

Interface entre Demência Frontotemporal e Perturbação Bipolar: a propósito de um caso clínico

Overlap between Frontotemporal Dementia and Bipolar Disorder: a case report

PEDRO OLIVEIRA⁽¹⁾, CAROLINAROQUE^(1,2), VÍTOR SANTOS⁽³⁾, NUNO MADEIRA^(2,4)

Resumo

A variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc) apresenta-se frequentemente com sintomas psiquiátricos, entre os quais alterações comportamentais e da personalidade. Antes do estabelecimento dos défices cognitivos, a diferenciação entre a DFTvc e outras perturbações psiquiátricas pode ser desafiante.

Este artigo apresenta um caso de um episódio maníaco com sintomas psicóticos num doente de 61 anos cujas alterações da personalidade e as dificuldades na realização das tarefas diárias não só se mantiveram, como se agravaram após o tratamento da sintomatologia maniforme e psicótica. Após estudo posterior com avaliação neuropsicológica formal, tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e SPECT cerebral, estabeleceu-se o diagnóstico provável de DFTvc.

O presente caso atenta para a possível progressão de formas atípicas e tardias de Perturbação Bipolar (PB) para Demências Frontotemporais. Têm sido propostas várias ligações entre DFT e PB, entre as quais se destacam o envolvimento do gene C9ORF72 em alguns doentes com PB que posteriormente evoluem para demência.

Palavras-chave:

Demência frontotemporal, Perturbação bipolar, C9ORF72

Recebido em
28-01-2016
Aprovado em
19-02-2016

⁽¹⁾ Interno de Formação Específica em Psiquiatria – Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁽²⁾ Assistente Convidado – Serviço de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

⁽³⁾ Assistente Hospitalar Graduado de Psiquiatria – Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁽⁴⁾ Assistente Hospitalar de Psiquiatria – Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Autor correspondente:

Pedro Oliveira
Centro de Responsabilidade Integrada de Psiquiatria
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra E.P.E.
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 COIMBRA
Telefone: 965117474
e-mail: pedrosantosoliveira89@gmail.com

Abstract

The behavioral variant of frontotemporal dementia (FTDbv) often presents with psychiatric symptoms such as changes in behavioral conduct and personality. Prior to developing of cognitive impairment differentiating FTDbv from primary psychiatric disorders can be challenging.

This paper presents a case of a manic episode with psychotic symptoms in a 61 years old man whom the changes in personality and difficulties in carrying out everyday tasks not only remained but also worsened after treatment of manic and psychotic symptoms. After further study with formal neuropsychological evaluation, computerized tomography and SPECT the diagnosis of probable FTDbv was settled.

This case attempts to the possible progression of atypical and late forms of Bipolar Disorder (BD) to frontotemporal dementias. There have been proposed various connections between the FTD and BD, among which are highlighted the involvement of C9ORF72 gene in some patients with BD that later progress to dementia.

Key Words:

Frontotemporal dementia, Bipolar disorder, C9ORF72

INTRODUÇÃO

Demência frontotemporal é um termo que abarca várias síndromes clínicas, nos quais se incluem a variante comportamental (DFTvc) caracterizada inicialmente por alterações da personalidade e do comportamento e a variante linguística (DFTvl) que engloba uma variedade de subtipos, todos relacionados pela presença de alterações da linguagem. Estas formas, têm em comum uma evolução progressiva, culminando na sua quase totalidade em formas generalizadas de demência.

A DFT parece ter o seu pico de incidência entre a sexta e sétima décadas de vida, sendo de 2.2, 3.3 e 8.9% por 100 000 casos por ano entre 40-49, 50-59 e 60-69 anos, respetivamente; a idade de início, varia consoante o subtipo, tendo a variante comportamental o início mais precoce⁽¹⁾.

A DFTvc, numa fase inicial poderá apresentar sintomatologia em muito sobreponível a um episódio maníaco ou hipomaníaco característicos da PB, tais como desinibição, pressão de discurso, ideias de grandiosidade e distractibilidade. Nestes doentes, a desinibição é manifestada através de uma multiplicidade de alterações no comportamento social como confrontação, tecimento de observações pejorativas, comportamentos sexuais inapropriados e adoção de comportamentos sociopáticos (ex. furtos, contra-ordenações)⁽³⁾. Alguns doentes desenvolvem grandes alterações nas suas crenças religiosas, convicções políticas, alterações na personalidade e pressão de dis-

curso⁽⁴⁾. Os défices cognitivos mais frequentes são a incapacidade de focar a atenção e distractibilidade, perda da capacidade de decisão e julgamento e desorganização⁽⁵⁾. O insight está muitas vezes diminuído ou ausente, com negação dos défices e comportamentos desajustados⁽⁶⁾.

Apesar da maioria dos casos de DFT serem esporádicos, de acordo com alguns estudos, mais de 40% dos doentes têm história familiar de DFT, sendo 13,4% do total de casos da doença transmitidos de forma autossómica dominante⁽⁷⁾. Atualmente, 3 genes têm vindo a ser fortemente associados ao desenvolvimento de DFT: *microtubule-associated tau protein* (MAPT), *progranulin* (GRN) e C9ORF72⁽⁸⁾. A DFT associada à mutação (expansão repetitiva do hexanucleótido GGGGCC) do gene C9ORF72 está particularmente associada a sintomatologia psiquiátrica, sendo que cerca de 50% destes doentes apresentam delírios e alucinações, sendo também de realçar que alguns destes doentes têm como primeira manifestação da doença uma tentativa de suicídio⁽⁹⁾.

CASO CLÍNICO

Homem de 57 anos, trazido ao SU pela filha por apresentar quadro de agitação, reportando esta familiar alterações progressivas no comportamento do doente com início há cerca de 3 meses. Inicialmente o quadro clínico era pautado por envolvimento em negócios de risco e gastos de quantias avultadas de dinheiro, evoluindo em poucas semanas para irritabi-

lidade, desinibição, verborreia e ideação delirante de conteúdo persecutório e autorreferencial, com diminuição das horas de sono.

Sem história progressiva de patologia médica ou psiquiátrica, medicação ou abuso de substâncias. De realçar a existência de duas irmãs diagnosticadas com demência em idade jovem.

Ao exame mental apresentava um aspeto descuidado e agitado. Desorientado no tempo e no espaço, vígil mas incapaz de manter a atenção, revelava pressão de discurso, fuga de ideias, preservação da associação do pensamento, apresentando ideação delirante paranóide e de grandiosidade pouco sistematizada e sem qualquer crítica para o seu estado.

Recusava medicação oral, pelo que se optou pela contenção física e administração intramuscular de 50 mg de levomepromazina e 10 mg de haloperidol para controlo da agitação.

Procedeu-se a controlo analítico sanguíneo (hemograma, glicémia, ionograma, marcadores de lesão hepática e renal, proteína C reativa e alcoolémia) e urinário (teste sumário de urina e pesquisa de substâncias como cannabinoídes, cocaína, metanfetaminas, opióides e benzodiazepinas), não evidenciando alterações de relevo.

A TC-CE realizada, não apresentava lesões vasculares recentes nem lesões ocupando espaço, mostrando no entanto uma atrofia cortical generalizada com alargamento pronunciado dos ventrículos laterais.

O doente foi transferido para regime de internamento para estabilização clínica e estudo diagnóstico, com o diagnóstico provisório de mania com sintomatologia psicótica.

A abordagem farmacológica inicial foi de 10 mg de olanzapina 2 id, 500 mg de valproato 3 id e 2.5 mg de lorazepam 3 id, tendo sido necessário a administração de 10 mg de haloperidol via intramuscular, nos primeiros 3 dias, para contenção da agressividade. Houve uma melhoria progressiva da sintomatologia e, 3 semanas depois reduziram-se as doses de olanzapina e lorazepam.

Realizou-se novo controlo analítico com doseamento das hormonas tiroideias, vitamina B12, ácido fólico e VDRL que se mostrariam dentro dos valores normais.

Após estabilização clínica, procedeu-se a avaliação neuropsicológica formal que revelou défices severos nos domínios visuo-espacial e função executiva, com relativa preservação da memória (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition [ADAS-Cog]

com pontuação global de 15). Atendendo aos défices apresentados optou-se pela realização de uma HM-PAO-TC 99 SPECT que mostrou uma hipoperfusão grave dos lobos frontal e parietal.

À data de alta, após 6 semanas de internamento, o doente apresentava-se consciente, com normalização do discurso e pensamento, comportamento adequado, apresentando ainda alguma desinibição, bem como algumas memórias delirantes residuais e dificuldades nas atividades de vida diárias, nomeadamente no domínio social, gestão dos seus bens.

Retrospetivamente, atendendo ao quadro clínico, neuropsicológico e imagiológico, estabeleceu-se o diagnóstico provável de demência frontotemporal – variante comportamental.

A evolução do doente caracterizou-se por uma progressiva diminuição das funções cognitivas globais com consequente perda de capacidade de execução das atividades de vida diária.

DISCUSSÃO

Cerca de 90% dos casos de perturbação bipolar têm o seu início antes dos 50 anos; quando um episódio maníaco tem uma idade de aparecimento tardia, o diagnóstico diferencial tem de incluir a possibilidade de estarmos na presença de uma perturbação do humor provocada por uma condição médica, também conhecida como “mania secundária”⁽¹⁰⁾. Além de uma história clínica cuidada, exame físico e mental, estes doentes necessitam também de um exame neurológico, exames de neuro-imagem e avaliação neuropsicológica formal⁽¹¹⁾. Entre as causas neurológicas de mania de início tardio encontram-se o acidente vascular cerebral (AVC), tumores, epilepsia, doença de Huntington, esclerose múltipla, traumatismo cranio-encefálico, infeções como a neurosífilis, a doença de Creutzfeldt-Jakob e a Demência Frontotemporal⁽¹²⁾. Além do início tardio da sintomatologia maníaca, a história familiar de demência, a manutenção dos défices cognitivos após a estabilização da sintomatologia afetiva, a atrofia cortical diferencial na TAC-CE e a resposta incompleta com a otimização da terapêutica psicofarmacológica, levou a ser considerada a possibilidade de estarmos na presença de uma demência frontotemporal variante comportamental.

O diagnóstico de DFTvc é muitas vezes precedido pelo diagnóstico de diversas perturbações psiquiátricas ditas funcionais. Esta confusão diagnóstica é motivada em grande parte pela grande sobreposição sintomática entre estes dois conjuntos de entidades

nosológicas. De entre as perturbações psiquiátricas que mais facilmente são confundidas com a DFTvc destaca-se PB essencialmente a sua fase maníaca, onde sintomas como desinibição, irritabilidade, distractibilidade, comportamentos de risco, alterações da avaliação em situações sociais e envolvimento excessivo em atividades prazerosas com possíveis consequências negativas para o indivíduo são partilhados entre ambas⁽¹³⁾.

Neste caso, apesar da história familiar poder apontar para uma possível transmissão genética do tipo autossómico dominante, estudo genético para as mutações conhecidas não foi efetuado. Contudo a presença de sintomatologia psicótica, a relativa preservação do córtex cerebral na TC-CE e a hipoperfusão cerebral predominantemente nas regiões frontal e parietal estão descritas como possíveis indicadores de uma provável mutação do gene C9ORF72⁽¹⁴⁾.

O gene C9ORF72 encontra-se no locus 9q21-22 e a mutação em questão consiste na expansão da repetição no primeiro intrão do hexanucleótido GGGGCC. Os alelos *wild type* deste gene contêm esta sequência repetida entre 23-30 vezes, enquanto que os alelos mutados associados a DFT apresentam entre 100 e 1000 repetições⁽¹⁵⁾.

Os primeiros achados clínicos associados à mutação do gene C9ORF72 foram feitos em doentes que partilhavam uma sobreposição entre DFT e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Dentro desses, foram descritos vários casos com esta mutação que apresentavam como manifestações iniciais sintomas psicóticos, essencialmente delírios místicos, alucinações visuais e auditivo-verbais. Investigações posteriores, em doentes com DFT demonstraram que os delírios de gran-

deza e místicos em fases iniciais da doença eram mais frequentes nos portadores da mutação mesmo sem apresentarem ELA⁽¹⁶⁾. Apesar de vários estudos demonstrarem uma forte associação entre a mutação e a atrofia cortical preferencial dos lobos frontais e temporais, ainda não há certezas quanto à fisiopatologia desta alteração. Várias propostas foram sendo adiantadas. Uma hipótese seria que o RNA mensageiro codificado pelo gene mutado ganharia uma função tóxica ao agregar-se a proteínas já anteriormente implicadas em diversas doenças neurodegenerativas; assim, o RNA mensageiro alterado formaria estruturas extremamente estáveis e resistentes à ação das proteases, interferindo com a tradução, transcrição e processamento do DNA e RNA e levando à apoptose das células. Outra hipótese consagra a possibilidade de o intrão codificado pela repetição ser traduzido em dipeptídeos que desestabilizariam a arquitetura celular⁽⁸⁾.

Atendendo a esta sobreposição de clínica e de fatores etiológicos, várias questões se levantam. Serão estas duas entidades distintas ou haverá uma entidade charneira? Que implicações terão na abordagem terapêutica ao doente? Vários estudos mostram que DFT que têm como episódio inicial uma mania têm um prognóstico mais desfavorável, sendo que tratamento da sintomatologia psiquiátrica não parece ter qualquer impacto na sobrevida do doente⁽⁸⁾. No entanto, um diagnóstico precoce de DFT, através de um elevado índice de suspeição e consequente investigação quando o quadro inaugural psiquiátrico é atípico, proporciona um tratamento mais direcionado e precoce, retardando a evolução dos défices e adaptando a abordagem não farmacológica no sentido de melhorar a qualidade de vida do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) RABINOVICI GD, MILLER BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010; 24: 375–398.
- (2) JOHNSON JK, DIEHL J, MENDEZ MF, NEUHAUS J, SHAPIRA JS, FORMAN M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of Neurology*. 2005; 62:925–930.
- (3) MILLER BL, DARBY A, BENSON DF, CUMMINGS JL, MILLER MH. Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry*. 1997; 170:150–4.
- (4) MILLER BL, DARBY AL, SWARTZ JR, YENER GG, MENA I. Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia*. 1995; 6:195–9.
- (5) PELICANO PJ, MASSANO J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide. *Acta Med Port*. 2013 Jul-Aug; 26(4):392-401.

- (6) NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L, PASSANT U, STUSS D, BLACK S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6):1546–54.
- (7) GOLDMAN JS, FARMER JS, WOOD EM, JOHNSON JK, BOXER A, NEUHAUS J, et al. Comparison of family histories in FTLT subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005; 65:1817–1819.
- (8) GALIMBERTI D, DELL’OSSO B, ALTAMURA A, SCARPINI E. Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: Epidemiology, Phenotypes, and Differential Diagnosis. *Biological Psychiatry*. 2015;78(10):684-92.
- (9) SNOWDEN JS, ROLLINSON S, THOMPSON JC, HARRIS JM, STOPFORD CL, RICHARDSON AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012; 135(Pt 3): 693–708.
- (10) MADEIRA N, SANTOS T, CEREJEIRA J, FIRMINO H. Late-onset bipolar disorder: case report and literature review. *International Psychogeriatrics*. 2009; 21(Suppl.2):S155.
- (11) ARCINIEGAS DB. New-onset bipolar disorder in late life: a case of mistaken identity. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:198–203.
- (12) BROOKS JO III, HOBYLN JC. Secondary mania in older adults. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:2033–2038
- (13) DUCHARME S, PRICE BH, LARVIE M, DOUGHERTY DD, DICKERSON BC: Clinical approach to the differential diagnosis between behavioral variant frontotemporal dementia and primary psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(9):827-37Hernandez M,
- (14) DEVENNEY E, HORNBERGER M, IRISH M, MIOSHI E, BURREL J, TAN R, KIERNAN MC, HODGES JR: Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. *JAMA Neurol*. 2014; 71:331-339
- (15) MACKENZIE IR, BOEVE BF, BOXER AL, BAKER AL BAKER M, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in uncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56
- (16) GALIAMBERTI D, FENOGLIO C, SERPENTE M, VILLA C, BONSI R, ARIGGI A: Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C7ORF72 hexanucleotide repeat expansion: Late-onset psychotic clinical presentation. *Biol Psychiatry*. 2013 Sep 1;74(5):384-91.