

Índice de prevalência e principais manifestações clínicas iniciais da insônia familiar fatal

Fatal family insomnia's prevalence index and main initial clinical manifestations

Índice de prevalencia y principales manifestaciones clínicas iniciales del insomnio fatal familiar

Recebido: 13/10/2021 | Revisado: 21/10/2021 | Aceito: 26/10/2021 | Publicado: 30/10/2021

Natalia Giffoni Lustosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8073-3922>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: natalia.lustosa@sou.unifal-mg.edu.br

Lucas Brito dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-3349>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: lucas.brito@sou.unifal-mg.edu.br

Vanessa Alves de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8063-3200>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: vanessaa.alvessousa@gmail.com

Áthila Gabriele Ferreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9543-3826>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: athila.gabriele@discente.ufma.br

Cicera Natália da Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-1989>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: cicera.natalia@discente.ufma.br

Gema Galgani de Mesquita Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4899-5479>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: gema.duarte@unifal-mg.edu.br

Evelise Aline Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-687X>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: evelise.anatomia@gmail.com

Resumo

Introdução: A insônia familiar fatal (IFF) é uma doença priônica autossômica dominante e neurodegenerativa causada por uma mutação no gene da proteína prion celular (PrPC). O objetivo dessa revisão é identificar as manifestações clínicas iniciais da IFF e sua distribuição geográfica durante a última década. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura incluindo relatos de casos sobre a IFF, publicados no período de 2011 a 2021, indexados na base de dados do PubMed/MEDLINE. **Resultados:** Foram detectados 49 indivíduos portadores de IFF. Os sintomas iniciais mais comuns foram insônia progressiva (55%), déficits cognitivos (25%), redução ponderal (25%), alterações da marcha (25%) e desorientação (25%). Alguns casos apresentaram sintomas sugestivos de outras hipóteses diagnósticas como tremores (15%) e alterações do humor (10%). Os EUA apresentaram frequência absoluta de 17 pessoas distribuídas em três famílias. A China teve um total de dez afetados por IFF distribuídos em cinco famílias. Brasil, Alemanha e Coreia do Sul apresentaram duas famílias afetadas cada. Porém, quanto ao total de portadores de IFF, Brasil apresentou sete e Coreia do Sul, França e Espanha, três portadores cada. **Conclusão:** a China e o EUA apresentam as maiores frequências absolutas de IFF, contudo, alguns países europeus, como Espanha e França, possuem uma frequência relativa maior. Apesar de a insônia ser o sintoma inicial mais comum, existem casos nos quais a IFF pode se manifestar inicialmente com sintomas que mimetizam outras patologias neurodegenerativas ou patologias de ordem psicológica, dificultando o diagnóstico.

Palavras-chave: Insônia familiar fatal; Doença priônica hereditária; Características clínicas; Epidemiologia.

Abstract

Introduction: Fatal familial insomnia (FFI) is a neurodegenerative autosomal dominant prion disease caused by a mutation in the cellular protein gene (PrPC). The aim of this review is to identify the initial clinical manifestations of FFI and its geographic distribution during the last decade. **Methodology:** This is a systematic literature review which includes case reports about FFI, published from 2011 to 2021, indexed in PubMed/MEDLINE databases. **Results:** Forty-nine individuals with FFI were detected. The most common initial symptoms were progressive insomnia (55%),

cognitive deficits (25%), weight loss (25%), gait alterations (25%) and disorientation (25%). Some cases presented symptoms suggestive of other diagnostic hypotheses such as tremors (15%) and mood changes (10%). The USA presented an absolute frequency of 17 people distributed in three families. China had a total of ten affected by FFI in five families. Brazil, Germany and South Korea had two affected families each country. However, regarding the total number of FFI carriers, Brazil had seven, but South Korea, France and Spain had three carriers each country. Conclusion: China and the USA have the highest FFI absolute frequencies, yet some European countries, such as Spain and France, have a higher relative frequency. Although insomnia is the most common initial symptom, there are cases which FFI may initially manifest with symptoms that mimic other neurodegenerative pathologies or psychological pathologies, difficulting the diagnosis.

Keywords: Fatal familial insomnia; Hereditary prion disease; Clinical features; Epidemiology.

Resumen

Introducción: El insomnio familiar fatal (IFF) es una enfermedad priónica autosómica dominante y neurodegenerativa causada por una mutación en el gen de la proteína priónica celular (PrPC). El objetivo de esta revisión es identificar las manifestaciones clínicas iniciales de la IFF y su distribución geográfica durante la última década. Metodología: Se trata de una revisión sistemática de la literatura que incluye informes de casos sobre el IFF, publicados de 2011 a 2021, indexados en la base de datos PubMed / MEDLINE. Resultados: se detectaron 49 individuos con IFF. Los síntomas iniciales más comunes fueron insomnio progresivo (55%), déficits cognitivos (25%), pérdida de peso (25%), alteraciones de la marcha (25%) y desorientación (25%). Algunos casos presentaron síntomas sugestivos de otras hipótesis diagnósticas como temblores (15%) y alteraciones del estado de ánimo (10%). Los EUA tuvo una frecuencia absoluta de 17 personas distribuidas en tres familias. China tenía un total de diez afectados por IFF distribuidos en cinco familias. Brasil, Alemania y Corea del Sur tenían dos familias afectadas cada uno. Sin embargo, con respecto al número total de operadores IFF, Brasil tenía siete y Corea del Sur, Francia y España, tres operadores cada uno. Conclusión: China y EUA tienen las frecuencias absolutas más altas de IFF, sin embargo, algunos países europeos, como España y Francia, tienen una frecuencia relativa más alta. Si bien el insomnio es el síntoma inicial más común, existen casos en los que los síntomas iniciales imitan otras patologías neurodegenerativas o patologías psicológicas, lo que dificulta el diagnóstico.

Palabras clave: Insomnio familiar fatal; Enfermedad priónica hereditaria; Características clínicas; Epidemiología.

1. Introdução

A insônia familiar fatal (IFF) corresponde à terceira doença priônica mais comum, porém, ainda é extremamente rara, atingindo aproximadamente um em cada 30 milhões de pessoas no mundo (Baldwin & Correll, 2019). Foi descrita pela primeira vez em uma família italiana em 1986 (Lugaresi et al., 1986) e, desde então, até o ano de 2011, foram relatadas 30 famílias com casos de IFF em todo o mundo (Jansen et al., 2011).

A IFF é uma doença priônica autossômica dominante causada por uma mutação na posição 178 (D178N) do gene da proteína prion celular (PrPC) (Llorens et al., 2017), levando à substituição do aspartato (D) pela asparagina (N) (Takada et al., 2018). Ademais, tal mutação está acoplada a presença de uma metionina cis no códon 129 do alelo mutado (Krasnianski et al., 2014). Porém, o códon 129 do alelo normal pode codificar tanto a metionina (Met) quanto a valina (Val), levando a formação de dois genótipos distintos para a IFF: homocigoto para metionina (Met-Met) ou heterocigoto (Met-Val), sendo a primeira uma variante mais agressiva com menor tempo médio de sobrevivência (Kim et al., 2018).

Fisiopatologicamente, a IFF é marcada, principalmente, por uma degeneração talâmica devido a deposição de proteína prion celular anormal (PrPSC) em seus núcleos dorsomedial e anteroventral, causando atrofia dessas regiões (Lindsley, 2017). Depósitos de PrPSC também são vistos nos núcleos olivares inferiores do tronco cerebral, além de gliose isolada no mesencéfalo e na substância cinzenta hipotalâmica (Takada et al., 2018). A idade de início dos sintomas pode variar de 20 a 72 anos, com mediana de 55-60 anos (Chen & Dong, 2016), e a duração típica da doença está entre 1 a 2 anos (Baldwin & Correll, 2019), com duração média de 13,5 meses (Kim et al., 2018).

O fenótipo clínico da IFF coincide com as áreas cerebrais afetadas e sua marca clínica é a Agrypnia Excitata (AE), embora tal síndrome não seja uma manifestação exclusiva da IFF, estando presente em outras patologias como a Síndrome de Morvan, uma forma de encefalite autoimune, e o Delirium Tremens, uma síndrome de abstinência alcoólica (Baldelli & Provini, 2019). Além de insônia grave persistente e um estado de superativação simpática motora e autonômica, a AE também é marcada

por um quadro peculiar de estupor onírico advindo da desestruturação da arquitetura cíclica fisiológica do sono (Baldelli & Provini, 2020).

Além disso, assim como em outras doenças priônicas humanas, ainda não há uma cura disponível, sendo possível apenas tratamento paliativo para alguns sintomas (Geschwind, 2015). Diversas revisões sobre doenças priônicas foram feitas recentemente, mas poucas se direcionaram especificamente para a IFF. Este artigo apresenta uma revisão sistemática de relatos de casos de IFF e seu objetivo é identificar as manifestações clínicas iniciais da IFF e sua distribuição geográfica durante a última década.

2. Metodologia

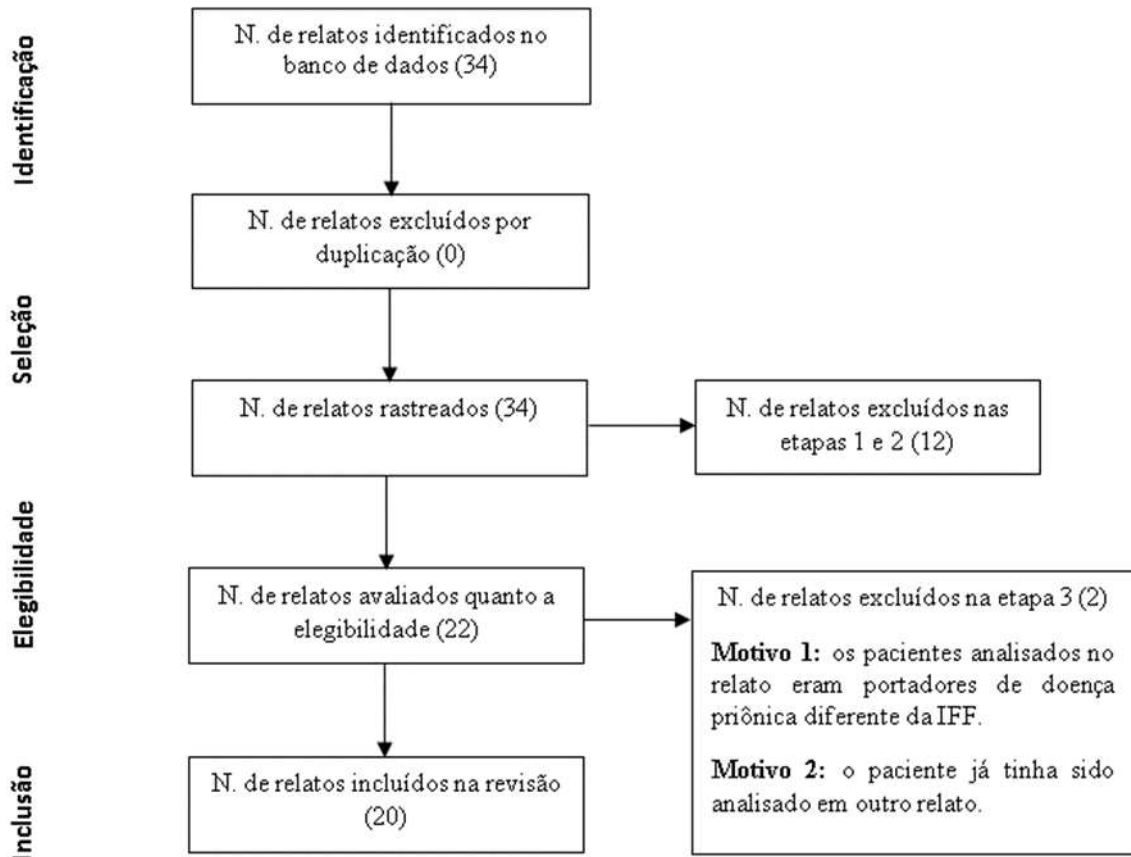
Trata-se de uma revisão sistemática dos relatos de casos de IFF publicados no período de 2011 a 2021. O método de revisão escolhido possui diversas vantagens em relação à revisão narrativa, pois, por meio de uma metodologia explícita de pesquisa bibliográfica, permite a elaboração de um trabalho reprodutível e com menos vieses (Donato & Donato, 2019). A busca sistemática da literatura médica foi realizada na base de dados do PubMed/MEDLINE durante o mês de julho de 2021 e utilizou-se como descritor o seguinte termo MeSH (Medical Subject Headings) para a pesquisa nos idiomas inglês e português: *Insomnia, Fatal Familiar / Insônia Familiar Fatal*. A pergunta norteadora da pesquisa foi a seguinte: “Em quais localidades do mundo a *Insônia Familiar Fatal* tem se mostrado mais prevalente e quais são as suas principais manifestações iniciais?”.

Para inclusão dos artigos foram utilizados os seguintes critérios: população do estudo constituída por pessoas confirmadamente diagnosticadas com IFF, artigos publicados nos idiomas inglês e português e artigos publicados nos últimos 10 anos. O critério de exclusão da pesquisa foi: população analisada não constituída por humanos e artigos que não sejam relatos de casos. O processo de seleção de artigos seguiu as recomendações do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), pois ele assegura uma melhor qualidade dos relatos das revisões sistemáticas (Galvão et al., 2015).

Utilizou-se três etapas para a seleção criteriosa dos artigos: a primeira foi a pesquisa em bancos de dados utilizando o descritor e os critérios de inclusão e exclusão, na qual 34 estudos foram encontrados. A segunda etapa caracterizou-se pela leitura dos títulos e resumos dos artigos e nela foram selecionados 22 estudos que atendiam aos critérios da pesquisa. A terceira etapa foi realizada mediante a leitura integral e crítica dos artigos selecionados na etapa anterior, possibilitando a exclusão de estudos que não se adequassem ao objetivo do trabalho, permanecendo apenas 20 publicações. O fluxograma mostrando o processo de triagem e seleção dos relatos de casos está apresentado na Figura 1.

Os dados analisados nos estudos obtidos foram: número total de pessoas confirmadas com IFF (pacientes analisados em cada caso e seus parentes com diagnóstico estabelecido), país de residência e sinais e sintomas iniciais apresentados. A Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS), n. 510, de abril de 2016 foi estritamente analisada e os seus princípios éticos foram seguidos. Sendo assim, não foi necessário a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, pois trata-se de uma pesquisa com base na análise secundária de dados, na qual se utilizou exclusivamente textos científicos, não envolvendo seres humanos diretamente.

Figura 1 - Fluxograma de triagem e seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados

Após todas as etapas da seleção, 20 relatos de casos publicados no período de 2011 a 2021 foram escolhidos. Todos os artigos analisados foram publicados originalmente em língua inglesa. Tais trabalhos discorreram sobre casos confirmados de pacientes portadores de IFF, como demonstrado na Tabela 1. Dentre os relatos de casos selecionados, nove também trouxeram informações sobre parentes do paciente avaliado que tinham ou tiveram sintomas sugestivos de IFF, mas cujo diagnóstico não foi confirmado por meio de rastreamento genético, e cinco trouxeram informações sobre os parentes que eram portadores confirmados da mutação D178N-129M, entretanto sem terem desenvolvido a IFF até o momento do rastreamento genético, como apresentado na Tabela 2.

Tabela 1 - Caracterização dos relatos de casos.

TÍTULO	AUTORES/ANO	REVISTA
Biot's breathing in a woman with fatal familial insomnia: is there a role for noninvasive ventilation?	Casas-Méndez et al., 2011	J Clin Sleep Med
Genetic prion disease-associated myelodysplasia and SIADH in siblings	Chang et al., 2011	Eur J Neurol
Sexual disinhibition and agrypnia excitata in fatal familial insomnia	de Souza et al., 2016	J Neurol Sci
Fatal familial insomnia (FFI) complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)	Froböse et al., 2013	Clin Neuroradiol
Fatal Familial Insomnia Initially Developing Parkinsonism Mimicking Dementia with Lewy Bodies	Fukuoka et al., 2018	Intern Med
The first case of fatal familial insomnia (FFI) in the Netherlands: a patient from Egyptian descent with concurrent four repeat tau deposits	Jansen et al., 2011	Neuropathol Appl Neurobiol
Midbrain hypometabolism in fatal familial insomnia: a case report and a statistical parametric mapping analysis of a Korean family	Lee et al., 2014	Case Rep Neurol
Clinical Reasoning: A 45-year-old man with progressive insomnia and psychiatric and motor symptoms	Lima et al., 2020	Neurology
Clinical and neuroimaging features of a Chinese patient with fatal familial insomnia	Liu et al., 2017	Sleep Med
Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review	Lu et al., 2017	BMC Neurol
Fatal familial insomnia: a video-polysomnographic case report	Megelin et al., 2017	Sleep Med
Complex movement disorders in fatal familial insomnia: a clinical and genetic discussion	Pedroso et al., 2013	Neurology
Clinical, histopathological and genetic studies in a case of fatal familial insomnia with review of the literature	Peng et al., 2015	Int J Clin Exp Pathol
Does the clinical phenotype of fatal familial insomnia depend on PRNP codon 129 methionine-valine polymorphism?	Rupprecht et al., 2013	J Clin Sleep Med
Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy	Stevens et al., 2018	BMJ Case Rep
Agrypnia excitata and obstructive apnea in a patient with fatal familial insomnia from China: A case report	Sun et al., 2017	Medicine (Baltimore)
Familial fatal insomnia with atypical clinical features in a patient with D178N mutation and homozygosity for Met at codon 129 of the prion protein gene	Sun et al., 2015	Prion
18F-FDG PET Brain in a Patient With Fatal Familial Insomnia	Tham et al., 2018	Clin Nucl Med
A Patient With Rapidly Progressing Early-Onset Dementia and Insomnia	Turpen et al., 2017	J Clin Sleep Med
Fatal familial insomnia presenting with agrypnia excitata and very low atonia index level: A case report and literature review	Yang et al., 2018	Medicine (Baltimore)

Fonte: Autores (2021).

A quantidade total de indivíduos diagnosticados com IFF foi de 49, incluindo o paciente relatado no caso e seus familiares com diagnóstico de IFF, como consta na Tabela 2. Além disso, foram constatadas 24 pessoas com manifestações clínicas fortemente sugestivas de IFF e 13 pessoas que eram apenas portadoras da mutação D178N-129M entre os familiares dos pacientes relatados nos casos escolhidos (Tabela 2).

Observando a Tabela 2, pode-se constatar que os sintomas iniciais mais comuns foram a insônia progressiva, relatada em 11 casos (55%), déficits cognitivos (25%), redução ponderal (25%), alterações da marcha (25%), desorientação (25%), confusão mental (20%) e déficit de memória (20%). Entretanto, em alguns casos, os pacientes iniciaram a doença com

manifestações inespecíficas como constipação (5%) e cefaleia (5%), ou com sintomas que sugeriam outras hipóteses diagnósticas como tremores (15%), disfonia (5%), respiração irregular e ruidosa (20%), alterações do humor (10%) e alucinações (15%).

Quanto à distribuição geográfica da IFF (Tabela 2), os Estados Unidos da América (EUA) apresentaram a maior frequência absoluta de indivíduos com IFF, sendo ela 17 pessoas. Porém, 15 pertenciam a uma mesma família e as outras duas pessoas faziam, cada uma, parte de uma família distinta. A China, por sua vez, foi responsável pela maior quantidade de famílias afetadas, cinco famílias, mas foi a segunda colocada em relação ao número total de afetados, que foi de dez indivíduos.

Em quantidade de famílias acometidas pela IFF, o Brasil ficou em terceiro lugar juntamente com Alemanha e Coreia do Sul, todos apresentando duas famílias afetadas. Todavia, em relação à quantidade absoluta de pessoas portadoras de IFF, o Brasil ficou em terceiro lugar isoladamente, com um total de sete, sendo seguido pela Coreia do Sul, França e Espanha, as quais empataram em quarto lugar com três portadores de IFF cada. Mas, tanto na França quanto na Espanha, as três pessoas representavam uma única família. Em quinto e último lugar, quanto ao número total de portadores de IFF, encontram-se Holanda, Austrália, Japão e Singapura, cada um com apenas um indivíduo afetado.

Tabela 2 – Número total de portadores de IFF listados por país de residência e as manifestações clínicas iniciais do paciente analisado no relato de caso.

Autor/Ano	Nº de portadores	Sinais e Sintomas Iniciais	País
Casas-Méndez et al., 2011	3	Incapacidade de iniciar o sono, alterações comportamentais progressivas e disautonomia.	Espanha
Chang et al., 2011 ^a	1 (1) *	Insônia, demência e disautonomia.	Austrália
de Souza et al., 2016	6 (1) *	Insônia progressiva.	Brasil
Froböse et al., 2013	1	Insônia e déficits cognitivos	Alemanha
Fukuoka et al., 2018	1	Disfonia, redução ponderal, marcha com passos curtos e erros repetitivos no trabalho.	Japão
Jansen et al., 2011 ^b	1 (4) *	Desorientação progressiva, confusão mental, paranoia, narcolepsia e redução ponderal.	Holanda
Lee et al., 2014	2 (6) * (1) **	Insônia, respiração irregular e ruidosa durante o sono, sudorese excessiva, tremores de ação bilateral e inquietação.	Coreia do Sul
Lima et al., 2020	1 (2) **	Sintomas neuropsiquiátricos progressivos, movimentos anormais, redução ponderal, alucinações, apatia, insônia e dispneia.	Estados Unidos da América
Liu et al., 2017	1 (7) **	Perda de memória, dificuldade de concentração, função executiva deficiente e desorientação.	China
Lu et al., 2017	3 (2) **	Redução do tempo de sono e despertar precoce.	China
Megelin et al., 2017	3	Mudanças rápidas e progressivas de sono e personalidade	França
Pedroso et al., 2013 ^c	1	Diplopia, insônia, sonolência diurna, disfunções de marcha e fala	Brasil
Peng et al., 2015	1 (1) * (1) **	Insônia, tontura, cefaleia, visão turva, perda de memória, redução ponderal, constipação e instabilidade emocional	China
Rupprecht et al., 2013	1 (2) *	Visão dupla ao olhar para baixo e para os lados.	Alemanha
Stevens et al., 2018	15	Confusão, alucinações, tremor e distúrbios da marcha.	Estados Unidos da América
Sun et al., 2017	4	Movimentos involuntários durante o sono, ronco, disfunção do sistema nervoso autônomo, déficit cognitivo e ataxia.	China
Sun et al., 2015	1 (4) *	Demência rapidamente progressiva, distúrbios comportamentais e mioclonia.	China
Tham et al., 2018	1	Déficit cognitivo, sonolência diurna e comportamento violento durante o sono.	Singapura
Turpen et al., 2017	1 (5) *	Insônia, sonolência diurna, ronco, apneia, espasmos e sudorese excessiva.	Estados Unidos da América
Yang et al., 2018	1	Perda de memória, distúrbios de sono, alucinações visuais, mioclonia, alterações da marcha e redução ponderal.	Coreia do Sul

Legenda: * Indivíduos com sintomatologia sugestiva de IFF.

** Indivíduos portadores da mutação D178N-129M, mas sem sintomatologia desenvolvida.

^a Imigrante vietnamita.

^b Imigrante egípcio.

^c Ascendência portuguesa.

Fonte: Autores (2021).

Dentre os pacientes que foram o objeto de estudo dos relatos de casos, 11 pertenciam ao sexo feminino e 9 ao masculino e, quanto às idades de início dos sintomas, a média foi de 50,75 anos (Tabela 3). Ademais, o tempo médio de duração da doença, período compreendido entre o início dos sintomas e o óbito, foi de 11,12 meses, dado também presente na Tabela 3. Porém,

quatro artigos (Lee et al., 2014; Lima et al., 2020; Tham et al., 2018; Pedroso et al., 2013) não relataram o tempo de duração ou não forneceram informações suficientes para o seu cálculo.

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes analisados nos relatos de casos por sexo, idade no início dos sintomas e duração da doença.

Autor/Ano	Sexo	Idade de início (anos)	Duração (meses)
Casas-Méndez et al., 2011	Feminino	48	15
Chang et al., 2011	Masculino	60	20
de Souza et al., 2016	Masculino	48	18
Froböse et al., 2013	Feminino	44	10
Fukuoka et al., 2018	Masculino	58	9
Jansen et al., 2011	Masculino	57	7
Lee et al., 2014	Masculino	34	Não informada
Lima et al., 2020	Masculino	45	Não informada
Liu et al., 2017	Feminino	70	12
Lu et al., 2017	Feminino	58	20
Megelin et al., 2017	Feminino	49	8
Pedroso et al., 2013	Feminino	67	Não informada
Peng et al., 2015	Feminino	42	9
Rupprecht et al., 2013	Feminino	23	5
Stevens et al., 2018	Feminino	50	6
Sun et al., 2017	Masculino	46	11
Sun et al., 2015	Masculino	51	8
Tham et al., 2018	Feminino	57	Não informada
Turpen et al., 2017	Feminino	51	12
Yang et al., 2018	Masculino	57	8

Fonte: Autores (2021).

4. Discussão

No que concerne ao quadro clínico inicial, a maioria dos casos analisados tiveram as manifestações clínicas iniciais típicas da IFF: insônia progressiva, déficits cognitivos e de memória, confusão mental e desorientação progressivas. De acordo com Khan e Bollu (2021), à medida que a insônia progride, é comum o aparecimento de um estado apático e/ou depressivo. Contudo, segundo Baldwin e Correll (2019), alguns pacientes podem já abrir o quadro de IFF com alterações psiquiátricas e de humor, o que dificulta o reconhecimento da doença em seus estágios iniciais. Em consonância com esse dado, a presente revisão detectou que uma pequena parcela dos indivíduos apresentou inicialmente sintomas como apatia, alterações de personalidade e alucinações.

Cortelli et al. (2014), em seu estudo observacional retrospectivo, analisou as anormalidades da marcha em pacientes com IFF e detectou que tais alterações surgiram, em média, 5 meses após o início da doença. Afastando-se dos demais casos discutidos nesse trabalho e do estudo supracitado de Cortelli et al. (2014), o relato de caso de Fukuoka et al. (2018) trouxe um caso raro de IFF que inicialmente se manifestou como parkinsonismo imitando Demência com Corpos de Lewy, no qual os primeiros sintomas foram demência, evidenciada pelo baixo escore no Mini Exame do Estado Mental, tremores, instabilidade postural, rigidez e a alteração da marcha caracterizada por passos curtos.

No que tange a prevalência da IFF, segundo Chen e Dong (2016), as variações geográficas e raciais são evidentes. Nesse sentido, apesar do presente trabalho verificar um maior número absoluto de casos de IFF nos EUA e na China, quando se consideram o tamanho populacional, países como a Espanha e a França apresentaram maiores prevalências de IFF, corroborando dados que já tinham sido evidenciados tanto em estudos mais antigos (Kovács et al., 2005) quanto em estudos mais recentes (Cracco et al., 2018). Em um estudo observacional realizado na China (Shi et al., 2015), dados de 69 pacientes diagnosticados com doença priônica humana genética foram analisados e a IFF foi predominante, sendo responsável por 39% dos casos. Ademais, a maioria desses pacientes faziam parte da população chinesa de origem Han, ratificando a presença de influência racial no padrão de distribuição da IFF.

O estudo de Takada et al. (2018), afirma que o início das manifestações clínicas está entre 20 e 70 anos, com média de 55-60 anos. O presente estudo, identificou que as manifestações iniciais da IFF ocorreram em uma idade média de 50,75, estando levemente abaixo dos valores presentes nas informações do estudo citado. Porém, tal resultado, provavelmente, se deve ao fato de que dois dos relatos de casos analisados (Lee et al., 2014; Rupprecht et al., 2013) traziam, apesar de extremamente raro, pacientes muito jovens de 34 e 23 anos respectivamente.

Com relação a distribuição dos pacientes no que tange ao sexo, o estudo em questão apresentou um alto grau de similaridade, visto que nove dos pacientes eram homens e 11 mulheres, o que comprova um equilíbrio da incidência da doença nesse caso, pois em 19 dos 20 relatos de casos analisados não foi relatada dominância de sexo específica. Apenas o trabalho de Lee et al. (2014), demonstrou o caso de uma família sul-coreana na qual a penetrância de IFF tem fortes indícios de ser seletiva em relação ao sexo.

Ademais, quanto ao tempo total de duração da doença, o resultado apresentado nesse estudo (11,12 meses) foi menor do que o encontrado na pesquisa de Cracco et al. (2018), no qual a média de duração da IFF foi de 16 meses. Essa discrepância pode ser explicada pela possível diferença na proporção de pacientes homozigotos (Met-Met) para pacientes heterozigotos (Met-Val) entre os dois estudos, tendo em vista que a IFF tende a ser mais agressiva e a ter um tempo de duração menor entre os indivíduos homozigotos para metionina (Met-Met). Todavia, essa característica do genótipo dos pacientes portadores de IFF não foi objeto de análise tanto nessa revisão quanto no trabalho de Cracco et al. (2018).

O presente estudo se deparou com algumas limitações e, dentre elas, pode-se citar a utilização de apenas um banco de dados para a pesquisa bibliográfica, pois, dessa forma, é possível que outros trabalhos não tenham sido alcançados e incluídos nessa revisão. Outro obstáculo encontrado se refere ao fato de a IFF não ser uma doença de notificação compulsória, levando a uma tendência de subnotificação dessa patologia. Além disso, a grande dificuldade de se estabelecer um diagnóstico precoce também contribui para o déficit na vigilância epidemiológica. Logo, a publicação de relatos de casos de IFF se constitui uma importante fonte de informações sobre a epidemiologia dessa doença. Porém, nem todos os pacientes confirmadamente diagnosticados têm relatos escritos e divulgados sobre o seu caso. Finalmente, cabe ressaltar que uma parcela importante dos indivíduos acometidos falece antes da realização dos testes genéticos para confirmação do diagnóstico e nem todos são submetidos aos exames post mortem, nos quais se realizam o exame neuropatológico para detectar a proteína priônica patogênica e a análise genética para rastrear a presença da mutação que caracteriza a IFF.

5. Conclusão

Sendo assim, em congruência com trabalhos anteriores, pôde-se constatar que a China e os EUA apresentam as maiores frequências absolutas de IFF no mundo, contudo, alguns países europeus, devido as suas menores populações, possuem uma frequência relativa maior. Dentre esses países, na presente revisão, Espanha e França demonstraram as maiores prevalências. Ademais, torna-se evidente a necessidade do correto reconhecimento dos múltiplos quadros iniciais dessa doença, tendo em vista que, apesar da insônia ser o sintoma inicial mais comum, podem ocorrer casos nos quais a IFF pode se manifestar inicialmente

por meio de sintomas que mimetizam outras patologias neurodegenerativas ou doenças de ordem psicológica. Além de possibilitar o conhecimento do panorama atual de distribuição geográfica da IFF, essa revisão permite evidenciar as manifestações iniciais atípicas da IFF, cujo reconhecimento é de suma importância para o manejo precoce da doença, ajudando a reduzir o sofrimento do paciente diagnosticado, haja vista que ainda não há uma cura disponível.

Referências

- Baldelli, L., & Provini, F. (2019). Fatal familial insomnia and Agrypnia Excitata: Autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Auton Neurosci*, 218, 68-86. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.02.007>
- Baldelli, L., & Provini, F. (2020). Differentiating Oneiric Stupor in Agrypnia Excitata From Dreaming Disorders. *Front Neurol*, 11, 565694. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.565694>
- Baldwin, K. J., & Correll, C. M. (2019). Prion Disease. *Semin Neurol*, 39(4), 428-439. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687841>
- Casas-Méndez, L. F., Lujan, M., Vigil, L., & Sansa, G. (2011). Biot's breathing in a woman with fatal familial insomnia: is there a role for noninvasive ventilation? *J Clin Sleep Med*, 7(1), 89-91.
- Chang, F. C., Berman, Y., Buckland, M. E., MacKinlay, N., McGlade, A., Collins, S., & Ng, K. (2011). Genetic prion disease-associated myelodysplasia and SIADH in siblings. *Eur J Neurol*, 18(12), e149-150. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03511.x>
- Chen, C., & Dong, X. P. (2016). Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infect Dis Poverty*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0143-8>
- Cortelli, P., Fabbri, M., Calandra-Buonaura, G., Capellari, S., Tinuper, P., Parchi, P., & Lugaresi, E. (2014). Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord*, 29(3), 420-424. <https://doi.org/10.1002/mds.25786>
- Cracco, L., Appleby, B. S., & Gambetti, P. (2018). Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia. *Handb Clin Neurol*, 153, 271-299. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63945-5.00015-5>
- de Souza, L. C., Teixeira, A. L., Rocha, F. L., Landemberger, M. C., Martins, V. R., & Caramelli, P. (2016). Sexual disinhibition and agrypnia excitata in fatal familial insomnia. *J Neurol Sci*, 367, 140-142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.05.039>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta Med Port*, 32(3), 227-235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923> (Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática.)
- Froböse, T., Förstl, H., & Förstler, A. (2013). Fatal familial insomnia (FFI) complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Clin Neuroradiol*, 24(3), 289-291. <https://doi.org/10.1007/s00062-013-0243-9>
- Fukuoka, T., Nakazato, Y., Yamamoto, M., Miyake, A., Mitsufuji, T., & Yamamoto, T. (2018). Fatal Familial Insomnia Initially Developing Parkinsonism Mimicking Dementia with Lewy Bodies. *Intern Med*, 57(18), 2719-2722. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0573-17>
- Galvão, T. F., Pansani, T. d. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
- Geschwind, M. D. (2015). Prion Diseases. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 21(6 Neuroinfectious Disease), 1612-1638. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000251>
- Jansen, C., Parchi, P., Jelles, B., Gouw, A. A., Beunders, G., van Spaendonk, R. M., & Rozemuller, A. J. (2011). The first case of fatal familial insomnia (FFI) in the Netherlands: a patient from Egyptian descent with concurrent four repeat tau deposits. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 37(5), 549-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01126.x>
- Khan, Z., & Bollu, P. C. (2021). Fatal Familial Insomnia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Kim, M. O., Takada, L. T., Wong, K., Forner, S. A., & Geschwind, M. D. (2018). Genetic PrP Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033134>
- Kovács, G. G., Puopolo, M., Ladogana, A., Pocchiari, M., Budka, H., van Duijn, C., & Mitrova, E. (2005). Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet*, 118(2), 166-174. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-0020-1>
- Krasnianski, A., Sanchez Juan, P., Ponto, C., Bartl, M., Heinemann, U., Varges, D., & Zerr, I. (2014). A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(6), 654-659. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305978>
- Lee, M. J., Shin, J., Chung, E. J., Kim, S. J., Kwon, S., Kim, J. H., & Na, D. L. (2014). Midbrain hypometabolism in fatal familial insomnia: a case report and a statistical parametric mapping analysis of a Korean family. In *Case Rep Neurol* (Vol. 6, pp. 243-250). <https://doi.org/10.1159/000365412>
- Lima, J. E. E., Youn, T. S., Robinson, C., Gilmore, E. J., Schrag, M., Sanamandra, S., & Maciel, C. B. (2020). Clinical Reasoning: A 45-year-old man with progressive insomnia and psychiatric and motor symptoms. *Neurology*, 94(11), e1213-e1218. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009098>
- Lindsley, C. W. (2017). Genetic and Rare Disease of the CNS. Part I: Fatal Familial Insomnia (FFI). *ACS Chem Neurosci*, 8(12), 2570-2572. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00463>

- Liu, L., Li, C., Yang, Q., Zhang, W., Liu, Y., & Zhu, H. (2017). Clinical and neuroimaging features of a Chinese patient with fatal familial insomnia. *Sleep Med*, 32, 280-281. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.001>
- Llorens, F., Zarranz, J. J., Fischer, A., Zerr, I., & Ferrer, I. (2017). Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(4), 30. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0743-0>
- Lu, T., Pan, Y., Peng, L., Qin, F., Sun, X., Lu, Z., & Qiu, W. (2017). Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol*, 17(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0886-2>
- Lugaresi, E., Medori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., Cortelli, P., Lugaresi, A., & Gambetti, P. (1986). Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*, 315(16), 997-1003. <https://doi.org/10.1056/nejm198610163151605>
- Megelin, T., Thomas, B., Ferrer, X., & Ghorayeb, I. (2017). Fatal familial insomnia: a video-polysomnographic case report. *Sleep Med*, 33, 165-166. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.015>
- Pedroso, J. L., Pinto, W. B., Souza, P. V., Ricarte, I. F., Landemberger, M. C., Martins, V. R., & Barsottini, O. G. (2013). Complex movement disorders in fatal familial insomnia: a clinical and genetic discussion. *Neurology*, 81(12), 1098-1099. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a41d>
- Peng, B., Zhang, S., Dong, H., & Lu, Z. (2015). Clinical, histopathological and genetic studies in a case of fatal familial insomnia with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(9), 10171-10177.
- Rupperecht, S., Grimm, A., Schultze, T., Zinke, J., Karvouniari, P., Axer, H., & Schwab, M. (2013). Does the clinical phenotype of fatal familial insomnia depend on PRNP codon 129 methionine-valine polymorphism? *J Clin Sleep Med*, 9(12), 1343-1345. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3286>
- Shi, Q., Zhou, W., Chen, C., Zhang, B. Y., Xiao, K., Zhang, X. C., & Dong, X. P. (2015). The Features of Genetic Prion Diseases Based on Chinese Surveillance Program. *PLoS One*, 10(10), e0139552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139552>
- Stevens, J. M., Levine, M. R., Constantino, A. E., & Motamedi, G. K. (2018). Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep*, 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225155>
- Sun, C., Xia, W., Liu, Y., Jia, G., Wang, C., Yan, C., & Li, Y. (2017). Agrypnia excitata and obstructive apnea in a patient with fatal familial insomnia from China: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 96(49), e8951. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008951>
- Sun, L., Li, X., Lin, X., Yan, F., Chen, K., & Xiao, S. (2015). Familial fatal insomnia with atypical clinical features in a patient with D178N mutation and homozygosity for Met at codon 129 of the prion protein gene. *Prion*, 9(3), 228-235. <https://doi.org/10.1080/19336896.2015.1054601>
- Takada, L. T., Kim, M. O., Metcalf, S., Gala, II, & Geschwind, M. D. (2018). Prion disease. *Handb Clin Neurol*, 148, 441-464. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64076-5.00029-6>
- Tham, W. Y., Thian, Y. L., Ratnagopal, P., & Xie, W. (2018). 18F-FDG PET Brain in a Patient With Fatal Familial Insomnia. *Clin Nucl Med*, 43(8), e274-e275. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000002152>
- Turpen, K., Thornbury, A., Wagner, M., Berry, R. B., Barretto, J., Williams, R., & Ryals, S. (2017). A Patient With Rapidly Progressing Early-Onset Dementia and Insomnia. *J Clin Sleep Med*, 13(11), 1363-1364. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6820>
- Yang, T. W., Park, B., Kim, K. T., Jun, J. S., Kim, Y. S., Lee, S. T., & Jung, K. Y. (2018). Fatal familial insomnia presenting with agrypnia excitata and very low atonia index level: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 97(18), e0646. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010646>