

# RELATOS DE CASOS: PRIONOPATIA VARIAVELMENTE SENSÍVEL À PROTEASE

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Adilson de Oliveira Ferreira Júnior**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0001-5460-5422>

### **Jahde Abbehusen Soares**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-7347-2653>

### **Kerolin Camara Nadur Morais**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0009-0927-9072>

### **Fiorita Gonzales Lopes Mundim**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-7375-4108>

## RELATO DE CASO 1:

### **Tratamento com doxiciclina para Prionopatia variavelmente sensível à protease**

Paciente de 54 anos de idade, austriaca do sexo feminino. No início de 2017, houve uma investigação médica

para avaliar se a perda de peso de 16 kg dentro dos últimos 18 meses tinha sido normal. Em junho desse mesmo ano, a paciente foi internada em uma clínica médica especializada em distúrbios do sistema nervoso. Sua história familiar foi negativa para indícios de doenças neurodegenerativas e não houve evidência de exposição a toxinas. Relatou humor deprimido e problemas de memória de curto prazo, além de dificuldades com o equilíbrio, andar, dirigir e cozinhar. (ASSAR et al., 2015).

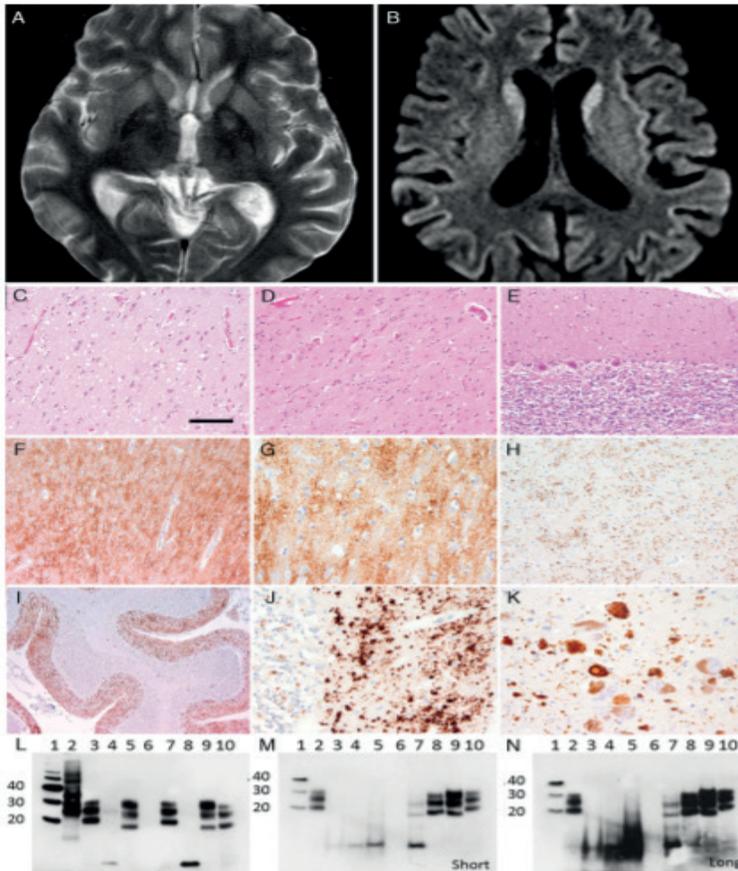
A pontuação do exame neuropsicológico foi 22/30. A pontuação do teste de desenho foi 3/9. Ela tinha dificuldades para encontrar palavras, apraxia ideacional, acalculia e déficits visuais. A ressonância magnética do cérebro revelou aumento simétrico do sinal nos gânglios da base e hiperintensidade da fita cortical com difusão restrita generalizada no córtex (figura 1A, B). Os estudos de EEG mostraram apenas

lentidão generalizada; Ensaio de Western blot para a proteína 14-3-3 no cérebro fluido foi fracamente positivo. Com isso, este caso preencheu os critérios de vigilância para provável Doença de Creutzfeldt Jakob esporádica. (ASSAR et al., 2015; KIM et al., 2019).

Uma análise do gene PRNP excluiu qualquer mutação e revelou homozigossidade VV no códon 129. Seguindo as orientações de um ensaio terapêutico, a paciente foi tratada com 100 mg de doxiciclina por dia e até dezembro de 2008 ela foi examinada cinco vezes. Em novembro de 2007 desenvolveu sinais extrapiramidais e posturas distônicas e quedas frequentes. O EEG repetido mostrou uma lentificação generalizada. Do mês de julho de 2008 em diante ela esteve em estado de mutismo acinético. Em abril de 2011 iniciou-se a administração de levetiracetam devido a epilepsia focal de início recente. A doxiciclina foi interrompida após 4 anos de uso. A tomografia computadorizada mostrou atrofia aproximadamente 4 anos e meio após a RM de linha de base. (ASSAR et al., 2015).

A paciente morreu em maio de 2013, 6 anos após o reconhecimento dos sintomas iniciais e após quase 5 anos em estado acinético e mudo. Abordando as características histológicas, foram encontradas alterações espongiiformes com vacúolos de tamanho intermediário, gliose em áreas corticais e subcorticais (figura 1C-E) e perda neuronal moderada e presença de citoplasma eosinofílico. Além de Corpos de Lewy pigmentados no tronco cerebral e um padrão sináptico difuso com aglomerados soltos de depósitos granulares no córtex (figura 1F, G). No tálamo e córtex cerebelar o PrP tipo microplaca foi visto (figura 1H-J). A imunocoloração revelou pequenos perfis neuríticos e corpos de Lewy (figura 1K), correspondendo ao estágio 4 de Braak de Lewy patologia ou tipo transicional/ límbico de acordo com os critérios de McKeith de demência com corpos de Lewy. (ASSAR et al., 2015).

FIGURA 1



Fonte: ASSAR et al., 2015

A neuropatologia e bioquímica características deste caso são consistentes com VPSPr. Em 14 meses os sintomas evoluíram para mutismo acinético, após o qual o paciente sobreviveu por 5 anos. Embora a sobrevivência prolongada não seja incomum em casos de VPSPr, em nenhum dos casos de VPSPr relatados houve um estado tão prolongado de mutismo acinético relatado. (ASSAR et al., 2015).

As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas raras que surgem quando algum agente patogênico induz o dobramento de proteínas priônicas no cérebro de forma anormal. Essas enfermidades podem ser subdivididas e classificadas como esporádicas, hereditárias ou obtidas por infecção. Ao longo da história, foi identificada uma pequena quantidade de doenças priônicas em humanos: doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insônia familiar fatal e Kuru. Porém, mais recentemente, uma nova doença priônica

esporádica chamada prionopatia sensível à protease variável (VPSPr) foi descoberta, e sobre ela, ainda tem muito o que pesquisar e revelar (KIM et al., 2019; BAIARDI et al., 2019).

A Prionopatia variavelmente sensível à protease, VPSPr, é uma enfermidade que degenera o sistema nervoso. Essa doença é caracterizada pela presença de encefalopatia espongiiforme e imunocoloração incomum de imunotransferência para a proteína príon associada à doença (PrPSc). Assim, para encontrar maneiras de tratar essa Prionopatia, a presente pesquisa avaliou o tratamento com a substância doxíciclina, o qual foi avaliado em inúmeros pacientes com esse príon. O estudo apresentou uma paciente com VPSPr que recebeu doxíciclina e sobreviveu por um longo período de tempo, porém em um estado acinético e mudo. O exame neuropatológico foi realizado utilizando vários anticorpos anti-PrP. Os tecidos foram analisados quanto à presença de proteínas resistentes à protease PrP (ASSAR et al., 2015; HEAD et al., 2013)

## **RELATO DE CASO 2:**

### **Prionopatia variavelmente sensível à protease simulando demência frontotemporal**

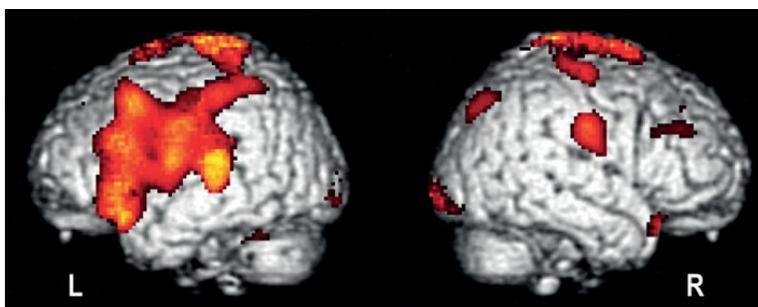
Paciente do sexo masculino, 69 anos, residente do Reino Unido, relatava ao procurar atendimento médico, que desde os 61 anos sentia dificuldade na fala. Alegava que nessa época, 8 anos antes, começou a notar que sua fala estava menos fluente e que se tornou mais propenso a cometer erros disfásicos, também falhava na nomeação de objetos e na construção de frases mais complexas. No entanto, não havia dificuldade de compreensão e apenas uma ligeira mudança na caligrafia. Argumentava que as dificuldades começaram em uma fase estressante de sua vida, no qual teve que vender sua empresa e que por isso demorou a procurar ajuda médica. (AIZPURUA et al., 2019)

Embora o início da doença tenha sido muito lento, sua esposa destacou que percebeu uma mudança significativa na capacidade de atenção do marido, também observava questionamentos repetitivos e pequenos distúrbios de memória, tais como o esquecimento de nomes e objetos e perda da localização geográfica. A esposa também alegava que durante esses anos, ele não teve dificuldade com o autocuidado e que não houve alteração de humor ou comportamento, apesar de observar uma ligeira redução na motivação dele. Não havia histórico familiar de doença neurológica. (AIZPURUA et al., 2019)

Ao exame, foi observada leve disfasia expressiva com grau de apraxia orofacial, seu discurso era propenso a erros com palavras mais longas e tinha dificuldade em repetir palavras polissilábicas e frases com várias partes, mas não houve dificuldade de

compreensão. Não houve erros visuoespaciais, mas apresentou dificuldades na escrita e algumas limitações ortográficas confirmando as queixas iniciais. Não havia sinais parkinsonianos, mas houve uma perseguição um pouco irregular tanto horizontal como verticalmente na avaliação clínica. Houve leve sinal de fraqueza muscular nos membros inferiores. O paciente obteve pontuação 26 de 30 no mini exame de estado mental e pontuação 84 de 100 no exame cognitivo. A imagem de ressonância magnética (figura 2) mostrou várias lesões inespecíficas de alto sinal e os estudos de condução nervosa identificaram fasciculações benignas, mas nada consistente com a doença do neurônio motor. (AIZPURUA et al., 2019)

**FIGURA 2**



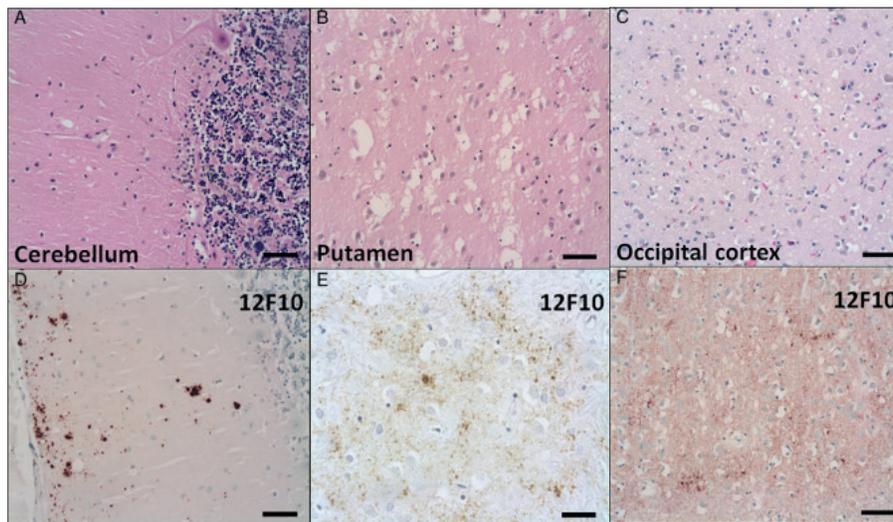
Fonte: AIZPURUA et al., 2019

O teste genético para C9orf72 foi negativo. Sua condição neurodegenerativa progrediu após a apresentação e ele desenvolveu dificuldades de deglutição, pneumonias subsequentes de aspiração e também convulsões. Dessa forma, ele foi diagnosticado com demência frontotemporal. O paciente morreu aos 71 anos, 2 anos depois da primeira consulta e 10 anos após os sintomas iniciais. (AIZPURUA et al., 2019)

Seu cérebro foi doado para o Banco de estudos de doenças neurodegenerativas de Londres para estudo histológico e imuno-histoquímico (figura 3). O cérebro (1004 g) apresentou atrofia moderada, predominantemente no lobo frontal. A histologia revelou microvacuolização espongiiforme moderada afetando principalmente os córtex frontal e parietal, mas também presente focalmente nos gânglios da base e no cerebelo. Um grande número de microplacas foi visto no putâmen e no córtex cerebelar, nas camadas que se estendem até as regiões subpiais. Na análise usando hematoxilina não foram identificadas placas do tipo kuru. A análise do tecido cerebral congelado revelou uma banda de baixo peso molecular no córtex frontal, temporal, parietal e occipital. Uma banda semelhante estava presente em menor intensidade no córtex cerebelar. Além disso, na ausência

das isoformas do tipo 1 e do tipo 2, foram observadas bandas com um fraco padrão de progressão no córtex parietal, temporal e occipital. Este padrão é diagnóstico de VPSPr. (AIZPURUA et al., 2019; BOLTON et al., 1982)

FIGURA 3



Fonte: AIZPURUA et al., 2019

A análise genética do polimorfismo do códon 129 mostrou homozigose de valina e sem mutações no gene PrP. A VPSPr é caracterizada pelo acúmulo de uma proteína sensível PrP mal dobrada. Até o momento, 39 casos de VPSPr foram publicados. A maioria das doenças priônicas esporádicas são caracterizadas por duas principais cepas de PrP que variam do local no qual ocorre o erro na dobra proteica. (AIZPURUA et al., 2019; HEAD et al., 2009)

O aspecto mais interessante da esta nova doença do ponto de vista bioquímico é que embora a PrPsc (proteína anormal) esteja abundantemente presente no cérebro, as isoformas convencionais da PrP-res são difíceis de detectar no exame Western blotting devido à sua sensibilidade relativamente aumentada a proteólise. Além disso, a forma de progressão do padrão parece ser dependente do genótipo do códon 129, o que adiciona mais complexidade ao processo bioquímico características do VPSPr. (GAMBETT et al., 2011)

O caso atual revelou características de migração eletroforética, semelhantes às encontradas no VPSPr 129VV; a homozigidade do códon PRNP valina no paciente foi posteriormente confirmada por análise genética. Não só o códon PRNP 129VV é um

genótipo relacionado a um padrão eletroforético específico, mas este genótipo também influencia a apresentação clínica e características neuropatológicas de VPSPr. Com relação à apresentação clínica, a VPSPr parece ser também diferente das outras prionopatias esporádicas. Doenças priônicas esporádicas, como Doença de Creutzfeldt-Jakob e a Insônia familiar são clinicamente caracterizadas por uma demência rapidamente progressiva e mioclonia, e no caso da insônia familiar esporádica, por uma insônia progressiva, distúrbios psiquiátricos e uma história relativamente curta de demência. No entanto, o VPSPr mostra um curso da doença mais longo. (GAMBETT et al., 2011; HEAD et al., 2009)

A apresentação dos sintomas desse paciente consistiu em um tipo predominantemente de demência frontotemporal sem parkinsonismo, na ausência de distúrbios do sono ou de grandes contrações musculares involuntárias. A doença progrediu em direção ao desenvolvimento de anormalidades, na piora dos sintomas iniciais e até finalmente entrar em um período de mutismo acinético. (AIZPURUA et al., 2019)

Isso ocorreu porque dependendo do status do códon 129 do PRNP, os sintomas apresentados variam; casos 129VV (25/37 confirmados VPSPr), costumam revelar um caráter mais psiquiátrico, fonoaudiológico e declínio inicial associado ao cognitivo, enquanto os 129MM (5/37 confirmado VPSPr) e 129MV (9/38 confirmado VPSPr) podem não ser sintomáticos ou apresentam mais características parkinsonianas e menos distúrbios comportamentais. (HEAD et al., 2009)

Com relação ao paciente aqui descrito, a apresentação foi de uma longa história de dificuldades de linguagem, com distúrbios de humor muito leves e sem sinais de parkinsonismo ou mioclonia. Embora tenha ocorrido um declínio mínimo de memória no início, isso só foi encontrado em 50% dos casos de 129VV. Ao contrário dos genótipos 129MM e 129MV o 129VV não costuma apresentar características parkinsonianas, como nesse caso. No entanto, como a doença progrediu, o paciente apresentou distúrbios da marcha que o levou a sofrer várias quedas e também desenvolver outros sintomas que ainda não foram associados a nenhum dos genótipos, como convulsões ou disfagia. Como visto em 50% dos pacientes 129VV, não havia história familiar de demência. (AIZPURUA et al., 2019; HEAD et al., 2009)

## **RELATO DE CASO 3:**

### **O primeiro caso de prionopatia sensível à protease na Holanda**

Um paciente homem, holandês, de 54 anos que apresentou dificuldades de locomoção nessa idade. Foi observado que seus movimentos voluntários apresentavam rigidez e lentidão. Não houve identificação de anormalidades em seu histórico médico e

não havia conhecimento sobre exposição a príons. Detectou-se em seu histórico familiar uma doença degenerativa: sua mãe teve um distúrbio neurodegenerativo com fenótipo similar à esclerose lateral amiotrófica (ELA), porém não existia nenhum registro médico para ser analisado. (JANSEN et al., 2010)

Após 1 ano dos primeiros sintomas, o paciente mostrava ligeira disartria com redução das expressões faciais. Além disso, tinha dificuldades para encontrar palavras. Foram observados atrofia e tremor nas extremidades com aumento do tônus da musculatura da perna, o que dificultava a realização de movimentos rápidos e alternados (disdiadococinesia). A flexão dorsal ocorreu em resposta ao reflexo plantar. (JANSEN et al., 2010)

Um eletroencefalograma (EEG) não mostrou anormalidades que fossem características de doença de Creutzfeldt–Jakob (DCJ). O exame genético não mostrou anomalias no gene Huntingtin ou dos genes causadores de ataxia espinocerebelar e paraplegia espástica hereditária. A ressonância magnética da região encefálica indicou atrofia cortical cerebral com gânglios basais normais. (JANSEN et al., 2010)

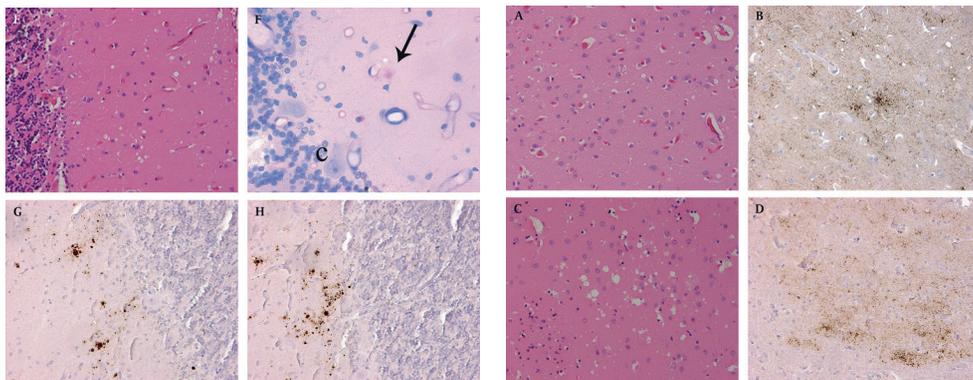
No exame neuropatológico, observou-se uma mínima alteração espongiiforme e uma coloração imuno-histoquímica granular grosseira para a proteína priônica anormal, PrPSc, com placas irregularmente formadas na camada molecular do córtex cerebelar. Contudo, a análise de Western Blot para a proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano deu resultado ligeiramente positivo. Essas características definem um fenótipo que corresponde à prionopatia sensível à protease (PSPr). O eletromiograma revelou polineuropatia sensório-motora do tipo axonal. Devido ao fenótipo clínico caracterizado por demência progressiva, paraplegia espástica e polineuropatia sensório-motora, o diagnóstico foi doença de Alzheimer atípica ou Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), uma forma genética de doença priônica. O paciente faleceu aos 57 anos, 20 meses após os primeiros sintomas. (JANSEN et al., 2010)

De acordo com o estudo da National Prion Disease Pathology Surveillance Center, a PSPr é tão comum quanto algumas doenças de príon esporádicos bem conhecidas (como sCJDMM2, sFI e sCJDV1). Sendo assim, essa conclusão é feita porque a PSPr é responsável por volta de 3% de todas as doenças eventuais de Creutzfeldt-Jakob (sCJD) e 16% de todas as CJD homozigotas de valina. Além disso, devido ao fenótipo clínico e a duração da PSPr – frequentemente - não demonstrar para o diagnóstico de doença priônica, diversos casos de prionopatia podem ser categorizados como demências não-Alzheimer e, portanto, não investigados mais tarde. Sendo assim, a PSPr pode ser ainda mais comum do que os estudos demonstram. (GAMBETTI et al., 2011)

O exame macroscópico do cérebro, com peso de 1520g, apresentou normalidade.

A pigmentação da substância negra e do locus coeruleus eram normais. Na avaliação histológica foi mostrado uma branda alteração espongiiforme nos córtices cerebral e cerebelar (figura A, E), em conjunto com uma mistura de vacúolos pequenos e médios (diâmetro médio de 7,2 (2,5)  $\mu$ m). No putâmen e núcleo caudado (figura C; diâmetro médio 8,1 (2,7)  $\mu$ m) as modificações espongiiformes ficaram mais aparentes. O estrato piramidal do hipocampo não apresentou alteração. Já na camada molecular do cerebelo, diversas pequenas estruturas – parecidas com placas – foram notadas nas seções coradas com ácido Luxoleperiódico-Schiff (figura F). Essas estruturas foram eventualmente unidas, ocasionando a aparência de placas multicêntricas. As outras regiões do cérebro se mostraram normais, de acordo com o exame histológico. (JANSEN et al., 2010)

A coloração imuno-histoquímica para PrPSc com o uso de mAb 3F4 no córtex cerebral, gânglios da base e tálamo identificou grosseiros e grandes grânulos agregados localizados ao centro dessas formações e outros menores ao redor, semelhante a um padrão de alvo (figura B, D). A imunorreatividade no cerebelo se mostrou restrita a estruturas arredondadas (figura G, H). Na coloração imuno-histoquímica com TDP-43 e Ubiquitina não foram observadas incorporações neuronais ou filamentos de neurópilos. (JANSEN et al., 2010)



Fonte: JANSEN et al., 2010

## REFERÊNCIAS

1. ASSAR, Hamid et al. **A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycyclin.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 86, n. 7, p. 816-818, 2015.
2. AIZPURUA, Miren et al. **Variably protease-sensitive prionopathy mimicking frontotemporal dementia.** Neuropathology, v. 39, n. 2, p. 135-140, 2019.
3. BOLTON, D. C. McKinley, MP and Prusiner, SB. **Identification of a protein that purifies with the scrapie prion.** Science, v. 21, n. 8, p. 1, 1982.

4. BAIARDI, Simone et al. **Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease**. Brain Pathology, v. 29, n. 2, p. 278-300, 2019.
5. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease**. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 63, n. 6, p. 697-708, 2008.
6. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A New Prion Disease: Protease-Sensitive Prionopathy**. Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, p. 350-353, 2011.
7. GAMBETTI, Pierluigi; PUOTI, Gianfranco; ZOU, Wen-Quan. **Variably protease-sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein**. Journal of Molecular Neuroscience, v. 45, p. 422-424, 2011.
8. HEAD, Mark W. et al. **Variably protease-sensitive prionopathy in the UK: a retrospective review 1991–2008**. Brain, v. 136, n. 4, p. 1102-1115, 2013.
9. JANSEN, C. et al. **The first case of protease-sensitive prionopathy (PSP<sub>r</sub>) in The Netherlands: a patient with an unusual GSS-like clinical phenotype**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 81, n. 9, p. 1052-1055, 2010.
10. KIM, Stella H.; MELISSA, M. Yu; STRUTT, Adriana M. **Variably protease-sensitive prionopathy: a differential diagnostic consideration for dementia**. Neurology: Clinical Practice, v. 9, n. 2, p. 145-151, 2019.