

# INSÔNIA FAMILIAR FATAL

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Helena Lino Agostini**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0006-0998-7309>

### **Jéssica de Cássia Santos**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-0370-3786>

### **Mariane Casimiro Ferreira**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0004-9277-9230>

### **Gérsika Bitencourt Santos**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

## INTRODUÇÃO

A insônia familiar fatal (IFF) é uma doença extremamente rara que tem como efeitos perda de sono progressiva, distúrbios motores e cognitivos, disfunção endócrina, taquicardia, hiperidrose e hipertensão. Essa patologia

neurodegenerativa é autossômica dominante que decorre de uma mutação no códon 178 (D178N) do gene da proteína príon (PRPN) acompanhada pela presença de uma metionina no sítio polimórfico do códon 129 no alelo mutado, é incurável e tem sobrevida média de 18 meses. (KHAN e BOLLU, 2021).

Em humanos, o PRPN está localizado no braço curto do cromossomo 20 e a proteína príon (PrPc) é normalmente sintetizada no interior das células. A PrPc é uma glicoproteína ancorada por glicosilfosfatidilinositol na superfície da membrana celular da maioria das células do sistema nervoso central (SNC), onde influencia em diversos processos celulares. (FIORINO, 1996).

Uma mutação no gene que codifica essa proteína pode originar uma isoforma patogênica chamada de scrapie (PrPSc), que resulta nas formas genéticas de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis. A PrPc e a PrPSc são

iguais em sua estrutura primária de aminoácidos, mas diferem em sua conformação espacial e essa conformação faz com que a scrapie seja relativamente insolúvel, propensa à formação de depósitos proteicos e resistente à proteinase K. (PARCHI et al., 1998).

A isoforma resistente à proteinase K, no caso da insônia familiar fatal, é altamente glicosilada e encontrada em menor quantidade se comparada com outras doenças priônicas humanas. (LLORENS et al., 2017).

A IFF afeta seletivamente os núcleos talâmicos dorsomedial e anteroventral e o núcleo olivar inferior do tronco encefálico, enquanto áreas corticais como o cíngulo, frontal, e os córtex parietais são afetados apenas nos estágios finais. A neuropatologia é caracterizada principalmente por gliose talâmica e perda neuronal. (CORTELLI et al., 2006).

O relato mais antigo da doença é de 1765 quando um senhor italiano apresentou sintomas sugestivos de insônia familiar fatal. No entanto, a doença foi de fato descrita em 1986 por Elio Lugaresi entre outros pesquisadores, com estudos subsequentes. (KHAN e BOLLU, 2021; LUGARESI et al., 1998).

## ETIOLOGIA

A causa da insônia familiar fatal é uma mutação autossômica dominante que acontece no códon 178 do gene da proteína príon (PRNP), acompanhada pela presença de uma metionina no códon 129. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 20 na posição p13, responsável por produzir a proteína priônica (PrPC). Uma doença familiar é a Creutzfeldt-Jakob, em que ocorre a mesma mutação, porém, com a valina presente na posição 129 do alelo mutado, sendo responsável por um fenótipo diferente. (KHAN e BOLLU, 2021).

O alelo mutante no códon 129 determina as características fenotípicas principais da insônia familiar fatal e da doença de Creutzfeldt-Jakob, já o alelo normal determina a duração de cada uma delas. É notado que a maioria dos pacientes homocigotos de IFF, geralmente, possuem a doença por um período de tempo menor, apresentam insônia mais grave e a histopatologia mais restrita ao tálamo. (PARCHI et al., 1998).

As isoformas da proteína diferem tanto na glicosilação quanto na suscetibilidade à protease, o que faz com que haja diferenças na neuropatologia e na apresentação clínica das duas doenças. Além disso, o início de cada uma delas depende da quantidade crítica de conversão de PrPC em proteína príon defeituosa. (FIORINO, 1996).

A insônia familiar fatal vem em consequência da substituição do ácido aspártico normal por asparagina, sendo que a variação mais agressiva da doença tem metionina no alelo não mutado em comparação com quando tem valina. (KHAN e BOLLU, 2021).

A quantidade de PrPres na IFF é menor do que nas outras doenças priônicas

humanas. Na região do tálamo e nas zonas olivares inferiores a quantidade é escassa ou ausente, já nas áreas corticais há pequenos depósitos granulares e deposição sináptica de PrPres. (LLORENS et al., 2017).

O haplótipo D178N-129M associado à IFF tem envolvimento proeminente do tálamo e núcleos olivares e o envolvimento cortical acontece com o aumento da duração da doença por mais de um ano. O polimorfismo do códon 129 influencia o fenótipo da doença por conta da proporção relativa de isoforma glicosilada e não glicosilada. A quantidade de isoforma altamente glicosilada é ressaltante na insônia familiar fatal e a neuropatologia da doença é caracterizada, principalmente, por gliose talâmica e perda neuronal. (CORTELLI et al., 2006).

A deposição da isoforma patogênica da proteína príon na insônia familiar fatal é fortemente influenciada pela duração da doença. Aqueles que possuem a doença por 7 a 8 meses apresentam PrPres em quantidades significativas em áreas límbicas (córtex entorrinal ou giro do cíngulo) e em estruturas subcorticais (tálamo, hipotálamo e tronco cerebral). Com o aumento da duração, a isoforma torna-se, progressivamente, mais detectável no neocórtex cerebral e em maiores quantidades no córtex cerebral do que nas regiões subcorticais. Ademais, há correlação entre a quantidade de PrPres e a presença e gravidade de degeneração espongiiforme. (FIORINO, 1996).

As principais consequências da IFF são perda neuronal acentuada e gliose astrocítica, alteração espongiiforme e ativação microglial. A intensidade e a distribuição das lesões dependem em grande parte da duração da doença e do polimorfismo do códon 129. A patologia variável em pacientes que apresentam a doença resulta de diferenças regionais no tempo e taxa de acumulação da proteína e na vulnerabilidade neuronal a ela. Outrossim, as características clínicas da doença, em parte, podem ser causadas por um dano sináptico mais difuso produzido pelas isoformas patogênicas. (PARCHI et al., 1998).

## **EPIDEMIOLOGIA**

No geral, doenças genéticas de príons são muito raras e por ano ocorrem de 1 a 1,5 novos casos de doenças genéticas e não genéticas por príons por um milhão de pessoas. As formas genéticas da doença são minoria, constituindo apenas 10% do total de casos. (KHAN e BOLLU, 2021).

A insônia familiar fatal é extremamente rara e sua mutação é encontrada, somente, em cerca de 50 famílias em todo o mundo. Os pacientes apresentam IFF mais comumente entre 20 e 61 anos de idade e afetam igualmente homens e mulheres. Raramente, os sintomas clínicos são detectados em pessoas mais jovens. (KHAN e BOLLU, 2021).

O curso da doença pode durar de 7 a 36 meses, com sobrevida média de 18 meses.

Sendo que, os pacientes com mutação homozigótica (Met-Met) possuem um tempo médio de sobrevivência menor do que os pacientes heterozigotos (Met-Val), sendo de duas a três vezes maior a duração da doença. (KHAN e BOLLU, 2021).

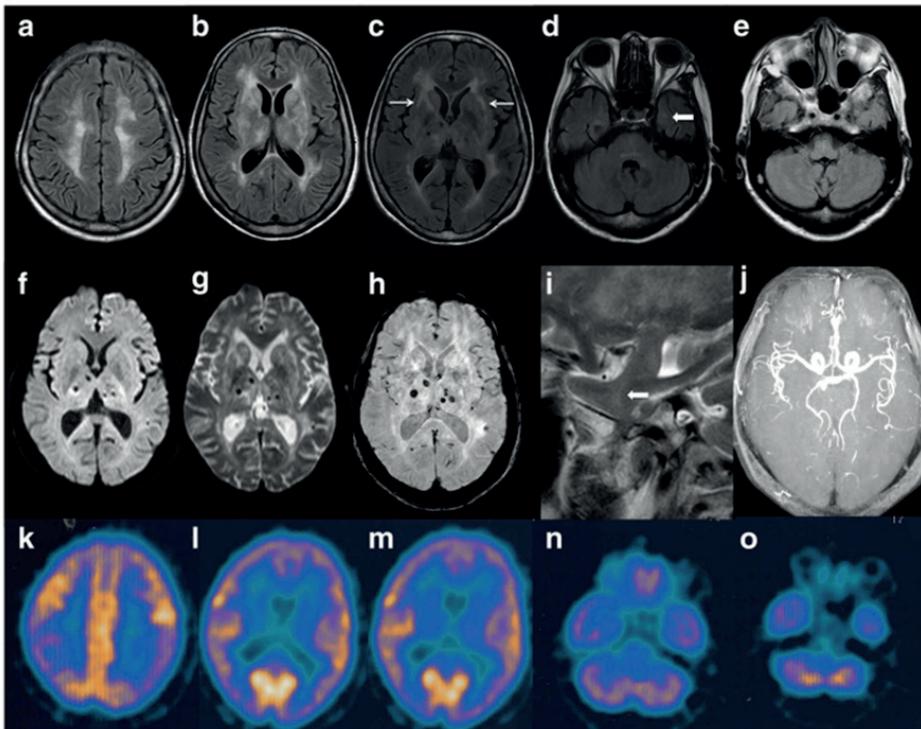
A China apresenta o maior número absoluto de casos da insônia familiar fatal (>25 famílias) e a Alemanha e Espanha as maiores prevalências em relação à sua população. (LUSTOSA et al., 2021).

## **CARACTERIZAÇÃO**

A Insônia Familiar Fatal (IFF), é uma doença rara que pertence às Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), sendo hereditária autossômica dominante, causada por mutação no códon 178 (D178N) do gene da proteína priônica (PRPN), assim, ocorre a substituição do aspartato (D) pela asparagina (N). Sabe-se, que essa mutação está acoplada a presença de uma metionina cis no códon 129 do alelo normal e pode codificar metionina (Met) e também valina (Val), conseqüentemente a formação de dois genótipos diferentes para a IFF: homozigoto para metionina (Met-Met) ou heterozigoto (Met-Val), a primeira manifestação é mais agressiva com menor tempo médio de sobrevivência. (MACHADO, DA SILVA MIRANDA e DANTAS, 2020; TAKEUCHI et al., 2019)

A doença é marcada por degeneração talâmica e atrofia das regiões dorsomedial e anteroventral. Há deposição também de príon celular anormal (PrPSC) nos núcleos olivares inferiores do tronco cerebral, além de gliose no mesencéfalo e na substância cinzenta hipotalâmica. (LUSTOSA et al., 2021).

FIGURA 1



Achados de imagem craniana. **a-j** A ressonância magnética com sinais de anormalidade em área subcortical frontoparietal bilateral; região periventricular do ventrículo lateral; gânglios da base e tálamo dorsal. As cápsulas bilaterais (**c**) e polo temporal esquerdo (**d**) e (**i**) foram afetados com indicados na imagem por setas. (**h**) Imagem Ponderada em Suscetibilidade (SWI) revelou múltiplos depósitos de hemossiderina ou pequenas lesões hemorrágicas em gânglios da base bilaterais, tálamo dorsal e lobo parietal direito; (**J**), A angiorressonância de crânio indicou a redução dos ramos distais das artérias cerebrais. **k-o**, PET/CT com 18 Fluoro-desoxi-glicose mostrou redução do metabolismo da glicose nos lobos bilaterais, gânglios da base e tálamo (LADOGANA e KOVACS, 2018).

A manifestação clínica é a síndrome Agrypnia Excitata (AE), ela não é exclusiva da IFF, e apresenta insônia grave, estado de hiperativação simpática motora e autonômica. Além de ser marcada por um quadro peculiar de estupor onírico obtido pela desestruturação fisiológica do sono. (BALDELLI e PROVINI, 2019).

## ALTERAÇÕES

Na IFF, ocorre a desregulação do sistema autônomo, assim não há equilíbrio entre as atividades simpáticas e parassimpáticas. Nessa situação, tem uma prevalência simpática, descrita como disautonomia presente em 80% dos casos relatados na literatura. (GOMES et al., 2021).

No sistema cardiovascular, a pressão arterial e a frequência cardíaca são elevadas. No entanto, é visto uma queda noturna da pressão arterial. Os níveis de cortisol demonstram

aumento, noradrenalina e epinefrina têm elevação em seus níveis caracterizando taquicardia noturna. Observa-se, anormalidades de secreção circadiana de somatotropina e prolactina, consequentemente afeta o ciclo menstrual. Soma-se, redução da melatonina. (JÜRGENS-WEMHEUER, WREDE e SCHULZ-SCHAEFFER, 2021).

Sabe-se, que pacientes apresentam aumento da temperatura corporal, hiperestimulação das glândulas sudoríparas, salivação, lacrimejamento excessivo. Há relatos de diminuição da motilidade intestinal, causa de constipação, embora alguns pacientes apresentem diarreia. (LU et al., 2017).

## SINTOMAS

Os sintomas da IFF englobam distúrbios do sono, alterações neurológicas autonômicas, como por exemplo na movimentação ocular e na marcha, também apresenta sinais piramidais, mioclonias e comprometimento cognitivo. (TAKEUCHI et al., 2019).

Pacientes apresentam dificuldade em adormecer, despertar precoce, consequentemente parecem sonolentos durante o dia e apáticos. Normalmente, desenvolvem hipertensão e leve piroxia noturna. Outras queixas são sudorese, salivação, desequilíbrio, sinais de envolvimento piramidal e sinais de Babinski aparecem em estágios posteriores da doença. (LUSTOSA et al., 2021; MACHADO, DA SILVA MIRANDA e DANTAS, 2020).

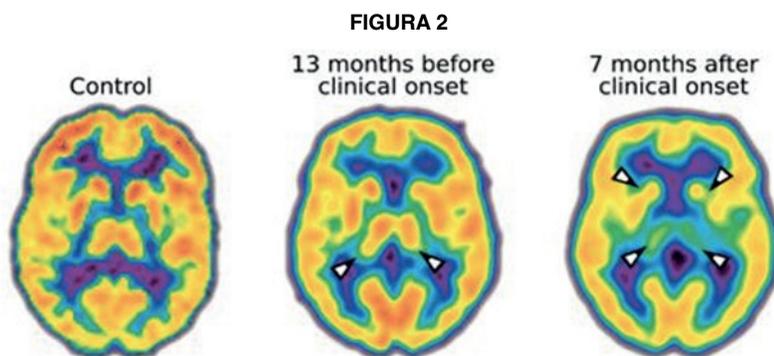
## DIAGNÓSTICO

Apesar de a Insônia Familiar Fatal (IFF) ser uma doença em si, ela possui diagnóstico parecido com as outras doenças genéticas priônicas. Os indivíduos possuem características semelhantes nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem, e também na história familiar. Clinicamente falando, se trata de uma síndrome neurodegenerativa progressiva com acelerada evolução das manifestações, refletindo o envolvimento de várias estruturas neuroanatômicas. Normalmente, é uma demência em conjunto com outros sinais, tais como envolvimento extrapiramidal e piramidal, ataxia e mioclonia, que evoluem em alguns meses ou, excepcionalmente, anos. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

A IFF se inicia como uma insônia grave e sem tratamento, ao passo em que apresenta disautonomias, como taquicardia, hipertensão, hiperidrose e hipertermia, devido à hiperatividade simpática (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998). Com o desenvolvimento desse quadro, em semanas ou meses o paciente começa a apresentar distúrbios motores, tais como ataxia, mioclonia, já mencionados anteriormente, e disfagia (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998), os quais são responsáveis, entre outras consequências, pela perda de peso (ZERR e SCHMITZ, 2021). Além disso, manifesta distúrbios comportamentais e cognitivos. A

doença agrava-se com a persistência dos sintomas em conjunto com o estado confusional. Geralmente quando o paciente possui a doença que se desenvolve de forma rápida, o mesmo morre por falência respiratória, já nos casos em que a doença evolui mais lentamente, a morte advém de complicações pulmonares, não sendo isso via de regra. (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998).

Com relação aos achados laboratoriais é possível identificar pela análise do fluido cérebro espinhal altos níveis das proteínas 14-3-3 e tau. Quanto aos exames de imagem, a ressonância magnética geralmente não apresenta anormalidades para os pacientes com IFF, mas é possível – como evidenciado em FIGURA 1 –, no entanto, a tomografia por emissão de pósitrons (PET - sigla em inglês para positron emission tomography) com o marcador Fluordesoxiglicose (FDG) pode ajudar para o diagnóstico da doença (FIGURA 3). Por fim, no que diz respeito ao histórico familiar, a doença possui herança autossômica dominante, isto é, quando a família possui vários membros afetados em gerações sucessivas ou somente um membro afetado. É importante ressaltar que o diagnóstico não é excluído quando não há história familiar conhecida. (ZERR e SCHMITZ, 2021).



Estudos longitudinais de FDG-PET no paciente. Antes do início clínico, o metabolismo da glicose no tálamo é menor do que nos controles (setas). No seguimento de 7 meses após o início da doença, há uma diminuição metabólica adicional do tálamo e envolvimento dos gânglios da base (setas). (CORTELLI et al., 2006).

O diagnóstico da doença é estabelecido em um indivíduo probando (primeiro membro da família afetado, ou seja, o indivíduo que será estudado) que possui os achados sugestivos colocados acima, sendo ele heterozigoto para a variante patogênica PRNP detectada através de testes genéticos moleculares (LADOGANA e KOVACS, 2018). É necessário ressaltar que quando essa variante tem significado incerto, o diagnóstico não é determinado ou descartado. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

Os testes genéticos moleculares podem compreender uma associação de testes

específicos para genes, ou seja, teste de gene único e painel multigênico, e testes genômicos abrangentes, como sequenciamento de exoma ou de genoma. Enquanto que os genômicos não requerem que o médico determine os genes envolvidos, os testes específicos exigem essa determinação. Indivíduos com achados diferentes dos sugestivos mencionados são mais prováveis de serem diagnosticados através dos testes específicos, em contrapartida aqueles aos quais não foi considerado o diagnóstico de doença priônica são mais prováveis de serem diagnosticados por meio dos testes genômicos abrangentes. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

## TRATAMENTO

O tratamento consiste no tratamento dos sintomas, pois não há disponível um tratamento específico para a causa subjacente da doença. O que existem são estudos e pesquisas clínicas controladas. Uma delas é com o uso da doxiciclina no início da doença, indicando uma desaceleração da progressão da mesma (VARGES et al., 2017). Sendo assim, recomenda-se que o indivíduo seja acompanhado periodicamente, devido à acelerada progressão da doença, por uma equipe multidisciplinar que contenha, entre outros especialistas, neurologistas, médicos terapeutas, psiquiatras, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais. (KHAN e BOLLU, 2021; ZERR e SCHMITZ, 2021).

Tratamentos para os sintomas (ZERR e SCHMITZ, 2021):

- Para manifestações psiquiátricas, bem como psicose ou depressão, tratamento antidepressivo ou neuroléptico;
- No caso dos ataques mioclônicos, o clonazepam responde positivamente ao tratamento;
- Para a rigidez muscular pode ser necessário dopamina ou drogas dopaminérgicas;
- Medicação antiespástica regular pode responder bem ao tratamento da espasticidade;
- Terapia ocupacional para a adaptação domiciliar no sentido de melhorar a segurança e atividades do cotidiano;
- Para prevenir contraturas, alongamentos e/ou exercícios com fisioterapeutas são indicados, além de dispositivos médicos duráveis para o posicionamento e/ou mobilidade;
- No quesito alimentação, recomenda-se uma abordagem realizada por nutricionistas e fonoaudiólogos;
- E para a comunicação, um acompanhamento com fonoaudiólogos, incluindo meios alternativos de comunicação.

Após o diagnóstico do paciente e avaliação da extensão da doença, algumas medidas de suporte precoces devem ser tomadas devido à progressão rápida e o tempo de sobrevivência curto do indivíduo. Dentre elas destacam: Alimentação por meio de uma sonda gástrica para redução do risco de aspiração e também para nutrição; Avaliar a necessidade de assistência para incontinência urinária e intestinal; Para as atividades do dia-a-dia e mobilidade, é importante fisioterapia e terapia ocupacional; Prestar atenção nas manifestações psiquiátricas da doença; Avaliar junto a um profissional da saúde de forma a determinar se o paciente necessita de assistência 24 horas/dia de alguma área específica, e também as formas de apoio ao cuidador, como por exemplo o uso de recursos comunitários e organizações de apoio; Por fim, de modo a auxiliar nas tomadas de decisões tanto médicas como pessoais, é importante a consulta com um profissional da área da genética habilitado para esclarecer o indivíduo e a família sobre os pontos importantes da doença priônica genética, mais especificamente no caso da IFF. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

## PREVENÇÃO

Por se tratar de uma doença rara que não tem cura, a única forma possível de evitá-la é por meio de teste genético pré-implantação, antes da gravidez. Para isso, é importante ter um aconselhamento genético com profissionais habilitados para tal, de forma a avaliar o risco genético a partir do histórico familiar e realização de testes genéticos para conhecimento do status genético dos membros da família. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

Com relação ao aconselhamento genético, é possível realizar testes preditivos em indivíduos assintomáticos que possuem risco, ou seja, quando algum familiar afetado tenha sido identificado com a variante patogênica do PRNP, discutindo-se antes as potenciais consequências e limitações desses testes. Para menores de 18 anos assintomáticos que possuem risco, esse teste é considerado inadequado por negar a autonomia da criança, visto que a doença tem início na fase adulta, e o tratamento não tem efeito positivo na morbidade e mortalidade da mesma, portanto não seria benéfico. Já em uma família que possui um diagnóstico estabelecido da doença, o teste é imprescindível para indivíduos sintomáticos de todas as idades. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Abelardo de Queiroz-Campos; OLIVEIRA, André Luiz dos A. **Doenças por Prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.
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. CORTELLI, Pietro et al. **Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies**. *Brain*, v. 129, p. 668-675, 2006.
4. FIORINO, Anthony S. **Sleep, genes and death: fatal familial insomnia**. *Brain research reviews*, v. 22, n. 3, p. 258-264, 1996.
5. GOMES, Mariana Vaz et al. **O desafio anestésico de uma doente com demência-um caso de insônia familiar fatal**. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, v. 30, n. 4, 2021.
6. JÜRGENS-WEMHEUER, Wiebke; WREDE, Arne; SCHULZ-SCHAEFFER, Walter. **Defining the Prion Type of Fatal Familial Insomnia**. *Pathogens*, v. 10, n. 10, p. 1293, 2021.
7. KHAN, Zalan; BOLLU, Pradeep C. **Fatal Familial Insomnia**. StatPearls Publishing, 2021.
8. LADOGANA, Anna; KOVACS, Gabor G. **Genetic Creutzfeldt-Jakob disease**. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 153, p. 219-242, 2018.
9. LUGARESI, Elio et al. **The pathophysiology of fatal familial insomnia**. *Brain Pathology*, v. 8, n. 3, p. 521-526, 1998.
10. LLORENS, Franc et al. **Fatal familial insomnia: Clinical aspects and molecular alterations**. *Current neurology and neuroscience reports*, v. 17, n. 4, p. 1-7, 2017.
11. LUSTOSA, Natalia Giffoni et al. **Índice de prevalência e principais manifestações clínicas iniciais da insônia familiar fatal**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e168101421719-e168101421719, 2021.
12. LU, Tingting et al. **Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review**. *BMC neurology*, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2017.
13. MACHADO, Ruri Miranda; DA SILVA MIRANDA, Andreina; DANTAS, Bruna Braga. **Análise Bibliográfica Proteína Príon e Encefalopatias Transmissíveis**. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 18, n. 2, p. 88-97, 2020.
14. PARCHI, Piero et al. **Molecular pathology of fatal familial insomnia**. *Brain Pathology*, v. 8, n. 3, p. 539-548, 1998.
15. TAKEUCHI, Atsuko et al. **Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form**. *Brain communications*, v. 1, n. 1, p. fcz045, 2019.
16. VARGES, Daniela et al. **Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study**. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 88, p. 119-125, 2017.
17. ZERR, Inga; SCHMITZ, Matthias. **Genetic Prion Disease**. *Gene Reviews*, 2021.