

SILVA, Tatiane Vargas; SZYMANIAK, Nazaré Pellizzetti Presential e-poster presentation: First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note. In: 2017 International Conference: *Primum Non Nocere*. **LIPH Science Journal**, v.4, n.3, p. 29-32, Sept./Dec., 2017. <www.liphscience.com>

First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note

Primeiros casos da Doença de Creutzfeldt-Jakob notificados em Uberaba, Minas Gerais, Brasil: nota prévia

[Tatiane Vargas Silva](#)
[Nazaré Pellizzetti Szymaniak](#)

Abstract: There are few cases of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) described and they are related to the Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) epidemic in the UK in 1996 with 161 cases associated with transmission due to the consumption of meat and by-products of contaminated cattle. It predominantly affects young people under the age of 30, initially presents psychiatric and neurological symptoms.¹ The risk of human contamination of CJD occurs by blood transfusion, endoscopy, genetic transmission and, mainly, through the beef consumption.² CJD is neurodegenerative and characterized by rapid progressive dementia, pyramidal and extrapyramidal signs and symptoms, and a prognosis of death within 6 months.^{3,4} The nature of the transmissible agent is unknown, related to the prion protein (PrP), a pathogenic form less soluble and resistant both to enzyme degradation and sterilization methods.¹ The sporadic form affects both sexes between 60 and 70 years of age. After the emergence of the new variant of Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD), occupational risk factors, eating habits and invasive procedures were identified.¹ In Brazil, from 2005 to 2013, the epidemiological situation of CJD had 439 notifications of suspected cases, 294 of which were insufficient to define the cases, 54 probable CJD, 38 confirmed by neuropathological examination, 38 cases discarded and 15 cases classified as possible CJD.⁵ The genetic analysis is a diagnostic indicative that allows identifying mutations of the protein prion cellular. The polymorphism of the cell prion protein gene increases the acuity of prion disease and the genetic mutation, bringing the confirmation of the definitive diagnosis.² The genetic mutation confirms the diagnosis of hereditary prion disease, of which the most common in humans occurs at codon 129, which is a risk factor for sporadic CJD and the new variant.^{6,7} The objective of this study is to analyze the first clinical cases of CJD in the city of Uberaba-MG, Brazil. This is a retrospective study and the data collection was performed according to the Notification and Investigation Form provided by the Epidemiological Surveillance of the Municipal Health Department, after approval by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal do Triângulo Mineiro*. Data analysis uses descriptive statistics. In the results, 5 notifications of CJD were obtained. The first notification registered in Uberaba-MG, Brazil occurred in 2011, and was confirmed like CJD probable. In 2015, two cases of prion disease were notified in two hospital institutions, one public and the other one philanthropic, and more 2 cases in a public hospital in 2016. Of these 5 patients, the average age was 64.4 ± 5.3 years, being 4 were female, 3 brown, 1 black and 1 white. One patient was notified as a possible CJD, characterizing at least two signs or symptoms, in addition to rapidly progressive cognitive decline within two years. Three patients had myoclonus and akinetic mutism. Extrapyramidal symptoms exceeded the pyramidal. Only 2 cases of cerebellar disorder were recorded. Progressive dementia and psychiatric disorders occurred in 3 patients, and sleep disorder in 2 cases. The ataxia was common to all. No visual disturbances or persistent painful dysesthesias were found. Protein 14-3-3, a neuronal injury marker, was found in the liquor of 1 patient confirming probable CJD. Genetic analysis both in the identification of polymorphisms and mutations in the cell prion gene (PrnP) was performed in only 2 of these patients. In one patient,

Rapporteur: [Nazaré Pellizzetti Szymaniak](#); **e-poster Review Board:** [Maria Emília Soares Martins dos Santos](#), [Aldo Rogelis Aquiles Rodrigues](#), [André Luiz Pedrosa](#), [Igor de Oliveira Loss](#), [José Bento de Oliveira Neto](#), [Magna Aspásia da Silva Fontinele Godinho](#), [Nilza Consuelo Alves Pinheiro](#), [Vicente de Paula Antunes Teixeira](#)

SILVA, Tatiane Vargas; SZYMANIAK, Nazaré Pellizzetti Presential e-poster presentation: First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note. In: 2017 International Conference: *Primum Non Nocere*. **LIPH Science Journal**, v.4, n.3, p. 29-32, Sept./Dec., 2017. <www.liphscience.com>

the genetic analysis of PrnP was done from amino acid 38 until the stop codon. This patient had a methionine variant at codon 129 in homozygous (M129M), presents in about 40% of the normal human population. Any other polymorphisms or mutations in the cell prion gene (PrnP) were not noticed. In another patient, the genetic analysis of cell prion gene (PrnP) made by direct sequencing allowed the evaluation of the open reading sequence of the PrnP gene from amino acid 33 until the stop codon. The results obtained show polymorphisms. The second patient presents the methionine variant at codon 129 in homozygosis (M129M), which is present in about 40% of the normal human population. Any other polymorphism or mutation was verified in cell prion gene (PrnP). This lack of mutations and polymorphisms in the cell prion gene (PrnP) does not rule out the hypothesis of sporadic prion disease. The extrapyramidal symptoms were more frequent than the pyramidal ones regarding myoclonus and akinetic mutism. Both of the above patients underwent cerebrospinal fluid (CSF) examination. One of them died before the result, having been diagnosed CJD with the genetic analysis exam. The result of the fluid examination in one of the patients showed the 14-3-3 protein indicative of CJD. The evolution of the two above-mentioned patients was death without the post mortem biopsy in spongiform encephalopathy, or an immunohistochemistry for prion protein. CJD surveillance is required with a focus on vCJD at all stages of the investigation, as well follow-up of the specific examinations in reference laboratory, referral to the field of neurology in order to obtain an assessment of the cases, and finally an integration of actions of epidemiological surveillance.¹ The present study evidences a lack of protocol follow-up in cases of suspected prion disease, suggesting as solutions for a confirmation or not disease. Creation of protocol by Epidemiological Surveillance in order to enable continuity of research and scientific dissemination. The need for a post-mortem biopsy is highlighted, which requires an infrastructure, since Brazil as one of the largest exporters of livestock is vulnerable to the emergence of cases of prion disease related to the beef consumption. Therefore, no suspicion should be considered. There is evidence of a gap in the joint actions between the Epidemiological Surveillance of the Municipal Health Department and the Control Center and Zoonoses of Uberaba-MG, Brazil, as well as a lack of body in government sectors and associations to meet a certain demand and that exists Actually. The incidence of CJD is 1:1,000,000. However, in Brazil there are around 300 cases, above expectations. An analysis of the statistical data provided by the Epidemiological Surveillance shows a better diagnostic hypothesis of prion disease in its notification with the composites needed to prove or deny the fact. The five first cases of CJD reported in Uberaba-MG, occurred between 2011 and 2016, being 1 case sporadic CJD, 2 not completed, 1 probable and 1 possible. Two cases of death were recorded without a post mortem biopsy. There was lack of registration of complete epidemiological surveillance data.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Disease. Notification. Epidemiological surveillance.

Resumo: Existem poucos casos da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) descritos, e estão relacionados à epidemia de Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) ocorrida no Reino Unido em 1996 com registro de 161 casos, associada à transmissão alimentar devido ao consumo de carne e subprodutos de bovinos contaminados. Atinge predominantemente pessoas jovens abaixo dos 30 anos de idade, inicialmente apresenta sintomas psiquiátricos e neurológicos.¹ O risco de contaminação humana da DCJ ocorre por transfusão sanguínea, endoscopia, pela transmissão genética e, principalmente, pelo consumo de carne bovina.² A DCJ é neurodegenerativa e caracterizada pela demência progressiva rápida, sinais e sintomas piramidais e extrapiramidais, tendo prognóstico de morte em até 6 meses.^{3,4} A natureza do

Rapporteur: [Nazaré Pellizzetti Szymaniak](#); **e-poster Review Board:** [Maria Emília Soares Martins dos Santos](#), [Aldo Rogelis Aquiles Rodrigues](#), [André Luiz Pedrosa](#), [Igor de Oliveira Loss](#), [José Bento de Oliveira Neto](#), [Magna Aspásia da Silva Fontinele Godinho](#), [Nilza Consuelo Alves Pinheiro](#), [Vicente de Paula Antunes Teixeira](#)

SILVA, Tatiane Vargas; SZYMANIAK, Nazaré Pellizzetti Presential e-poster presentation: First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note. In: 2017 International Conference: *Primum Non Nocere*. **LIPH Science Journal**, v.4, n.3, p. 29-32, Sept./Dec., 2017. <www.liphscience.com>

agente transmissível é desconhecida, relacionada à proteína do príon (PrP), uma forma patogênica menos solúvel e resistente tanto à degradação de enzimas quanto aos métodos de esterilização.¹ A incidência da DCJ é de 1:1000.000. A forma esporádica afeta ambos sexos entre 60 a 70 anos de idade. Após o surgimento da nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) foram identificados fatores de risco ocupacionais, hábitos alimentares, procedimentos invasivos.¹ No Brasil, nos anos de 2005 a 2013, a situação epidemiológica da DCJ teve 439 notificações de casos suspeitos sendo 294 dados insuficientes para a definição dos casos, 54 DCJ provável, 38 confirmados pelo exame neuropatológico, 38 casos descartados e 15 classificados como DCJ possível.⁵ A análise genética é um indicativo diagnóstico que permite identificar mutações da proteína príon celular. O polimorfismo do gene da proteína príon celular aumenta a agudeza da doença priônica e a mutação genética, aproximando a confirmação do diagnóstico definitivo.² A mutação genética confirma o diagnóstico da doença priônica hereditária, das quais a mais comum em humanos ocorre no códon 129, o qual constitui um fator de risco para a DCJ esporádica e a nova variante.^{6,7} O objetivo deste estudo é analisar os primeiros casos clínicos da DCJ no município de Uberaba-MG, Brasil. Esta é uma pesquisa retrospectiva e a coleta de dados foi realizada de acordo com a Ficha de Notificação e de Investigação fornecida pela Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Para a análise de dados se utiliza a estatística descritiva. Nos resultados obtiveram-se cinco notificações da DCJ. A primeira notificação da DCJ registrada em Uberaba-MG, Brasil ocorreu em 2011, e teve confirmação como DCJ provável. Em 2015, dois casos a respeito da doença priônica foram notificados em duas instituições hospitalares, sendo uma pública e outra filantrópica, e mais 2 casos em um hospital público em 2016. Desses 5 pacientes, a idade foi de $64,4 \pm 5,3$ anos, 4 eram do sexo feminino, 3 pardos, 1 negro e 1 branco. Um paciente foi notificado como DCJ possível, caracterizando pelo menos dois sinais ou sintomas, além do declínio cognitivo rapidamente progressivo dentro de dois anos. Três pacientes apresentaram mioclonia e mutismo acinético. Os sintomas extrapiramidais excederam os piramidais. Apenas 2 casos de distúrbio cerebelar foram registrados. A demência progressiva e os transtornos psiquiátricos ocorreram em 3 pacientes, e o distúrbio do sono em 2 casos. A ataxia foi comum a todos. Não foram constatados distúrbios visuais ou disestesias dolorosas persistentes. A proteína 14-3-3, um marcador de lesão neuronal, foi constatada no líquido de 1 paciente confirmando a DCJ provável. A análise genética tanto na identificação de polimorfismos quanto nas mutações no gene príon celular (PrnP) foi realizada em apenas 2 dos pacientes. Em um dos pacientes, a análise genética no gene príon celular (PrnP) realizada a partir do aminoácido 38 até códon de terminação. Este paciente apresentava variante Metionina no códon 129 em homozigose (M129M), presente em cerca de 40% da população humana normal. Outros polimorfismos e mutações no gene príon celular (PrnP) não foram constatados. Em outro paciente, a análise genética no gene príon celular (PrnP) efetuada por sequenciamento direto, permitiu a avaliação da sequência aberta de leitura do gene príon celular (PrnP) a partir do aminoácido 33 até o *stop códon*. Os resultados obtidos mostram polimorfismos. O segundo paciente também apresentou a variante Metionina no códon 129 em homozigose (M129M), presente em cerca de 40% da população humana normal. Nenhum outro polimorfismo ou mutação foi verificado no gene príon celular (PrnP). A ausência de mutações e polimorfismos no gene príon celular (PrnP) não descarta a hipótese de uma doença por príons esporádica. Os sintomas extrapiramidais foram mais frequentes do que os piramidais na mioclonia e no mutismo acinético. Ambos os pacientes acima citados realizaram o exame de líquido cefalorraquidano (LCR). Um deles morreu antes do resultado, tendo sido diagnosticado DCJ somente com exame

Rapporteur: [Nazaré Pellizzetti Szymaniak](#); **e-poster Review Board:** [Maria Emília Soares Martins dos Santos](#), [Aldo Rogelis Aquiles Rodrigues](#), [André Luiz Pedrosa](#), [Igor de Oliveira Loss](#), [José Bento de Oliveira Neto](#), [Magna Aspásia da Silva Fontinele Godinho](#), [Nilza Consuelo Alves Pinheiro](#), [Vicente de Paula Antunes Teixeira](#)

SILVA, Tatiane Vargas; SZYMANIAK, Nazaré Pellizzetti Presential e-poster presentation: First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note. In: 2017 International Conference: *Primum Non Nocere*. **LIPH Science Journal**, v.4, n.3, p. 29-32, Sept./Dec., 2017. <www.liphscience.com>

da análise genética. O resultado do exame do líquor em um dos pacientes apresentou a proteína 14-3-3 indicativo de DCJ. Os dois pacientes acima referidos evoluíram para o óbito, sem a biópsia *post mortem* em situação de encefalopatia espongiforme, ou a imuno-histoquímica para proteína priônica. É necessário a vigilância da DCJ com foco na Nova Variante (vDCJ) em todas as etapas da investigação do caso, assim como acompanhamento dos exames específicos em laboratórios de referência, encaminhamento da investigação para avaliação da neurologia e finalmente uma integração das ações da vigilância epidemiológica.¹ O atual estudo evidencia falta de seguimento de protocolo nos casos de suspeita da doença priônica, sugerindo-se como possíveis soluções para a confirmação ou não dessa doença a criação de protocolo pela Vigilância Epidemiológica a fim de possibilitar a continuidade das pesquisas e a divulgação científica. Destaca-se a necessidade da realização de biópsia *post mortem*, o que requer infraestrutura, uma vez que o Brasil, como um dos maiores exportadores da pecuária, é vulnerável ao surgimento de casos de doença priônica relacionada ao consumo da carne bovina. Portanto, deve ser visto sem a menor suspeita. Evidencia-se uma lacuna nas ações conjuntas entre a Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde e do Centro de Controle e Zoonoses de Uberaba-MG, Brasil, assim como exiguidade na cooperação entre setores governamentais e associações pecuaristas para atender uma certa demanda existente no mercado. A incidência da DCJ é de 1:1.000.000. Porém, no Brasil há registro em torno de 300 casos, acima da expectativa. A análise dos dados estatísticos fornecidos pela Vigilância Epidemiológica mostra que tanto a hipótese diagnóstica de doença priônica quanto sua notificação foram insuficientes para comprovar ou negar o fato. Os cinco primeiros casos de DCJ notificados em Uberaba-MG ocorreram entre 2011 a 2016, sendo 1 caso DCJ esporádica, 2 não concluídos, 1 provável e 1 possível. Foram registrados dois óbitos sem a realização de biópsia *post mortem*. Constatou-se falta de registro de dados completos da vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: Doença de Creutzfeldt-Jakob. Notificação. Vigilância epidemiológica.

References

1. SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Nota técnica nº 002/2012/DIVE, Florianópolis, 2012. 16 p.
2. PORTAL DA SAÚDE. Doença de Creutzfeldt Jakob: Diagnóstico e Tratamento. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/647-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doenca-de-creutzfeldt-jakob-dcj/11215-tratamento>> Acesso em: 3 ago. 2017.
3. BOURVIS, Nadège et al. Risk assessment of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in endodontic practice in absence of adequate prion inactivation. PLOS ONE, v. 2, n. 12, p. e1330, 2007.
4. MARIN, Luís Fabiano et al. Clinical findings in Creutzfeldt-Jakob disease mimicking dementia with Lewy bodies. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 66, n. 3 B, p. 741-743, 2008.
5. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica dos casos da Doença de Creutzfeld-Jakob. Brasil, 2005 a 2013. Boletim Epidemiológico, v.47, n.22, p. 1-6, 2016.

Rapporteur: [Nazaré Pellizzetti Szymaniak](#); **e-poster Review Board:** [Maria Emília Soares Martins dos Santos](#), [Aldo Rogelis Aquiles Rodrigues](#), [André Luiz Pedrosa](#), [Igor de Oliveira Loss](#), [José Bento de Oliveira Neto](#), [Magna Aspásia da Silva Fontinele Godinho](#), [Nilza Consuelo Alves Pinheiro](#), [Vicente de Paula Antunes Teixeira](#)