

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA
DOENÇA DE CREUTZFELDT-
JAKOB ESPORÁDICA NAS
DEMÊNCIAS RAPIDAMENTE
PROGRESSIVAS:
INTEGRAÇÃO ENTRE RT-
QUIC, RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E
BIOMARCADORES
LIQUÓRICOS**

**EARLY DIAGNOSIS OF SPORADIC CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE IN
RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIAS: INTEGRATION BETWEEN RT-QUIC,
MAGNETIC RESONANCE IMAGING, AND CEREBROSPINAL FLUID
BIOMARKERS**

Ciências da Saúde • 12/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/791783930](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/791783930)

Thiago Nadolny¹

Mateus Filipe de Barcelos²

Gustavo Gonçalves Cândido³

Acir Brexi Teixeira⁴

Bruna Maria Caznok⁵

RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (DCJe) é a principal doença priônica humana e uma das causas mais graves de demência rapidamente progressiva. Embora o diagnóstico definitivo permaneça neuropatológico, a incorporação de métodos in vivo, especialmente a ressonância magnética com sequências de difusão e o ensaio real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC), modificou a abordagem clínica desses pacientes. Este artigo tem como objetivo analisar criticamente a integração entre RT-QuIC, ressonância magnética (RM), biomarcadores líquóricos e eletroencefalograma (EEG) no diagnóstico precoce da DCJe em pacientes com demência rapidamente progressiva. Trata-se de uma revisão integrativa estruturada da literatura, com prioridade para estudos publicados entre 2021 e 2026, complementados por publicações clássicas indispensáveis sobre critérios diagnósticos, RT-QuIC e neuroimagem. A literatura indica que a RM com Imagem por Difusão (DWI)/Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) apresenta elevado valor diagnóstico quando demonstra hipersinal cortical ou em núcleos da base, enquanto o RT-QuIC oferece maior especificidade por detectar atividade de semeadura priônica. Marcadores indiretos de dano neuronal, como proteína 14-3-3 e proteína tau total, mantêm valor complementar, mas são menos específicos, sobretudo diante de encefalites, hipóxia, epilepsia, neoplasias e outras causas de lesão neuronal aguda. O EEG perdeu centralidade diagnóstica frente à RM e ao RT-QuIC, embora ainda contribua em contextos selecionados. Conclui-se que o diagnóstico precoce da DCJe depende menos da interpretação isolada de um marcador e mais da integração entre síndrome clínica, neuroimagem, RT-QuIC, biomarcadores líquóricos, EEG e exclusão sistemática de causas tratáveis de demência rapidamente progressiva.

Palavras-chave: Prions; RT-QuIC; Demência rapidamente progressiva.

ABSTRACT

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most common human prion disease and one of the most severe causes of rapidly progressive dementia. Although a definitive diagnosis remains neuropathological, the incorporation of *in vivo* methods—specifically magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion-weighted sequences and the real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay—has altered the clinical approach to these patients. This article aims to critically analyze the integration of RT-QuIC, MRI, cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, and electroencephalography (EEG) in the early diagnosis of sCJD in patients with rapidly progressive dementia. This is a structured integrative literature review prioritizing studies published between 2021 and 2026, complemented by essential classic publications regarding diagnostic criteria, RT-QuIC, and neuroimaging. The literature indicates that MRI using diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) mapping holds high diagnostic value when demonstrating cortical or basal ganglia hyperintensity, whereas RT-QuIC offers superior specificity by detecting prion seeding activity. Indirect markers of neuronal damage, such as 14-3-3 protein and total tau protein, retain complementary value but are less specific, particularly in the presence of encephalitis, hypoxia, epilepsy, neoplasms, and other causes of acute neuronal injury. EEG has lost its central diagnostic role relative to MRI and RT-QuIC, although it still contributes in selected contexts. In conclusion, the early diagnosis of sCJD relies less on the isolated interpretation of a single marker and more on the integration of the clinical syndrome, neuroimaging, RT-QuIC, CSF biomarkers, EEG, and the systematic

exclusion of treatable causes of rapidly progressive dementia.

Keywords: Prions; RT-QuIC; Rapidly progressive dementia.

1. INTRODUÇÃO

As doenças priônicas humanas são enfermidades neurodegenerativas raras, progressivas e fatais, causadas pelo acúmulo de formas anormalmente conformadas da proteína priônica. Entre elas, a doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (DCJe) é a apresentação mais frequente e se caracteriza por evolução clínica rápida, deterioração cognitiva, manifestações motoras e neuropsiquiátricas, frequentemente culminando em mutismo acinético e óbito em poucos meses. Embora sua incidência seja baixa, a DCJe ocupa posição central no diagnóstico diferencial das demências rapidamente progressivas por combinar gravidade, dificuldade diagnóstica, implicações de biossegurança e necessidade de vigilância epidemiológica (Hermann *et al.*, 2021; Zerr, 2022).

O desafio clínico não se limita a reconhecer uma doença rara. A apresentação inicial pode ser inespecífica, sobrepondo-se a encefalites autoimunes, encefalites infecciosas, epilepsia não convulsiva, neoplasias, distúrbios metabólicos, intoxicações, doenças vasculares e outras causas potencialmente tratáveis. Por isso, todo paciente com declínio cognitivo acelerado exige investigação estruturada, capaz de identificar sinais compatíveis com DCJe sem negligenciar diagnósticos reversíveis. Nessa etapa, o erro diagnóstico tem consequências relevantes: atrasar o reconhecimento da DCJe prejudica aconselhamento familiar, planejamento assistencial, notificação e medidas de biossegurança;

por outro lado, assumir DCJe precocemente pode impedir tratamento de condições miméticas (Hermann; Zerr, 2022).

Historicamente, o diagnóstico provável de DCJe dependia da combinação entre quadro clínico, eletroencefalograma (EEG) com complexos periódicos, proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano e achados de ressonância magnética (RM). Esse modelo melhorou a suspeição clínica, mas mantinha limitações importantes, pois 14-3-3 e proteína tau total indicam dano neuronal, não presença específica de príons. A transformação recente ocorreu com a consolidação do ensaio real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC), método de amplificação de sementes priônicas capaz de detectar atividade patológica associada à PrP mal conformada em amostras biológicas. Paralelamente, a ressonância magnética, especialmente Imagem por Difusão (DWI) e Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), tornou-se componente decisivo por demonstrar padrões típicos como cortical ribboning e hipersinal em caudado e putâmen (Watson *et al.*, 2022; Hermann *et al.*, 2023).

O avanço diagnóstico, entretanto, não eliminou a necessidade de raciocínio integrado. RT-QuIC pode ser falso-negativo em fase muito precoce, em subtipos moleculares menos sensíveis ou conforme protocolo utilizado. A RM depende de aquisição adequada, interpretação experiente e diferenciação de mimetizadores. A 14-3-3, a tau total e o EEG permanecem úteis, mas devem ser interpretados no contexto clínico. Dessa forma, a lacuna atual não está apenas em descrever cada exame, mas em compreender como esses métodos devem ser articulados diante de um paciente real com demência rapidamente progressiva.

A recente divulgação pública de que o influenciador e especialista em aviação Lito Sousa havia recebido diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob ampliou, no Brasil, a atenção social dirigida às doenças priônicas e às demências rapidamente progressivas. A repercussão do caso torna particularmente visíveis questões centrais desta revisão, como a progressão neurológica acelerada, a complexidade do diagnóstico em vida, a necessidade de excluir causas potencialmente tratáveis e as limitações terapêuticas atuais. O episódio é mencionado apenas como contexto contemporâneo, e não como relato de caso, pois não há acesso aos dados clínicos, aos exames complementares ou a uma definição pública segura do subtipo; portanto, não se pode presumir que se trate especificamente de DCJe nem inferir quais critérios diagnósticos foram empregados (Vale, 2026).

Este estudo tem como objetivo analisar criticamente a integração entre RT-QuIC, ressonância magnética, biomarcadores líquidos e eletroencefalograma no diagnóstico precoce da DCJe, destacando desempenho diagnóstico, limitações, diagnóstico diferencial e implicações clínicas, epidemiológicas e de biossegurança.

Assim sendo, evidencia-se como pergunta norteadora “Os exames Conversão em Tempo Real Induzida por Tremor (RT-QuIC), ressonância magnética(RM), biomarcadores líquidos e eletroencefalograma (EEG) devem ser integrados no diagnóstico precoce da DCJe em pacientes com demência rapidamente progressiva?

A justificativa deste estudo assenta-se na convergência entre gravidade clínica, complexidade diagnóstica e transformação recente do arsenal propedêutico disponível para a DCJe. Trata-se de

doença rara, mas invariavelmente fatal e desprovida de tratamento modificador aprovado, o que confere ao diagnóstico precoce valor assistencial imediato: ele evita investigações improdutivas, orienta o aconselhamento familiar e viabiliza medidas de biossegurança diante de procedimentos que envolvam tecido nervoso (Hermann; Zerr, 2022). Nos últimos cinco anos, a incorporação do RT-QuIC e da ressonância magnética com difusão aos critérios diagnósticos revisados modificou substancialmente a possibilidade de confirmação em vida (Watson *et al.*, 2022; Hermann *et al.*, 2023), mas essa evidência permanece dispersa entre estudos de acurácia, metanálises e revisões voltadas a biomarcadores isolados. Diante disso, justifica-se uma revisão que integre criticamente esses métodos, e não apenas os descreva isoladamente, de modo a orientar sua aplicação prática diante de um paciente real com demência rapidamente progressiva.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doença de DCJe

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a mais frequente das doenças priônicas humanas, um grupo de encefalopatias espongiformes transmissíveis causadas pelo acúmulo de formas patologicamente conformadas da proteína priônica no sistema nervoso central. Sua incidência mundial situa-se entre 1 e 2 casos por milhão de habitantes ao ano, embora a subnotificação e a dificuldade diagnóstica sugiram que os números reais possam ser superiores aos registrados pelos sistemas de vigilância (Hermann; Zerr, 2022; Zerr *et al.*, 2024).

A DCJ é classificada em quatro formas etiológicas: esporádica, genética, iatrogênica e variante. A forma esporádica (DCJe), foco desta revisão, corresponde à grande maioria dos casos e não apresenta causa infecciosa ou hereditária identificável; a forma genética decorre de mutações no gene PRNP; a forma iatrogênica resulta de exposição accidental a material biológico contaminado, geralmente em contextos médicos ou cirúrgicos; e a forma variante está associada à exposição alimentar ao agente da encefalopatia espongiforme bovina. Essa distinção etiológica é relevante porque, apesar de convergirem para o mesmo mecanismo fisiopatológico final, as diferentes formas apresentam perfis distintos de idade de acometimento, apresentação clínica e implicações para a vigilância epidemiológica (Zerr *et al.*, 2024).

Essa doença é patologia priônica humana mais frequente, caracterizada pelo enovelamento incorreto e acúmulo da proteína priônica no cérebro, desencadeando uma neurodegeneração rapidamente progressiva e invariavelmente fatal (Gao; Li, 2026).

Clinicamente, a doença manifesta-se por um declínio cognitivo acelerado, demência, mioclonias e transtornos motores ou comportamentais, levando a óbito na grande maioria dos casos em menos de um ano após o início dos sintomas. Embora ainda não existam tratamentos curativos, progressos recentes na identificação de biomarcadores — como a proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano, exames de amplificação de príons (*RT-QuIC*) e neuroimagem por ressonância magnética — têm aprimorado substancialmente a precisão e a precocidade do diagnóstico diferencial, essenciais para o manejo clínico e para o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas (Gao; Li, 2026).

2.2. Fundamentos Fisiopatológicos Relevantes Ao Diagnóstico da Doença

A base fisiopatológica da DCJe envolve a conversão da proteína priônica celular normal (PrPC) em uma isoforma patológica rica em estruturas beta, frequentemente designada PrPSc. Essa alteração conformacional não depende de material genético viral ou bacteriano; a própria proteína anormal atua como semente capaz de induzir a conversão de novas moléculas de PrPC. A propagação desse processo no sistema nervoso central resulta em acúmulo de agregados, disfunção sináptica, perda neuronal, gliose e degeneração espongiforme.

Para fins diagnósticos, dois aspectos são particularmente relevantes. O primeiro é que os biomarcadores diretos ou semidiretos de semeadura, como RT-QuIC, exploram a capacidade da PrP patológica de induzir conversão conformacional em substrato recombinante. O segundo é que marcadores como 14-3-3 e tau total não detectam o príon em si, mas refletem dano neuronal intenso. Essa distinção explica por que RT-QuIC apresenta maior especificidade, enquanto 14-3-3 e proteína tau podem se elevar em outras condições neurológicas agudas (Rübsamen *et al.*, 2022).

O gene PRNP também tem importância clínica. O polimorfismo do códon 129, que codifica metionina ou valina, e o tipo bioquímico da PrP patológica contribuem para subtipos moleculares distintos da DCJe (Parchi *et al.*, 2012). Esses subtipos influenciam apresentação clínica, distribuição das lesões, tempo de evolução e desempenho dos exames complementares. Assim, um resultado negativo isolado não exclui DCJe em todos os contextos, especialmente quando a síndrome clínica e a RM permanecem sugestivas.

2.3. Apresentação Clínica e Demência Rapidamente Progressiva

A DCJe deve ser considerada em pacientes com declínio cognitivo subagudo, progressão em semanas ou meses e associação com mioclonias, ataxia, alterações visuais, sinais piramidais ou extrapiramidais, sintomas comportamentais e evolução para mutismo acinético. Apesar disso, a apresentação inicial raramente é completa. Em muitos casos, predominam sintomas cognitivos, psiquiátricos ou cerebelares, e manifestações consideradas clássicas, como mioclonias e complexos periódicos no EEG, podem aparecer tardiamente.

O conceito de demência rapidamente progressiva é decisivo porque desloca o raciocínio clínico da simples confirmação de uma hipótese neurodegenerativa para a busca ativa de causas tratáveis. Encefalite autoimune, infecções do sistema nervoso central, distúrbios metabólicos, toxicidade medicamentosa, epilepsia não convulsiva, neoplasias e vasculites podem simular DCJe. Portanto, a suspeita de doença priônica deve caminhar junto com investigação paralela de diagnósticos alternativos. A rapidez da evolução é sugestiva, mas não específica (Hermann; Zerr, 2022).

2.4. Ressonância Magnética

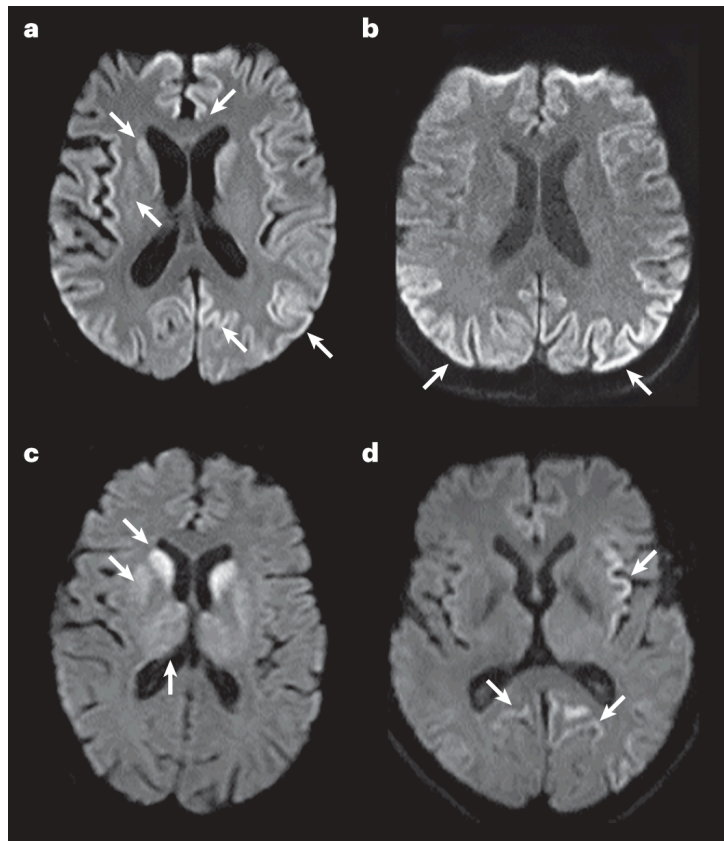
A ressonância magnética ocupa papel central no diagnóstico precoce da DCJe, especialmente quando inclui sequências DWI e ADC (Figura 1). O achado mais característico é o hipersinal em difusão no córtex cerebral, conhecido como *cortical ribboning*, associado ou não a alterações em núcleo caudado e putâmen. A correspondência com restrição no ADC fortalece a interpretação, pois diferencia hipersinal verdadeiro em difusão de efeito T2 *shine-*

through. FLAIR pode contribuir, mas DWI tende a ser mais sensível nas fases iniciais.

A RM tem duas vantagens práticas. Primeiro, costuma estar disponível antes do resultado de testes especializados como RT-QuIC. Segundo, fornece padrão anatômico que pode orientar o diagnóstico diferencial. Lesões corticais multifocais assimétricas, acometimento de núcleos da base e progressão rápida dos achados favorecem DCJe, mas padrões semelhantes podem ocorrer em hipóxia, encefalite, estado epiléptico, alterações metabólicas, doenças mitocondriais, intoxicações e outras encefalopatias. Por isso, o exame deve ser interpretado por radiologistas e neurologistas familiarizados com a doença.

Reforça-se que DWI/ADC tem desempenho diagnóstico elevado, mas não absoluto. Metanálise reunindo quinze estudos e 1.144 pacientes com DCJe estimou sensibilidade de 91% (IC95% 84–95%) e especificidade de 97% (IC95% 94–99%) para o DWI na diferenciação de DCJe entre pacientes com demência rapidamente progressiva, com área sob a curva ROC de 0,99 — desempenho elevado, ainda que a especificidade permaneça inferior à do RT-QuIC (Park *et al.*, 2021). Subtipos moleculares distintos também podem apresentar padrões característicos de distribuição das alterações à difusão (Bizzi *et al.*, 2021), e o estudo de validação dos critérios internacionais demonstrou que a presença de cortical ribboning acrescenta sensibilidade aos critérios revisados (Watson *et al.*, 2022). Ainda assim, laudos iniciais podem não reconhecer padrões sutis. A revisão cuidadosa das imagens, quando a suspeita clínica persiste, é uma medida de grande relevância.

Figura 1. Ressonância magnética em doença de Creutzfeldt-Jakob: exemplos de hipersinal em DWI/FLAIR envolvendo córtex e estruturas profundas. Em comparação com um padrão normal, a suspeita aumenta quando há restrição cortical em faixa, multifocal, assimétrica ou associada a caudado e putâmen.



Fonte: Zerr *et al.* (2024), imagem publicada em Nature Reviews Disease Primers.

2.5. RT-QuIC e Amplificação de Sementes Priônicas

O RT-QuIC representa uma das principais mudanças no diagnóstico *in vivo* da DCJe (Cazzaniga *et al.*, 2021). O método, originalmente descrito para detecção de príons em líquido cefalorraquidiano (Atarashi *et al.*, 2011), utiliza a capacidade de sementes priônicas presentes na amostra, geralmente LCR, de induzir a conversão de proteína priônica recombinante em agregados detectáveis por fluorescência (Figura 2). Diferentemente de 14-3-3 e tau total, que são marcadores indiretos de lesão neuronal, o RT-QuIC se aproxima

mais da biologia específica da doença, pois detecta atividade de semeadura relacionada à proteína priônica mal conformada (Schmitz *et al.*, 2016; Zerr, 2022).

A alta especificidade do RT-QuIC alterou o peso dos critérios diagnósticos. Estudos de vigilância e validação demonstraram que a positividade do teste aumenta a confiança diagnóstica em vida e melhora a classificação de casos prováveis. Em coorte de vigilância alemã, a sensibilidade global foi de 90% e a especificidade de 99%, com falso-positivos raros, mais relacionados a doenças inflamatórias do sistema nervoso central. Em validação internacional dos critérios revisados, o RT-QuIC apresentou sensibilidade de 91,6% e especificidade de 100% no subconjunto avaliado (Watson *et al.*, 2022; Hermann *et al.*, 2023).

Esses resultados não autorizam interpretação acrítica. O RT-QuIC pode ser negativo em estágios iniciais, em alguns subtipos moleculares e conforme diferenças no protocolo, substrato, ponto de corte e qualidade da amostra. A sensibilidade também pode variar conforme duração da doença e fenótipo clínico. Assim, diante de clínica e RM fortemente sugestivas, um RT-QuIC negativo deve motivar reavaliação, repetição ou complementação da investigação, e não descarte automático da hipótese.

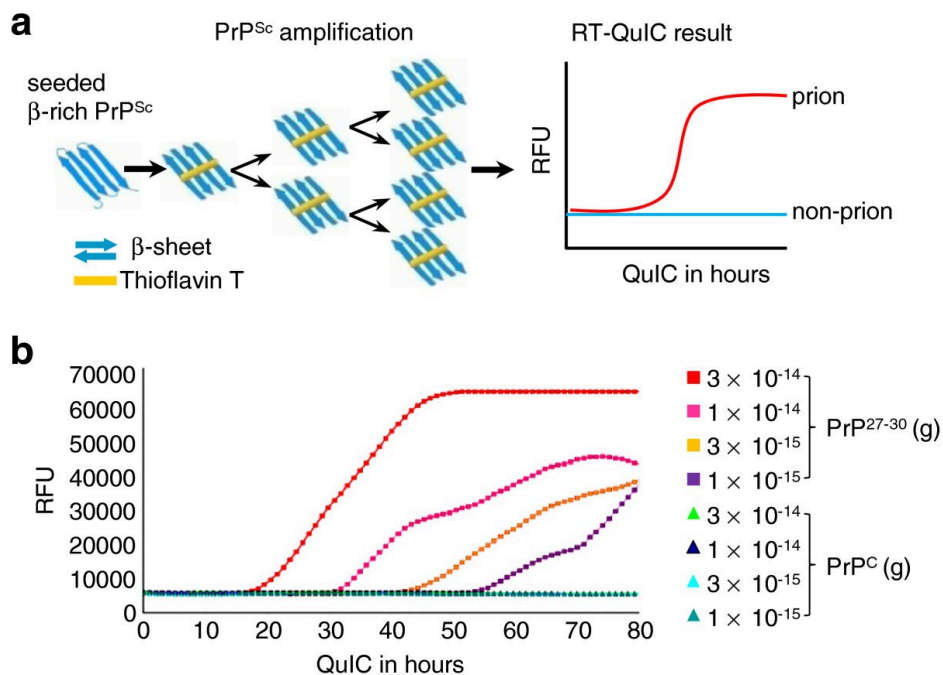
2.6. Biomarcadores Líquóricos: 14-3-3, Tau Total e Marcadores Complementares

A proteína 14-3-3 e a tau total foram incorporadas ao diagnóstico de DCJe antes da ampla disponibilidade do RT-QuIC. Ambas refletem lesão neuronal rápida e intensa. Seu valor permanece maior quando interpretadas em conjunto com clínica e RM, especialmente em

locais onde RT-QuIC não está disponível. Entretanto, sua limitação principal é a especificidade. Elevações podem ocorrer em encefalites, hipóxia, epilepsia, acidente vascular cerebral, neoplasias, doenças inflamatórias e outras condições que provocam dano neuronal agudo.

A proteína tau total tende a atingir níveis muito elevados na DCJe, mas a sobreposição com Alzheimer rapidamente progressivo e outras encefalopatias limita seu uso isolado. Relações entre tau total, tau fosforilada e outros biomarcadores podem auxiliar na diferenciação com doença de Alzheimer, mas ainda dependem de contexto clínico e padronização laboratorial. NfL, NSE e S100B aparecem em estudos como possíveis marcadores adicionais de dano neuronal, embora não tenham o mesmo valor específico de um teste de semeadura priônica.

Figura 2. Exemplo real de curva de fluorescência em ensaio RT-QuIC/qRT-QuIC, demonstrando amplificação de sementes priônicas e separação entre amostras positivas e controles.



Fonte: Shi *et al.* (2013), imagem publicada em Acta Neuropathologica Communications.

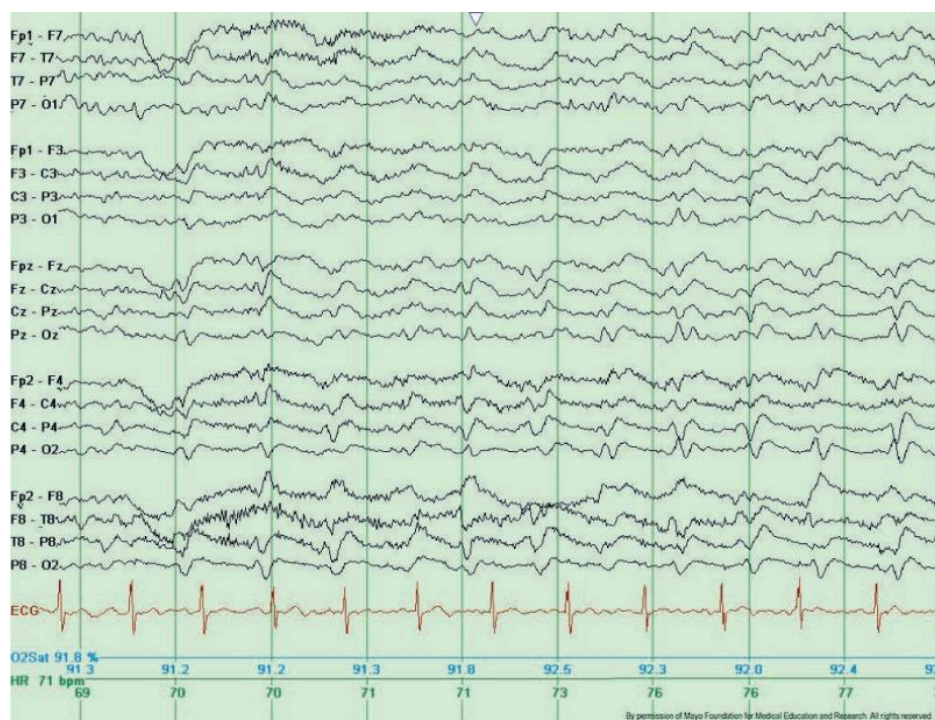
Uma metanálise recente coloca o RT-QuIC como marcador mais específico entre os biomarcadores líquóricos avaliados para DCJe. Isso não elimina a utilidade de 14-3-3 e tau total, mas reposiciona esses exames: eles devem funcionar como componentes de suporte, de prognóstico ou de triagem em contextos específicos, e não como confirmação isolada (Rübsamen *et al.*, 2022).

2.7. Eletroencefalograma

O eletroencefalograma, tradicionalmente associado aos complexos periódicos de ondas agudas, teve papel histórico no diagnóstico provável de DCJe (Figura 3). Na prática atual, seu valor é complementar. Complexos periódicos podem surgir em fases mais avançadas e não são exclusivos da doença, podendo ocorrer em encefalopatias metabólicas, infecciosas ou tóxicas. Além disso, alguns pacientes com DCJe não apresentam o padrão típico, sobretudo nas fases iniciais ou em determinados subtipos.

Apesar dessa perda relativa de centralidade, o EEG continua útil por três motivos. Primeiro, pode apoiar a suspeita quando há padrão periódico compatível. Segundo, auxilia na avaliação de epilepsia não convulsiva, uma causa potencialmente tratável de deterioração cognitiva rápida. Terceiro, ajuda a caracterizar o grau de disfunção encefalopática. Assim, o EEG não deve ser abandonado, mas sua interpretação deve ser subordinada ao conjunto clínico, neuroimagem e biomarcadores.

Figura 3. Eletroencefalograma com complexos periódicos de ondas agudas em paciente com doença de Creutzfeldt-Jakob, padrão que pode apoiar a suspeita clínica, mas não substitui RT-QuIC e RM.



Fonte: Britton *et al.* (2016), imagem publicada no NCBI Bookshelf.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa estruturada da literatura, delineada para sintetizar criticamente evidências sobre o diagnóstico *in vivo* da doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica em pacientes com demência rapidamente progressiva. A escolha deste

desenho se justifica pela heterogeneidade dos estudos disponíveis, que incluem coortes de vigilância, estudos de acurácia diagnóstica, revisões sistemáticas, metanálises, revisões especializadas, critérios diagnósticos internacionais e publicações laboratoriais sobre RT-QuIC. Não foi realizada metanálise, pois o objetivo do manuscrito foi integrar criticamente métodos diagnósticos complementares, e não estimar uma medida quantitativa única de acurácia.

A pergunta norteadora foi: como Conversão em Tempo Real Induzida por Tremo (RT-QuIC), ressonância magnética (RM), biomarcadores líquóricos e eletroencefalograma (EEG) devem ser integrados no diagnóstico precoce da DCJe em pacientes com demência rapidamente progressiva?

A busca bibliográfica foi realizada no mês de agosto de 2026, com prioridade para *PubMed/MEDLINE* e consulta complementar em periódicos científicos, revisões especializadas e referências cruzadas. Foram priorizadas publicações entre 2021 e 2026. Estudos anteriores foram incluídos quando estabeleceram critérios diagnósticos, técnicas de amplificação de sementes priônicas, uso de RM em DCJe ou marcadores líquóricos clássicos. Os principais descritores utilizados foram: “Creutzfeldt-Jakob Disease”, “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease”, “rapidly progressive dementia”, “RT-QuIC”, “real-time quaking-induced conversion”, “magnetic resonance imaging”, “diffusion-weighted imaging”, “ADC”, “cortical ribboning”, “14-3-3 protein”, “tau”, “cerebrospinal fluid”, “diagnostic biomarkers” e “diagnostic accuracy”.

Foram incluídos estudos em inglês, português ou espanhol que abordassem diagnóstico da DCJe, demências rapidamente progressivas, RT-QuIC, ressonância magnética, biomarcadores

liquóricos, EEG, critérios diagnósticos ou diagnóstico diferencial. Foram excluídos materiais publicitários, páginas comerciais, textos sem revisão por pares, relatos sem relação direta com diagnóstico, estudos exclusivamente animais sem implicação diagnóstica direta e publicações que não contribuíssem para a pergunta da revisão. A síntese foi organizada de modo narrativo e crítico, com extração de informações sobre desenho, população, método diagnóstico avaliado, desempenho relatado, limitações e implicações clínicas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Integração dos Métodos e Critérios Diagnósticos Atuais

O diagnóstico precoce da DCJe não deve depender de uma sequência rígida única, mas de integração temporal e hierárquica dos exames. Na avaliação inicial, a síndrome clínica de demência rapidamente progressiva deve acionar simultaneamente RM com DWI/ADC, análise de LCR, triagem infecciosa/autoimune/metabólica e EEG quando houver suspeita de crise, encefalopatia ou padrão periódico. O RT-QuIC deve ser solicitado sempre que houver suspeita relevante de doença priônica e disponibilidade técnica.

Os critérios internacionais revisados aumentaram a sensibilidade diagnóstica em vida ao incorporar RT-QuIC e padrões de RM de forma mais robusta. A validação desses critérios demonstrou ganho de sensibilidade em comparação aos critérios prévios, mantendo especificidade semelhante. Esse avanço tem importância direta para vigilância epidemiológica e cuidado clínico, pois permite reconhecer casos prováveis antes da confirmação neuropatológica (Watson *et al.*, 2022).

Uma interpretação prática pode ser sintetizada em três cenários. No primeiro, clínica compatível, RM típica e RT-QuIC positivo tornam a probabilidade de DCJe muito elevada. No segundo, clínica compatível e RM típica com RT-QuIC negativo exigem reavaliação da fase da doença, qualidade da amostra, subtipo possível e diagnósticos diferenciais. No terceiro, RT-QuIC positivo com RM atípica ou contexto inflamatório exige cautela, pois falso-positivos raros foram descritos, especialmente em doenças inflamatórias do sistema nervoso central. A integração evita tanto atraso no diagnóstico quanto fechamento prematuro (Quadro 1).

Quadro 1. Principais estudos e documentos utilizados na revisão.

Autor/ano	Tipo de estudo	Contribuição principal	Implicação no artigo
Hermann <i>et al.</i> (2021)	Revisão especializada	Integra biomarcadores e critérios diagnósticos	Base conceitual para diagnóstico in vivo
Watson <i>et al.</i> (2022)	Validação diagnóstica	Valida critérios internacionais revisados	Mostra ganho de sensibilidade diagnóstica
Hermann <i>et al.</i> (2023)	Coorte de vigilância	Avalia RT-QuIC em vigilância	Define acurácia e limitações do RT-QuIC
Rübsamen <i>et al.</i> (2022)	Metanálise em rede	Compara biomarcadores líquóricos	Reposiciona RT-QuIC frente a 14-3-3 e tau
Park <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática/metanálise	Avalia DWI no diagnóstico de DCJe	Sustenta a importância da RM com difusão

Zerr (2022)	Revisão de laboratório	Sintetiza diagnóstico laboratorial da DCJe	Apoia RT-QuIC e biomarcadores laboratoriais
-------------	------------------------	--	---

Fonte: Os autores (2026).

4.2. Diagnóstico Diferencial das Demências Rapidamente Progressivas

A investigação diferencial é parte do diagnóstico da DCJe, não etapa secundária. Entre os mimetizadores tratáveis, encefalites autoimunes merecem atenção por apresentarem declínio cognitivo subagudo, alterações psiquiátricas, crises epiléticas e alterações de RM ou LCR. A presença de pleocitose, sinais inflamatórios, crises predominantes, resposta a imunoterapia ou anticorpos neuronais favorece etiologia autoimune, embora resultados negativos não excluam totalmente essa possibilidade.

Encefalites infecciosas, incluindo etiologias virais, bacterianas, fúngicas e oportunistas, também podem evoluir rapidamente. Febre, alteração inflamatória no LCR, imunossupressão, lesões temporais, meningismo ou achados sistêmicos ajudam na diferenciação. Distúrbios metabólicos, deficiência vitamínica, toxicidade medicamentosa e insuficiências orgânicas devem ser pesquisados porque podem ser parcialmente reversíveis. Epilepsia não convulsiva pode simular deterioração cognitiva e deve ser considerada quando há flutuação clínica, movimentos sutis ou alteração eletroencefalográfica compatível (Quadro 2).

Neoplasias, linfoma primário do sistema nervoso central, carcinomatose meníngea e síndromes paraneoplásicas podem

produzir quadro rapidamente progressivo. Doenças neurodegenerativas, como Alzheimer rapidamente progressivo, demência com corpos de Lewy e degeneração frontotemporal, também entram no diagnóstico diferencial, embora geralmente não apresentem o mesmo padrão de RM ou positividade em RT-QuIC. A principal mensagem é que o diagnóstico de DCJe precisa ser suficientemente rápido para orientar cuidado e vigilância, mas suficientemente criterioso para não perder causas tratáveis.

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais relevantes da demência rapidamente progressiva

Condição	Elementos que simulam DCJe	Pistas contra DCJe ou a favor de alternativa
Encefalite autoimune	Declínio subagudo, sintomas psiquiátricos, crises	Pleocitose, anticorpos neuronais, resposta à imunoterapia
Encefalite infecciosa	Alteração mental rápida, crises, lesões de RM	Febre, LCR inflamatório, PCR/sorologias positivas
Epilepsia não convulsiva	Confusão, flutuação cognitiva, deterioração rápida	EEG ictal/interictal e resposta ao tratamento
Hipóxia/insultos vasculares	Hipersinal em difusão e dano neuronal intenso	Contexto vascular/hipóxico e distribuição anatômica compatível
Neoplasias/paraneoplasias	Declínio rápido e sinais multifocais	Lesões expansivas, marcadores ou anticorpos paraneoplásicos
Alzheimer rapidamente progressivo	Demência acelerada e tau elevada	Perfil amiloide/tau e RM/RT-QuIC menos típicos

Fonte: Os autores (2026).

4.3. Implicações Clínicas, Epidemiológicas e de Biossegurança

O diagnóstico precoce da DCJe tem consequências que ultrapassam a confirmação de uma doença sem tratamento curativo aprovado. A integração dos métodos diagnósticos é uma das ferramentas mais úteis para o diagnóstico correto (Quadro 3). Para a família, permite aconselhamento, organização de cuidados, decisões sobre suporte, planejamento de fim de vida e redução de peregrinação diagnóstica. Para a equipe de saúde, orienta medidas de biossegurança, especialmente diante de procedimentos neurocirúrgicos, instrumentos potencialmente contaminados e manipulação de tecidos de alto risco. Para a saúde pública, fortalece vigilância epidemiológica e notificação (Rhoads *et al.*, 2020).

A possibilidade de transmissão iatrogênica é rara, mas clinicamente relevante pela resistência dos príons a métodos convencionais de descontaminação. Ainda que a DCJe não seja transmissível por contato casual, procedimentos envolvendo tecido nervoso, córnea, dura-máter ou instrumentos neurocirúrgicos requerem protocolos específicos quando há suspeita de doença priônica. Essa dimensão reforça a importância de reconhecer precocemente a hipótese e comunicar adequadamente os serviços envolvidos.

Quadro 3. Integração dos principais métodos diagnósticos para DCJe

Método	Princípio	Vantagens	Limitações	Papel atual
--------	-----------	-----------	------------	-------------

RM DWI/ADC	Padrões de restrição à difusão	Alta utilidade precoce; orientação anatômica	Dependente de técnica e interpretação ; mimetizadores	Exame central inicial
RT-QulC	Amplificação de sementes priônicas	Elevada especificidade; confirma atividade de semeadura	Falso-negativo em alguns subtipos/fases; acesso limitado	Biomarcador específico principal
Proteína 14-3-3	Marcador indireto de dano neuronal	Disponível em alguns centros; suporte histórico	Baixa especificidade e em dano neuronal agudo	Apoio complementar
Tau total	Lesão neuronal intensa	Útil em contexto clínico compatível	Eleva-se em outras lesões neuronais	Apoio e estratificação
EEG	Atividade elétrica cerebral	Ajuda em complexos periódicos e epilepsia não convulsiva	Sensibilidade e especificidade limitadas	Complementar
Neuropatologia	Alterações espongiformes e PrP patológica	Padrão definitivo	Geralmente pós-morte; exige biossegurança	Confirmação definitiva

Fonte: Os autores (2026).

4.4. Lacunas Atuais e Perspectivas

Apesar do avanço diagnóstico, persistem lacunas importantes. O acesso ao RT-QuIC ainda é desigual, e a padronização entre laboratórios continua necessária. Diferenças de substrato, geração do ensaio, critérios de positividade e tipo de amostra podem interferir na sensibilidade. A concordância entre centros de vigilância vem melhorando, mas a aplicação clínica depende de fluxos de encaminhamento, tempo de resposta e familiaridade dos médicos com a indicação do teste (McKenzie *et al.*, 2022).

Outra lacuna envolve biomarcadores sanguíneos. Em comparação ao LCR, o sangue seria mais acessível e permitiria triagem menos invasiva, mas a baixa concentração de sementes priônicas e o risco de interferências técnicas ainda limitam o uso rotineiro. O mesmo raciocínio vale para detecção em mucosa olfatória, pele e outros tecidos: há potencial diagnóstico, mas a incorporação clínica exige padronização, validação externa e avaliação de custo-benefício (Bongianni *et al.*, 2017; Orrú *et al.*, 2014).

As perspectivas terapêuticas tornam o diagnóstico precoce ainda mais relevante. Até o momento, não há terapia modificadora aprovada para DCJe. Entretanto, estratégias de redução da PrP, anticorpos anti-PrP, oligonucleotídeos antisense, RNA interferente e edição gênica estão em investigação pré-clínica ou inicial. O estudo com PRN100 representou experiência clínica pioneira com anticorpo monoclonal anti-PrP, sem estabelecer eficácia definitiva. Estudos pré-clínicos recentes com edição gênica de PRNP sugerem redução de PrP e prolongamento de sobrevida em modelos animais, mas esses resultados não podem ser extrapolados como benefício humano comprovado (Mead *et al.*, 2022; An *et al.*, 2025). Nesse cenário, a utilidade imediata do diagnóstico precoce é assistencial e

epidemiológica; sua utilidade futura poderá ser terapêutica caso intervenções modificadoras se tornem viáveis.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica permanece um diagnóstico complexo nas demências rapidamente progressivas, mas a combinação de RT-QuIC e ressonância magnética modificou de modo substancial a possibilidade de diagnóstico em vida. A RM com DWI/ADC permite reconhecer padrões sugestivos ainda nas fases iniciais, enquanto o RT-QuIC acrescenta especificidade ao detectar atividade de semeadura priônica. Biomarcadores como 14-3-3 e tau total mantêm utilidade complementar, mas devem ser interpretados como marcadores de dano neuronal, não como confirmação específica.

O principal avanço contemporâneo não está na substituição de todos os métodos por um único exame, mas na integração entre síndrome clínica, RM, RT-QuIC, LCR, EEG e exclusão sistemática de causas tratáveis. Essa abordagem reduz o risco de atraso no diagnóstico, melhora a vigilância epidemiológica, orienta biossegurança e permite aconselhamento familiar mais adequado. As lacunas persistem no acesso ao RT-QuIC, na padronização interlaboratorial, na interpretação de resultados negativos em subtipos específicos e no desenvolvimento de biomarcadores menos invasivos.

Diante da ausência de tratamento curativo aprovado, o diagnóstico precoce tem valor clínico imediato por qualificar o cuidado e evitar investigações improdutivas. Ao mesmo tempo, torna-se condição

estratégica para futuras terapias modificadoras, que dependerão de identificação cada vez mais precoce e precisa dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AN, Meirui; DAVIS, Jessie R.; LEVY, Jonathan M. *et al.* In vivo base editing extends lifespan of a humanized mouse model of prion disease. **Nature Medicine**, v. 31, p. 1319-1328, 2025. DOI: 10.1038/s41591-024-03466-w.

ATARASHI, Ryuichiro; SATOH, Katsuya; SANO, Kazunori *et al.* Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. **Nature Medicine**, v. 17, p. 175-178, 2011. DOI: 10.1038/nm.2294.

BIZZI, Alberto; PASCUZZO, Riccardo; BLEVINS, Janis *et al.* Subtype diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with diffusion magnetic resonance imaging. **Annals of Neurology**, v. 89, p. 560-572, 2021. DOI: 10.1002/ana.25983.

BONGIANNI, Matilde; ORRÚ, Christina; GROVEMAN, Bradley R. *et al.* Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 2, p. 155-162, 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4614.

BRITTON, Jeffrey W.; FREY, Lauren C.; HOPP, Jennifer L. *et al.* The abnormal EEG. In: ST. LOUIS, Erik K.; FREY, Lauren C. (ed.). **Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants**. Chicago: American Epilepsy Society, 2016.

CAZZANIGA, Federico Angelo; BISTAFFA, Edoardo; DE LUCA, Chiara Maria Giulia *et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: real-time quaking induced conversion (RT-QuIC) assay represents a major diagnostic advance. **European Journal of Histochemistry**, v. 65, artigo 3298, 2021. DOI: 10.4081/ejh.2021.3298.

GAO, Yuan; LI, Pan-Kui. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a multidimensional review from epidemiology to treatment and prognosis. **Journal of Neurology**, v. 273, n. 6, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-026-13862-6>. Acesso em: 23 set. 2026.

HERMANN, Peter; APPLEBY, Brian; BRANDEL, Jean-Philippe *et al.* Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **Lancet Neurology**, v. 20, p. 235-246, 2021. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.

HERMANN, Peter; SCHMITZ, Matthias; CRAMM, Maria *et al.* Application of real-time quaking-induced conversion in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. **Journal of Neurology**, v. 270, p. 2149-2161, 2023. DOI: 10.1007/s00415-022-11549-2.

HERMANN, Peter; ZERR, Inga. Rapidly progressive dementias: aetiologies, diagnosis and management. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, p. 363-376, 2022. DOI: 10.1038/s41582-022-00659-0.

MCKENZIE, Neil; PICONI, Gabriele; CULEUX, Audrey *et al.* Concordance of cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion across the European Creutzfeldt-Jakob disease surveillance network. **European Journal of Neurology**, v. 29, p. 2431-2438, 2022. DOI: 10.1111/ene.15387.

MEAD, Simon; KHALILI-SHIRAZI, Azadeh; POTTER, Caroline *et al.* Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. **Lancet Neurology**, v. 21, p. 342-354, 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.

ORRÚ, Christina D.; BONGIANNI, Matilde; TONOLI, Giovanni *et al.* A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. **New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 519-529, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315200.

PARCHI, Piero; DE BONI, Laura; SAVERIONI, Daniela *et al.* Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. **Acta Neuropathologica**, v. 124, p. 517-529, 2012. DOI: 10.1007/s00401-012-1002-8.

PARK, Ho Young; KIM, Minjae; SUH, Chong Hyun *et al.* Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis. **European Radiology**, v. 31, n. 12, p. 9073-9085, 2021. DOI: 10.1007/s00330-021-08031-4.

RHOADS, Daniel D.; WRONA, Aleksandra; FOUTZ, Aaron *et al.* Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. **Neurology**, v. 95, p. e1017-e1026, 2020. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010086.

RÜBSAMEN, Nicole; PAPE, Stephanie; KONIGORSKI, Stefan *et al.* Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a

(network) meta-analysis. **European Journal of Neurology**, v. 29, p. 1366-1376, 2022. DOI: 10.1111/ene.15258.

SCHMITZ, Matthias; CRAMM, Maria; LLORENS, Franc *et al.* The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. **Nature Protocols**, v. 11, p. 2233-2242, 2016. DOI: 10.1038/nprot.2016.120.

SHI, Song; MITTEREGGER-KRETZSCHMAR, Gerda; GIESE, Armin; KRETZSCHMAR, Hans A. Establishing quantitative real-time quaking-induced conversion (qRT-QuIC) for highly sensitive detection and quantification of PrPSc in prion-infected tissues. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 1, artigo 44, 2013. DOI: 10.1186/2051-5960-1-44.

VALE, Caroline. Lito Sousa é diagnosticado com Creutzfeldt-Jakob; entenda. **SBT News**, 2026.

WATSON, Neil; HERMANN, Peter; LADOGANA, Anna *et al.* Validation of revised international Creutzfeldt-Jakob disease surveillance network diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 1, e2146319, 2022. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319.

ZERR, Inga; LADOGANA, Anna; MEAD, Simon *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, artigo 14, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00497-y.

ZERR, Inga. Laboratory diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. **New England Journal of Medicine**, v. 386, p. 1345-1350, 2022. DOI: 10.1056/NEJMr2119323.

¹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Contestado *Campus* Porto União. E-mail: [acesse o artigo original](#)
[para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Contestado *Campus* Porto União. E-mail: [acesse o artigo original](#)
[para visualizar o e-mail](#)

³ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Contestado *Campus* Porto União. E-mail: [acesse o artigo original](#)
[para visualizar o e-mail](#)

⁴ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Contestado *Campus* Porto União. E-mail: [acesse o artigo original](#)
[para visualizar o e-mail](#)

⁵ Docente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Contestado *Campus* Porto União. E-mail: [acesse o artigo original](#)
[para visualizar o e-mail](#)