

# Doença de Alzheimer esporádica de início precoce

Sporadic Early Onset Alzheimer's Disease

ANNIBAL TRUZZI<sup>1</sup>  
JERSON LAKS<sup>2</sup>

---

## Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência. Um subgrupo de pacientes apresenta sua forma familiar ou precoce (< 65 anos), caracterizada por uma evolução rápida e geralmente relacionada a um padrão genético dominante transmitido por sucessivas gerações. Relata-se o caso de um paciente sem história familiar de DA, que apresentou precocemente alterações de memória e progressivo declínio funcional e cognitivo (linguagem, praxia, funções executivas e habilidades visuoespaciais). Sintomas psicológicos (depressão) e comportamentais (insônia, agitação psicomotora e hipersexualidade) da DA também foram observados em diferentes estágios da doença. Exames de neuroimagem estrutural e funcional revelaram acometimento das regiões corticais posteriores. A precocidade do início da DA pode ser confundida com quadros psiquiátricos, especialmente quando não há história familiar da doença. O impacto do início pré-senil na vida do paciente e da família é intenso e o tratamento nos estágios iniciais é de suma importância para reduzir a sobrecarga de cuidadores e pacientes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, pré-senil.

---

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the main cause of dementia. A subgroup of patients has the familial or early-onset (<65 years) form of AD, with rapid course and a dominant genetic transmission through many generations. We report a case of a patient without a positive familiar history for AD, who presented early memory problems and progressive functional and cognitive (speech, praxis, executive functions and viso-spatial abilities) decline. Behavioural (insomnia, psychomotor agitation and hypersexuality) and psychological (depression) symptoms of AD were noticed in different stages of the disease. Structural and functional neuroimaging techniques showed impairment of posterior cortical areas. Early onset AD can be confounded with psychiatric disorders especially when there is no familiar history for AD. The presenile impact on both patient and family is intense and treatment in the early stages is very important to reduce patient and caregivers' burden.

Keywords: Alzheimer's disease, presenile.

---

Recebido: 17/11/2004 - Aceito: 07/12/2004

1 Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ).

2 Centro para Pessoas com Doença de Alzheimer e outros Transtornos Mentais da Velhice da UFRJ (CDA/IPUB/UFRJ).

Endereço para correspondência: Annibal Truzzi, Rua Ipanema, 229/2003, Rio de Janeiro – RJ. CEP 22631-390; Tel/Fax: (21) 3325-8314; E-mail: annibaltruzzi@rjnet.com.br

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é clinicamente dividida em dois subgrupos de acordo com seu o tempo de início. Dado antes dos 65 anos (DA de início precoce), se caracteriza por um declínio rápido das funções cognitivas. Esses casos são mais raros, correspondendo a 10% do total, e observa-se um acometimento familiar em sucessivas gerações diretamente relacionado a um padrão de transmissão autossômico dominante ligado aos cromossomos 1, 14 e 21 (Seni, 1996; Engelhardt *et al.*, 1998).

Relatos de caso de DA esporádica de início precoce são escassos na literatura; nos últimos dez anos, apenas um foi encontrado na base de dados Pubmed-Medline envolvendo tais pacientes. O caso relatado por Goldman *et al.* (2004) é o de um paciente com história de declínio cognitivo progressivo iniciado aos 46 anos de idade, sem antecedentes familiares de DA e portador de uma mutação do gene da presenilina 1 (PS1). O gene da PS1, localizado no cromossomo 14, é um dos maiores responsáveis pela transmissão autossômica dominante dos casos de DA familiar de início precoce. Mais raramente, as mutações do gene da PS1 podem ser encontradas em pacientes com DA esporádica de início precoce (Dumanchin *et al.*, 1998).

O diagnóstico de DA baseia-se no quadro clínico e na exclusão de outras causas de demência por meio de exames laboratoriais, incluindo os métodos de neuroimagem estrutural e funcional, e só pode ser confirmado por exames neuropatológicos (Knopman *et al.*, 2001; Caramelli e Barbosa, 2002). No entanto, os critérios estruturados para o diagnóstico oferecem concordância com o diagnóstico neuropatológico de até 90% (McKahn *et al.*, 1984).

Relata-se o caso de um paciente de 46 anos acometido pela doença de Alzheimer, com início da sintomatologia aos 30 anos de idade, sem história familiar de doença neurodegenerativa. Os primeiros sintomas mimetizaram um quadro depressivo primário, que pode ter retardado o diagnóstico correto.

## Relato do caso

### Identificação e queixa principal

Indivíduo de 46 anos, sexo masculino, branco, casado, terceiro grau completo, com queixas iniciais de “falhas de memória”.

### História da doença atual

Aos 30 anos, o paciente começou a apresentar um declínio da memória de curto prazo ou “distrações” frequentes, como referido pelos pais e pela esposa daquela época. Concomitantemente, passava por crises conjugais e insatisfação no trabalho, vindo a se

divorciar seis anos depois. Nesse período, observou-se uma piora do déficit de memória de curto prazo.

Por ocasião do seu segundo matrimônio, obteve uma bolsa de pós-graduação, porém não foi capaz de levá-la adiante em função do déficit de memória. À época, foi acometido por um episódio depressivo leve, com insônia, perda do interesse e prazer especialmente para com seus familiares e sensação de angústia. Fez uso de fluoxetina 20 mg/dia por seis meses, com remissão total do quadro.

Aos 40 anos parou de trabalhar, apesar de ter construído uma carreira brilhante, em função do declínio de memória. Passou a cuidar de sua filha e a realizar pequenos trabalhos domésticos diariamente. Seu discurso era marcado por repetições constantes. Foi submetido a uma avaliação neuropsicológica que revelou uma síndrome dismnésica grave, do tipo anterógrada, sem quadro demencial estabelecido. Fez uso de donepezil 5 mg/dia por um curto período, pois não tolerou os seus efeitos colaterais, e vitamina E 800 mg/dia.

Aos 44 anos, iniciou avaliação diagnóstica e tratamento no Centro para Pessoas com Doença de Alzheimer e outros Transtornos Mentais da Velhice do Instituto de Psiquiatria da UFRJ. O Miniexame do Estado Mental (MEEM) (Folstein *et al.*, 1975) revelou alterações em orientação, memória de evocação, atenção e cálculo, comando e cópia de pentágonos (17/30 pontos). A Avaliação Funcional para Atividades de Vida Diária (AVD) (Lawton e Brody, 1969; Pfeffer *et al.*, 1992) revelou um comprometimento moderado a grave. Apesar de não apresentar dificuldades na realização de AVD básicas (cuidados pessoais), o paciente pouco comparecia a eventos sociais, se perdia frequentemente na rua e não administrava mais suas finanças nem sua medicação. Mostrava-se apático, sua fala era disártrica, embora compreendesse sem dificuldade o que lhe era dito. Não apresentava quaisquer alterações de comportamento.

### História pessoal

Desenvolvimento psicomotor sem alterações. Nega história de doenças crônicas, internações e cirurgias prévias. Nega história de uso de substâncias psicoativas.

### História familiar

Tem um irmão mais novo, desportista, saudável. Seus pais são vivos e saudáveis. Possui duas filhas vivas e saudáveis. Os pais negam antecedentes familiares de doença neurodegenerativa.

### Exame físico

Dentro dos padrões de normalidade.

### Exame neurológico

Alerta, sem déficit motor focal, com reflexos profundos simétricos (3+/4), reflexo glabellar inesgotável e orbicular dos lábios presente. Nervos cranianos

mostram-se sem alterações, tônus muscular normal. Prova índice-nariz lentificada e simétrica. Marcha apráxica. Equilíbrio estático preservado. Sensibilidade superficial e profunda sem alterações.

### Exames complementares

Hemograma completo, bioquímica sanguínea, provas de função tireoidiana, sorologia anti-HIV, sorologia para Lues, exame qualitativo da urina, perfil liquórico e radiografia de tórax dentro dos padrões de normalidade. Eletroencefalograma (EEG) com mapeamento cerebral – atividade lenta (teta) com predomínio frontotemporal à esquerda. Ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo com espectroscopia de prótons e volumetria de hipocampus – áreas hiperintensas na substância branca dos cornos occipitais dos ventrículos laterais, acentuação dos sulcos corticais temporais e, notadamente, occipitoparietais, redução volumétrica dos hipocampus e importante aumento da relação mioinositol/creatina (Mi/Cr) e redução da relação N-acetil-aspartato/creatina (Naa/Cr) (Figura 1A).

Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) – área extensa e bilateral de hipoperfusão em região parietal posterior (Figura 1B).

### Avaliação neuropsicológica

A primeira avaliação realizada aos 40 anos revelou uma síndrome dismnésica grave do tipo anterógrada sem quadro demencial estabelecido. O paciente também apresentou um grave déficit atencivo comprometendo discretamente a memória de trabalho. Desempenho normal em testes de linguagem expressiva e receptiva, capacidade de abstração, cálculos e funções visuoperceptivas e um leve comprometimento da inteligência “fluida” e preservação da inteligência “cristalizada”.

Após quatro anos, a segunda avaliação revelou alterações de memória (estruturação de estratégias, fixação, evocação e seletividade), atenção, processamento executivo e de planejamento e visuoconstrucionais relacionados funcionalmente à região cortical associativa anterior e posterior, bilateral e circuitos subcorticofrontais. Os índices de memória global, verbal, visual e evocação tardia mostraram-se inferiores aos limites dos testes utilizados de acordo com os percentis para a idade.

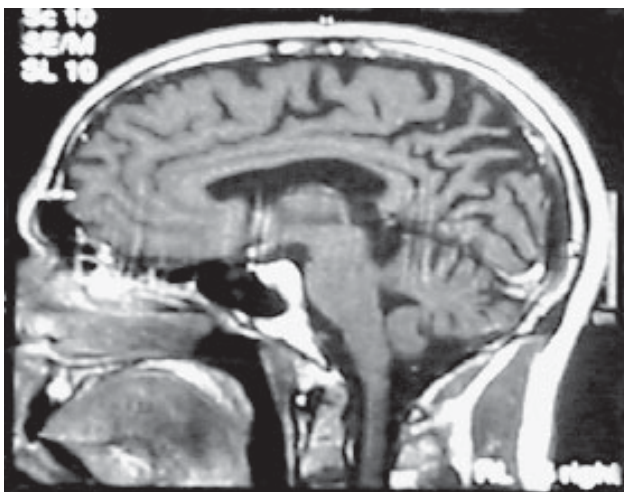
### Evolução

Uma vez realizado o diagnóstico de DA provável (NINCDS-ADRDA) (McKahn *et al.*, 1984), iniciou uso de rivastigmina 3 mg/dia, vitamina C 1 g/dia e vitamina E 800 mg/dia.

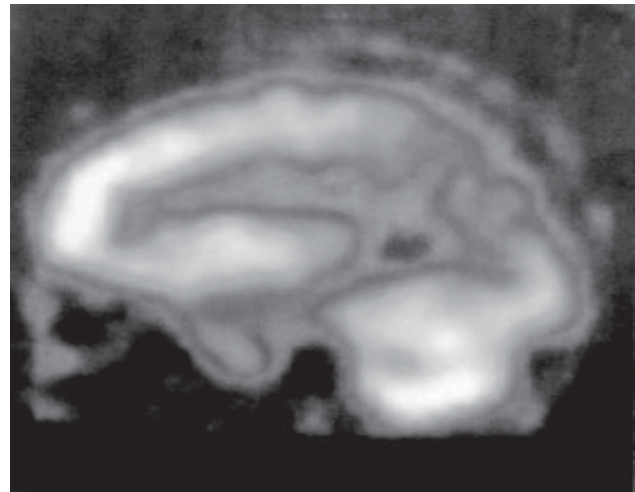
A rivastigmina foi gradualmente aumentada até 10,5 mg/dia, com melhora significativa da apatia, porém notou-se maior prejuízo na praxia e disartria. Apresentou piora da qualidade do sono, com constantes despertares noturnos. A redução da rivastigmina para 7,5 mg/dia melhorou parcialmente este quadro, que remitiu totalmente com a introdução de zolpidem 10 mg/dia.

No ano seguinte, houve sensível piora da apraxia, acarretando maior dependência nas AVDs. Uma acompanhante foi contratada para auxiliá-lo. Seus pais observaram também alguns episódios de agitação psicomotora à noite, com hipersexualidade e coprolalia. Inicialmente, fez uso de lorazepam 2 mg/dia e, posteriormente, mirtazapina 30 mg/dia, sem sucesso. Após extensa avaliação clínica e laboratorial (hemograma, bioquímica sanguínea, EEG e RNM), que não revelou informações adicionais, iniciou-se olanzapina 5 mg/dia, com remissão total dos sintomas noturnos.

O último MEEM (Folstein *et al.*, 1975) mostrou grave comprometimento de orientação, atenção,



A



B

**Figura 1.** Imagem de RNM do encéfalo (T1) (A) e de SPECT (B), cortes sagitais, mostrando acentuada atrofia cortical e hipoperfusão, notadamente em região temporoparietal, respectivamente.

cálculo e memória de evocação. Outros domínios que se encontraram alterados foram memória imediata, linguagem (repetição), comando, escrita e cópia de pentágonos (08/30 pontos).

## Discussão

Este é um relato de caso de DA provável esporádico com início muito precoce. Aqui, o déficit de memória foi o primeiro sintoma percebido em casa e no trabalho, seguido por progressivo declínio funcional com marcado comprometimento das AVDs. As alterações de orientação, atenção e cálculo, habilidades visuoespaciais, praxia e linguagem corroboram o diagnóstico de DA provável, uma vez descartadas outras causas de demência pelos exames realizados. Os achados dos exames de neuroimagem estão diretamente relacionados às alterações neuropsicológicas do paciente. Destacam-se a progressiva atrofia cortical, notadamente em regiões posteriores, a atrofia hipocampal bilateral e a diminuição da relação Naa/Cr e aumento da relação Mi/Cr na análise espectral por RNM. A redução do fluxo sanguíneo em regiões posteriores evidenciados no SPECT está de acordo com as alterações estruturais mencionadas.

A degeneração lobar frontotemporal, que inclui a demência frontotemporal (DFT), é a segunda causa mais freqüente de demência pré-senil e cursa inicialmente com alterações de comportamento, de personalidade ou sintomas depressivos com relativa preservação da cognição. Exames de neuroimagem estrutural e funcional revelam posteriormente mar-

cada alteração em região frontotemporal (The Lund and Manchester Groups, 1994). As alterações precoces de memória seguidas de outros déficits cognitivos relacionados principalmente às regiões corticais posteriores (praxia, linguagem, habilidades visuoespaciais) e as alterações dos exames de neuroimagem estrutural (RNM) e funcional (SPECT) reforçam a hipótese de DA neste caso, tornando o diagnóstico de DFT menos provável.

Ressalta-se a importância da investigação de quadros demenciais reversíveis em indivíduos jovens que apresentem déficit cognitivo, como os secundários a infecções (AIDS, sífilis), doenças metabólicas (hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12), hidrocefalia de pressão normal, hematoma subdural crônico e neoplasias, visto que uma grande parcela desses pacientes apresentam condições potencialmente curáveis (Almeida e Kotynia, 2002).

A presença de sintomatologia psiquiátrica, como sintomas depressivos neste caso, em pacientes com queixas precoces de déficit cognitivo pode confundir a elaboração do diagnóstico correto, tornando a avaliação neuropsicológica indispensável para a realização do diagnóstico diferencial da DA com outros transtornos mentais incapacitantes (por exemplo, transtornos do humor).

Finalmente, levando-se em conta a intensidade do impacto pré-senil da DA, tanto para o paciente quanto à sua família, incluindo as repercussões sociais e ocupacionais, a realização de um projeto terapêutico nos estágios iniciais é de suma importância para reduzir a sobrecarga de cuidados.

## Referências bibliográficas

- ALMEIDA, O.P.; KOTYNIA, R. - Confusão mental e demência. In: Botega, N.J. (org.) *Prática Psiquiátrica no Hospital Geral: Interconsulta e Emergência*. Porto Alegre: Artmed, p.p. 176-91, 2002.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M.T. - Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? *Rev Bras Psiquiatr* 24(1):7-10, 2002.
- DUMANCHIN, C. et al. - Presinilin 1 mutations are rare in clinically sporadic, early onset Alzheimer's disease cases. French Alzheimer's Disease Study Group. *J Med Genet* 35(8): 672-3, 1998.
- ENGELHARDT, E. et al. - Quantas demências degenerativas? Doença de Alzheimer e outras demências: considerações diagnósticas. *Inform Psiq* 17(1):10-20, 1998.
- FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. - Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-98, 1975.
- Goldman, J.S. et al. - When sporadic disease is not sporadic: the potential for genetic etiology. *Arch Neurol* 61(2):213-6, 2004.
- KNOPMAN, D.S.; DEKOSKY, S.T.; CUMMINGS, J.L.; CHANCE, J.M. & FILIS, S. - Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review) *Neurology* 56: 1143-53, 2001.
- LAWTON, M.P.; BRODY, E.M. - Assesment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9(3):179-86, 1969.
- McKHANN, G. et al. - Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-44, 1984.
- PFEFFER, R.I. - Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 37:323-9, 1992.
- SENI, L. - Genética molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Psiqu Biol* 4(1):35-50, 1996.
- The Lund and Manchester Groups - Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neuros Psychiatry* 57:416-8, 1994.
- YASUDA, M. - Case-control study of presilin-1 intronic polymorphism in sporadic early and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neuros Psychiatry* 66(6):722-6, 1999.