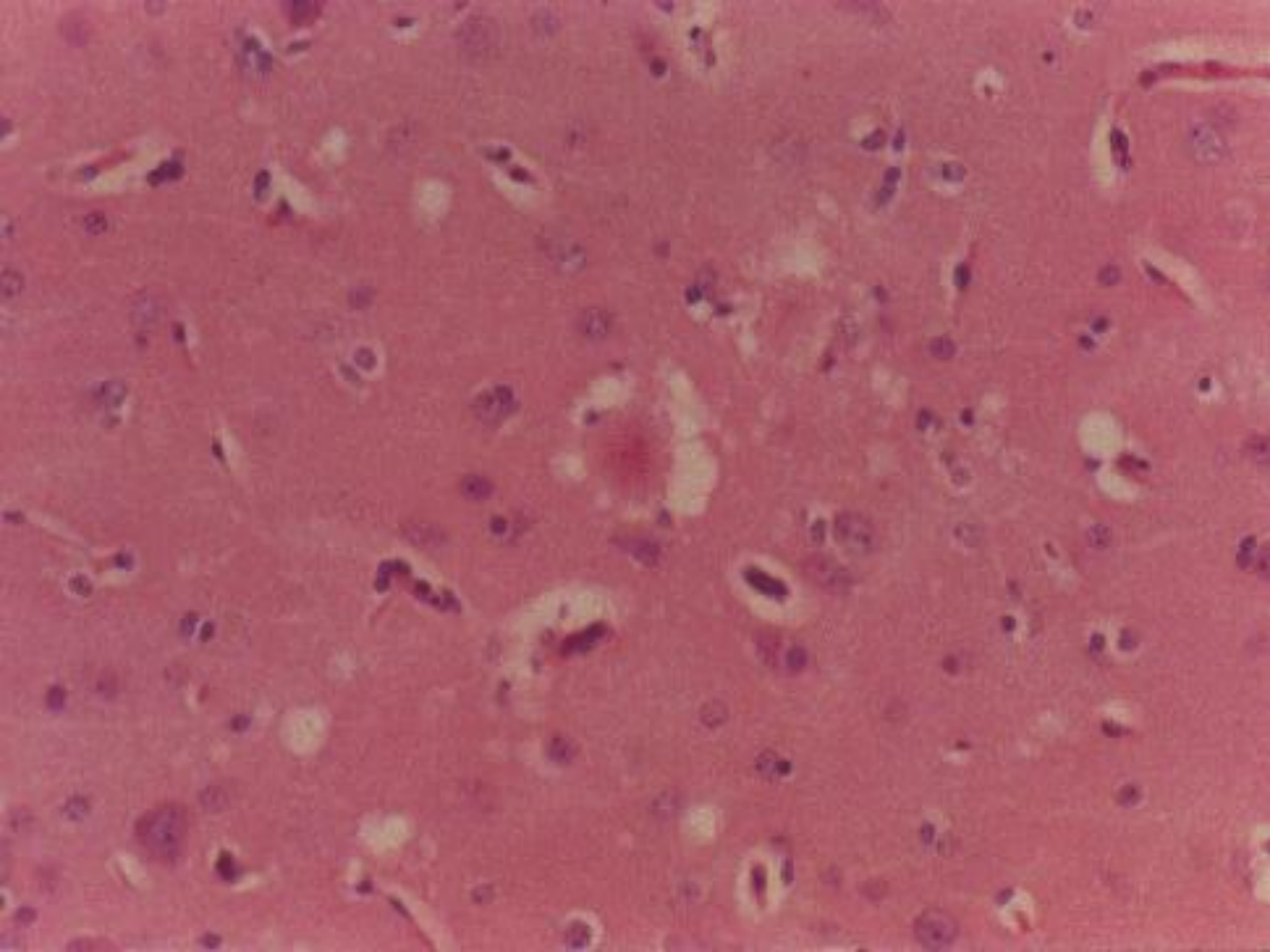
 PERÍODO: 1990 a 1996

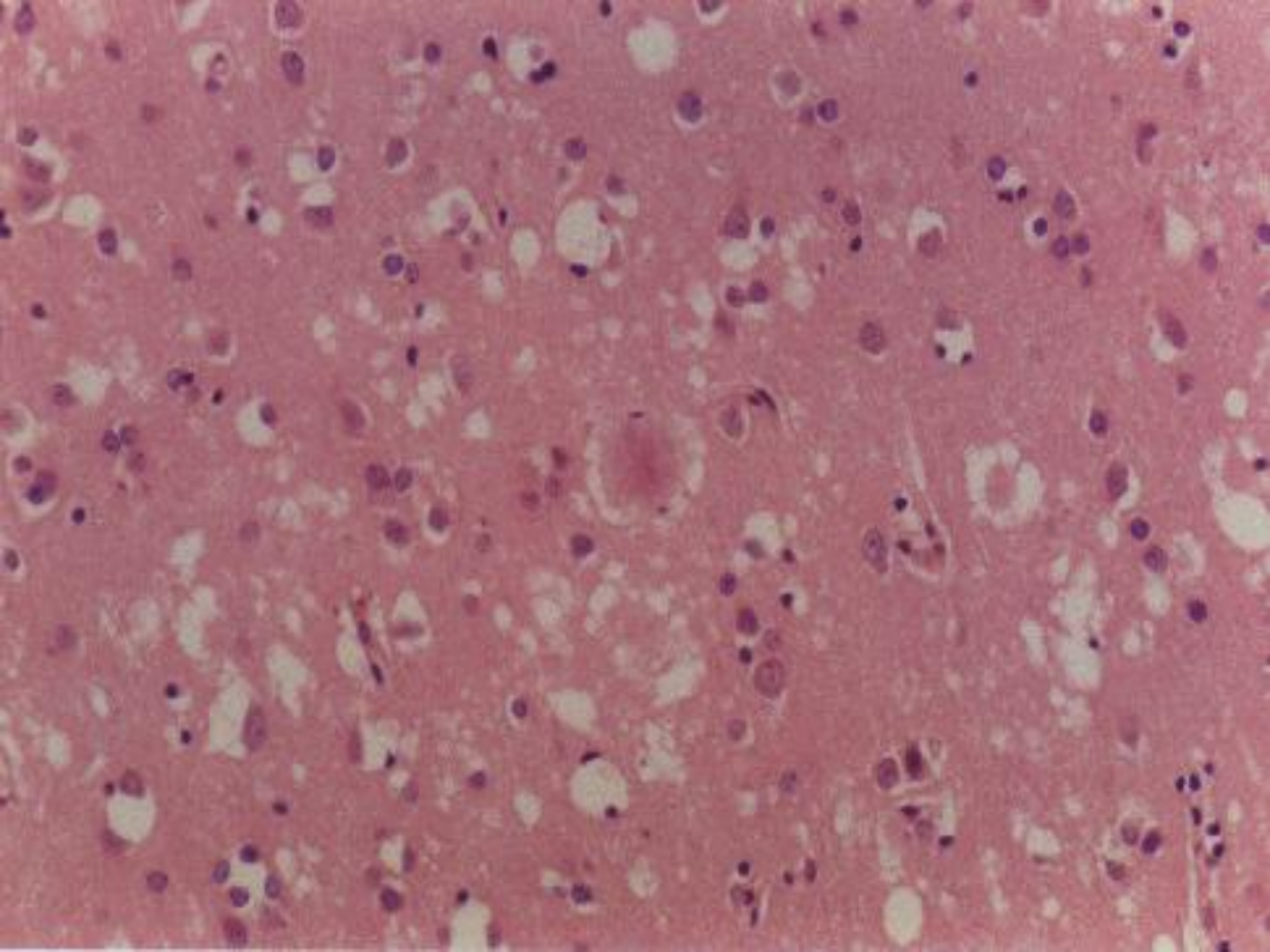
 INCIDÊNCIA: 0,9/1.000.000 (exp.= 0,028/1.000.000)

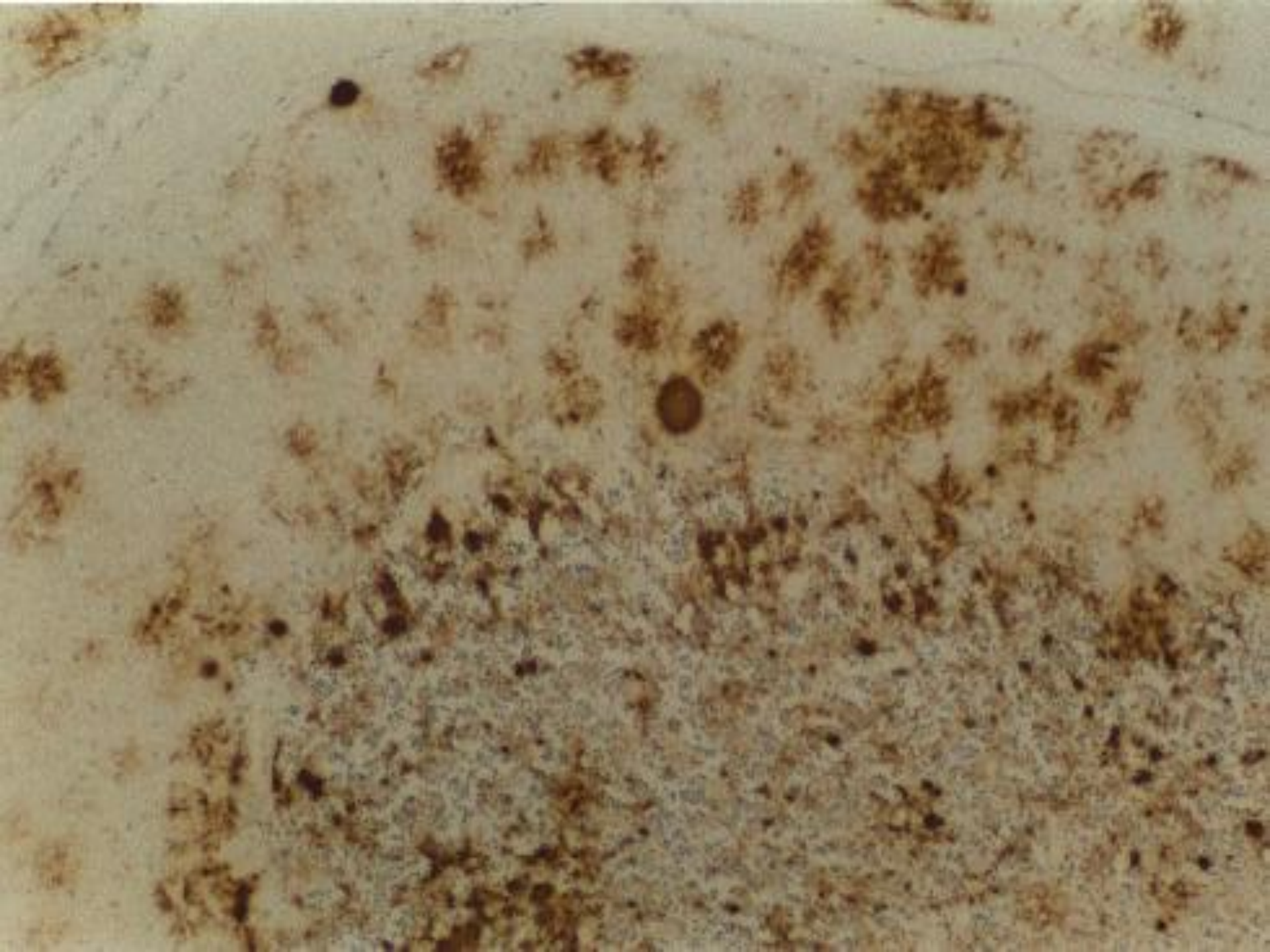
 ESTEREOTIPIA CLÍNICA: ataxia, parestesias, duração longa

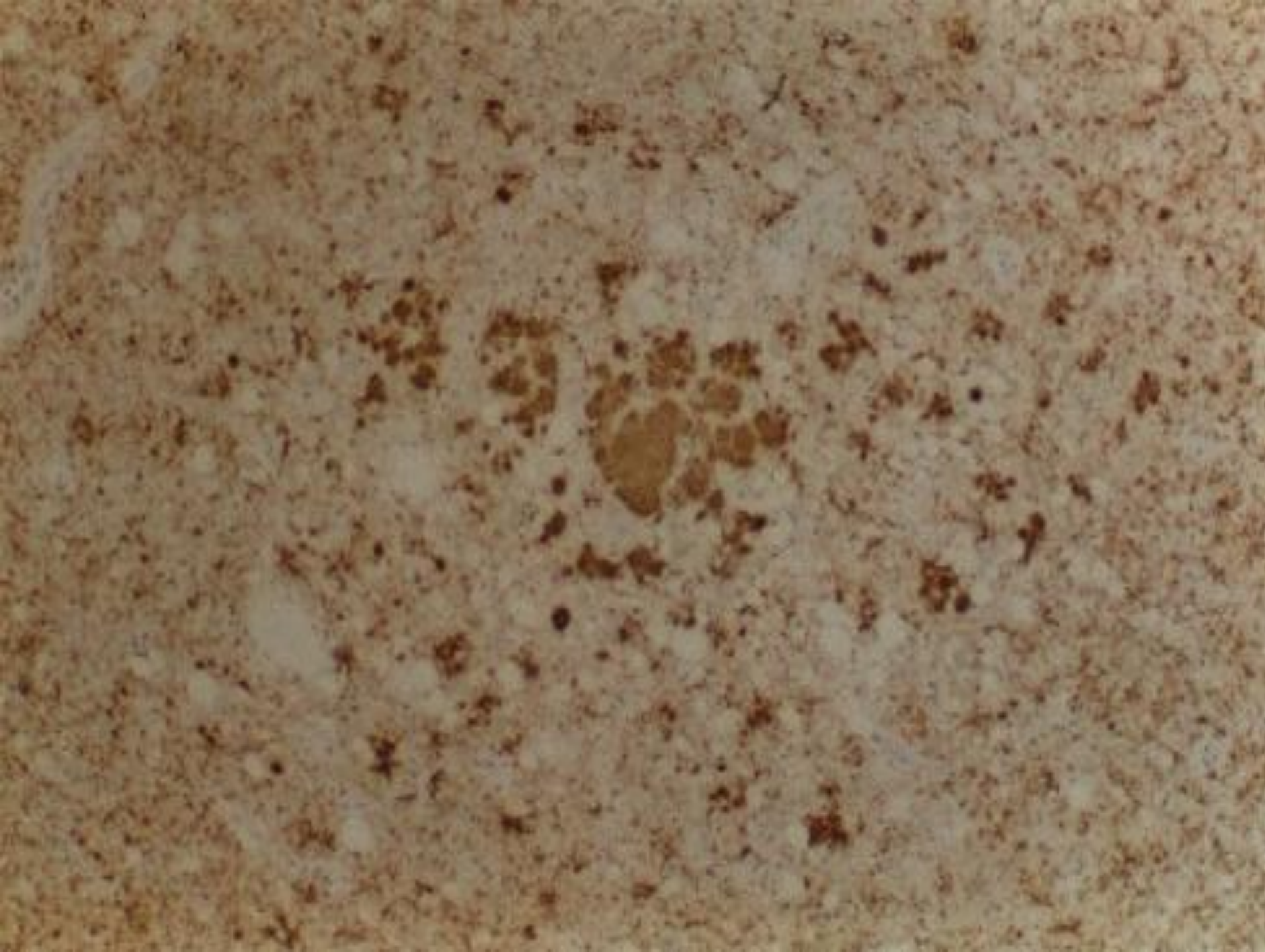
 RELAÇÃO TEMPORAL COM EEB

Will et al.(1996)









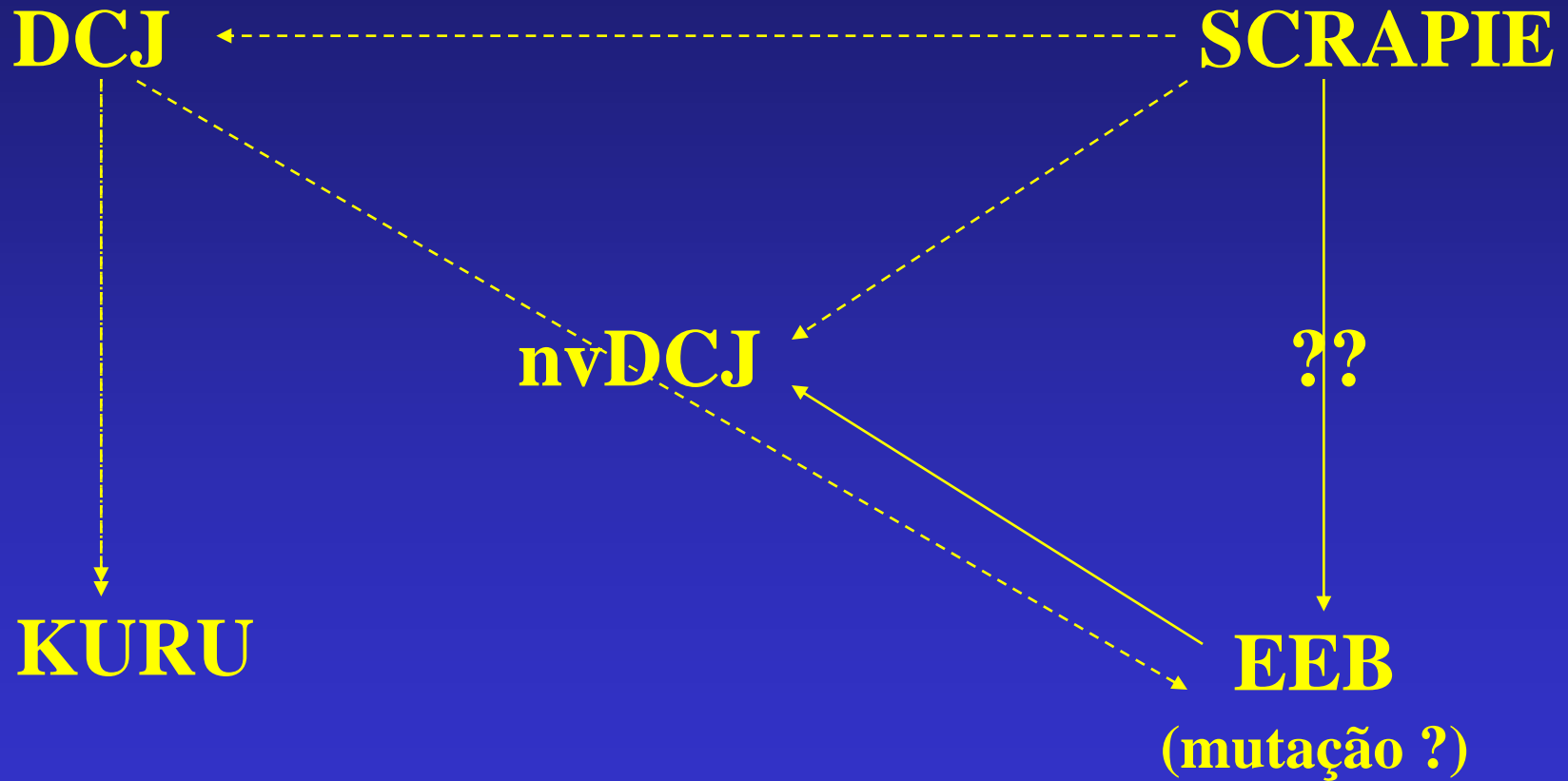
DOENÇAS PRIÔNICAS

QUADRO CLÍNICO COMPARATIVO

	DCJ	GSS	nvDCJ	kuru	EEB	scrapie
<u>EPIDEMIOLOGIA</u>	esporádica/genética	familiar	oral	oral	oral	esporádica
<u>CLÍNICA</u>						
demência	+++	+	+++	+	?	?
mioclonia	++	+	++	-	-	-
ataxia	+	+++	+++	+++	+++	+++
parestesias	+	++	++	++	++	++
amiotrofia	++	++	+	-	+	+
<u>DURAÇÃO</u> (anos)	1	2 - 10	0,6 - 1,9	0,3-2	1	1
<u>NEUROPATHOLOGIA</u>						
espongiose	+++	++	+	+	++	++
placas - kuru	+	++	++	+++	++	++
<u>INCUBAÇÃO</u> (anos)	?	-	5 - 10	3	>1,5	>1,5
<u>EEG</u> (paroxismos)	+++	+	+	+	-	-

DOENÇAS PRIÔNICAS

ETIOPATOGENIA DA DCJ



DOENÇAS PRIÔNICAS

DCJ E "SCRAPIE"

EPIDEMIOLOGIA COMPARATIVA

DCJ

- Infecçiosa
Genética
- 1:1.000.000
- Epidemia de kuru (1957)
1:100
- Iatrogenia
- Transmissão oral

SCRAPIE

- Infecçiosa
Genética ?
- Endemia
- Epidemia de EEB (1986)
3:1000 (?)
- Iatrogenia
- Transmissão oral

DCJ

TRANSMISSÃO ACIDENTAL E IATROGENIA

Fatores de risco

Grau de risco

Eletrodos corticais

Comprovado

Transplante de córnea

Comprovado

Transplante de duramater

Comprovado

Transplante de fígado

Concomitância?

GH

Comprovado

Neurocirurgia

Sugestivo

Consumo de EEB

Comprovado

Canibalismo

Alta/ sugestivo

Transfusão

Potencial

DCJ

INFECTIVIDADE

POSITIVA

NEGATIVA

ALTA INFECTIVIDADE

**SNC, LCR, TECIDO OCULAR,
MENINGES (DURA)**

BAIXA INFECTIVIDADE

**VÍSCERAS
LINFONODOS
SANGUE
URINA**

**SALIVA
SECREÇÕES
EXTERNAS
FEZES**

DCJ

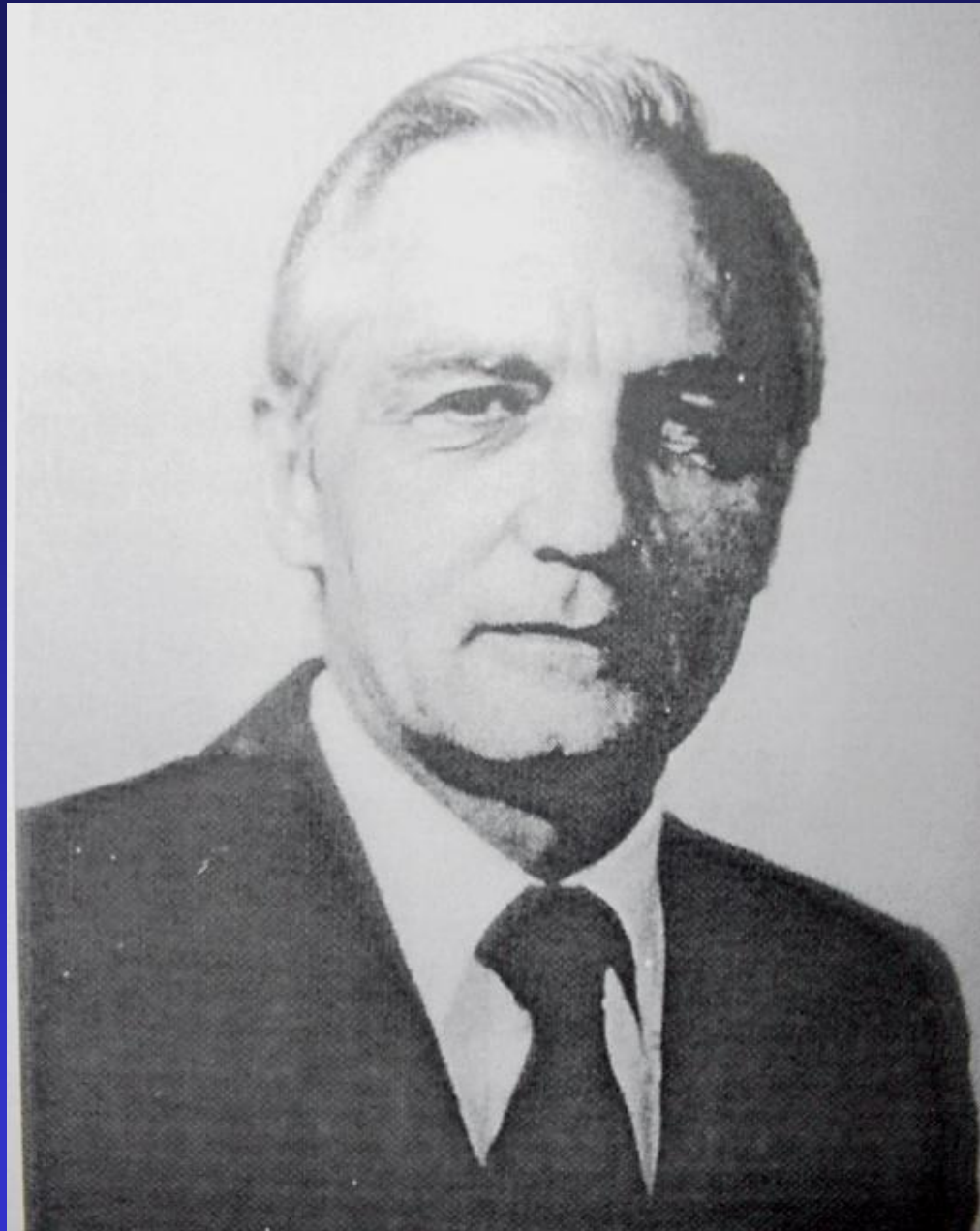
MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO

- **EFICAZES**: Autoclave a 132°C, durante 1 hora; imersão em Hidróxido de Sódio a 1 N, por 1 hora a temperatura ambiente.
- **PARCIALMENTE EFICAZES**: Autoclave a 121-132°C por 15 a 30 minutos; imersão em Hidróxido de Sódio a 1 N por 15 minutos, ou em concentrações menores que 0,5 N por 1 hora.
- **INEFICAZES**: detergentes e desinfetantes convencionais, raios ultravioleta e ionizantes.

DCJ

MEDIDAS DE PRECAUÇÃO

- **SELEÇÃO** de doadores de órgão e/ou tecidos;
- **IDENTIFICAÇÃO** dos espécimes para exames;
- **MANUSEIO** adequado do material e instrumentos contaminados;
- **USO** de materiais e instrumentos descartáveis;
- **INCINERAÇÃO** do material e do espécime após seu uso;
- **PROIBIÇÃO** do uso de hemoderivados e de materiais de origem animal de uso médico importados da região de risco;
- **ADOÇÃO OBRIGATÓRIA** de métodos de descontaminação eficazes em hospitais.



William Hadlow