

DOENÇA CAUSADA POR PRÍON ASSOCIADA COM DIARRÉIA E NEUROPATIA AUTÔNOMA

Data de aceite: 02/09/2023

Fernanda Paza Mardula

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-6291-4196>

Geórgia Carvalho de Mendonça

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0003-1143-6264>

Maria Eduarda Siqueira de Oliveira

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0001-6149-8605>

Ray Braga Romero

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

através de uma polimerização que ocorreu de forma incorreta, gerando o dobramento da proteína príon celular normal, e no acúmulo de isoformas de proteínas priônicas no cérebro, que, por sua vez causa disfunções neurodegenerativas a nível de sistema nervoso central de forma heterogênea. Essas doenças priônicas são autossômicas dominantes, sendo são provocadas por mutações no gene que codifica a proteína priônica (PRNP). (ARAÚJO, 2013; MEAD et al., 2013).

Descoberta em 2013, em uma família britânica, a doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma diferencia-se das demais doenças causadas por príons, pois não está limitada a manifestações apenas a nível de sistema nervoso central, tendo uma apresentação não neurológica, como episódios de diarreia e perda de sensibilidade periférica em especial dos membros inferiores (MEAD et al., 2013).

Com o descobrimento dessa doença

INTRODUÇÃO

As doenças causadas por príons são doenças neurodegenerativas, onde o agente transmissível é chamado de príon, um modelo infeccioso e deformado da proteína normal da superfície celular. A princípio, a proliferação desse príon se dá

provocada por príons, evidenciou-se que uma mutação é capaz de modificar drasticamente o lugar em que as proteínas incomuns se recolhem, fazendo com que ocorra diferentes sintomas. Nos indivíduos diagnosticados com essa doença, ela irá progredir lentamente, fazendo com que o paciente possa viver algumas décadas após o início dos sintomas. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A etiopatogenia da doença causada por príons associada à diarreia e neuropatias autonômicas é genética e autossômica dominante. Sabe-se que as doenças priônicas são causadas por mutações no gene da proteína priônica (PRNP), essas mutações provocam o acúmulo de proteínas príons em seu estado patológico que causam diferentes doenças neurodegenerativas, sendo que o local dessa mutação determina diretamente a patologia a ser desenvolvida, a doença causada por príon associada a diarreia e neuropatia autônoma é um exemplo desse grupo de doença e foi recentemente descoberta. (MEAD et al., 2013; SCHMITZ et al., 2017; TERRY e WADSWORTH, 2019).

Estudos identificaram uma mutação de truncamento Y163X do gene que codifica a PRNP, essa mutação dá origem a um códon de parada prematuro que faz com que a proteína príon, que originalmente deveria estar ligada a membrana celular por meio de uma âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), se desprenda da membrana e se deposite em órgãos periféricos, como por exemplo, o intestino e nervos periféricos. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010; THEMISTOCLEOUS et al., 2014).

Essa doença se difere das demais desse grupo pois amilóides priônicos (fibras proteicas que podem depositar nos tecidos e prejudicar vários órgãos) não se limitam apenas ao sistema nervoso central, mas também se distribuem por nervos periféricos e órgãos internos. Por esse motivo é possível notar sintomas incomuns quando comparadas as patologias causadas por príons, sendo o exemplo mais evidente a diarreia. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

Por ser uma doença recentemente descoberta, mais especificamente em 2013, ainda há muitos estudos a serem realizados que visem esclarecer melhor sua etiologia e suas alterações genéticas.

EPIDEMIOLOGIA

Sabe-se que a doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma está relacionada a presença de uma mutação no gene que codifica a PRNP, nesse sentido, essa patologia aparecerá em portadores do príon em questão. Ao todo,

foram publicados casos em membros pertencentes a duas famílias distintas, uma britânica e uma italiana, não havendo dados sobre outros casos isolados. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Acredita-se que o potencial de transmissão dessa doença é provavelmente baixo, o que contribui para com um número ainda menor de portadores, contudo, a possibilidade de que esses príons humanos possam ser potencialmente contaminantes não deve ser descartada (MEAD et al., 2013).

CARACTERIZAÇÃO

A doença causada por príons associada à diarreia e neuropatias autonômicas, também chamada de amiloidose sistêmica associada à proteína priônica, é uma patologia priônica humana, de origem genética, com característica de ser autossômica e dominante, decorrente de uma mutação de truncamento nos códons Y163X e D203X. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Diferentemente dos demais tipos de doenças causadas por príons, a patologia tratada neste capítulo não se limita a afetar apenas o sistema nervoso central, ela causa sintomas sistêmicos, visto que afeta nervos periféricos por todo o corpo. As manifestações clínicas aparecem por volta da terceira e quarta década de vida, com piora progressiva, gerando uma expectativa de vida 57 anos em seus portadores, com variações de 40 a 70 anos. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010; THEMISTOCLEOUS et al., 2014).

É caracterizada por um quadro de diarreia crônica aquosa sem fator desencadeante, acompanhada de dores abdominais, emagrecimento progressivo, retenção urinária (pela desnervação da bexiga), insuficiência autonômica e polineuropatia periférica. Além disso, alguns anos após o surgimento dos primeiros sintomas, os portadores desenvolvem problemas cognitivos e convulsões. Devido ao quadro clínico com início relacionado a sintomas gastrointestinais e ao fato de não ser uma doença típica, a amiloidose pode ser confundida com outras patologias, como Doença de Crohn e Síndrome do Intestino Irritável. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

SINTOMAS

Os sintomas da doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma são, principalmente, periféricos. Os sintomas iniciam-se em média aos 30 anos como um quadro de diarreia crônica. Em pacientes com idade entre 40 e 50 anos, foram observados declínio cognitivo e convulsões. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

Pode-se citar como os sintomas uma neuropatia mista predominantemente sensorial e autonômica, diarreia aquosa podendo ser associada ao inchaço e a flutuação de peso, retenção urinária, hipotensão postural, polineuropatia sensorial periférica, com evolução para comprometimento da memória, déficits fonoaudiólogos e convulsões. A maioria dos sintomas da doença vem em decorrência da insuficiência autonômica. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

DIAGNÓSTICO

Devido ao fato da doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma ser uma doença genética, o diagnóstico deve ser iniciado por uma coleta de informações sobre o histórico familiar do paciente e dos sintomas apresentados. (ARAÚJO, 2013; MEAD et al., 2013).

Outros estudos realizados são os estudos eletrofísicos que podem apresentar polineuropatia axonal progressiva, com predomínio sensorial, e estudos neuropsicológicos os quais mostram que pacientes na quinta década de vida podem apresentar comprometimento da memória. Além desses estudos, a ressonância magnética (RM) e o exame do líquido cefalorraquidiano apresentam grande relevância para esse diagnóstico, uma vez que a RM consegue demonstrar a perda de volume generalizada em pacientes que possuem a doença em um estágio avançado, e que no exame do líquido cefalorraquidiano há elevação da proteína Tau e da S100. Entretanto, antes de ser requisitada uma avaliação neurológica, os pacientes são direcionados para um gastroenterologista para que seja possível realizar uma endoscopia gastrointestinal e biópsia. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

TRATAMENTO

Não há cura para as doenças priônicas, sendo elas fatais e, portanto, seu tratamento é apenas de suporte, visando amenizar os sintomas e buscar uma melhor qualidade de vida para os portadores dessas doenças. Ainda assim, observa-se diversos estudos que tentam compreender melhor a patologia e buscar um tratamento realmente efetivo e curativo. (TYLER, 2003).

No tratamento de pessoas que possuem doenças causadas por príons associadas à diarreia e neuropatia autônoma encontram-se mineralocorticóides e medidas de suporte não farmacológicas para os pacientes que apresentavam hipertensão postural. Para pacientes com a doença moderadamente avançada e que relataram perda de peso, vômito e diarreia, foi ministrada a alimentação parental que se mostrou muito eficaz em estabilizar o peso, aliviar as náuseas e diminuir a diarreia. Em alguns casos mais raros foi observado retenção urinária causada pela desnervação da bexiga onde foi realizada uma cateterização

intermitente. (MEAD et al., 2013).

Estudos isolados realizados com amantadina, aciclovir, vidarabina, Interferons e poliânions, demonstraram uma estabilização ou até melhora do quadro, porém esses dados ainda não foram devidamente confirmados. Dessa forma, demonstra-se que a doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma, é uma doença incurável, que necessidade de maiores estudos a fim de buscar um tratamento curativo. (ARAÚJO, 2013; TYLER, 2003).

PREVENÇÃO

Por se tratar de uma doença recém descoberta ainda não se tem dados sobre como favorecer uma prevenção adequada para a doença, aliado a isso tem-se o fato desta patologia ser de transmissão genética, o que dificulta o estabelecimento de uma prevenção efetiva.

As medidas preventivas que se tem disponíveis atualmente estão centradas em prevenir uma piora na qualidade de vida dos portadores e não em prevenir o desenvolvimento dessa doença, sendo assim, estudos recentes recomendam a análise molecular do PRNP em casos de diarreia crônica de etiologia desconhecida associado à neuropatia progressiva, para que esses pacientes possam ser diagnosticados e o tratamento de suporte possa ser estabelecido. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Além disso, a realização de aconselhamentos genéticos, para os portadores, surge como uma possibilidade de conscientização sobre o risco de transmissibilidade do código genético para seus descendentes.

Apesar de estudos em camundongos não terem mostrado a possibilidade de transmissão desses príons por contaminação de instrumental cirúrgico, eles não excluíram a possibilidade de que esses príons, mesmo que de origem genética e humana, possam ser potencialmente infecciosos. Portanto, mais estudos devem ser feitos para uma prevenção mais efetiva ocorra. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Abelardo QC. **Prionic diseases**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 71, n. 9B, p. 731-737, 2013.
2. CAPELLARI, Sabina et al. **Two novel PRNP truncating mutations broaden the spectrum of prion amyloidosis**. Annals of Clinical and Translational Neurology, v. 5, n. 6, p. 777-783, 2018.
3. MEAD, Simon et al. **A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy**. New England Journal of Medicine, v. 369, n. 20, p. 1904-1914, 2013.

4. MEAD, Simon et al. **PATU2 Novel truncation mutation of PRNP causes chronic diarrhoea, sensory neuropathy and autonomic failure associated with prion protein deposition in the cerebral blood vessels and small bowel.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 81, n. 11, p. e24-e24, 2010.
5. SCHMITZ, Matthias et al. **Hereditary human prion diseases: An update.** Molecular neurobiology, v. 54, n. 6, p. 4138-4149, 2017.
6. THEMISTOCLEOUS, Andreas C. et al. **Late onset hereditary sensory and autonomic neuropathy with cognitive impairment associated with Y163X prion mutation.** Journal of neurology, v. 261, n. 11, p. 2230-2233, 2014.
7. TERRY, Cassandra; WADSWORTH, Jonathan DF. **Recent advances in understanding mammalian prion structure: A mini review.** Frontiers in molecular neuroscience, v. 12, p. 169, 2019.
8. TYLER, Kenneth L. **Creutzfeldt–Jakob disease.** New England Journal of Medicine, v. 348, n. 8, p. 681-682, 2003.