

# RELATO DE CASO: INSÔNIA FAMILIAR FATAL

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Renata Silva Diniz**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0001-9919-5669>

### **Luiza D'Ottaviano Cobos**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-3617-8495>

### **Ana Elisa Molina David**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-0807-9975>

### **Gérsika Bitencourt Santos**

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

## INTRODUÇÃO

Dentre as doenças priônicas temos a insônia familiar (IFF), que é um tipo raro de herança autossômica dominante decorrente da mutação no gene da proteína PRioN (PRNP), ou em poucos casos uma mutação não herdada. A sintomatologia

é ampla e pode se manifestar com distúrbios do sono e inevitavelmente para morte. A encefalopatia de Hashimoto (HE) é uma encefalopatia causada por anticorpos antitireoperoxidase (TPO) ou7 antitireoglobulina (Tg). Ambas as doenças possuem apresentações clínicas distintas e o relato em questão aborda o caso de um paciente com IFF com quadro clínico inicial parecido com HE, o qual teve melhora parcial com uso de corticoides. (STEVENS et al., 2018).

## RELATO DE CASO 1:

Uma paciente do sexo feminino com aproximadamente 50 anos procurou o serviço de saúde com confusão mental, alucinações, tremor nas mãos e espasmos irregulares nas pernas. Em seus antecedentes a mulher tinha hipotireoidismo e mielite transversa cervical de etiologia não conhecida. A mesmas possuía história familiar para FFI, por parte dos parentes maternos, incluindo

sua mãe. Ela já havia feito exames duas décadas antes do aparecimento dos sintomas devido seu histórico familiar e teve resultados supostamente negativos para os testes genéticos. (STEVENS et al., 2018).

Os sintomas iniciaram 3 meses antes da sua admissão, os tremores nas mãos e espasmos nas pernas pioram ao longo dos meses e pôr fim a mesma ficou “inquieta”. Somado aos sintomas citados a paciente apresentou perda auditiva bilateral e foi não encontrou causa definida, além disso, adquiriu dificuldade para andar, piora da confusão, das alucinações visuais e auditivas, e agitação noturna. Por fim a fadiga e sonolência diurna foram atribuídos à falta de sono à noite decorrente das alucinações e distúrbio comportamental do sono devido ao movimento rápido dos olhos. E por último apresentou “congelamento” das mãos e pernas. (STEVENS et al., 2018).

Ao exame neurológico se apresentou com linguagem e nervos cranianos normais, contudo se mostrava incapaz de recordar fatos sobre sua vida e recordava com dificuldade seus sintomas. A paciente mantinha um diálogo com dificuldade, teve redução da força e de reflexos. Apresentava tremor postural de mão de alta frequência e baixa amplitude bilateral sem dismetria ou ataxia, andava com marcha estreita e arrastada. (STEVENS et al., 2018).

No hospital mantiveram o uso da oxcarbamazepina e duloxetine que alivia a dor neuropática. No exame de entrada o sódio era de 133, toxicológico da urina e o nível de álcool foram negativos. A paciente estava febril 38,5°C e foi administrado ceftriaxona empírica, contudo, suas culturas foram negativas. A ressonância magnética cerebral era normal, o resultado da punção lombar mostrou níveis normais de glóbulos brancos, vermelhos, glicose e proteína. Hormônio estimulante da tireoide normal e HIV negativo. Anticorpos antinucleares positivos com títulos de 1:160, e em outros laboratórios os resultados foram normais. Os anticorpos anti-TPO e anticorpos anti-Tg estavam elevados em 459 e 180 respectivamente. A eletroencefalografia (EEG) feita durante 4 dias mostrou-se normal, a mioclonia de membros inferiores e as alucinações foram captadas, contudo sem atividade epileptiforme relacionada. Os sintomas continuaram progredindo e alguns exames foram repetidos, contudo viram normais, testou a paciente para alguns vírus como vírus Epstein-Barr, vírus Varicella zoster, vírus Herpes Simplex, Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas, Vírus do Nilo Ocidental e anticorpos de Lyme. Apresentou proteína 14-3-3 do líquor elevada com valor de 6,5 (valor de referência <2), foi feito exame para genético para PRNP o qual foi enviado para um laboratório especializado. (STEVENS et al., 2018).

## TRATAMENTO

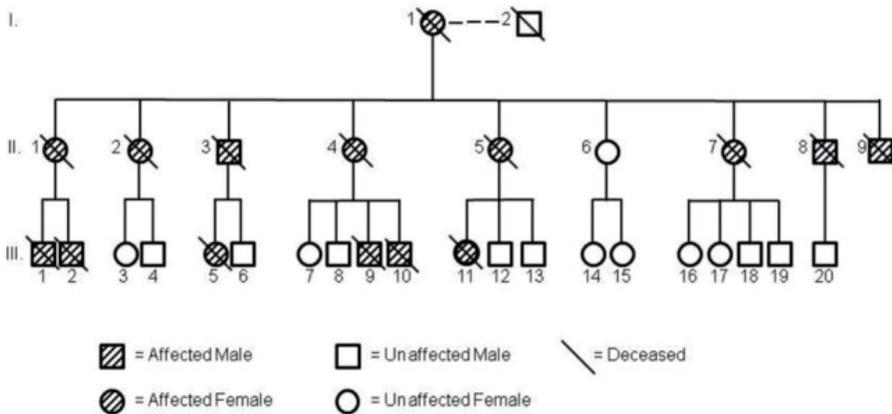
Dado que a paciente apresentou níveis elevados dos anticorpos anti-TPO e anticorpos anti-Tg e teste genético prévio negativo para FFI relatado e descartado outros diagnósticos diferenciais, a paciente foi diagnosticada com EH. Iniciou o tratamento com 1g de metilprednisolona intravenosa todos os dias por 5 dias, e posteriormente passou para 60 mg de prednisona diários que seriam desmamados ao longo de 6 meses. (STEVENS et al., 2018)

Em sua internação, a insônia continuou a piorar de forma drástica, tendo um pequeno alívio com o uso de melatonina, quetiapina e trazadona. A mesma teve pequena melhora da função cognitiva e dos tremores e recebeu alta. (STEVENS et al., 2018).

## ACOMPANHAMENTO

Os exames genéticos ficam prontos após sua alta com resultados positivos para a variante heterozigótica no gene PRNP, NM 000311.3: c 532G>A (p.Asp178Asn), também chamado de D178N, uma mutação no códon 178 que causa a substituição da asparagina para um ácido aspártico. A principal proteína priônica humana é codificada pelo gene PRNP e é expressa no sistema nervoso. As alterações genéticas no gene PRNP são relacionadas a angiopatia amiloide cerebral, doença de Gerstmann-Straussler, doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), doença de Huntington-like 1, FFI e doença priônica. A variante p.Asp178Asn é bem documentada e positiva em famílias com FFI e CJD. O laboratório considerou a variante patogênica e relacionada com a história familiar e sintomatologia da paciente que foi novamente diagnosticada FFI. (STEVENS et al., 2018).

FIGURA 1



Árvore genealógica. O número 11 mostra a paciente. Uma variante heterozigótica do gene da proteína PRioN (PRNP), NM 000311.3 c532G>A (p.Asp178Asn), foi encontrada, a mesma é localizada na proteína PRNP/Doppel, domínio beta-ribbon e nbaio foi relata no conjunto de dados (com > 60 000 paciente sem a doença grave na infância). Foi encontrada a variante (p.Asp178Asn) e a variante p.Met129 do tipo selvagem co-segregam com insônia família fatal, enquanto as variantes (p.Asp178Asn) e p.Met129Val co-segregam com doença de Creutzfeldt-Jakob. (STEVENS et al., 2018).

Um mês após a alta os resultados foram discutidos e apesar da pequena melhora com o uso dos corticoides, eles foram reduzidos, visto que seus sintomas eram de FFI e não de HE. Assim, a paciente continuou apresentando piora do quadro e ela faleceu 6 meses após a apresentação inicial. (STEVENS et al., 2018).

## DISCUSSÃO

A sintomatologia inicial de confusão, alucinações e tremores associados aos anticorpos anti-TPO e anti-Tg elevados e ao teste genético prévio supostamente negativo para FFI, levou ao diagnóstico de HE. Além disso, inicialmente a paciente apresentou melhora com o tratamento para HE feito com corticoides em conjunto com o uso de melatonina, quetiapina e trazodona. Contudo a sintomatologia também era compatível com a FFI, e em sua última análise genética o teste para o gene PRNP foi positivo para a variante D178N e levou ao diagnóstico final de FFI (com variante p.Met129 do tipo selvagem, que pode co-segregar com FFI). (STEVENS et al., 2018).

Os sintomas comuns no início da FFI são manifestações psicológicas como ansiedade, nervosismo, depressão e apatia, associados a ataxia de marcha e insônia, já a HE inicialmente leva o paciente a um comportamento cognitivo alterado, afasia transitória e tremor. Estudos prévios mostram que a apresentação inicial da paciente relatada não seria incomum para EH, com confusão, tremor e distúrbios de marcha. Contudo, os estudos

das doenças priônicas mostram que há uma grande variabilidade nos sintomas iniciais da doença. (STEVENS et al., 2018).

No tratamento feito com corticoide para o diagnóstico alternativo de EH, foi observado que houve melhora inicial do quadro, contudo, não há outros estudos dos efeitos dos corticoides para pacientes com FFI e seu papel está sob investigação. (STEVENS et al., 2018).

## **RELATO DE CASO 2:**

Paciente do sexo feminino, 58 anos, hospitalizada em outubro de 2014 por comportamento anormal associado a distúrbios de sono. Paciente relata apresentar alterações no padrão de sono, com redução do tempo dormido e despertar precoce desde a metade de 2013, em associação à alterações comportamentais como apatia, tremor postural em ambas as mãos e roncos durante o sono, notados por parentes desde maio de 2014. Em agosto de 2014 a paciente apresentava vocalizações e conversas inconscientes, movimentação de membros em grande amplitude e estridores laríngeos durante a inspiração no sono. Havia noites que a paciente não dormia. Durante o dia, comportamentos peculiares oníricos, como devaneios e delírios, foram percebidos, associado a presença periódica de amnésia global transitória (AGT ou TGA), que durava em torno de 6 horas. Sua sintomatologia era incapacitante, a impedindo de realizar tarefas domésticas, entretanto ainda reconhecia todos de sua família e se lembrava de memórias a longo prazo, com relativa deterioração de memórias a curto prazo. Urosquese (retenção de urina) e constipação associada a hiperidrose se mostraram presentes desde setembro. Paciente hipertensa por mais de 5 anos, nega uso de medicação desde março de 2014, 7 meses antes de ser hospitalizada. (LU et al., 2017).

Durante a admissão, paciente se encontrava consciente porém com déficits de orientação tempo-espço importantes, assim como déficits de memórias recentes e dificuldades matemáticas. Ao exame físico, foi identificado uma paralisia bulbar moderada, hipertônus muscular associado a força muscular normal em todos os membros e estabilidade e precisão em movimentos coordenados prejudicados. Seus tendões se encontravam hiperreflexivos com exceção do reflexo do tornozelo; reflexos patológicos estavam positivos em ambos os lados. (LU et al., 2017).

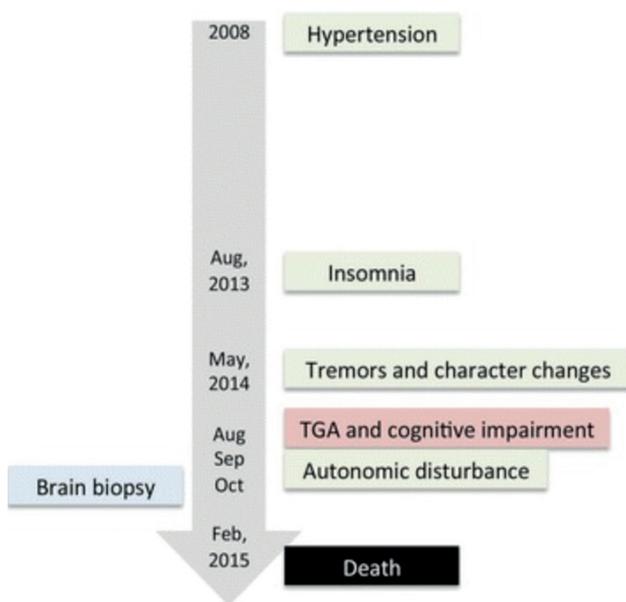
À testagem de líquido cefalorraquidiano (LCR), foi evidenciado uma concentração de proteínas levemente elevada; ao eletroencefalograma (EEG), não foram identificadas alterações significativas. Ao realizar ressonância magnética (RM), foi identificado bilateralmente sinais anormais difusos em áreas subcorticais frontoparietais, em região paraventricular lateral, em gânglios da base e na região dorsal do tálamo com envolvimento

da cápsula externa e do polo temporal, juntamente com malária no semiovale centrum à direita. As lesões mostraram leves hipersinais em DWI (diffusion-weighted imaging) e hiposinais em ADC (apparent diffusion coefficient). Já em SWI (susceptibility-weighted imaging), foi evidenciado diversos depósitos de hemossiderina ou lesões hemorrágicas mínimas, bilateralmente, nos gânglios da base, região dorsal do tálamo e no lobo parietal direito. Para o diagnóstico complementar, foi realizada uma biópsia cerebral guiada através de uma tomografia computadorizada (TC) estereotáxica para coleta de tecido no núcleo caudado direito. (LU et al., 2017).

Através de tal biópsia, foi identificado uma encefalopatia espongiiforme; degeneração neuronal, astrogliose e aterosclerose também estavam presentes. O sequenciamento de gene PRNP revelou a mutação D178N/129 M e o sequenciamento do gene Notch3 revelou a mutação c. 1630 C > T. (LU et al., 2017).

Ao fim de outubro, a paciente apresentava tremores importantes e crocidismo, associados a perda de equilíbrio; um estado de nebulosidade, oscilando entre sonolência e alerta, estava constantemente presente. Com a piora progressiva dos sintomas e presença de transtornos mentais, completa incapacidade de dormir e hipertensão arterial significativa, a paciente veio a óbito em fevereiro de 2015, 4 meses após hospitalização e duração de 20 meses da patologia. (LU et al., 2017).

**FIGURA 2**



Descrição da cronologia sintomatológica da paciente. 2008: hipertensão arterial. Agosto/2013: insônia. Maio/2014: tremores e alterações comportamentais. Agosto e setembro/2014: amnésia global transitória (TGA) e déficits cognitivos. Outubro/2014: distúrbios autonômicos e realização de biópsia cerebral. Fevereiro/2015: morte. (LU et al., 2017).

## DISCUSSÃO

A paciente apresentava sintomatologia clínica, exames laboratoriais e de imagem correspondentes a insônia familiar fatal, uma patologia priônica, comprovada também através de análises genéticas. Em paralelo, neste caso, as imagens neurológicas destoam de características típicas da insônia familiar fatal como atrofia graves dos núcleos talâmicos mediodorsais e anteroventrais das olivas inferiores na ausência de alterações espongiiformes; já no presente caso, foi identificado neurodegenerações típicas, glioses e alterações espongiiformes significativas. A característica típica encontrada em doenças priônicas em RM seria de hipersinal em regiões corticais e subcorticais em DWI, podendo ser reveladas atrofia cerebro-cerebelares; ademais, o achado de proteínas elevadas no LCR não é característico da patologia. Tais achados trazem para discussão possíveis alterações nas mutações genéticas características da patologia diagnosticada. (LU et al., 2017).

## RELATO DE CASO 3:

Paciente do sexo masculino, 57 anos, portador de transtorno mental e comportamentos de sono anormais à noite, com declínio progressivo da memória. Relata que dormia apenas por 2 a 3 horas à noite, sendo difícil adormecer novamente depois de acordar. Os familiares informam que o paciente normalmente era apático durante o dia, facilmente adormecia sentado ou deitado e por diversas vezes os membros permaneciam tateando mesmo após adormecer. Sua capacidade mental e cognitiva após admissão declinou rapidamente, apresentando distúrbios de marcha, alimentação e perda de memória. Com o tempo, se tornou incapaz de andar de forma independente, necessitando do apoio de outras pessoas para se locomover. (YUKANG et al., 2021).

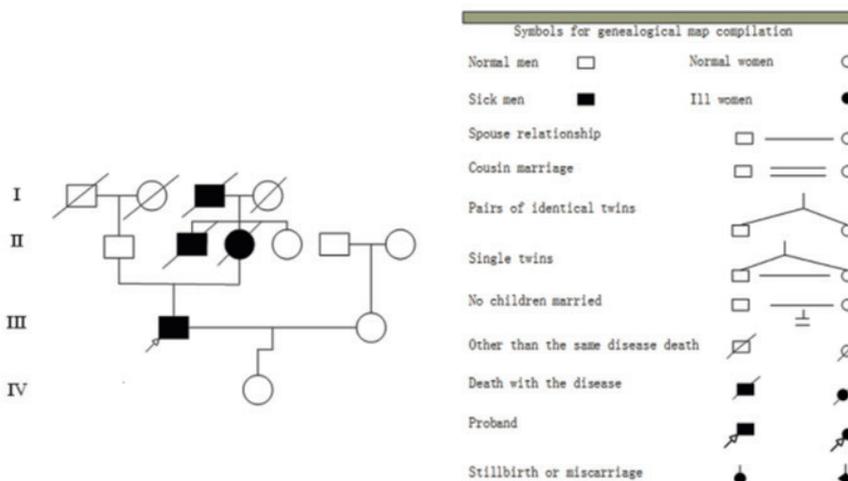
Os resultados dos exames neuropsicológicos feitos durante a internação do paciente foram: Cronograma de Triagem de Incapacidade, demonstrou um comprometimento leve da função social; A pontuação do Mini-Exame do Estado Mental de 13 pontos apontou comprometimento moderado da função mental; A pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton de 15 pontos apontou ansiedade; A pontuação da Escala de Depressão de Hamilton de 20 apontou depressão leve. Os resultados do Inventário Neuropsiquiátrico demonstraram que os comportamentos mentais anormais do paciente no último mês incluíram principalmente agitação, ansiedade, apatia, desinibição, comportamento confuso, distúrbios do sono e alterações no desejo de boca. Apresentou uma pontuação na escala Clinical Dementia Rating de 3 pontos (normal: 0 pontos, demência suspeita: 0,5 pontos, demência leve: 1 ponto, demência moderada: 2 pontos, demência grave: 3 pontos). A polissonografia demonstrou que o tempo de sono era de cerca de 1 hora. Além disso, foram

observados períodos de movimento rápido dos olhos de início curto, obstrução respiratória, hipopneia, sono excessivo e atividade mioelétrica de curto prazo. (YUKANG et al., 2021).

## A INVESTIGAÇÃO DA FAMÍLIA:

No presente estudo foram analisados ao todo 13 membros da 4ª geração, sendo que sete das 13 pessoas morreram, incluindo o paciente. Havia 3 familiares que apresentaram suspeita de FFI, sendo um deles a mãe do paciente e o avô que morreu não tendo a causa da sua morte verificada, contudo, de acordo com a descrição das famílias, o avô apresentava sintomas clínicos semelhantes, mas não foram realizados exames patológicos e genéticos que comprovassem a doença. Já o pai do paciente não passou por testes genéticos devido à perda de contato. (YUKANG et al., 2021).

**FIGURA 3**



A árvore genealógica do paciente. (YUKANG et al., 2021).

## DISCUSSÃO

Paciente apresentou início da doença aos 43 anos de idade e o curso da doença foi de 10 meses. O caso demonstra um paciente típico, que apresenta como sintomas iniciais insônia e diminuição da qualidade do sono, sendo que o distúrbio do sono apresentou uma piora progressiva. No estágio seguinte da doença surgiram comportamentos anormais, como se movimentar, estridor laríngeo e delírio, que surgiram gradualmente depois que o paciente adormecia à noite. Durante o dia, o paciente se mostrava deprimido e sem resposta, demonstrou facilidade em adormecer quando sentado, em pé e deitado na

cama. Ao acordar, muitas vezes falava consigo mesmo, relatando que tinha parentes que vinham visitá-lo ao longo do dia, quando na verdade não havia ninguém para visitá-lo naquele momento. (YUKANG et al., 2021).

A FFI é uma doença genética PRNP com mutações autossômicas, sendo a mais rara e que atualmente não possui um tratamento eficaz. Estudos sobre a etiologia da doença descobriram que o PRNP variante usa a si mesmo como um modelo para alterar os resultados de alto nível do PRNP normal e replicá-los em grandes quantidades, gerando uma enorme quantidade de PRNP variante que se acumula nas células nervosas, levando à sua morte e proliferação de células gliais. (YUKANG et al., 2021).

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. STEVENS, Jessica M. et al. **Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy**. Case Reports, v. 2018, p. bcr-2018-225155, 2018.
3. YUKANG, Tan et al. **A fatal familial insomnia patient newly diagnosed as having depression: A case report**. Medicine, v. 100, n. 41, p. p. 1-7, 2021.