

RELATOS DE CASOS: DOENÇA CAUSADA POR PRÍON ASSOCIADA COM DIARREIA E NEUROPATIA AUTÔNOMA

Data de aceite: 02/09/2023

Gabriel Henrique Carneiro Junqueira

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-3295-6010>

Karen dos Reis Bracci

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-2500-2865>

Yasmin Teixeira Nunes

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0006-3338-7880>

Ray Braga Romero

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

terceira década, foram notadas dormência distal e parestesia, acompanhada por fraqueza distal em suas mãos e pernas, que progrediram gradualmente (MEAD et al., 2013).

Na quarta década desenvolveu uma falha autonômica, a qual gerou uma significativa hipotensão postural acompanhada de uma queda na pressão arterial de 135/95 mmHg para 95/65 mmHg em pé. A hipotensão foi manejada com spray nasal noturno DDAVP e uma dieta rica em sal. Aos 42 anos apresentou incontinência urinária que foi tratada com um cateter urinário permanente (MEAD et al., 2013).

Segundo seus familiares, a partir dos 55 anos passou a ficar cada vez mais inquieto, confuso intermitentemente, teve uma notável mudança de personalidade e passou a sofrer de insônia, tudo isso teria perdurado aproximadamente dez anos (MEAD et al., 2013). Insônia e disautonomia é comumente associada a

RELATO DE CASO 1

Paciente masculino, inicialmente com 33 anos com uma síndrome autonômica profunda que tinha como característica diarreia aquosa, dor abdominal e urgência fecal. Aos 38 anos apresentou disfunção erétil, e, ainda na sua

doenças causadas por príons (ARAÚJO, 2013). Com 57 anos foi realizada uma biópsia do nervo sural, a qual evidenciou perda severa de axônios mielinizados e não mielinizados, sem regeneração significativa; nenhuma mielina amplamente espaçada foi relatada e acumulação amilóide não foi detectada usando coloração com vermelho do Congo ou exame ultraestrutural. Ele, em adição, relatou duas crises generalizadas, na idade de 52 e 62 (MEAD et al., 2013).

Com 58 anos passou a exigir uma cadeira de rodas fora de casa, devido à ataxia sensorial, mas conseguia se locomover dentro de casa. Além disso, se queixava de dores agudas nas solas dos pés. Nessa idade foi feito um exame neurológico que evidenciou alguns estalares de lábios e movimentos com o nariz involuntários, e também um exame de nervos cranianos, o qual se mostrou sem alterações, exceto por ausência de reação de pupila à luz. Ademais, foi apresentada perda distal acentuada dos membros junto com redução de 4/5 da força nos músculos distais dos membros superiores e inferiores, todos os reflexos dos tendões se mostravam ausentes, e as respostas plantares eram flexoras, e não haviam características cerebelares óbvias. Nos membros superiores foi constatado que todas as modalidades sensoriais estavam intactas, porém, sensação à luz, toque e a pontadas estavam ausentes abaixo do joelho, sensação de vibração ausente e sentido de posição conjunta reduzido, ambos no tornozelo. Havia uma marcha de “passos altos” e sinal de Romberg positivo (MEAD et al., 2013).

Ao longo de sua vida, necessitou de inúmeras longas admissões hospitalares por severas e incessantes diarreias e, inicialmente, foi tratado com suplementação de enzima pancreática e octreotida subcutânea, e, posteriormente precisou de nutrição parenteral via cateter de Hickman. Sua dor neuropática foi tratada com carbamazepina (MEAD et al., 2013).

Aos 62 anos ele consentiu com a doação de seu cérebro para o Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, UCL Institute of Neurology, em Londres, de acordo com os protocolos eticamente aprovados, e descreveu seus próprios sintomas em um questionário como movimentos bruscos involuntários, lentidão de movimentos, piora do equilíbrio com quedas frequentes, perda de memória, esquecimento, confusão ocasional e depressão. Aos 66 anos morreu de broncopneumonia (MEAD et al., 2013).

Ademais, outros exames e testes foram relatados, sendo eles:

Estudos neurofisiológicos demonstraram uma neuropatia sensorio motora axonal severa com SNAPs surais ausentes, ausência de respostas motoras nos músculos distais e amplitudes de CMAP atenuadas nos músculos proximais com velocidade de condução ligeiramente reduzida. EMG evidenciou denervação parcial crônica. O teste de função autonômica revelou severa hipotensão postural: a pressão arterial supina foi 110/63 mmHg,

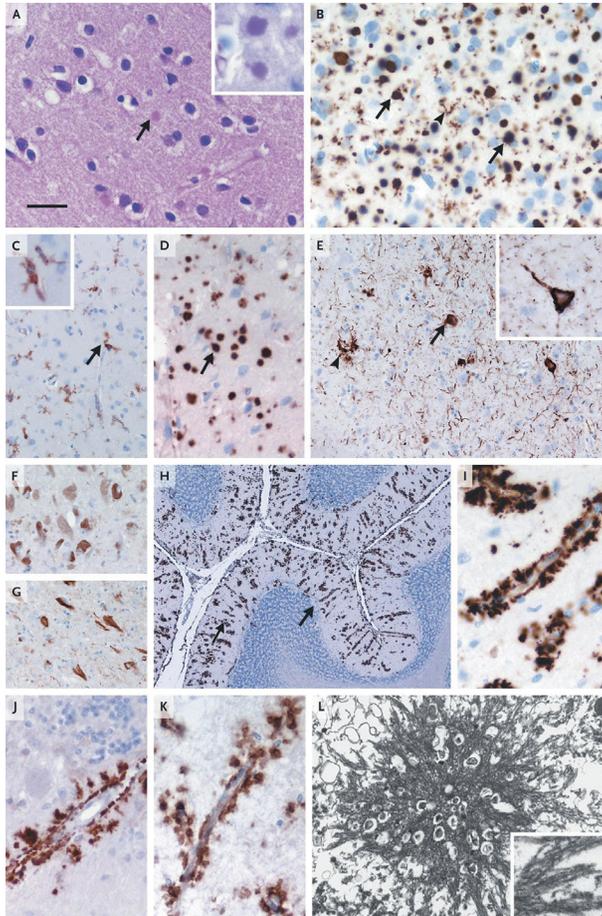
caindo para 55/15 mmHg após um minuto de uma inclinação da cabeça de 45°. A resposta pressórica foi preservada ao exercício isométrico, aritmética mental e frio cutâneo. Houve uma queda anormal da pressão sanguínea durante exercícios físicos, mas uma queda mínima da pressão arterial com clonidina. Teste genético para mutações de transtirretina comuns e SPECT1 foram negativas (MEAD et al., 2013).

Exames de sangue: uréia e eletrólitos, testes de função hepática, testes de função tireoidiana, glicose, B12, folato, hemograma completo, VHS, PCR, sorologia treponêmica, triagem de autoanticorpo, estavam normais ou negativos. A eletroforese de proteínas demonstrou uma paraproteinemia IgM a 4.2g/dl na presença de uma biópsia de medula óssea normal (os médicos que o tratavam sugeriram que esse achado foi acidental à neuropatia). O ecocardiograma estava normal (MEAD et al., 2013).

Através de amplificação por PCR específica de alelos e sequenciamento de DNA de pacientes com mutação do Y163X foi descoberto que a mutação de terminação no códon 163 está ligado à valina no códon 129. O paciente em questão era heterozigoto no códon polimórfico PRNP 129 (MEAD et al., 2013). O que evidencia uma alteração genética intimamente relacionada ao desenvolvimento de doença neurodegenerativa hereditária (MEAD et al., 2010).

O caso apresentado relata um paciente com doença priônica associada à diarreia e neuropatia autonômica, a qual é decorrente da mutação do gene PRNP, no códon Y163X, que resulta em uma forma truncada da PrP, ocasionando ausência da âncora que prenderia a proteína em membranas celulares. Dessa forma, ela pode flutuar nos líquidos fisiológicos, migrar para outros tecidos e se acumular no cérebro e em órgãos periféricos. Essa mutação foi encontrada em associação com valina no resíduo de prion polimórfico de proteína 129. Diferentemente de outras doenças priônicas humanas conhecidas, esta apresenta deposição generalizada de proteína priônica amilóide em órgãos sistêmicos, tem manifestação não neurológica e progride lentamente (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

A condição é um desafio para o diagnóstico por possuir um quadro clínico excepcionalmente longo e distinto. Os portadores, porém, apresentam alguns sinais similares, como observado no caso relatado: diarreia crônica por volta dos 30 anos, seguidos por insuficiência autonômica e polineuropatia sensorial periférica, e entre 40 e 50 anos podem cursar com declínio cognitivo e convulsões. A expectativa de vida média para os pacientes acometidos é de 57 anos (MEAD et al., 2010; MEAD et al., 2013).

FIGURA 1

Análises neuropatológicas de tecido cerebral. Córtex frontal- estruturas eosinofílicas redondas no neurópilo (seta), estruturas coradas com reagente de Schiff (**A**); córtex frontal- ainda que neurônios e astrócitos não estivessem corados, abundantes depósitos densos espalhados no neurópilo cortical foram revelados por coloração imuno-histoquímica para proteína priônica (setas). Ademais, estruturas imuno-reativas de proteína priônica com aparência morfológica de micróglia ativada também se apresentaram no córtex (ponta da seta) (**B**); córtex frontal- presença de micróglia ativada confirmada por meio de coloração imuno-histoquímica para CR3/43 (seta, com ampliação inserida) (**C**); córtex temporal- depósitos corticais foram fortemente imuno-reativos para o componente amilóide P (seta) (**D**); córtex frontal- doença de tau na forma de emaranhados neurofibrilares (seta, com ampliação inserida), fios de neurópilos e um pequeno número de neurites anormais (ponta da seta) revelados por análise imuno-histoquímica de proteína Tau (**E**); subículo- emaranhados neurofibrilares compostos por uma mistura de três isoformas de Tau repetidas (**F**); subículo- quatro isoformas de proteína Tau indicando doença de tau com composição bioquímica semelhante à encontrada na doença de Alzheimer (**G**); cerebelo- deposição abundante da proteína priônica na camada molecular no cerebelo (setas) (**H**) onde estava predominantemente localizado nas paredes de pequenos vasos sanguíneos que se estendem para o neurópilo adjacente (**I**) e foi fortemente imuno-reativo para o componente amilóide P (**J**); cerebelo- presença de proteína priônica não mutante em depósitos, mostrada com o uso de um anticorpo C-terminal específico, Pri-917 (**K**); córtex temporal- análise ultraestrutural confirmando a presença de placas amilóides corticais (ampliação mostrado detalhes) (**L**) (MEAD et al., 2013). A barra de escala (mostrada apenas em **A**) representa 25 µm nas figuras **A**, **B**, **D**, **I**, **J** e **K** e as inserções em **C** e **E**, e 10 µm nas inserções da figura **A**; 50 µm em **C**, **E**, **F** e **G**; 260 µm em **H**; e 0,7 µm em **L** e 290 nm na inserção. Coloração: hematoxilina eosina em **A**, com ácido periódico-Schiff na inserção; ICSM 35 em **B**, **H** e **I**; CR3/43 em **C**, incluindo a inserção; componente P amilóide em **D** e **J**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau em **E**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau de três repetições em **F**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau de quatro repetições em **G**; e anticorpo Pri-917 em **K**. A imagem em **L** e sua inserção são micrografias eletrônicas, portanto, nenhum anticorpo foi usado (MEAD et al., 2013).

RELATO DE CASO 2

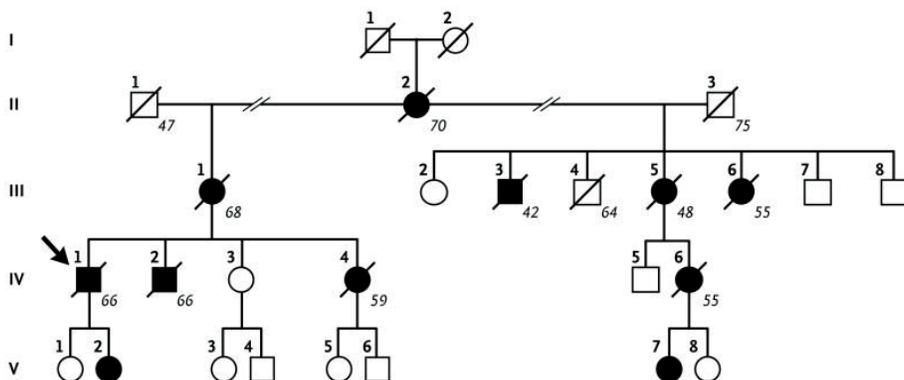
Paciente do sexo masculino, 40 anos, desenvolveu uma síndrome aguda de diarreia secretória, cuja manifestação predominante é o aumento do número de evacuações 3-4 x/dia de natureza aquosa e em grandes volumes. Essa condição pode ser causada por toxinas ou agentes infecciosos, drogas e tumores produtores de hormônios. Já em relação a quinta década ficou marcada pelo aparecimento da impotência sexual, impedindo-o de manter uma ereção firme para a relação sexual, assim como a hipotensão postural que é caracterizada pela queda da pressão sistólica > 20 mmHg ao assumir a posição ortostática. Nessa mesma época, foi necessário a inserção de um cateter suprapúbico para o tratamento da incontinência urinária que surgiu concomitantemente à uma severa neuropatia sensorial-motora associada com a formação de úlceras localizadas nos pés. Próximo do fim da década de 50 percebeu-se que o indivíduo desenvolveu uma deterioração da sua capacidade cognitiva de adquirir novas informações além de ter tido sua memória flutuante alterada. O paciente em questão foi a óbito na sua 7ª década devido a intercorrências oriundas de uma insuficiência renal aguda (MEAD et al., 2013).

Ao fazer a avaliação física do paciente deitado e com 58 anos, constatou-se os seguintes valores PA 167/109 mmHg, pulso 73 bpm; já em pé BP 69/45 Pulso de mmHg 90 em 1 min e pulso de 67/40 mmHg de 90 em 3 minutos. Perante a análise dos aparelhos: cardiovascular, respiratório e ao exame abdominal não foi constatado nenhuma anormalidade. Ao utilizar o Addenbrooke 's Cognitive Examination, instrumento de alta especificidade e sensibilidade para avaliar níveis de demência em estágio leve, percebe-se que o paciente teve uma classificação de 38/100. Na observação da sua clareza, repetição e percepção da fala eram normais. O médico que fez sua avaliação notou um tremor postural fraco dos membros inferiores levando assim a quadro de ataxia ou inatividade de marcha desses componentes. Vale ressaltar, que a postura e os reflexos dos indivíduos também foram comprometidos. O estudo dos nervos cranianos e do seu tom estavam normais. Percebe-se uma instabilidade e desgaste na porção distal do corpo. Em comparação, os reflexos dos tendões dos membros superiores estavam adequados quando comparados com os dos membros inferiores cuja resposta estava ausente. A vibração presente no pulso e no joelho teve uma queda, de acordo com a percepção do paciente. Assim como, a interpretação de uma picada foi reduzida em uma distribuição de luvas e meias (MEAD et al., 2013).

A análise do sangue do indivíduo em questão, incluindo a busca pelos autoanticorpos e eletroforese de proteínas foram normais. A imuno-histologia PrP não foi feita, enquanto a biópsia retal não demonstrou evidências da presença de uma deposição de amiloide. A partir da observação da neurofisiologia do paciente, nota-se respostas sensoriais e motoras

irrisórias ou nulas nos membros superiores, levando a uma conclusão de um quadro de neuropatia sensorial-motora axonal grave. Já em sua quinta década de vida o paciente realizou uma tomografia computadorizada no cérebro que se apresentou sem alterações. Já em relação ao EEG realizado, este demonstrou uma atividade irregular e lenta dando indícios de uma encefalopatia (MEAD et al., 2013).

FIGURA 2



Linagem de Família com Mutação PRNP Y163X. Associada a Diarreia Crônica e Insuficiência Autonômica. A árvore genealógica da família em questão apresenta um padrão de transmissão com caráter dominante. A simbologia utilizada no gráfico coloca os quadrados para se referirem aos homens, enquanto o círculo refere-se às mulheres, já caso sua coloração esteja preenchida indica casos de existência da doença. O probando está demarcado pela seta em negrito. Os números abaixo das pessoas indicam a idade em que foram a óbito. Os indivíduos da geração 2 e 3 não foram avaliados neste estudo. (MEAD, et al., 2013)

Pacientes como o apresentado são acompanhados por toda a vida devido a alta complexidade de seus casos. Muitas vezes o tratamento é direcionado pelos sintomas apresentados, não havendo medicação específica contra príons, ou outro tratamento. O acompanhamento e a inserção de tratamento paliativo devem ser discutidos com o paciente e familiares, deve haver conscientização sobre as condições do paciente. (ARAÚJO, 2013).

RELATO DE CASO 3

Paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, começou a apresentar diarreia aquosa em uma frequência de 6 vezes ao dia em 10 anos. Após ir ao gastroenterologista foi diagnosticada com “intestino irritável”. Aos seus 39 anos, desenvolveu um esvaziamento vesical incompleto e devido a isso necessitou de uma cateterização. Com 40 anos apresentou olhos secos e hipotensão postural, e, além disso, foi notado inicialmente também nessa idade uma dormência distal e parestesias nos pés que progrediram de forma gradual com dor neuropática e fraqueza. Foi tratada para dor neuropática com Carbamazepina, Gabapentina e Amitriptilina, já para a hipotensão postural foi prescrito Fludrocortisona. Aos

50 anos, foi inserido um tubo de alimentação PEG (gastrostomia endoscópica percutânea) em busca de controlar a disfunção da paciente (MEAD et al., 2013).

Vale ressaltar que doenças priônicas são fatais, apesar do esforço de tratamento. Os cuidados de suporte, portanto, é de suma importância. Apesar de relatos de casos que apresentam estabilização ou melhora após o tratamento, eles não são regra, e, sim, casos isolados. (ARAÚJO, 2013).

Com 52 anos, ela primeiramente desenvolveu paranóia, agressividade e alguns sintomas depressivos durante uma internação hospitalar e recebeu tratamento com Mirtazapina. Nesta idade também foram aparentes alguns problemas de memória e aos 55 anos possuía confusão intermitente. Não possui história de convulsões, distúrbios do sono e mioclonias (MEAD et al., 2013).

Aos 56 anos ficou gravemente doente e necessitou de uma internação hospitalar prolongada. Ela estava apresentando diarreia, vômitos, perda de peso e confusão mental. Com relação à diarreia, não houve responsividade ao tratamento com antibiótico, loperamida, opiáceos ou a medidas dietéticas e seu peso apenas foi controlado com nutrição parenteral via linha Hickman. A paciente faleceu aos 59 anos e foi realizada uma autópsia completa (MEAD et al., 2013).

Com relação aos exames, aos 49 anos foi revelado que a pressão arterial da paciente em decúbito dorsal era 129/75 mmHg caindo para 100/68 mmHg quando ela se encontrava em pé. Ela apresentou também uma redução da sensação de picada de alfinete e de temperatura até os joelhos, além de diminuição do sentido de vibração e posição articular até os tornozelos. O Teste de Romberg deu positivo, todos os reflexos ausentes e teve a presença de atrofia distal e fraqueza dos extensores dos dedos do pé (MEAD et al., 2013).

Foi realizada em 2003 uma avaliação neuropsicológica detalhada que mostrou um QI verbal de 80 e QI de desempenho 92, isso reflete um declínio cognitivo significativo. Foi percebido também, através do Teste de Memória de Reconhecimento para Palavras e Faces, que as funções de memória da paciente estavam severamente afetadas, além disso, o desempenho dela no Teste de Ortografia de Dificuldade Gradual foi ruim (MEAD et al., 2013).

Em 2006 aconteceu um declínio na função intelectual geral com QI verbal 67 e QI de desempenho 72, ademais, a maioria de seus aspectos de cognição foram mais prejudicados enquanto que a função visuoespacial e a práxis permaneceram intactas. Com relação aos exames de sangue, a eletroforese de proteínas séricas resultou como normal, além de um ecocardiograma também dentro da normalidade. Ademais, foi feita uma biópsia retal que estava histologicamente normal e sem evidência de deposição de amiloide, porém, não

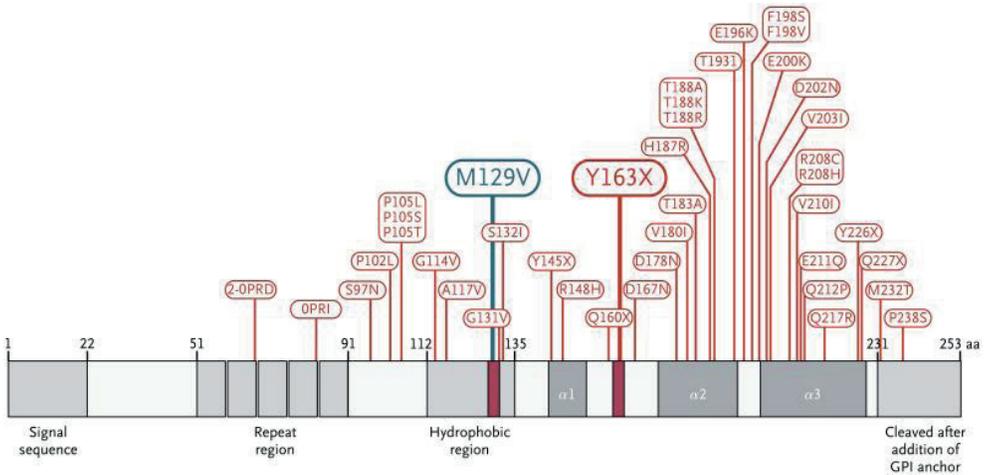
estava disponível para um estudo adicional e nenhuma imunohistologia PrP foi feita (MEAD et al., 2013).

A paciente também foi submetida a um encefalograma que não mostrou nenhuma alteração específica de doença priônica. Além disso, foram feitos estudos neurofisiológicos que mostraram uma polineuropatia axonal sensitiva e motora com o envolvimento de pequenas fibras (MEAD et al., 2013).

Em 10 anos, houve uma deterioração progressiva nas amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (SNAP) e motores (CMAP) que começou nas pernas antes de afetar as extremidades superiores. Ademais, a paciente também apresentou uma desaceleração leve da velocidade de condução e desaceleração proporcional de latências entre as ondas F que pode ser uma consequência de um dropout de axônios. A eletromiografia mostrou uma neurogênese crônica com alterações no tibial anterior e fibular terceiro (MEAD et al., 2013).

Dessa maneira, quando se analisa o quadro da paciente acima é possível perceber algumas ligações com uma doença causada por príon associada com diarreia e neuropatia autônoma. Os pacientes que possuem essa doença apresentam uma diarreia crônica com insuficiência autonômica e uma polineuropatia periférica axonal que é predominantemente sensorial e se inicia na vida adulta. Além disso, também é relatado um declínio cognitivo e convulsões quando os pacientes atingem a faixa de 40 a 50 anos. Os amilóides priônicos começam a se distribuir pelos nervos periféricos e órgãos internos das pessoas acometidas, dessa forma, os sintomas periféricos são predominantes no início e os do sistema nervoso central ocorrem mais tardiamente. Nesse viés, após análise do caso é possível dizer que a paciente citada acima possui a maioria dos mesmos sintomas que são descritos (MEAD et al., 2013).

FIGURA 3



Nova mutação PRNP Y163 ligada ao códon 129 valina. Em vermelho no seguinte diagrama estão as mutações conhecidas ou potencialmente patogênicas. Este é um diagrama esquemático do gene que codifica a proteína príon PRNP e as características estruturais se encontram na barra. Em azul é mostrado o polimorfismo do códon 129 (M129V), um polimorfismo comum em pessoas saudáveis e importante modificador do fenótipo da doença priônica. As duas barras em vermelho mostram a localização do polimorfismo do códon 129 e a mutação Y163X. GPI denota âncora de glicosilfosfatidilinositol. (MEAD, et. al., 2013).

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.