

INSÔNIA FATAL ESPORÁDICA

Data de aceite: 02/09/2023

Felipe Rodrigo de Castro Meira

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0000-8126-4953>

Antônio Bernardes Netto

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-1990-9594>

Carlos Alexandre Bezerra Júnior

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-2519-6439>

Ray Braga Romero

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-3603-6067>

INTRODUÇÃO

A Insônia Fatal Esporádica (eIF) compartilha muitos sintomas clínicos e características histopatológicas com a Insônia Familiar Fatal (IFF), a tal ponto que pode ser definida como uma fenocópia IFF que ocorre de forma esporádica. No

entanto, o fenótipo clínico e histopatológico da eIF parece ser mais variável do que o da IFF, que é ligada ao genótipo homozigoto 129. Além disso, embora as semelhanças fenotípicas com a IFF superem as características compartilhadas com qualquer um dos subtipos da Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica (sDCJ), a eIF é frequentemente referida como a forma talâmica da Doença de Creutzfeldt-Jakob MM2 (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

ETIOLOGIA

As doenças priônicas humanas são distúrbios neurodegenerativos rapidamente progressivos patologicamente relacionados a mudanças estruturais da proteína príon celular (PrPc). Na doença priônica, a PrPc é convertida para uma forma parcialmente resistente à protease, denominada PrPSc, que se acumula no cérebro e em outros tecidos. O espectro fenotípico da DCJ, de longe a forma mais

comum, correlaciona-se amplamente em nível molecular com dois tipos principais de PrPSc com propriedades físico-químicas, designadas como tipos 1 e 2. Além disso, o genótipo no polimórfico, o códon 129 de metionina/valina (M/V) do gene da proteína príon (PRNP) também desempenha um papel importante. Consequentemente, a classificação atual de CJD esporádica (sCJD) reconhece seis subtipos principais que correspondem amplamente a todas as combinações possíveis das duas variáveis moleculares (ABU-RUMEILEH *et al.*, 2018).

A exceção mais significativa é o grupo MM2, que inclui dois subtipos designados como MM2-cortical (MM2C) e MM2-talâmico (MM2T) com base em características patológicas distintas dadas as suas impressionantes semelhanças clínicas e neuropatológicas com a Insônia Familiar Fatal (IFF), uma doença genética priônica ligada a uma mutação pontual no códon 178 (D178N) no PRNP juntamente com metionina em códon 129, o subtipo MM2T também é conhecido como Insônia Fatal Esporádica (eIF). Estudos de transmissão usando camundongos transgênicos suscetíveis demonstraram consistentemente que a mesma cepa de príon é associada com a eIF e IFF. Entretanto, a eIF é mais rara do que a IFF, já que enquanto os pacientes reconhecidos com IFF pertencem a mais de 50 famílias em todo o mundo, apenas cerca de 32 casos de eIF foram registrados até o momento (ABU-RUMEILEH *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

As doenças genéticas de príons são muito raras. Foram relatados 32 casos individuais de eIF em todo o mundo até 2018. Esses casos foram examinados por meio de autópsia, comprovando a presença do príon. O Japão contribuiu com 13 casos, os Estados Unidos 12, Itália 4, Espanha 2 e Reino Unido 1. Entre esses casos relatados, 25 casos foram classificados como típicos, pois mostraram uma atrofia talâmica e olivar consistentemente grave, enquanto a degeneração espongiiforme variou amplamente em gravidade. Os outros 7 casos foram definidos como atípicos por várias razões, incluindo: evidências inadequadas que apoiam a predominância da atrofia talâmica e olivar; ocorrência de outras etiologias potencialmente causadoras de patologias juntamente com o príon; co-ocorrência de atrofia cerebelar grave de causa indeterminada e atrofia talâmica atípica com presença de macrófagos (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

CARACTERIZAÇÃO

A insônia familiar fatal (IFF) assim como sua forma esporádica (eIF), também conhecida como forma talâmica de Doença de Creutzfeldt-Jakob MM2 (sCJDMM2T) são pertencentes ao grupo das encefalopatias priônicas espongiiformes descritas em 1992 e

1999, respectivamente. A IFF é geneticamente determinada e ligada a uma mutação D178N acoplada ao genótipo M129 a nível do gene da proteína príon (PRNP) no cromossomo 20. Por outro lado, a eIF é uma fenocópia da IFF e provavelmente sua forma esporádica. Ambas as doenças são caracterizadas principalmente por comprometimento progressivo do sono, distúrbios autonômicos e sinais motores associados à perda severa de células nervosas nos núcleos medial do tálamo. Ambas as doenças abrigam uma isoforma anormal da proteína priônica associada à doença, resistente a proteases com massa relativa de 19 kDa identificado como resPrPTSE tipo 2. Acredita-se que o mecanismo de desestabilização da proteína priônica mutada facilita a sua conversão em PrPTSE. O tálamo é a primeira região cerebral afetada. Um mecanismo semelhante desencadeado espontaneamente pode ser a base da eIF (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

Dessa forma, a eIF e a IFF podem cursar com uma insônia subaguda progressiva intratável, anormalidades autonômicas, alterações cerebelares e piramidais, mioclonia e demência em estágios diferentes que, não raro, culminam em uma atrofia neurodegenerativa espongiiforme progressiva seletiva nos núcleos talâmicos, núcleo anteroventral e núcleo mediodorsal, provocando disautonomia e comprometendo a homeostase do sistema límbico-talâmico e do ciclo circadiano (LUGARESI *et al.*, 1986).

Embora a redução do metabolismo seja invariavelmente mais pronunciada no tálamo, estende-se às áreas mesiais do lobo frontal na medida que a doença progride, afetando todo o córtex e gânglios da base nos estágios mais avançados da doença. Na neuroimagem, nota-se que não há alterações significativas na tomografia computadorizada e ressonância magnética nos estágios iniciais, no entanto, evidencia-se atrofia cerebelar em estágios mais avançados da doença (BALDELLI e PROVINI, 2019). Pacientes com eIF compartilham fenótipos semelhantes quando comparados com pacientes com IFF, porém no ponto de vista genético, falta uma mutação no códon 178 do gene da proteína priônica (BLASE *et al.*, 2014).

ALTERAÇÕES

Durante o processo patológico da IFF, ao contrário da eIF que ocorre uma falha genética na mutação do códon 178 do gene da proteína priônica, há uma mutação gênica conhecida como GAC → C no códon 178 do gene priônico PNRP que se encontra acoplado ao códon de metionina na posição 129, ocorrendo mutação ao nível do locus de polimorfismo da metionina/valina (GOLDFARB *et al.*, 1992). Em estudos comparativos de lâminas neuroanatomopatológicas entre a IFF e eIF descobriram que há algumas peculiaridades na eIF como, por exemplo, um processo de homozigose da metionina no códon 129 e ausência de mutação no gene da proteína priônica, assim como uma perda

neuronal grave com astrogliose no tálamo e nos núcleos da base e também da presença de proteína resistente a PK (BLASE *et al.*, 2014). Ambos os distúrbios têm características clínicas semelhantes com alterações polissonográficas (distúrbios do sono REM e sono não-REM), hiperativação autonômica e anormalidades neuromotoras (mioclonia, ataxia, disartria, disfagia e sinais piramidais) e parassonias (MONTAGNA *et al.*, 2003).

A doença independentemente de sua forma esporádica ou não, tem sido relacionada ao grupo das encefalopatias espongiiformes em virtude da presença de baixos níveis de proteína amilóide resistente à proteinase (PrPres) e de uma mutação patogênica de um único alelo no códon 178 do gene PRNP (LLORENS *et al.*, 2016). Os pacientes homocigotos em relação ao códon 129 conseguem expressar metionina também no alelo não mutado, tendo um curso mais curto da doença com prognóstico mais reservado (geralmente menos de 1 ano), o que é caracterizado por apresentar distúrbios de sono grave e autonômicos no início da doença e patologia restrita ao tálamo. Em relação aos pacientes heterocigotos e ao códon 129, o indivíduo consegue expressar valina no alelo não mutado, tendo um curso mais longo da doença (geralmente mais de 1 ano), apresentando inicialmente ataxia e disartria no início da doença que são resultados de lesões generalizadas no córtex cerebral. Tanto no tálamo quanto no córtex, tais estruturas límbicas são acometidas: os núcleos talâmicos ventral anterior e mediodorsal, o giro cingulado e o córtex orbitofrontal (GOLDFARB *et al.*, 1992).

SINTOMAS

Tanto na IFF e na eIF ocorre uma degeneração a nível talâmico de acometimento geralmente bilateral com perda neuronal progressiva e astrogliólise que resultam em desordem no sistema límbico-talâmico e disfunção autonômica, provocando diversos sintomas. A sintomatologia ocorre mediante as alterações neurodegenerativas que provocam sintomas que são classificados em três categorias, incluindo as alterações priônica motoras, os distúrbios do sono e a disautonomia (CORTELLI *et al.*, 1999; CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

As manifestações iniciais incluem a insônia que é o sintoma mais comum, sendo que esta pode ser inicial, terminal ou de manutenção, de caráter progressivo. Na medida que a doença progride, também se evidencia redução do nível de cognição, ataxia, alterações de marcha, distúrbios de mobilidade ocular, desorientação, alteração na propriocepção, alterações no sensorio, tremores, mioclonia, torpor, sudorese ortostática devido a interrupção dos circuitos neuronais límbicos e talamocorticais provocados pela disautonomia priônica (BALDELLI e PROVINI, 2019).

Devido às alterações presentes no ciclo circadiano nota-se o surgimento de uma

insônia progressiva grave acompanhada de parassonismos. O paciente portador de IFF ou eIF apresenta muita dificuldade em adormecer devido a despertares precoces e incapacidade de tirar sonecas habituais, o que é caracterizado por ser uma das primeiras sintomatologias da doença. Muitas vezes, os pacientes apresentam facie típica de sonolência (pálpebras e cabeça abaixadas), com distúrbios de humor, pensamentos lentificados, apáticos, embora o comportamento social seja preservado. A hipertensão, pirexia noturna, tendência a transpirar, lacrimejar e salivar, impotência e diplopia flutuante acompanham a insônia precoce em alguns casos (BALDELLI e PROVINI, 2019).

Tabela 1

Idade de início (anos)	Média 46 (intervalo = 13 - 74).
Duração da doença (meses)	Média = 24 (10 - 73).
Sintomas comuns	Distúrbios do sono, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, ataxia, mioclonia.
Polissonografia	Redução nos fusos do sono, complexos K, sono de ondas lentas, sono REM e tempo total de sono.
Eletroencefalograma	Desaceleração generalizada sem complexos periódicos de ondas agudas.
Biomarcadores de LCR	14-3-3 e tau são geralmente negativos, RT-QUIC é positivo em cerca de metade dos casos.
Ressonância Magnética Cerebral	Hiperintensidade na imagem ponderada em difusão geralmente ausente, mas foi relatada em alguns casos.
Cerebral FDG-PET/SPECT	Hipometabolismo talâmico precoce ou hipoperfusão que pode se espalhar para outras áreas do cérebro à medida que a doença progride.

LCR, líquido cefalorraquidiano; FDG-PET, tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose; REM, movimento rápido dos olhos; RT-QUIC, conversão induzida por tremores em tempo real; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Características Clínicas da Insônia Fatal Esporádica (IFe) (CRACCO, APPLEBY E GAMBETTI, 2018).

DIAGNÓSTICO

A natureza das encefalopatias espongiformes transmissíveis é única, não apenas por causa da composição química do agente infeccioso, mas também por sua capacitância de emergir de diferentes maneiras (infecciosas, hereditárias e esporádicas) dentro de

uma população de vertebrados, para atravessar a barreira das espécies. Ela pode formar diversas populações que são fontes de infecção para humanos e outros animais, o que torna o risco de reemergência de doenças priônicas constantes e extremamente imprevisíveis (COSTA e SILVA-JÚNIOR, 2018).

As características da Polissonografia (PSG) e do Eletroencefalograma (EEG) na Insônia Familiar Esporádica imitam aquelas observadas na IFF. As gravações do PSG são geralmente indistinguíveis nas duas doenças, caracterizadas pela redução das atividades de EEG relacionadas ao sono como, por exemplo, os complexos K e os fusos do sono. Além disso, todos os 8 casos de sFI com dados de PSG relatados na literatura demonstraram achados semelhantes ao IFF (MEGELIN *et al.*, 2017).

Semelhante a IFF, os achados típicos de Ressonância Magnética de Doença de Creutzfeldt - Jakob Esporádica não são frequentemente observado em sFI. A hiperintensidade da imagem ponderada em difusão foi relatada em 8% dos casos em um estudo (PUOTI *et al.*, 2012), enquanto alguns casos exibiram atrofia cortical e cerebelar (MEHTA *et al.*, 2008). As imagens cerebrais FDG-PET e SPECT geralmente mostram hipometabolismo ou hipoperfusão no tálamo e córtex cerebral (HAMAGUCHI *et al.*, 2005; HAYASHI *et al.*, 2015).

A eIF ocorre espontaneamente, sem uma mutação genética, podendo afetar qualquer cromossomo. Outros métodos descritos na literatura para a detecção de príons para fins de diagnóstico são: por indução de tremor em tempo real, em que o PrP recombinante expresso em *E. coli* é usado como substrato, convertido em PrPSCs em meio tratado (se presente na amostra) é extremamente excitado para induzir fibrilação, que pode ser identificada e quantificada em diferentes amostras, incluindo LCR e sangue, por métodos de fluorescência e imunoprecipitação (McGUIRE *et al.*, 2012; ORRÚ *et al.*, 2011).

Tabela 2

A. Sintomas (deve atender de 1 a 3).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprometimento cognitivo. 2. Distúrbios do sono e/ou sintomas psiquiátricos. 3. Dois ou mais sintomas típicos da DCJ: <ol style="list-style-type: none"> A. Ataxia ou disartria. B. Alterações visuais. C. Sintomas piramidais. D. Sintomas extrapiramidais. E. Mioclonia.
B. Resultados do teste de diagnóstico (um ou mais).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arquitetura do sono reduzida (por exemplo, fusos do sono, complexos K) na polissonografia. 2. Hipometabolismo talâmico no cérebro FDG-PET. 3. Hipoperfusão talâmica no SPECT cerebral.
C. Falta de etiologia alternativa.	
D. Negativo para mutação PRNP.	

CJD, Doença de Creutzfeldt-Jakob; FDG-PET, Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose; SPECT, Tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Critérios diagnósticos propostos para Insônia Fatal Esporádica (eIF) (CRACCO, APPLEBY E GAMBETTI, 2018).

TRATAMENTO

Embora várias terapias tenham sido propostas para a IFF e sua forma esporádica, nenhuma fora particularmente eficaz a longo prazo. A falta de sucesso foi identificada e isso levou a um maior refinamento da terapia. A maioria das drogas também mostrou eficácia em modelos *in vitro*, mas não *in vivo*. A escolha da Quinacrina foi associada à sua eficácia relatada *in vitro*, mas não *in vivo*. A sua falha foi associada à resistência a drogas induzida após o uso de Quinacrina, acompanhada de aumento do transportador de Pgp, através da atividade da barreira hematoencefálica (BHE). Além disso, a retirada da molécula anti-protozoária foi justificada por sua elevada toxicidade e consequentes reações adversas a medicamentos. Todos esses efeitos podem ser fatores no insucesso da terapia de associação com o conhecido agente antipsicótico Clorpromazina (CPZ), onde a probabilidade de uma competição entre as duas moléculas para o substrato da proteína priônica e o deslocamento consequente deste último é muito alto. A quinacrina ainda é

usada como modelo para reduzir a toxicidade em estratégias de design moderno. Estudos mais recentes têm se concentrado na doxiciclina, um antibiótico, a tetraciclina comum para uso sistêmico que provou ser eficaz em interromper a formação de fibrila amilóide (BENITO-LEÓN, 2004).

A função é não de inibição da proteína priônica, mas de profilaxia precoce. A eficácia da Doxiciclina (DOXY®) é possivelmente associada à sua capacidade de atravessar a barreira encefálica e tem sido frequentemente relatado que seu uso traz o aumento da sobrevivência em pacientes. Outros tratamentos modernos envolvem o uso de anticorpos monoclonais direcionados ao príon humano-proteína. Estes estão atualmente em ensaios clínicos, mas relatórios pré-clínicos descreveram seu sucesso na extensão da sobrevivência em modelos de ratos in vivo. A Anfotericina B, um medicamento sistêmico antifúngico, tem provado ser eficaz tanto in vitro como in vivo. Mesmo que o agente antifúngico tenha sido recentemente abandonado, poderia servir como um modelo para o design de drogas antifúngicas mais eficientes que visam o tálamo e a travessia da barreira hematoencefálica. Em contraste, os ligantes de receptores de dopamina têm sido favorecidos no tratamento de outras Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET). Por fim, a classe de drogas antipsicóticas fenotiazinas, amplamente utilizadas no tratamento da insônia, parece ser bem sucedida na terapia de curto prazo. Muitos pacientes confirmaram que após dias de insônia, Promethazine trabalhou por vinte e quatro horas. Esta classe de compostos é particularmente importante a considerar, devido à sua capacidade de ligar e estabilizar proteínas priônicas. As fenotiazinas também são candidatas ao tratamento (CAMILO, 2020).

A razão pela qual as fenotiazinas são candidatas perfeitas como agentes antipsicóticos é sua capacidade de curar características psicóticas deletérias, incluindo alucinações e agitação. Em particular, a clorpromazina é capaz de suprimir ambos os sintomas indesejados, graças à sua ação ansiolítica e é também muito eficaz como indutor do sono. O principal uso da Clorpromazina nos últimos anos tem sido o de indutor do sono em casos de insônia e no tratamento de soluços gerados por ansiedade. A maioria das pessoas tomando clorpromazina para o tratamento da insônia experimentam melhora nos padrões de sono. No caso de pacientes que sofrem de IFF e eIF, a eficácia de sua administração ou da administração de outras fenotiazinas, ou seja, Fenegan, é apenas temporária 24 horas (BLIN, 1999).

PREVENÇÃO

O Antibiótico doxiciclina originalmente associado, parece prevenir a formação de blocos de príons e promotores deles por enzimas cerebrais naturais. Foi feito um pequeno

teste com pessoas com sintomas de mal-estar, relacionados a Insônia Fatal foram realizados. O resultado obtido foi que aqueles que tomaram a droga tiveram seus sintomas diminuídos durante mais meses (cerca de mais de treze meses) do que as outras setenta e oito pessoas pertencentes ao grupo de controle. Por outro lado, um estudo posterior à droga não teve efeito em pacientes com sintomas agressivos adicionais de distúrbio cerebral. Ainda não se sabe se a doxiciclina funciona como tratamento preventivo para indivíduos em perigo de IFF e eIF antes que os príons comecem a se agrupar. A droga poderia adiar ou interromper completamente o desenvolvimento da doença (CAMILO, 2020).

REFERÊNCIAS

1. ABU-RUMEILEH, Samir et al. **Sporadic fatal insomnia in Europe: phenotypic features and diagnostic challenges**. *Annals of Neurology*, v. 84, n. 3, p. 347-360, 2018.
2. BALDELLI, Luca; PROVINI, Federica. **Fatal familial insomnia and agrypnia excitata: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications**. *Autonomic Neuroscience*, v. 218, p. 68-86, 2019.
3. BENITO-LEÓN, Julián. **Combined quinacrine and chlorpromazine therapy in fatal familial insomnia**. *Clinical neuropharmacology*, v. 27, n. 4, p. 201-203, 2004.
4. BLASE, Jennifer L. et al. **Sporadic fatal insomnia in an adolescent**. *Pediatrics*, v. 133, n. 3, p. e766-e770, 2014.
5. BLIN, Olivier. **A comparative review of new antipsychotics**. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 44, n. 3, p. 235-244, 1999.
6. COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. **Prions: Uma revisão de suas propriedades bioquímicas e das características patológicas das encefalopatias espongiformes transmissíveis**. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, v. 1, n. 1, p. 04-13, 2018.
7. CRACCO, Laura; APPLEBY, Brian S.; GAMBETTI, Pierluigi. **Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia**. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, p. 271-299, 2018.
8. CORTELLI, Pietro et al. **Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics**. *Journal of sleep research*, v. 8, p. 23-29, 1999.
9. CAMILO, Rayani Thaysmim de Oliveira. **DOENÇAS PRIÔNICAS E SEUS ASPECTOS GERAIS**. 2020.
10. GOLDFARB, Lev G. et al. **Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism**. *Science*, v. 258, n. 5083, p. 806-808, 1992.
11. HAMAGUCHI, T. et al. **Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. *Neurology*, v. 64, n. 4, p. 643-648, 2005.
12. HAYASHI, Yuichi et al. **Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of 99mTc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. *Journal of the neurological sciences*, v. 358, n. 1-2, p. 447-452, 2015.

13. LUGARESÍ, Elio et al. **Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei.** New England Journal of Medicine, v. 315, n. 16, p. 997-1003, 1986.
14. LLORENS F et al. **“Identification of new molecular alterations in fatal familial insomnia”.** Human Molecular Genetics, v. 25, n. 12, and 15, p 2417–2436, 2016.
15. MCGUIRE, Lynne I. et al. **Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease.** Annals of neurology, v. 72, n. 2, p. 278-285, 2012.
16. MEHTA, Lahar R. et al. **Sporadic fatal insomnia masquerading as a paraneoplastic cerebellar syndrome.** Archives of neurology, v. 65, n. 7, p. 971-973, 2008.
17. MONTAGNA, Pasquale et al. **Familial and sporadic fatal insomnia.** The Lancet Neurology, v. 2, n. 3, p. 167-176, 2003.
18. MEGELIN, Thomas et al. **Fatal familial insomnia: a video-polysomnographic case report.** Sleep medicine, v. 33, p. 165-166, 2017.
19. ORRÚ, Christina D. et al. **Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion.** MBio, v. 2, n. 3, p. e00078-11, 2011.
20. PUOTI, Gianfranco et al. **Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis.** The Lancet Neurology, v. 11, n. 7, p. 618-628, 2012.