



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde

Demências Potencialmente Reversíveis: A propósito de um estudo de caso

Sara Isabel Silva Carloto

Dissertação para obtenção de Grau Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Luíza Rosado

Covilhã, Maio de 2016

*“The idea that some lives matter less is the
root of all that is wrong with the world.”*

Paul Farmer

Dedicatória

Aos meus pais, Jorge e Isabel, aos meus avós, à Ilda, ao Rafael e aos meus amigos. A todos os que me querem bem.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Luíza Rosado, pela paciência e excelentes conselhos que me providenciou, e pela disponibilidade que sempre mostrou.

À Faculdade de Ciências da Saúde e a todos os docentes e não docentes, que me ajudaram a tornar o sonho possível.

Aos meus amigos, os do norte e os do sul, que cada um à sua maneira me auxiliou a passar pelos melhores e piores momentos e que continuarão a lá estar, sempre.

Aos Valérios, pela amizade e carinho.

À minha família, pelo apoio incondicional ao longo destes anos, de toda a minha vida, pela força e fé que têm em mim.

Ao Rafael, por ser o meu pilar.

Resumo

Demência é o termo que designa a perda gradual e insidiosa de memória e capacidades cognitivas e sociais, afectando de maneira marcante a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Aproximadamente 10 por cento de todas as pessoas com mais de 70 anos sofrem dos sintomas descritos, sendo a Doença de Alzheimer a sua causa mais prevalente, com mais de 60 por cento dos casos de demência associados a esta patologia. Ainda assim, existem outras doenças que também desencadeiam demência, e é de extrema importância diferenciá-las e diagnosticá-las correctamente, pois além de os tratamentos diferirem consideravelmente, algumas destas patologias são potencialmente reversíveis, sendo possível curar ou melhorar consideravelmente o estado mental do doente: as chamadas Demências Potencialmente Reversíveis.

O objectivo desta dissertação é realizar uma revisão bibliográfica sobre as causas de Demências Potencialmente Reversíveis, suas manifestações clínicas e também os meios complementares de diagnóstico mais úteis para as identificar, de maneira a facilitar o correcto diagnóstico e posterior tratamento das mesmas, bem como explicar os diversos conceitos de demência, a sua epidemiologia e quais os procedimentos a realizar face a um doente com uma possível Síndrome Demencial. O estudo de um caso clínico pretende ilustrar o tema abordado.

Palavras-chave

Demência, Síndrome Demencial, Demência Potencialmente Reversível, Diagnóstico de Demência

Abstract

Dementia is the term used to refer the gradual and insidious loss of memory and cognitive and social skills, significantly affecting the patient and their relative's quality of life. Approximately 10 percent of all people over 70 years of age experience these symptoms, Alzheimer's being the most prevalent cause, with over 60 percent of dementia cases being related to this pathology. Still, there are other diseases that also trigger dementia, and it's highly important to differentiate and diagnose them correctly, because besides the fact that treatments differ considerably, some of these pathologies are potentially reversible, being possible to cure or considerably improve the patient's mental state: the so called Potentially Reversible Dementias.

The object of this thesis is to carry out a bibliographic revision about the causes of Potentially Reversible Dementias, its clinical manifestations and also the most useful complementary means of diagnose to identify them, in order to facilitate the correct diagnose and subsequent treatment, as well as clarify the various concepts of dementia, its epidemiology and what procedures to perform in the presence of a patient with a potential Dementia Syndrome. A clinical case study tries to illustrate the aforementioned topic.

Keywords

Dementia, Dementia Syndrome, Potentially Reversible Dementias, Diagnosis of Dementia

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
Introdução	1
Metodologia	3
Capítulo 1 - Demência	4
1.1 Definição	4
1.2 Epidemiologia	6
1.3 Manifestações Clínicas	6
1.4 Diagnóstico	7
História Clínica	7
Avaliação Neurocognitiva e Psiquiátrica	8
Análises Laboratoriais	8
Imagiologia	10
Electroencefalograma (EEG) e Biópsia Cerebral	10
Capítulo 2 - Demências Potencialmente Reversíveis	11
2.1 Infecções	12
2.2 Lesões Cerebrais Estruturais	17
2.3 Distúrbios Nutricionais	19
2.4 Distúrbios Endócrinos e Metabólicos	21
2.5 Distúrbios Tóxicos e Ingestão de Substâncias	25
2.6 Distúrbios Imunologicamente Mediados	28
2.7 Distúrbios Hematológicos	31
2.8 Vasculites	34
Capítulo 3 - Caso Clínico	36
Conclusão e Perspectivas Futuras	41
Bibliografia	42
Anexos	48
Autorização da Comissão de Ética	48

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para DNC Severo [traduzido e adaptado de (1)]	4
Tabela 2- Critérios diagnósticos para DNC ligeiro [traduzido e adaptado de (1)].	5
Tabela 3 - Avaliação hematológica e urinária de paciente com suspeita de SD [traduzido e adaptado de (10,13,19)]	9
Tabela 4 - Parâmetros a avaliar no LCR [traduzido e adaptado de (10, 13,)]	9
Tabela 5 - Causas de DPR.	11
Tabela 6 - Principais fármacos associados a SD [traduzido e adaptado de (74)]	25

Lista de Acrónimos

AVD - Actividades de Vida Diária	MMSE - <i>Mini Mental State Examination</i>
BHE - Barreira Hemato-Encefálica	MoCA - <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
DA - Doença de Alzheimer	RMN - Ressonância Magnética Nuclear
DFT - Demência Frontotemporal	PCR - <i>Polimerase Chain Reaction</i>
DIP - Demência de Início Precoce	PL - Punção Lombar
DNC - Distúrbios Neurocognitivos	PTH - Hormona Paratiróide
DPR - Demência Potencialmente Reversível	SAAF - Síndrome Anticorpo Antifosfolipídico
DRA - Demência Relacionada com Álcool	SC - Síndrome de Cushing
DRP - Demência Rapidamente Progressiva	SD - Síndrome Demencial
DW - Doença de Wilson	SHV - Síndrome de Hiperviscosidade
ECD - Exames Complementares de Diagnóstico	SK - Síndrome de Korsakoff
EL - Encefalite Límbica	SNC - Sistema Nervoso Central
FAD - Fístula Arteriovenosa Dural	SPN - Síndrome Paraneoplásico
HAND - <i>HIV Associated Neurocognitive Disorders</i>	SWK - Síndrome Wernicke-Korsakoff
HPN - Hidrocéfalo de Pressão Normal	TAC - Tomografia Axial Computorizada
IVIG - Imunoglobulina Intravenosa	TAR - Terapia Antiretroviral
LCR - Líquido Cefalorraquidiano	TCE - Traumatismo Crânio-Encefálico
LES - Lupus Eritematoso Sistémico	VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A Demência é uma síndrome caracterizada por um declínio cognitivo relativamente a um nível de desempenho prévio, em um ou mais domínios cognitivos. (1) Actualmente é considerada um problema de saúde pública e crê-se que, no mundo, existam 35,6 milhões de pessoas com Síndrome Demencial (SD), com uma incidência de 13,7/1000 pessoas ano nas mulheres e 10,6/1000 pessoas ano nos homens. O número total de casos novos a cada ano é de 7,7 milhões, e prevê-se que em 2030 atinja os 65,7 milhões e em 2050, 115,4 milhões. Assim, aos 65 anos, 1-2% da população tem demência, chegando aos 30% aos 85 anos. (1,2) Estes números significam um aumento dramático na carga física e psicológica sobre cuidadores e resulta na deterioração da qualidade de vida para muitos dos pacientes afectados, bem como gastos em saúde desmesurados. (3,4) Em Portugal, estima-se que 153 mil pessoas tenham demência. (5)

Esta síndrome pode ter múltiplas etiologias, sendo as mais prevalentes as demências neurodegenerativas ou demências primárias [a doença de Alzheimer (DA) constitui 60% de todas as causas de demência (6)]. Menos comuns são as demências potencialmente reversíveis (DPR), que se desenvolvem secundariamente a outra etiologia e são potencialmente tratáveis (7). Apesar de estas terem prevalências muito inferiores às demências primárias, o seu carácter tratável torna-as prioritárias, sendo então de suma importância saber diagnosticá-las e tratá-las, pois apesar de muitos pacientes não readquirirem o seu nível cognitivo prévio, as melhorias no seu estado cognitivo poderão ser significativas, permitindo readquirir alguma da autonomia e qualidade de vida prévias ao episódio que despoletou o declínio. (8) Outra das características mais exclusivas destas entidades é que muitas destas demências são rapidamente progressivas (DRP), definindo-se por um declínio cognitivo progressivo, subagudo, com duração de semanas ou meses. (9,10)

No que diz respeito às DPR, a sua prevalência é muito variável, encontrando-se entre os 0-37% de todas as demências, consoante os estudos. Na maioria dos estudos, estas prevalências situam-se entre os 4-20%, sendo as etiologias mais comumente encontradas a depressão (pseudodemência), drogas ou álcool, hipotireoidismo, défice de B₁₂, hidrocefalo de pressão normal (HPN) e neuroinfecções. A prevalência de cada entidade também varia de acordo com a região geográfica onde o estudo é realizado e com a população-alvo. (8,10,11,12)

Assim, para facilitar o estudo destas entidades, deverá haver um algoritmo a empregar quando houver suspeitas de declínio cognitivo, englobando história clínica, exame físico geral e neurológico, alterações nas actividades de vida diárias, avaliação cognitiva e psicológica e revisão das medicações prévias e em curso, análises laboratoriais e estudo de imagem estrutural. (8,13) Exames mais específicos deverão ser pedidos se houver suspeita clínica que o justifique. (10)

O objectivo desta dissertação é fazer uma revisão bibliográfica onde são identificadas as principais entidades causadoras de demências potencialmente reversíveis, explanando as suas características clínicas, métodos complementares de diagnóstico mais adequados a utilizar e quais os resultados esperados para cada uma delas, tal como o prognóstico esperado quando devidamente abordadas. Visa também estabelecer orientações para auxílio clínico no diagnóstico destas patologias. Este projecto engloba três partes, sendo a primeira de âmbito mais geral, abordando a Síndrome Demencial de forma global, contemplando definições, epidemiologia, manifestações clínicas gerais e uma proposta de abordagem diagnóstica face a um doente com suspeita de demência. A segunda parte é mais específica, abordando as diversas causas de Demências Potencialmente Reversíveis e a terceira parte foca-se no estudo de um caso clínico.

Metodologia

A revisão bibliográfica realizada foi baseada em publicações actualizadas (livros e artigos científicos), em bases de dados biomédicas reconhecidas, como PubMed, Science Direct, Scielo e B-on.

As principais palavras-chave utilizadas foram: “reversible dementias”, “treatable dementias”, “diagnosis of dementias”, “neurocognitive disorders”, “rapidly progressive dementias”, “reversible dementia and (...)”, “cognitive disorders and (...)” seguido de todas as doenças que poderão cursar com demência reversível.

Esta pesquisa foi realizada em inglês, português e espanhol, mas contendo publicações maioritariamente na língua inglesa. As datas de publicação dos artigos são maioritariamente posteriores a 2000.

Nesta dissertação foram excluídas as patologias associadas a aumento de risco de desenvolvimento de síndrome demencial neurodegenerativo, sendo abordadas aquelas que, através do seu tratamento, revertem total ou parcialmente de um estado demencial prévio.

Para o estudo de caso, consultou-se o processo clínico de um doente seguido no Centro Hospitalar Cova da Beira.

Esta dissertação não está ao abrigo do novo acordo ortográfico.

Capítulo 1 - Demência

1.1 Definição

A demência é uma síndrome (SD) que surge devido a doenças que afectam primária ou secundariamente o sistema nervoso central (SNC), geralmente de natureza crónica ou progressiva, em que existem distúrbios das funções corticais superiores, incluindo memória, pensamento, orientação, funções executivas, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento. A consciência não está afectada (este é um dos factores diferenciadores do *delirium*). A SD acompanha-se, frequentemente, por uma deterioração no controlo emocional, no comportamento social e na motivação. (2)

Actualmente, e com a publicação do DSM V, fala-se noutro termo para designar demência: Distúrbios Neurocognitivos (DNC). Estes termos são intercambiáveis e considera-se que a utilização do termo “DNC” seja mais abrangente que “demência” e mais apropriado para as condições que afectam indivíduos mais jovens, como é o caso de dano cognitivo devido a etiologias secundárias. Consideram-se 2 níveis de DNC: Severo ou Ligeiro. (1)

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para DNC Severo [traduzido e adaptado de (1)]

Critérios Diagnósticos
<p>A - Evidência de declínio cognitivo significativo em relação a um nível prévio de desempenho em um ou mais domínios (atenção complexa, função executiva, memória e aprendizagem, linguagem, motor-perceptual ou cognição social), baseado em:</p> <p>1 - Preocupações do indivíduo, informador ou médico, notando um declínio significativo na função cognitiva; e</p> <p>2 - Um declínio significativo no desempenho cognitivo, documentado por testes neuropsicológicos estandardizados ou, na sua ausência, outro meio quantitativo clínico.</p>
B - Os défices cognitivos interferem com a independência nas actividades de vida diárias (AVD).
C - Os defeitos cognitivos não acontecem exclusivamente devido a <i>delirium</i>.
D - Os défices cognitivos não são melhor explicados por outro distúrbio mental (depressão major, esquizofrenia).

Tabela 2- Critérios diagnósticos para DNC ligeiro [traduzido e adaptado de (1)].

Critérios Diagnósticos
<p>A - Evidência de declínio cognitivo modesto em relação a um nível prévio de desempenho em um ou mais domínios (atenção complexa, função executiva, memória e aprendizagem, linguagem, motor-perceptual ou cognição social), baseado em:</p> <p>1 - Preocupações do indivíduo, informador ou médico, notando um declínio leve na função cognitiva; e</p> <p>2 - Um declínio leve no desempenho cognitivo, documentado por testes neuropsicológicos estandardizados ou, na sua ausência, outro meio quantitativo clínico.</p>
<p>B - Os défices cognitivos não interferem na independência para as AVD (a realização de actividades instrumentais complexas do dia a dia, tal como pagar as contas ou tomar medicação estão preservadas, mas requerem um esforço maior, estratégias compensatórias ou adaptações).</p>
<p>C - Os defeitos cognitivos não acontecem exclusivamente devido a <i>delirium</i>.</p>
<p>D - Os défices cognitivos não são melhor explicados por outro distúrbio mental (depressão major, esquizofrenia).</p>

Nesta dissertação, será utilizado o termo “demência”, para manter a uniformidade com a restante bibliografia utilizada.

É também importante diferenciar demências neurodegenerativas ou primárias, demências secundárias e demências potencialmente reversíveis.

Demências primárias ou neurodegenerativas incluem as etiologias de demência mais prevalentes, como DA, Demência Frontotemporal (DFT), entre outras. Estas resultam, como indicado, numa doença que afecta primariamente o SNC, em que os achados histopatológicos incluem a presença de gliose, microvacuolização, deposição anormal de proteínas, perda sináptica, seguida de perda neuronal e da arquitectura cortical que condiciona a etiologia e apresentação clínica da doença. (14,15) São doenças com progressão geralmente inexorável, irreversíveis, em que os tratamentos são essencialmente paliativos, com objectivo de retardar a progressão do declínio cognitivo. (2,3, 16)

Demências secundárias incluem aquelas que resultam de um processo patológico secundário, tratável ou não, que desencadeia o dano cerebral durante a progressão da doença, com o conseqüente défice cognitivo. (7)

Demências potencialmente reversíveis são as que, por existência de um processo patológico secundário, são passíveis de serem tratadas e poderão até resultar numa melhoria parcial ou total do quadro demencial. Para reverter o declínio cognitivo é necessário um diagnóstico acertado, de maneira a identificar a causa subjacente potencialmente tratável. É de notar que muitas destas são apenas parcialmente reversíveis, pois é raro que o paciente recupere o estado cognitivo prévio ao episódio. Ainda assim, a procura da etiologia é de todo o interesse, pois um tratamento adequado pode resultar numa melhoria significativa do

doente, com o readquirir da autonomia e qualidade de vida tanto do paciente como do seu cuidador. (3,7,8) Estas demências estão associadas a grupos mais jovens, com idades inferiores a 65 anos, designando-se, nestes casos, demências de início precoce (DIP) (3, 17) Com frequência são também rapidamente progressivas (DRP), com a instalação dos sintomas a dar-se em menos de 1-2 anos desde o início da doença. (9,10)

1.2 Epidemiologia

As causas mais comuns de DPR são, segundo a meta-análise de Clarfield, as causas infecciosas, metabólicas, lesões ocupantes de espaço (tumores, HPN, hematoma subdural crónico), depressão (pseudodemência), trauma e alcoolismo. Apesar de as prevalências reais das DPR não serem conhecidas, variando entre 0-37%, os resultados desta meta-análise extensa sugerem que 9% das causas de SD são potencialmente reversíveis. (8,12)

Os factores de risco para o desenvolvimento de DPR não são claros. Associa-se a idade a um maior risco de desenvolvimento de demência, quer neurodegenerativas quer DPR, possivelmente por um aumento das co-morbilidades. Nas DPR, existe um melhor prognóstico se o défice cognitivo apresentado pelo doente for leve e a sua duração curta, significando que o dano neurológico terá sido menor. Realça-se, assim, a importância de um diagnóstico e intervenção precoces. Contrariamente, o prognóstico e a possibilidade de reversibilidade pioram conforme aumenta a duração do problema e agrava a SD, sendo imprevisível o grau de reversibilidade nestes casos, apenas podendo ser verificado após o tratamento. (7,18)

1.3 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da SD podem ser divididas em 3 estádios: estágio inicial, intermédio e tardio. A duração de cada um destes é variável, dependendo da etiologia, sendo definidos pelas manifestações clínicas e não pela duração da doença. De acordo com a etiologia da demência, poderá haver prevalência de uns sintomas em detrimento de outros. (2)

O estágio inicial passa despercebido, especialmente em pessoas idosas, pois é frequentemente associado ao processo de envelhecimento natural. Inclui como sintomas mais comuns um aumento do esquecimento (memória recente), dificuldades na comunicação, desorientação no espaço e tempo, dificuldade em tomar decisões e lidar com tarefas complexas. O humor e comportamento também estão afectados, com maior inactividade, perda de motivação e interesse, alterações súbitas de humor e reacções pouco apropriadas. (2)

No estágio intermédio, os défices acentuam-se. Os esquecimentos tornam-se muito frequentes, existem dificuldades na comunicação e em compreender tempo, datas, lugares e acontecimentos e torna-se necessária ajuda para os cuidados pessoais. No que concerne ao comportamento e humor, é comum vaguear, repetir questões, chamar a atenção sobre si. Estão presentes distúrbios do sono, alucinações e comportamentos inapropriados (desinibição, agressividade). Poderão existir disfunções motoras. (2)

O estágio tardio caracteriza-se por uma dependência total e inactividade. Os distúrbios cognitivos e alterações físicas tornam-se muito marcados. Neste estágio, não existe consciência do espaço e do tempo, não há compreensão do meio envolvente, nem reconhecimento de conhecidos. Existem alterações marcadas na mobilidade, com incapacidade para a marcha e confinamento ao leito, dificuldades acentuadas na alimentação e deglutição. Poderá existir incontinência de esfíncteres. As alterações comportamentais são agora muito acentuadas, com agressão e agitação não-verbal. As disfunções motoras (com lentidão dos movimentos, descoordenação) e do tronco cerebral são graves. (2)

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico destas entidades é, frequentemente, difícil. Muitas das patologias englobadas pelas DPR são raras, e é necessário um alto índice de suspeição para diagnosticá-las. Torna-se, então, necessária uma abordagem sistemática, detalhada e abrangente do problema, sem esquecer a morbilidade e o custo-benefício associados a tais procedimentos. Nesta secção, pretende-se introduzir a proposta de abordagem diagnóstica, de acordo com os objectivos desta dissertação.

História Clínica

A história clínica é, como sempre, fundamental. É importante a colaboração de um familiar próximo, amigo ou cuidador, dado que os relatos fornecidos por um paciente com SD poderão não ser fidedignos.

O padrão de início dos sintomas, progressão e circunstâncias em que o declínio se deu são de particular importância, e frequentemente apenas a pessoa próxima consegue relatá-los. A história clínica deve incluir relatos sobre o estado basal e educacional do doente, qual a área cognitiva afectada, a rapidez de instalação e duração dos sintomas, a progressão do défice cognitivo desde o início da doença, incluindo os sinais e sintomas verificados. As alterações nas AVD também são de suma importância, pois indiciam sobre a gravidade do estado cognitivo actual e seu impacto funcional no doente. Factores de risco significativos devem ser analisados, como exposição a toxinas, contacto com pessoas doentes, alterações recentes na medicação e história de traumatismo crânio-encefálico (TCE). Para excluir uma

demência iatrogénica (uma das causas mais comuns), todos os medicamentos do doente necessitam ser revistos. (7,10,19)

Os antecedentes patológicos e familiares do doente devem ser explorados, mesmo os de um passado remoto, bem como a história social, com especificação de consumo de substâncias lícitas e ilícitas, tipo de dieta e viagens feitas. (7,10,19)

O exame objectivo deve identificar estigmas de doença sistémica com manifestação cerebral e incluir o exame neurológico completo para localizar os défices, que poderão afectar qualquer área cognitiva. Um achado característico da demência é um nível de consciência habitualmente mantido, logo se isso não se verificar, deve suspeitar-se de outro distúrbio de carácter mais agudo, como *delirium*. (7,10,19)

Avaliação Neurocognitiva e Psiquiátrica

Em todos os doentes com suspeita de demência, deverão ser feitas avaliações cognitivas e neuropsicológicas, que auxiliam na caracterização do défice. As ferramentas utilizadas devem estar traduzidas e adaptadas ao nosso país. O *Mini Mental State Examination* (MMSE) é um dos testes mais úteis a aplicar, tendo boa sensibilidade e especificidade para a identificação de demência, mas poderá não identificar défices cognitivos leves. Outro teste já validado para o nosso país é o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), com sensibilidade de 81% e especificidade de 77% para o declínio cognitivo leve, o que o torna um instrumento valioso, tendo em consideração que estas fases são as mais importantes nas DRP, devido à maior probabilidade de reversão dos sintomas quando o diagnóstico é feito nesta etapa. (10,13, 19)

Uma avaliação cognitiva formal e extensa deverá ser obtida, pois fornece uma melhor caracterização dos domínios cognitivos, facilitando o diagnóstico diferencial entre as diversas formas de demência. É útil nos défices cognitivos leves, devendo ser realizada nesta fase. (13,19) O mesmo se aplica para o Inventário Neuropsiquiátrico (PSI), que é um dos instrumentos mais utilizados para avaliar as alterações comportamentais e de humor associadas à demência, e encontra-se validado para o nosso país. (13)

Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais são um meio diagnóstico inicial muito útil para detectar DPR, dado que muitas das etiologias desta entidade manifestam-se através de alterações analíticas no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e na urina. Propõe-se um conjunto de procedimentos considerados fundamentais para uma avaliação inicial, com sugestão de testes adicionais a realizar quando a suspeita clínica o justifica (sinais clínicos sugestivos de etiologia potencialmente tratável, em DRP e em doentes com menos de 65 anos).

Tabela 3 - Avaliação hematológica e urinária de paciente com suspeita de SD [traduzido e adaptado de (10,13,19)]

Avaliação Inicial	Avaliação Adicional (idade <65, DRP, apresentação atípica)
Sangue	
Hemograma	Anticorpos Anti-TG e Anti-TP
Glicémia	Avaliação reumatológica (ANA, ANCA, SSA...)
Ionograma	Anticorpos paraneoplásicos/autoimunes
Função Hepática	Esfregaço sanguíneo
Função Renal	Hemoculturas
Função Tiróideia	Testes de Coagulação
Vit. B12/ácido metilmalónico/homocisteína	Cobre e Ceruloplasmina
Ácido Fólico	Pesquisa D. Lyme (áreas endémicas)
Serologia Sífilis	
Serologia VIH	
Urina	
Análise Sumária da Urina	Pesquisa de Metais Pesados (Urina de 24h)
Urocultura	Cobre (Urina de 24h)
	Porfobilinogénio/Ácido Aminolevulinico

A punção lombar (PL), apesar de útil para afunilar o diagnóstico de uma SD, não é um exame de rotina, devido ao seu carácter invasivo. Deverá ser realizado sempre que houver suspeita de um cancro que afecte o SNC, síndrome paraneoplásico, doença auto-imune, infecção do SNC, vasculites, numa DRP ou em pacientes com menos de 55 anos (10,13,17,19)

Tabela 4 - Parâmetros a avaliar no LCR [traduzido e adaptado de (10, 13,,)]

Avaliação Inicial	Avaliação Adicional (de acordo com suspeita clínica)
Líquido Cefalorraquidiano	
Contagem de células	Cultura e detecção bactérias, fungos e bacilos álcool-resistentes
Proteínas	Citologia
Glicose	Citometria de fluxo
Detecção de IgG	<i>Polimerase chain reaction</i> D. Whipple
Bandas Oligoclonais	Antigénio Criptocócico
VDRL	<i>Polimerase chain reaction</i> e cultura de vírus
14-3-3/Enolase neuronal específica (NSE)/tau	

Imagiologia

Na abordagem inicial do paciente com suspeita de SD deve ser sempre realizado um exame de imagem do SNC, pois o estudo estrutural poderá fornecer informações sobre a etiologia e descartar causas potencialmente tratáveis. Em Portugal, devido à disponibilidade e custos associados, é recomendada a tomografia axial computadorizada (TAC) crânio-cefálica. Ainda assim, a ressonância magnética nuclear (RMN) demonstra superioridade no diagnóstico de muitas etiologias potencialmente tratáveis em relação à TAC. (13,20) Assim, sugere-se que doentes jovens (<65 anos), com DRP e com apresentação atípica, se realize também a RMN, pois muitas DPR apresentam achados característicos neste exame.

Electroencefalograma (EEG) e Biópsia Cerebral

O EEG é recomendado em situações específicas, pois determina se lesões são focais ou difusas e verifica a existência de irritabilidade cortical (19).

A biópsia cerebral deve ser feita apenas quando não é possível confirmar o diagnóstico através dos métodos anteriores, e quando os benefícios superam os riscos. Deverá ser pensada em pacientes jovens e com suspeita de demência tratável de etiologia inflamatória ou infecciosa. (10,17,19) Biópsia cerebral em demências tem capacidade diagnóstica situada entre os 20-70% e encontra uma etiologia potencialmente reversível em 10% dos casos. (10,21)

Capítulo 2 - Demências Potencialmente Reversíveis

Existem muitas doenças que desencadeiam DPR. As etiologias são muito variadas, desde infecções a doenças sistêmicas como vasculites, ou TCE. Na tabela seguinte constam as principais causas de DPR.

Nas secções seguintes serão abordadas algumas das principais e mais comuns etiologias de DPR dentro de cada grupo.

Tabela 5 - Causas de DPR.

Infecções	Bacterianas, Fúngicas, Protozoárias, Helmínticas, Virais.
Lesões Cerebrais Estruturais	Tumores, HPN, Hematoma Subdural Crónico, Fístula Arteriovenosa Dural
Dist. Nutricionais	Deficiências Vitamínicas (tiamina, niacina cobalamina, ácido fólico)
Dist. Endócrinos e Metabólicos	Hipertiroidismo e Hipotiroidismo, Hiperparatiroidismo e Hipoparatiroidismo, D. Cushing, Doença Hepática Crónica, Doença de Wilson
Dist. Tóxicos e Ingestão de Substâncias	Medicamentos, Alcoolismo Crónico, Metais Pesados
Dist. Imunologicamente Mediados	Encefalite Límbica, Síndromes Paraneoplásicas e Não Paraneoplásicas, Doenças Sistêmicas
Dist. Hematológicos	Distúrbios de Hiperviscosidade, Distúrbios Trombóticos
Vasculites	Vasculites Sistêmicas, Angiite Primária do SNC

2.1 Infecções

Muitas infecções estão associadas a doença no SNC, com manifestações neurocognitivas e psiquiátricas importantes. Nesta dissertação serão abordados as patologias que mais comumente apresentam SD, mas mantendo presente que qualquer microorganismo capaz de provocar meningites ou encefalites crónicas poderá ser capaz de originar uma SD potencialmente reversível.

Doença de Lyme

Esta patologia resulta da infecção pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, através da picada de carraças. É uma doença endémica na América do Norte e Europa, com algumas diferenças nas manifestações clínicas, pois há mais espécies do género *Borrelia* na Europa. Afecta mais homens que mulheres, e as manifestações surgem geralmente no Verão ou Outono. (22,23)

O eritema migratório é o achado mais característico desta doença e o primeiro a surgir, consistindo numa pápula eritematosa, circular, com mais de 5 cm e que inicialmente surge na área da picada, progredindo depois (ao longo de semanas ou meses) para várias zonas corporais, mais pequenas que a primeira lesão mas com a mesma morfologia. A acompanhar o eritema surgem sintomas constitucionais. As restantes manifestações são inespecíficas, surgindo ao longo de semanas, meses ou anos, e incluem neuroborreliose (com radiculite, meningite, paralisia facial periférica, encefalite e mielite), defeitos na condução cardíaca, pericardite e miocardite, artrite e manifestações oftálmicas (raras). Uma manifestação tardia é a acrodermatite crónica atrófica. A SD da neuroborreliose inclui dificuldades de concentração e memória, diminuição da agilidade mental e da função verbal. Esta encefalite é acompanhada frequentemente de fadiga e artralguas, e ocorre em pacientes com doença arrastada durante meses ou anos, sem tratamento. O diagnóstico faz-se pela presença de *eritema migrans* e contexto epidemiológico compatível, e os ECD mais úteis são a cultura (sangue, LCR, liquido sinovial), análise do LCR e detecção de anticorpos intratecais e serologias (ELISA e Western Blot). (22,23,24)

O tratamento é a antibioterapia, havendo boa resposta com cefalosporinas e tetraciclina, durante 2-4 semanas. As manifestações clínicas da doença geralmente revertem, bem como o SD, dependendo da duração da doença. (22,23)

Sífilis

A Sífilis, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, é transmitida pelo contacto sexual com as lesões sífilíticas e por transmissão vertical durante a gravidez. A sua incidência

tem vindo a aumentar, e os factores de risco para contrair a doença incluem homens que têm sexo com homens, infecção por VIH, sífilis prévia, comportamento sexual de risco e prevalência alta de sífilis numa população. (25)

As manifestações clínicas desta doença estão categorizadas por estádios. A sífilis primária caracteriza-se pela presença do cancro duro na zona da infecção, que pode durar semanas. Na sífilis secundária pode surgir *rash* cutâneo, lesões mucocutâneas, condiloma lata e adenopatias, e estas manifestações aparecem várias semanas depois da infecção primária. Sintomas constitucionais poderão acompanhar estas manifestações. Nestes dois estádios, as lesões são altamente contagiosas, e desaparecem espontaneamente ao fim de algumas semanas, sem tratamento. Se não tratada, a sífilis secundária progredirá para sífilis latente e, possivelmente, sífilis terciária. A sífilis latente consiste na ausência de manifestações clínicas mas resultados serológicos positivos, e pode durar anos ou até décadas. Este estágio não é transmissível. A sífilis terciária inclui neurosífilis terciária, sífilis cardíaca e goma sífilítica. A neurosífilis pode no entanto surgir em qualquer fase da doença, podendo considerar-se neurosífilis inicial (afecção das meninges, LCR e vasos cerebrais) e tardia (com envolvimento do parênquima e medula espinhal). O SD é de predomínio frontal e temporal, com alterações do comportamento e personalidade, défices de memória e discurso incoerente. Na neurosífilis tardia, a SD poderá não ser totalmente reversível, podendo haver melhoria ou apenas estagnação na progressão da doença. (25,26)

O diagnóstico é feito através de serologia, com os testes não treponémicos (VDRL e RPR) e treponémicos (FTA-ABS, TP-PA, entre outros), bem como PL, com análise e VDRL do LCR. O tratamento da neurosífilis consiste na penicilina cristalina aquosa ou penicilina procaína. O seguimento dos doentes deverá ser realizado com análise do LCR a cada 6 meses, até não existirem alterações no mesmo. Se ao fim de 2 anos o LCR não normalizar, o doente deverá receber antibioterapia novamente. (25)

Brucelose

Brucelose é uma infecção causada por um cocobacilo gram-negativo da espécie *Brucella*. É a zoonose mais comum no mundo e as áreas endémicas são a costa mediterrânica (incluindo Portugal), América Central e do Sul, Europa de leste, Ásia, África e Médio Oriente. Por ser uma doença com manifestações clínicas inespecíficas, é de particular importância o contexto epidemiológico do doente: contacto com animais domésticos de pecuária (ovinos, suínos, bovinos), consumo de laticínios não pasteurizados e inalação de aerossóis contaminados (possíveis riscos profissionais para veterinários, técnicos de laboratório, entre outros). Pela sua resistência inata ao sistema imunitário, a brucelose tem tendência para a cronicidade, tornando-se mais difícil de diagnosticar. Muitos doentes com manifestações

neuropsiquiátricas de neurobrucelose são diagnosticados primariamente por doença psiquiátrica, tal como o caso apresentado nesta dissertação. (27,28,29)

As manifestações clínicas mais comuns são febre, cefaleias, hipersudorese, artralguas ou artrite, sintomas constitucionais, mialgias, mal-estar geral e linfadenopatias mas pode originar sintomas genitourinários, mucocutâneos, pulmonares, cardíacos (endocardite), gastrointestinais e neuropsiquiátricos, resultando em neurobrucelose. Esta entidade inclui alterações da personalidade, depressão, euforia, psicose, alucinações, distúrbios da marcha, mieloradiculopatia, e os défices cognitivos relacionam-se com o controlo mental, memória lógica e visual, distúrbios na orientação, atenção e função executiva. Nas análises de rotina poderá existir anemia, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia, aumento da PCR e da VS. (27,28,29)

Os ECD úteis são a hemocultura, a PL com cultura do LCR e testes serológicos, como o Rosa-Bengala, seroaglutinação e *Coombs* indirecto. Os testes de ELISA e *polimerase chain reaction* (PCR) também poderão ser empregues, se disponíveis. Em termos imagiológicos, a RMN poderá ser útil. (28) O tratamento inclui antibioterapia e ainda não existe consenso sobre o melhor esquema, se duplo ou triplo, com rinfampicina, doxiciclina e ceftriaxone ou cotrimoxazol. Deverá ter duração mínima de três meses. (30)

Doença de Whipple

Doença de Whipple é uma doença rara causada pela *Tropheryma whipplei*, que apenas recentemente foi identificada. Esta bactéria pode originar doença aguda, com febre, artrite ou artralguas e segue-se de uma fase tardia, com diarreia e perda de peso, em que pode afectar praticamente qualquer órgão, com predomínio pelo trato gastrointestinal (com destruição da mucosa do intestino delgado). As manifestações neurológicas incluem demência com perda de memória e alterações da personalidade. Oftalmoplegia, ataxia, convulsões, hemiparesia, entre outros também podem existir, consoante a localização do SNC ou SNP afectada. O diagnóstico faz-se por biópsia intestinal (se existirem manifestações), PCR da saliva, fezes e LCR e serologias por *western blot*. Devido aos poucos casos registados na literatura existe ainda dúvidas sobre qual o tratamento ideal. Hidroxicloroquina e doxiciclina são terapêuticas sugeridas, e reavaliações poderão ser necessárias, dado o carácter recorrente desta patologia. (31,32)

Vírus da Imunodeficiência Humana

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) está associado a DNC (*HIV associated neurocognitive disorders* ou HAND), devido ao dano neurológico directo causado pela

replicação do vírus e activação imune, mas com diferenças significativas entre a era pré terapia antiretroviral (TAR) e pós TAR. Antes da existência desta terapêutica, até 20% dos doentes com VIH eram afectados por demência, com altas taxas de mortalidade associadas. Sem TAR, a demência era marcada, com diminuição da concentração e atenção, diminuição global da memória e da velocidade de processamento de novas informações, bem como défices na função executiva, com prejuízo na execução das AVD e necessidade de suporte, alterações na personalidade e apatia. Défices motores também existiam. A reversibilidade da SD ocorre depois da introdução dos antiretrovirais. (33,34,35)

Actualmente, apesar da TAR, ainda existem DNC, mas ligeiros e frequentemente não notados pelo paciente, mas detectados em testes neuropsicológicos. Estima-se que 20-50% dos doentes com VIH têm DNC ligeiros ou moderados, mas a prevalência de SD diminuiu para 2%. Existem diversas hipóteses sugeridas para explicar estes achados, como baixa penetração dos antiretrovirais no SNC (apesar da carga viral muito baixa e contagens de linfócitos T CD4+ altas no soro) condicionando doença activa no SNC, ou um processo neurodegenerativo adicional não relacionado com estas condicionantes. (35) Ainda assim, diversos factores de risco para o aparecimento de DNC foram identificados, como contagens baixas de linfócitos T CD4+, carga viral alta no soro e LCR, idade mais velha, duração da infecção pelo VIH, abuso de substâncias, nível educacional baixo, co-infecção com hepatite C, sífilis e citomegalovírus, polimorfismos genéticos específicos e factores sistémicos como anemia, baixo peso e sexo feminino. (33,34)

Os objectivos terapêuticos num doente VIH passam por actuar nos factores de risco modificáveis. Doenças concomitantes deverão ser tratadas e sintomas depressivos adequadamente controlados. O tratamento deverá estar optimizado de maneira a garantir boas contagens de T CD4+, baixa carga viral, boa perfusão cerebral e inflamação crónica mínima. (34)

É importante realçar que doenças oportunistas poderão desencadear demência, como é o caso da toxoplasmose, neurocisticercose, entre outras, e que deverão ser apropriadamente tratadas, com possibilidade de reversão da SD. (8)

Encefalites Virais

Vários vírus cursam com encefalites agudas ou subagudas graves, que se não diagnosticadas poderão deixar lesões neurológicas irreversíveis, como SD, ou até causar a morte. Entre estes vírus encontram-se os herpes vírus (nomeadamente o Herpes simplex 1 e 2, Epstein-Barr, Herpesvírus 6 e 7) arbovírus, paramixovírus, enterovírus e o vírus da raiva, entre outros mais raros. Geralmente são de carácter agudo ou subagudo, caracterizando-se por cefaleias, febre, estado mental alterado, sinais focais, ataxia, incontinência, convulsões,

alterações do comportamento, personalidade e cognição, entre outros sinais de afecção do SNC, que progridem em dias ou semanas. A exceção a este quadro é o vírus da raiva, cuja progressão é mais lenta (geralmente meses) e as alterações da personalidade (com hiperexcitação e comportamentos violentos) são as mais comuns. (36,37)

Os ECD são semelhantes aos de outras infecções. Hemograma, ionograma, cultura do sangue e LCR, análise e pesquisa de vírus, bactérias, fungos e parasitas no LCR, pesquisa de anticorpos, entre outros considerados necessários consoante as manifestações clínicas. (37)

O tratamento faz-se com antiretrovirais, mais comumente o aciclovir. Poderá não haver reversão total dos sintomas, sendo o prognóstico melhor quanto mais cedo for instituída a terapêutica. Esta reversão poderá demorar meses. (36,37)

Meningites e Encefalites Crónicas

Meningites e encefalites estão habitualmente associadas a processos agudos e a estado mental alterado, como *delirium*. Apesar disto, certas infecções do SNC, associadas a processos de carácter crónico, poderão desencadear SD. Justifica-se, assim, a importância das serologias no estudo inicial de qualquer demência. Incluem-se nestas infecções quaisquer microorganismos que possam causar meningite ou encefalite crónica, e devem ser suspeitadas em doentes que se apresentem com demência ou alterações do comportamento, com cefaleias, febre, meningismo, afecção de pares cranianos e radiculopatia como sintomas acompanhantes. O contexto epidemiológico é muito importante, sendo necessário pensar em microorganismos adicionais (pouco comuns no nosso país) caso o doente tenha feito viagens. Os ECD úteis incluem hemograma, RMN ou TAC e PL com análise, serologias e culturas do LCR, biópsia cerebral, hemocultura, análise urinária, urocultura, e outros considerados necessários de acordo com o estudo da doença. O tratamento baseia-se na antibioterapia ou antiretrovirais, apropriados à causa encontrada. Os agentes etiológicos mais comuns nas meningites crónicas são *Mycobacterium tuberculosis*, doença de Lyme, sífilis, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, cisticercose, VIH, vírus herpes simplex, entre outros. (8,38)

2.2 Lesões Cerebrais Estruturais

Tumores Primários e Metásticos do SNC

Os tumores cerebrais, quando se situam em áreas propícias, poderão desencadear alterações neuropsicológicas e comportamentais com SD pelo efeito de massa e edema circundante que geram, com posterior aumento da pressão intracraniana (PIC) ou obstrução directa à circulação do LCR. Os sintomas vão existir em concordância com a área afectada, geralmente no lobo temporal ou frontal, com perda de memória e alterações do comportamento. Os tumores que surgem no hemisfério dominante têm maior tendência a provocar défices cognitivos que as lesões no hemisfério não dominante. (38,39)

Os meios diagnósticos a utilizar são a neuroimagem, com TAC ou RMN, sendo este último o exame mais preciso. Poderá ser útil na avaliação pré-operatória a RMN funcional. Restantes testes são pouco úteis, com excepção dos marcadores tumorais, que poderão indicar metástases. (38) Se o tumor for tratável, existe possibilidade de reversão total ou parcial da demência. A utilização de glicocorticóides é importante, pois reduz significativamente o edema provocado pela lesão, contribuindo para a melhoria dos sintomas cognitivos. Assim, os tumores cuja disfunção cognitiva terá mais probabilidade de ser revertida são os de crescimento lento, localizados e ressecáveis. Os meningiomas são os tumores cujas melhorias são mais evidentes. (8,38,39)

Hidrocéfalo de Pressão Normal

HPN é uma entidade caracterizada pela presença de uma tríade sintomática: deterioração progressiva da marcha, surgimento de incontinência urinária e deterioração cognitiva, com défices frontais e subcorticais (lentificação psicomotora, atenção prejudicada e disfunção executiva e visuoespacial). (8,40,41) É mais frequente em pessoas com mais de 60 anos, e resulta de uma alteração multifactorial dos mecanismos de absorção do LCR, com um aumento compensatório do tamanho dos ventrículos cerebrais, que podem ser idiopáticos ou secundários (devido a trauma, infecção cerebral, hemorragias, lesões de massa). (8)

Os critérios diagnósticos para HPN ainda são bastante variáveis, mas a presença de pelo menos dois dos sintomas cardinais com uma progressão insidiosa de pelo menos 3 meses, ventriculomegalia confirmada por TAC ou RMN, ondas A ou B presentes na monitorização contínua de pressão do LCR, pressões de abertura na PL entre 70 e 245 mmH₂O e melhoria clínica dos sintomas na drenagem de LCR controlada durante três dias são factores sugestivos desta patologia. Existe uma melhoria significativa ou reversão dos sintomas através de cirurgia de *shunting*. Como as complicações possíveis associadas a esta cirurgia são graves, devem ser averiguados os preditores de resposta à derivação. (8,40,42)

Hematoma Subdural Crônico

Hematoma subdural crônico (HSC) pode ser definido como um hematoma liquefeito persistente no espaço subdural, com mais de três semanas, geralmente recoberto por uma cápsula membranosa. Esta coleção de líquido poderá resultar em compressão cerebral, desencadeando sequelas neurológicas, que surgem de forma insidiosa. Afecta as pessoas mais idosas, surgindo geralmente por pequenos TCE, frequentemente desvalorizados pelo paciente. Está a tornar-se mais comum, com o aumento da esperança de vida, alcoolismo, doenças neurodegenerativas e utilização de terapêutica anticoagulante. (43,44)

HSC poderá desenvolver-se a partir de hematomas subdurais agudos ou higromas subdurais e requer espaço subdural para crescer, justificando a sua maior prevalência nos idosos (atrofia cerebral associada à idade). Os sintomas mais relatados são cefaleias, lentidão cognitiva, ligeiras alterações na personalidade, convulsões ou ligeira hemiparesia. HSC bilaterais produzem sintomas mais marcantes, como tonturas, défices de atenção e demência severa, podendo ser confundidos com AVC, demência neurodegenerativa, depressão ou tumor cerebral. (38) Os meios diagnósticos são imagiológicos, com a TAC ou a RMN como métodos de eleição. Actualmente, a facilidade na utilização destes ECD fez com que aumentasse o diagnóstico desta entidade. O tratamento é geralmente cirúrgico. (43,44)

Fístula Arteriovenosa Dural

As Fístulas Arteriovenosas Durais (FAD) consistem em *shunts* entre as artérias durais e os seios durais venosos, veias meníngeas ou corticais. As FAD são maioritariamente idiopáticas, mas também podem surgir associadas a trauma, trombose dos seios venosos, infecções e craniotomia prévia. Factores de risco hereditários para trombose venosa também são associados com o aparecimento de FAD. As lesões podem ser benignas e assintomáticas, mas também agressivas e com sintomas debilitantes, como hemorragia intracraniana e demência. (45,46)

As manifestações clínicas incluem cefaleias, zumbido, exoftalmos, diplopia, congestão da conjuntiva, diminuição da acuidade visual, hemorragia intracraniana, convulsões, défices neurológicos focais, paralisia de pares cranianos, mielopatia, hipertensão intracraniana e SD. A avaliação diagnóstica inicial inclui TAC ou RMN, apesar de a primeira não ser particularmente útil. Sempre que houver suspeita lesões, uma investigação mais aprofundada deve ser feita. A angiografia convencional é o método mais preciso para detectar e classificar FAD. O tratamento é cirúrgico, com várias técnicas disponíveis. Os DNC poderão melhorar consideravelmente após o tratamento. (46,47)

2.3 Distúrbios Nutricionais

Deficiência de Vitaminas

As vitaminas cujo déficit está claramente associado a SD são a tiamina (B1), niacina (B3), ácido fólico (B9) e cobalamina (B12). (48) O déficit de outros nutrientes está cada vez mais relacionado com um risco aumentado de desenvolver SD ou doença de Alzheimer, e inclui a vitamina A, C, D, E, micronutrientes como ferro, zinco e selênio, ácidos gordos polinsaturados ómega 3, entre outros. (49, 50, 51, 52, 53, 54)

Défice de B1 (tiamina) leva à Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK), duas formas diferentes daquilo que se considera a mesma patologia. A encefalopatia de Wernicke tem um início agudo, e é caracterizada por uma tríade de alterações mentais, nistagmo e oftalmoplegia e alterações da marcha e ataxia. É de salientar que esta tríade apenas se observa em 16% dos pacientes, sendo as alterações mentais o sintoma mais comum, e podem incluir estado confusional global, distúrbio da memória, ansiedade, estupor e coma. Outros sintomas incluem hipotensão e taquicardia, hipotermia (que pode progredir para hipertermia), amaurose bilateral, papiledema, convulsões, surdez e alucinações. O alcoolismo pesado é a causa de 90% das SWK, mas outros factores também podem condicionar o déficit, como desnutrição, perda de tiamina por má absorção ou vômitos, cirurgia gástrica, entre outras. A reposição de tiamina reverte os sintomas. A progressão para síndrome de Korsakoff (SK) já pressupõe um maior grau de irreversibilidade, apesar de relatos de melhoria marcada dos défices ao longo de anos existirem, desde que os pacientes não voltem a beber. A SK manifesta-se por défices na memória de trabalho graves, com amnésia anterógrada, desorientação no tempo, confabulação e alterações de personalidade e humor, com relativa preservação de outras funções cognitivas. (48,55,56 57)

Défice de B3 (niacina) origina Pelagra (pele áspera), doença caracterizada pelos 3 “Ds”: demência, diarreia e dermatite. Apesar de rara actualmente, ainda se encontra em populações pobres e desnutridas. Outras causas de pelagra são alcoolismo crónico, síndromes de malabsorção, diálise frequente, certos fármacos e síndrome carcinóide. As manifestações clínicas neurológicas incluem ansiedade, depressão, distúrbios cognitivos, neurite periférica, ataxia, fraqueza das extremidades e encefalopatia aguda que pode culminar em coma. (48, 58)

O **défice de B12 e Ácido Fólico** (discutidas em conjunto pelas suas interacções metabólicas) produz efeitos há muito reconhecidos. Esta patologia surge associada a défices nutricionais e a condições que originem má absorção (anemia perniciosa é a mais comum, com gastrite auto-imune e déficit de factor intrínseco). Os sintomas são multissistémicos, e incluem declínio cognitivo, alterações de humor e personalidade, alterações da memória, “loucura megaloblástica” (depressão, mania, irritabilidade, paranóia, labilidade), mielopatia, parestesias, perda de propriocepção, alterações autonómicas, hiporreflexia (pode também

ser hiperreflexia ou arreflexia), neuropatia periférica (sensitiva e motora), atrofia óptica e anemia megaloblástica, com as respectivas repercussões sistêmicas. Outras alterações laboratoriais possíveis são anisocitose, leucopenia, trombocitopenia, LDH aumentada, alterações nas enzimas hepáticas e níveis aumentados de homocisteína, proteína cada vez mais relacionada com aumento da incidência de demências, eventos cardiovasculares adversos e AVC. (48,59,60)

O diagnóstico destas patologias é maioritariamente clínico. Alguns ECD poderão ajudar a afunilar o diagnóstico, mas não existe nenhum que seja inteiramente específico e sensível para as doenças. A quantificação, no sangue, das vitaminas referidas através de testes específicos é útil, bem como hemograma, função hepática, entre outros, que mostrarão estigmas da doença concreta. A RMN poderá ter utilidade, mostrando lesões características, que apesar de não serem específicas da doença, adicionadas ao restante quadro clínico ajudam ao diagnóstico. A melhoria clínica marcada algumas horas ou dias depois de administrada a vitamina em défice é diagnóstica. (48,55)

O tratamento consiste na paragem ou resolução do insulto que está a desencadear o défice vitamínico, e reposição dos níveis adequados de vitaminas, geralmente até que não se registem melhoras adicionais nos défices existentes. Uma possibilidade é a reposição de múltiplas vitaminas, de maneira a que múltiplos problemas nutricionais fiquem resolvidos. Muitas delas exigem tratamento crónico. A duração do tratamento varia de acordo com o défice vitamínico. (48,58)

2.4 Distúrbios Endócrinos e Metabólicos

Hipertiroidismo e Hipotiroidismo

Hipertiroidismo caracteriza-se por um excesso de produção ou libertação de hormonas tiroideias, resultando em níveis de T3 e/ou T4 anormalmente elevados. Isto desencadeia um estado hipermetabólico, com efeitos multissistémicos. As causas mais comuns são a doença de Graves, bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico e as manifestações podem ser subclínicas ou agudas, como a tempestade tiroideia, um distúrbio potencialmente fatal. As manifestações clínicas de hipertiroidismo podem incluir perda de peso sem perda de apetite, intolerância ao calor com hipertermia, ansiedade, palpitações com taquicardia e fibrilação auricular, proptose com congestão conjuntival e edema periorbitário, tiróide aumentada ou com nódulos, diarreia e náuseas, fraqueza muscular proximal, tremor, espessamento e hiperpigmentação da pele e infertilidade. Em termos neurológicos, confusão e demência são achados possíveis, bem como estado mental alterado e distúrbios da personalidade e humor, alterações na atenção, concentração, memória, percepção, linguagem, processamento da informação, orientação e tomada de decisões, que inicialmente poderão ser leves e inespecíficos. Nos idosos as manifestações podem ser menos exuberantes, chamando-se tireotoxicose apática. (61,62) A tempestade tiroideia é uma emergência médica, e deve ser suspeitada quando os doentes se apresentam com alterações súbitas do estado de consciência, *delirium*, agitação, psicose, alucinações e coreia, hipertermia, hipertensão, disritmias intratáveis e disfunção gastrointestinal. (62)

No hipotiroidismo, há um défice de hormonas tiroideias. As causas podem ser primárias (tiróide), secundárias (hipófise) e terciárias (hipotálamo). As mais comuns são as primárias, com o défice de iodo e a tiroidite de Hashimoto como principais causas. Os DNC incluem alterações na orientação, memória, concentração e no pensamento complexo. Outros sintomas incluem fadiga, aumento de peso, intolerância ao frio, pele e cabelos secos, obstipação, infertilidade e disfunção sexual, parestesias, depressão, bócio, diminuição dos reflexos, psicose, macroglossia, equimoses e hemorragias, derrame pericárdico/pleural e ascite. O coma mixedematoso é uma manifestação fatal de hipotiroidismo severo, com taxas de mortalidade de até 60%. Além dos sinais e sintomas anteriores, inclui hipotermia, hipotensão, hipoglicémia e alteração do estado mental, com estupor e coma. Achados laboratoriais anormais, além dos níveis de TSH, T3 e T4 incluem anemia normocítica e normocrómica, coagulopatia, hiponatrémia, alterações da função renal, entre outros. (63)

O diagnóstico dos distúrbios da tiróide faz-se pela medição dos níveis séricos de T4 e T3 livres, TSH, tireoglobulina e autoanticorpos da tiróide. Poderá também ser feito o estudo de captação de radionucleótidos ou ultrasonografia à tiróide. (38,62,63) O tratamento dos distúrbios da tiróide passa por, no hipertiroidismo, reduzir os níveis de hormonas tiroideias e os seus efeitos (inclui drogas anti-tiroideias, iodo radioactivo, cirurgia e medicação sintomática). Já no hipotiroidismo, o tratamento consiste na reposição hormonal, com

levotiroxina. (63) Com o tratamento adequado, espera-se a reversão dos sintomas, incluindo DNC. (61,63)

Hiperparatiroidismo e Hipoparatiroidismo

Hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo são distúrbios da hormona paratiróide (PTH), que é responsável pela regulação do cálcio e fosfato séricos, tendo efeitos predominantes no metabolismo ósseo e acção sobre o rim para a produção de vitamina D e reabsorção de cálcio nos túbulos renais. Desarranjos na produção e libertação desta hormona (quer exista em excesso, quer em défice) estão associados a DNC e demência, com instabilidade emocional, depressão, alterações na personalidade, dificuldade na concentração, alterações da memória, confusão, psicose. Ainda assim são distúrbios muito raros, apenas com alguns casos descritos na literatura, carecendo de mais estudos. (38,64,65) Parecem existir melhorias e até reversão das várias manifestações clínicas destes distúrbios (incluindo os neurocognitivos) com o tratamento da doença. (64,65,66)

Síndrome de Cushing

Síndrome de Cushing (SC) origina-se de um excesso de glucocorticóides, que pode ser de origem endógena ou exógena (iatrogénica), sendo esta última a causa mais comum, resultando da toma de corticosteróides para efeitos anti-inflamatórios ou imunossuppressores. A origem endógena resulta, em 80-85% dos casos, de um adenoma hipofisário secretor de ACTH, o que desencadeia uma estimulação desenfreada das supra-renais. Os restantes 15-20% são devido a hiperplasia ou tumor das suprarrenais, com níveis de ACTH baixos. (67,68)

Os efeitos do cortisol na cognição, humor e afecto são há muito reconhecidos. As queixas incluem défices de memória, concentração e atenção. Há também dificuldades na compreensão e processamento da informação, com pontuações diminuídas nos testes neurocognitivos. Restantes sinais e sintomas da doença incluem depressão, alterações da personalidade, ansiedade, diminuição da libido, fâcies de lua cheia, plethora facial, estrias largas, equimoses, miopatia proximal, obesidade central, acne, hirsutismo, acumulação de gordura na face posterior do pescoço, edema periférico, alterações na menstruação, pele fina, diabetes mellitus e hipertensão. (67,68)

Os ECD iniciais incluem medição de 24h do cortisol urinário livre, teste do cortisol salivar ou prova de supressão com dexametasona. A medição da ACTH sérica permite distinguir geralmente se o defeito é hipofisário ou não. Exames de imagem, como a TAC, poderão discriminar massas cerebrais ou abdominais compatíveis com a doença. O tratamento requer a supressão dos níveis de cortisol, e depende da causa. A cirurgia hipofisária ou

adrenal resolve geralmente as causas endógenas, enquanto nas exógenas é necessário um desmame, se possível, dos corticóides. Os distúrbios cognitivos melhoram de forma acentuada depois da normalização dos níveis de cortisol, apesar de a reversão dos sintomas poder, por vezes, não ser completa. (67,68)

D. Hepática Crónica

Falência hepática crónica representa a fase final de qualquer doença hepática crónica. Os pacientes são inicialmente assintomáticos, com cirrose compensada, mas acabam por progredir para cirrose descompensada, manifestando sintomas de disfunção hepática, incluindo encefalopatia, que resulta dos níveis elevados de amónia sérica. Os pacientes poderão mostrar episódios de descompensação (entre os motivos mais comuns estão o aumento da ingesta proteica, alterações na flora intestinal, obstipação e sedativos), com o défice cognitivo a progredir ao longo destes episódios, com diminuição das capacidades cognitivas e visuoespaciais, mau desempenho no trabalho, dificuldades acrescidas nas tarefas diárias, bem como labilidade emocional, alucinações e psicose. Disfunção cerebelar, sintomas extrapiramidais, mielopatia e neuropatia hepática são outros sintomas neurológicos que se podem encontrar. (69,70)

O diagnóstico desta entidade é predominantemente clínico. Os níveis de amónia sérica são úteis, bem como os testes neuropsiquiátricos regulares, para verificar o grau da encefalopatia. No EEG encontram-se ondas trifásicas, achado característico desta entidade. A RMN pode ser útil, bem como outros testes neurofisiológicos. O tratamento visa evitar os factores agravantes, a correcção dos níveis de amónia ou diminuição dos níveis de ureia, com probióticos, lactulose e um antibiótico não absorvível, como a rifampicina. Se não houver melhoria dos sintomas, transplante hepático é o tratamento definitivo, com melhoria significativa e até possível reversão do quadro. (69,70)

D. de Wilson

A Doença de Wilson (DW) é uma patologia autossómica recessiva que resulta da acumulação excessiva de cobre nos tecidos, por um defeito na formação de ceruloplasmina, transportador de cobre no sangue, com deposição de cobre nos gânglios da base, olhos, rins, coração e articulações.

As manifestações neurocognitivas e psiquiátricas são extensas incluindo alterações da personalidade (as mais comuns, com manifestações de síndrome do lobo frontal) e do humor (com depressão e mania), DNC (demência subcortical, alterações da função executiva, memória, lentidão de pensamento, com julgamento e planeamento pobres) e psicose.

Restantes sintomas neurológicos incluem disartria, ataxia, distonia, tremor, parkinsonismo, coreia, convulsões, mioclonias, disfunção autónoma e a nível hepático é possível ver desde alterações leves na função a falência hepática. O diagnóstico é facilitado pela presença dos anéis de Kayser-Fleischer no exame oftalmológico. Deverá ser quantificada a ceruloplasmina sérica, que se encontrará baixa e quantificada a excreção urinária de cobre. A biópsia hepática é o *gold standard*, permitindo detectar a concentração de cobre hepático. O tratamento requer quelantes para normalizar os níveis de cobre, e tratamento crónico com acetato de zinco. Em caso de doença avançada, o transplante hepático é a solução. Existe grande melhoria e até reversão dos sintomas neurocognitivos e psiquiátricos com o tratamento. (69,71,72)

2.5 Distúrbios Tóxicos e Ingestão de Substâncias

Medicação

Um dos componentes mais importantes na história clínica de um doente com suspeita de SD é quais as medicações que toma, pois muitos fármacos estão associados a *delirium* e a SD. Os factores de risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas associadas a medicações incluem a idade, a existência prévia de patologia mental, insuficiência renal, polifarmácia, presença de múltiplas doenças crónicas, reacções adversas prévias a drogas e múltiplos clínicos a prescreverem. Apesar de a maioria das medicações estarem associadas a *delirium*, anticolinérgicos, antiepilépticos (toma crónica), antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, hipnóticos e sedativos, opióides, cocaína, metanfetaminas já foram associados a DPR. (1,7)

Na Tabela 6 encontram-se as principais classes e fármacos mais associados a DPR.

Face a um doente com SD e a tomar alguma das medicações referidas, deve ser considerada a descontinuação do fármaco, com substituição por alternativas viáveis. Deverá ser feita uma reavaliação 3 meses depois, para verificar a evolução do paciente. Num doente a tomar drogas de abuso, um distúrbio cognitivo leve poderá permanecer, dependendo da duração do consumo. (1,73)

Tabela 6 - Principais fármacos associados a SD [traduzido e adaptado de (74)]

Classe do Fármaco	Fármacos
Anticolinérgicos	Anti-histamínicos, Antiparkinsonianos, Relaxantes Músculo-esqueléticos, Antidepressivos, Antipsicóticos, Antiarrítmicos, Antimuscarínicos e Antiespasmódicos
Benzodiazepinas	Acção Curta e Intermédia: Alprazolam, Estazolam, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam Longa Acção: Clorazepate, Clordiazepoxide, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam, Quazepam
Antagonistas do Receptor de H ₂	Todos
Hipnóticos não benzodiazepínicos ou agonistas dos receptores das benzodiazepinas	Eszopiclone, Zolpidem, Zaleplon
Anticonvulsivos	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio

Alcoolismo

O consumo de álcool e a SD é um tema ainda controverso. Sabe-se que consumos leves a moderados de álcool têm um efeito benéfico na cognição, reduzindo o risco de desenvolvimento de demência, mas o consumo pesado tem o efeito oposto. Discute-se ainda a existência de uma demência relacionada com álcool (DRA), em que a toxicidade directa desta substância desencadeia a demência. Outras síndromes relacionadas com o álcool são a SWK, que se presumem ser um *continuum* uma da outra, e resultam do défice vitamínico e nutricional, muitas vezes associado ao alcoolismo crónico (já referidas anteriormente). Não há certeza se a DRA e a SWK são entidades distintas ou se estão relacionadas, com DRA resultando do défice de tiamina e precedendo a síndrome de Wernicke. (57)

As áreas cerebrais mais afectadas pelo alcoolismo crónico são a substância branca do córtex pré-frontal, corpo caloso e cerebelo, com perda neuronal no córtex associativo frontal superior, hipotálamo e cerebelo. (57,75)

Os pacientes que geralmente apresentam DRA são homens, com co-morbilidades físicas (insuficiência hepática e outros estigmas associados ao alcoolismo) e mentais, com exclusão social e sem suporte familiar. Os DNC encontram-se na memória de trabalho, na velocidade motora e na função executiva. Manifestam desinibição, alterações da personalidade e ataxia. (57,75,76) A história clínica deve aprofundar as características dos hábitos etílicos do paciente, quantificando e qualificando-os. Os ECD a realizar incluem hemograma (para detecção de estigmas de etilismo) e detecção dos níveis de tiamina no sangue. RMN também poderá demonstrar atrofia no tálamo, corpos mamilares, cerebelo, com aumento dos espaços ventriculares. Ainda assim, é um diagnóstico primariamente clínico. Oslin *et al* propuseram critérios diagnósticos para a DRA, que apesar de não se encontrarem validados, são úteis para direccionar o diagnóstico. (55,57,77)

O tratamento consiste na abstinência alcoólica, e os pacientes poderão mostrar melhoria cognitiva na primeira semana de abstinência. Melhoria progressiva poderá dar-se ao longo de anos de abstinência. Suplementação vitamínica com tiamina endovenosa deve ser feita, até que nenhuma melhoria cognitiva se note. Tratamento com memantina poderá ser benéfico. (57)

Síndrome de Marchiafava-Bignami também está relacionada com alcoolismo crónico, e consiste na desmielinização e necrose do corpo caloso. Existem duas formas, uma mais grave, com graves défices neurológicos e de consciência, e outro com défices cognitivos ligeiros e sem alterações na consciência, com melhor prognóstico, que poderá reverter nos sintomas com abstinência alcoólica e suplementação vitamínica. (76)

Metais Pesados

A exposição crónica a metais pesados como chumbo, mercúrio, alumínio, zinco, manganésio, arsénio, estanho, lítio, cobre e bismuto poderão desencadear uma DPR. Outras substâncias tóxicas como pesticidas, solventes, retardadores de chama, plastificantes e até a poluição ambiental estão também relacionadas com DNC, mas ainda não está claro se a melhoria clínica acontece com o tratamento ou com a supressão da exposição. Os metais mais claramente associados a alterações cognitivas são o mercúrio, chumbo e alumínio. Os restantes são associados a DNC com maior variabilidade. (76,78) O lítio, pela sua utilização na medicina, tem interesse dada a sua janela terapêutica pequena, com possibilidade de intoxicação. (79,80) Os mecanismos fisiopatológicos de doença são dano mitocondrial, *stress* oxidativo, morte celular, desregulação de neurotransmissores, alterações endócrinas e modificações epigenéticas. Na história clínica há que questionar sobre possíveis fontes de exposição, sendo elas naturais (minas, solo, águas contaminadas), processos industriais, produtos comerciais, produtos caseiros e alimentos contaminados. (78,81)

Os ECD incluem os testes toxicológicos na urina (urina de 24 horas) e sangue, consoante a suspeita. Hemograma completo, ionograma e análises urinárias poderão dar indicações sobre dano em vários órgãos. Nem sempre é fácil detectar estas substâncias nos fluidos corporais, pois muitas encontram-se em reservatórios corporais, como tecido adiposo, osso e cérebro. (78)

O tratamento inclui a diminuição da exposição e agentes quelantes específicos durante um período longo, de maneira a eliminar os depósitos da substância e de acordo com a duração da exposição. É recomendado o tratamento quelante se houver grande nível de suspeição, mesmo que os testes toxicológicos sejam baixos. (78)

2.6 Distúrbios Imunologicamente Mediados

Encefalite Límbica - Síndromes Paraneoplásicas e Não-Paraneoplásicas

A encefalite límbica (EL) é um distúrbio imunomediado (também poderá ser de causa infecciosa, com outras manifestações clínicas) e caracteriza-se por defeitos na memória de curto prazo, amnésia anterógrada, alterações na função executiva e sintomas comportamentais e psiquiátricos, como ansiedade, depressão, alterações na personalidade, irritabilidade, estados confusionais agudos, alucinações e convulsões. Os sintomas desenvolvem-se em semanas ou meses e resulta de infiltrados inflamatórios de células mononucleares, perda de neurónios e proliferação de micróglia e astrócitos no hipocampo e amígdala. Está associada frequentemente a síndromes paraneoplásicas (SPN), mas também pode não estar relacionada com malignidade. (19,82,83)

SPN estão relacionadas com a presença de cancro e podem afectar qualquer parte do SNC. O mecanismo de acção é imunológico, com formação de anticorpos no LCR e no soro contra as proteínas produzidas pelo tumor, que interagem com proteínas neuronais, resultando em sintomas neurológicos. As síndromes relacionadas com a SPN incluem, além da encefalite límbica, degeneração cerebelar, opsoclonos-mioclonos, mielopatia, neuropatia sensorial e fraqueza difusa. Os sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de tumor em 70% dos casos. (19,82) Muitos dos anticorpos detectados estão relacionados com um tumor específico, e podem ser dirigidos contra antígenos intracelulares (geralmente com pior resposta ao tratamento) ou contra antígeno na superfície da célula. Os anticorpos contra antígenos intracelulares mais comumente identificados nas SPN e associados a EL são o Anti-Hu (ANNA1), Anti-CV2 (CRMP5), Anti-Ma2, Anti-Ri (ANNA2) e Anti-Anfifisina, cada um com manifestações clínicas específicas e tumores mais frequentemente relacionados. O anticorpo Anti-GAD também é dirigido contra antígenos intracelulares, no entanto está raramente associado a tumores, não sendo considerado um SPN. Os anticorpos contra antígenos de superfície celular incluem o Anti-VGKC, Anti-NMDAR, Anti-AMPA e Anti-GABAR, sendo que apenas o primeiro poderá ou não estar relacionado com tumores. (38,82,84)

Face a uma SD rapidamente progressiva, com os sintomas acima mencionados, os ECD a considerar são a RMN cerebral (que, de acordo com o contexto clínico, pode mostrar achados sugestivos de EL), avaliação extensa do LCR, com cultura e teste de PCR para vírus (é importante excluir causa infecciosa), pesquisa dos anticorpos acima mencionados e outros relacionados com síndromes reumatológicas no soro e LCR e EEG. Se uma SPN for suspeitada, deverá ser realizado estudo imagiológico de todo o corpo com TAC, para pesquisar a presença de tumores. (82,84,85)

O tratamento deverá estar de acordo com a etiologia da EL. Se uma SPN estiver presente, o tratamento do tumor é prioritário para a melhoria e estabilização dos sintomas neurocognitivos. A imunoterapia, que inclui plasmaferése, troca de plasma, terapêutica

imunossupressora com corticóides (entre outros agentes) e imunoglobulina intravenosa (IVIG) também é um pilar terapêutico. O tratamento da causa e a imunoterapia produzem melhoria significativa dos sintomas, sendo que as patologias com anticorpos dirigidos contra a superfície celular são as que apresentam melhor resposta à terapêutica, com reversão completa do SD. (82,83,84,85)

Doenças Sistêmicas

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, multissistêmica, que se caracteriza pelo *rash* malar ou exantema discóide, artrite, fotossensibilidade, úlceras orais, pleurite, pericardite, nefrite, psicose, convulsões, citopenias e anticorpos antinucleares (ANA). Além destas, são relativamente comuns as manifestações de LES neuropsiquiátrico (28-40,3% dos pacientes tiveram pelo menos um episódio), com disfunção cognitiva que inclui dificuldades na atenção, concentração e velocidade de pensamento e alterações na memória, orientação e linguagem ou uma combinação dos anteriores. Os problemas neuropsiquiátricos incluem, além da psicose, alucinações e alterações do humor e da personalidade. Outro factor a considerar é a presença de síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAAF), presente em um terço dos doentes com LES, que condiciona um aumento das trombozes arteriais, venosas e complicações obstétricas, podendo causar também demência por multienfarte. As manifestações associadas a SAAF incluem *livedo reticularis*, trombocitopenia, endocardite não infecciosa, hipertensão pulmonar e AVC. Os ECD a utilizar incluem detecção de auto-anticorpos (característicos de LES e de SAAF), análise do LCR e RMN cerebral. (82,86)

Doença de Behçet define-se pela presença de úlceras orais e genitais recorrentes, lesões cutâneas múltiplas (com patergia, achado específico desta patologia), envolvimento ocular (com uveítes, inflamação ocular extensa e alterações retinianas com cegueira), artrite, necrose óssea asséptica, alterações gastrointestinais, cardiovasculares (com envolvimento de grandes vasos, aumento dos eventos trombóticos e possibilidade de aneurismas) e neurológicas, com envolvimento parenquimatoso e não parenquimatoso. A SD associada inclui distúrbios de memória, défices nos processos de aquisição e armazenamento de informação e distúrbios da atenção e funções executivas do sistema frontal, bem como alterações na personalidade. O declínio é geralmente insidioso, não se correlacionando com lesões vistas na neuroimagem. O diagnóstico desta patologia é essencialmente clínico, com a presença de úlceras orais recorrentes e dois dos outros achados frequentes (úlceras genitais, alterações oftálmicas, alterações cutâneas e patergia), sendo que os ECD geralmente não mostram achados específicos da doença. Ainda assim, RMN e análise do LCR podem ser úteis. (82,87)

Sarcoidose define-se como uma doença auto-imune com formação de múltiplos granulomas não caseosos, que afectam predominantemente os pulmões e gânglios linfáticos, mas podem atingir qualquer tecido ou órgão. As manifestações clínicas são compatíveis com o

local de atingimento, podendo haver sintomas constitucionais acompanhantes, e os ECD também vão ser dirigidos aos órgãos afectados, com biópsia, imagiologia (TAC, RMN, ecografia, entre outros considerados apropriados) e análise do LCR a figurarem nos ECD a utilizar. As manifestações neurológicas incluem paresia de pares cranianos, convulsões, ataxia, cefaleias, meningite asséptica, hidrocéfalo, massas cerebrais, miopatia e neuropatia. Em termos neurocognitivos, pode existir demência rapidamente progressiva, afectando qualquer área da cognição. Até 26% dos pacientes podem desenvolver alterações. O prognóstico de sarcoidose é incerto, podendo os sintomas melhorar consideravelmente com a terapêutica imunossupressora, ou manterem uma progressão inexorável da doença apesar do tratamento. (82,88)

Encefalopatia de Hashimoto é uma doença rara que cursa com uma elevação sérica de anticorpos anti-tiroperoxidase e/ou anti-tiroglobulina (frequentemente sem manifestações tiróideias), e que responde aos corticóides, com reversão dos sintomas. A doença tem duas formas de apresentação distintas: encefalopatia em surtos e encefalopatia de carácter insidioso. As manifestações incluem disfunção cognitiva, com transtornos na memória e linguagem, alterações na personalidade (com comportamento desorganizado e pouco auto-cuidado) e humor. Psicose, distúrbios do sono, episódios de AVC e convulsões também podem estar presentes. Os ECD úteis incluem a detecção dos anticorpos supramencionados e análise do LCR. Restantes exames são normais ou não específicos. O prognóstico é bom, sendo a maioria dos casos responsivos a altas doses de corticóides. (89)

Sensibilidade ao glúten e Síndrome de Sjogren são doenças imunológicas que apesar de desencadearem sintomas neurológicos, raramente cursam com demência, como tal não serão abordadas. (86)

Nestas patologias, a resposta ao tratamento é geralmente dramática, com a maioria dos pacientes a melhorarem significativamente o seu estado clínico. A terapêutica é imunossupressora, com utilização de corticóides e outros agentes, e a sua duração varia de acordo com a doença. Recomenda-se doses iniciais agressivas e consoante a melhoria clínica deve ser feito o desmame gradual ou então manter a terapêutica cronicamente. Em doenças mediadas por anticorpos, a utilização de plasmaférese e IVIG também é útil. Pelo carácter sistémico e duradouro destas patologias, recomenda-se seguimento regular. (82,84)

2.7 Distúrbios Hematológicos

Distúrbios de Hiperviscosidade

A Síndrome de Hiperviscosidade (SHV) é uma complicação resultante de algumas doenças hematológicas e apresenta-se classicamente como uma tríade de sangramento das mucosas, perturbações visuais e distúrbios neurológicos. A SHV pode ocorrer por um aumento dos componentes celulares ou acelulares (geralmente proteínas) do sangue. (90,91) Os componentes celulares incluem grandes aumentos no número de eritrócitos (eritrocitose), leucócitos (leucocitose) ou plaquetas (trombocitose). O mecanismo fisiopatológico pelo qual a SHV poderá originar SD é por estase sanguínea, especialmente nos vasos de menor calibre, podendo resultar em áreas de hipoperfusão com conseqüente hipoxia do órgão alvo. A viscosidade é medida em centipoise (cp), sendo que o valor normal do sangue varia entre 1,4 e 1,8 cp, e os sintomas de SHV podem surgir a partir dos 3 cp, mas mais comumente a partir dos 5 cp. (91).

As etiologias acelulares associadas a SHV são discrasias dos plasmócitos (em que o elevado peso molecular ou a elevada quantidade das imunoglobulinas produzidas condiciona a hiperviscosidade) e gamopatias policlonais (infecções crônicas ou doenças do tecido conjuntivo, devido a estados inflamatórios crônicos). A macroglobulinemia de Waldenström é a doença que cursa mais frequentemente com SHV. Mielomas, doença de deposição de cadeias leves, D. de Sjogren, artrite reumatóide, LES, diabetes mellitus e VIH estão também relacionados com SHV. (91,92)

As etiologias celulares incluem policitemia vera, leucemias, trombocitose essencial e distúrbios mielodisplásicos.

Os sintomas de SHV incluem, além da tríade já mencionada, retinopatia com achados específicos à fundoscopia, cefaleias, vertigens, alterações auditivas, convulsões, síndromes de AVC, demência e coma. Menos comuns são as complicações cardiovasculares, com dispneia, hipoxia e fadiga devido a insuficiência cardíaca congestiva por sobrecarga, enfarte agudo do miocárdio ou disfunção valvular. A hiperleucocitose, caracterizada por contagens de leucócitos superiores a $100 \times 10^9/L$, está associada a sintomas adicionais, e é considerada uma emergência médica. Febre, mal-estar, dispneia, dor torácica, SDRA, leucoestase pulmonar, hemorragia intracraniana e coagulação intravascular disseminada, além dos anteriores, são vistos na hiperleucocitose com leucoestase. (91)

Os ECD mais importantes na SHV incluem hemograma completo, ionograma, função renal e hepática, estudo da coagulação, proteinograma, esfregaço sanguíneo (com visualização de hemácias em *roleaux* ou pilha de moedas), cálculo da viscosidade sanguínea, hemoculturas e estudos de imagem de acordo com a apresentação do doente. Tendo em

consideração as doenças associadas à SHV, electroforese de proteínas, medulograma e biópsia da medula óssea poderão estar indicados. (91)

O tratamento é de suporte, com plasmaférese, leucaférese ou aférese de plaquetas ou, também, troca de plasma. Posteriormente, de acordo com a etiologia da SHV, poderá ser feita flebotomia e ácido acetilsalicílico (policitémia vera) e quimioterapia e citoredutores, como hidroxiureia, de maneira a tratar a patologia de base. (91,92,93)

Distúrbios Trombóticos ou de Hipercoagulabilidade

Tal como no SHV, o mecanismo fisiopatológico prevalente é o aumento dos eventos trombóticos, que vão desencadear hipoxia e trombose de zonas cerebrais e gradualmente levar à progressão para uma SD. Os distúrbios de hipercoagulabilidade podem ser adquiridos ou idiopáticos. As síndromas de hipercoagulabilidade adquiridas, que determinam uma maior probabilidade de ter um evento trombótico são hipertensão, imobilização, anticoncepcivo oral combinado e terapêutica oral de substituição, obesidade, gravidez e puerpério, cirurgias e trauma, diabetes, cancros, anemias hemolíticas, policitémia vera, SAAF, fibrilação auricular, vasculites, tabagismo, homocisteinémia. (94)

Um distúrbio hereditário (trombofilia) é suspeitado quando doentes jovens têm eventos trombóticos sem possuírem nenhum dos factores de risco enumerados, quando existem trombozes recorrentes e em locais pouco habituais (veias mesentéricas, cerebrais, renais ou hepáticas) e quando há antecedentes familiares de coagulopatia. Podem ser mutações genéticas (factor V de Leiden, mutação do gene da protrombina), deficiência de factores da coagulação (proteína C e S, antitrombina, factor XII) e produção exagerada de outros factores (factor VII, VIII, IX, lipoproteína a). Geralmente estão associados a trombozes venosas. (94,95)

As manifestações clínicas podem resultar de trombose venosa (trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa cerebral) ou trombose arterial (AVC isquémico, enfarte agudo do miocárdio ou trombose arterial periférica). O SAAF encontra-se associado também com enfartes placentares, com abortos espontâneos ou partos prematuros. (94)

O *screening* para trombofilias é controverso. Deverá ser considerado se os resultados influenciarem a duração do tratamento ou o impacto em decisões terapêuticas. É razoável testar pacientes cujos eventos trombóticos tenham ocorrido antes dos 45 anos, com trombozes recorrentes e/ou em sítios incomuns, aqueles com dois ou mais familiares de 1º grau com trombose e mulheres com história de abortos no 2º trimestre. Os testes a realizar devem incluir hemograma completo, testes funcionais para a antitrombina e proteína C, níveis de proteína S livre, teste para resistência à proteína C activada, teste DNA para mutação do gene da protrombina, homocisteína sérica e testes de detecção de

anticoagulantes lúpicos e anticorpos anticardiolipina (para diagnóstico do SAAF, que condiciona trombozes arteriais, venosas e placentares). (95)

O tratamento passa geralmente por antiagregantes, anticoagulantes e fibrinolíticos. Controlo dos factores de risco também tem de fazer parte do manejo destes doentes, com adopção de estilos de vida saudáveis. (94) Em pacientes com trombofilia mas sem história de eventos trombóticos, profilaxia antitrombótica não deve ser feita. Em relação à duração do tratamento, os pacientes com um factor de risco para trombose bem reconhecido e transitório (como cirurgia), deverão realizar terapêutica durante 3 meses. Em pacientes com história de eventos trombóticos sem causa aparente, o tratamento anticoagulante durante toda a vida é recomendado, de acordo com o risco de hemorragias. (95)

2.8 Vasculites

Vasculites Sistémicas

Vasculite é uma inflamação dos vasos sanguíneos com lesão estrutural associada, normalmente com destruição necrótica destes. As vasculites podem surgir por invasão directa dos vasos sanguíneos e espaço perivascular, por um processo imunológico, neoplásico ou infeccioso subjacente ou ser de origem idiopática, com uma base imunológica sem causa identificável. (96)

As vasculites que afectam o SNC podem estar circunscritas a esse local, tendo o nome de Angiite Primária do SNC, ou serem secundárias a processos sistémicos inflamatórios ou infecciosos com múltiplas manifestações associadas. As vasculites sistémicas compreendem um grande número de distúrbios muito heterogéneos, havendo ainda dificuldades em organizar e classificar estas patologias, que apesar de histologicamente terem factores em comum (como a afectação predominante de grandes, médios ou pequenos vasos), clinicamente apresentam manifestações distintas. (97,98)

Fisiopatologicamente, as vasculites sistémicas, no SNC, podem manifestar-se com episódios hemorrágicos, estenóticos e aneurismáticos de médios e grandes vasos, trombóticos ou com dano inflamatório directo por citocinas pró-inflamatórias locais, com sintomas decorrentes destes acontecimentos. Muitas das manifestações são devido a processos isquémicos no SNC. (98) Os principais sintomas que poderão fazer suspeitar de uma vasculite são uma progressão rápida, na forma de uma DRP ou défices neurológicos progressivos inexplicáveis, em doentes jovens (<65 anos), flutuações no estado clínico do paciente, febre, anorexia com perda de peso, suores nocturnos, mal-estar geral, artralguas, mialgias e achados laboratoriais anormais, como anemia normocítica e normocrómica, leucocitose, trombocitose, detecção de marcadores inflamatórios no LCR ou soro, presença de auto-imunidade, além de outros sinais e sintomas característicos de cada vasculite específica, que devem ser procurados na história clínica, exame objectivo e ECD. (84,96)

No diagnóstico destes quadros inespecíficos, é necessário procurar envolvimento de múltiplos órgãos, através de análises de função renal, hepática, pesquisa de marcadores inflamatórios e de infecção (com testes específicos para diversos organismos infecciosos), hemoculturas, ecocardiograma, pesquisa de autoanticorpos, radiografia de tórax e, para confirmar definitivamente a etiologia da vasculite, biópsia do tecido lesado ou angiografia da área afectada. RMN e TAC poderão mostrar zonas de enfarte ou hemorragia. (84,96,97,98)

O tratamento destas entidades é variável, de acordo com a origem das mesmas. Se a vasculite é secundária a outra patologia, como por exemplo, infecções, a doença de base deverá ser tratada. No caso de vasculites induzidas por drogas, a interrupção do consumo resolve a vasculite. Já quando o quadro é imunomediado, imunossuppressores são o tratamento

de eleição, com utilização de corticoesteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil, entre outros. (84,96)

Angeíte Primária do SNC

Angeíte Primária do SNC é uma doença que afecta principalmente os vasos cerebrais de pequeno e médio calibre, com inflamação, sendo restrita ao parênquima cerebral, medula espinal e leptomeninges. Ocorre principalmente durante a 4ª e 5ª décadas de vida, sem predomínio de sexo (98,99). É uma doença rara e de difícil diagnóstico, pela inespecificidade das suas manifestações clínicas e pela relativa inefectividade dos meios diagnósticos ao nosso dispor. (100)

As manifestações clínicas incluem cefaleias, distúrbios cognitivos, défices focais, ataxia, afasia, sintomas visuais, convulsões e hemorragia cerebral, estes últimos menos comuns. São geralmente de carácter insidioso, mas também podem surgir subitamente. Sintomas sistémicos são raros, dado ser uma doença restrita ao SNC. Histologicamente, podem distinguir-se três padrões: vasculite granulomatosa, mais comum, vasculite linfocítica e vasculite necrosante, a menos comum, com implicações nos sintomas e manejo da doença.

O diagnóstico é difícil, pois além de rara, as suas manifestações clínicas e alterações nos ECD são inespecíficas. A biópsia cerebral é o *gold standard*, mas nem sempre é diagnóstica, dado que o atingimento dos vasos é focal e segmentado, podendo resultar em falsos negativos. Angiografia cerebral é útil, mas tem baixa especificidade, e também é possível que o calibre dos vasos afectados seja menor que a resolução da angiografia, condicionando falsos negativos. Ainda assim, este é o *gold standard* radiológico desta doença. (98,99) Outros ECD incluem análises sanguíneas com pesquisa de autoanticorpos, PL, RMN e TAC, apesar deste último ser menos sensível.

Dada a inespecificidade desta doença, é necessário ponderar diversos diagnósticos diferenciais, sendo o principal a síndrome de vasoconstricção cerebral, causas secundárias de vasculites cerebrais, vasculites sistémicas, D. de Behçet, doenças do tecido conjuntivo, linfomas, neurosarcoïdose, êmbolos de endocardite bacteriana e vasculite cerebral induzida por drogas.

O tratamento consiste na imunossupressão, com fármacos indutores da remissão e fármacos de manutenção. O prognóstico é favorável na maioria dos pacientes. (99)

Capítulo 3 - Caso Clínico

MCGM, 55 anos, natural do distrito da Guarda, casada e com o 6º ano de escolaridade, apresentou-se na consulta de neurologia do CHCB, a pedido da filha, em Fevereiro de 2012.

As queixas da paciente remontam a 2010, altura em que a doente começou a sentir angústia e ansiedade. Passou a ser seguida por psiquiatra, que a medicou com moclobemida e uma benzodiazepina, com melhoria inicial. Gradualmente a paciente voltou a piorar, relatando episódios de “formigueiro” no membro superior direito e ocasiões em que ficava sem falar (mas entendia e recordava-se do que lhe era dito). A medicação foi trocada, passando a tomar agomelatina e uma benzodiazepina. Os episódios cessaram, mas a doente foi ficando mais apática. A filha relatou que a mãe era uma pessoa activa e trabalhadora, tanto em casa como no campo (agricultora), mas que perdeu a iniciativa e deixou de conseguir planear e organizar o trabalho, com necessidade indicações constantes de outrem.

As mudanças mais significativas foram notadas pela filha em Outubro de 2011, 4 meses antes da data da consulta. Relatou que esta, além das alterações supramencionadas, ficou incapaz de cuidar da neta, deixava cair objectos constantemente, entre outros. Houve alguma melhoria com ajuste da medicação, com redução da benzodiazepina para 5 mg/dia, e troca da agomelatina para mirtazapina 15 mg, mas os episódios de parestesias e diminuição da força no membro superior direito voltaram a ocorrer, tal como os episódios de dificuldade em falar (duração máxima de 30 minutos).

Como antecedentes pessoais, relataram perda de peso desde o início do episódio depressivo, o que motivou a realização de diversas análises, sem no entanto se registarem alterações. Negaram outros antecedentes pessoais de relevo (apenas cegueira no olho direito, desde criança), apesar da existência de episódio de urgência com surto hipertensivo.

A doente realizou dois TACs, um em 01/2011 e outro a 25/01/2012. O primeiro revelava assimetria nos cornos frontais dos ventrículos laterais, menor à direita, com hipodensidade da substância branca periventricular e o segundo relatava leucoencefalopatia microangiopática.

Ao exame objectivo a doente encontrava-se orientada no espaço e no tempo, mas parecia confusa. Havia desinibição, com riso fácil despropositado. A memória imediata e recente estava preservada, mas com dispraxia acentuada e erros na noção direita/esquerda. As pupilas encontravam-se ligeiramente anisocóricas, com a esquerda maior que a direita, ambas reactivas à luz. Sem compromisso de outros nervos cranianos. Força mantida em todos os membros, com rigidez em roda dentada no membro superior direito, reflexos miotáticos assimétricos, mais evidentes nos membros direitos. Sem sinais de libertação piramidal nem reflexos primitivos. Sem dismetria e com dispraxia evidente.

Concluiu-se a existência de um quadro de disfunção cognitiva com predomínio de função do lobo frontal, com aumento de reflexos e hipertonia do membro superior direito, e dispraxia acentuada.

As hipóteses diagnósticas mais frequentes incluem lesão ocupante de espaço ou vascular frontal esquerda ou demência fronto-temporal. Foi solicitado EEG, exame neuropsicológico e RMN, com os seguintes resultados:

EEG relatou “actividade lenta - delta arritmica persistente no hemisfério esquerdo, com predomínio na área fronto-temporal esquerda, o que indica disfunção da área citada”.

RMN mostrou “aumento discreto dos sulcos corticais cerebrais e cerebelosos com aumento de ambas as valas sílvicas a sugerir atrofia opercular bilateral. Ventriculomegália supratentorial com inclusão proporcional dos respectivos cornos temporais e com maior acentuação a nível atrial e occipital que se acompanha de adelgaçamento do corpo caloso, com predomínio posterior. Estas alterações sugerem, na ausência de sinais indirectos de hipertensão ventricular, atrofia subcortical com envolvimento hipocâmpico. Existem também lesões da substância branca, nodulares, algumas confluentes, com focalização cortico-medular fronto-parietal bilateral, temporal e insular bilateral, ambas com predomínio inferior esquerdo, a que se associam lesões de características electromagnéticas idênticas com localização periventricular de predomínio anterior direito e posterior esquerdo relacionáveis com lesões isquémicas por baixa perfusão não se registando sinais de lesão ocupante de espaço, intra ou extra-axial, supra ou infra-tentorial. As alterações referidas são compatíveis com alterações degenerativas de predomínio temporal associadas a lesões isquémicas”.

Exame neuropsicológico concluiu que a “doente apresenta um perfil de deterioração cognitiva compatível com uma síndrome frontal. Demonstra algum *insight* sobre as suas limitações, mas com desinibição frontal acentuada, incapacidade de monitorizar os comportamentos, tendo já dificuldade em efectuar as AVD e necessitando de assistência para cuidados pessoais e de higiene. Os processos atencionais revelam-se deteriorados, bem como a capacidade de iniciar comportamentos e efectuar tarefas rotineiras. Os aspectos verbais denotam grande deterioração, embora respondendo coerentemente a perguntas simples, mas com incompetência na evocação verbal e a nível de estruturação de frases e ideias. Demonstra um perfil depressivo, mas com flutuações, revelando dificuldades a nível de regulação emocional. Há ainda alteração nos hábitos de sono, com insónia, e dos hábitos alimentares, tendo perdido muito peso em curto espaço de tempo, embora referindo em consulta que anda com muita fome. Todos os resultados dos testes confirmam uma síndrome frontal, sendo a doente incapaz de fazer as AVD sem assistência e necessitando de supervisão a tempo inteiro”.

Na **consulta seguinte, a 19/03/2012**, a doente relata melhorias, possivelmente pelo efeito da memantina, já prescrita anteriormente às consultas de neurologia. Notou-se

melhoria na expressão verbal e maior autonomia nas AVD, mas ainda assim com variação acentuada de dia para dia, continuando a ser incapaz para certas tarefas e ignorando o que o marido e filha diziam. A medicação incluía somazina 3 ml 2x/dia, benzodiazepina 5 mg e mirtazapina 15 mg à noite, memantina 20 mg de manhã.

Dadas as conclusões da RMN, com as alterações de sinal na substância branca sugestivas de lesões isquémicas apesar de a doente não ter factores de risco vascular, foram revistos exames anteriores, concluindo-se que, à excepção de um aumento ligeiro da IgG no proteinograma, não existiam alterações.

Nesta fase, explicou-se à filha a doença e sua provável evolução, de acordo com uma Síndrome Demencial Fronto-Temporal. A medicação manteve-se.

Em **consulta de reavaliação, 3 meses depois**, a filha relatou melhoria na memória e uma maior actividade no dia-a-dia, continuando a trabalhar em casa e na agricultura, mas a doente notou que não conseguia fazer o que fazia antes. Entre consultas, houve 3 episódios de parestesias na hemiface e mão direitas (com inaptidão para usá-la), com desvio da rima bucal e incapacidade de falar, com durações aproximadas entre 10-45 minutos. Durante estes episódios, a paciente ficava muito ansiosa, havendo melhoria com toma de diazepam. A filha descreveu que a paciente tinha dificuldades crescentes na marcha, tendo-se tornado instável e com maior desequilíbrio, necessitando de caminhar devagar e de se apoiar nas paredes. Existiam também distúrbios do sono, sendo que a doente dormia pouco e atrasava a toma da medicação. A medicação que tomava à data da consulta incluía memantina 20mg ao almoço e mirtazapina 15 mg e benzodiazepina 5mg, ambos antes de dormir.

Ao exame neurológico, continuava a verificar-se assimetria de reflexos, que estavam aumentados nos membros direitos, com sinal de Hoffmann e Wartenberg. Mantinha hipertonia do membro superior direito, tipo rigidez. A dispraxia era ligeira a moderada. Existiam alterações evidentes da marcha, com base alargada e aumento da lordose. A doente negou dor lombar.

Assim, concluiu-se que a paciente tinha demência com sinais focais, provavelmente demência fronto-temporal, tendo em consideração todo o quadro clínico e ECD. Constatou-se alguma melhoria no comportamento, actividade e cognição, talvez pela toma de memantina. A alteração da marcha era um achado anormal, não evidente na consulta anterior, o que motivou o pedido de EEG e análises (hemograma, ionograma, coagulação, pesquisa de anticoagulante lúpico, estudo de anemias e imunoglobulinas, proteinograma, função tiroideia, hepática e renal), e imunologia para CMV, toxoplasmose, rubéola, EBV, HBV, HCV, VIH 1 e 2, sífilis e brucelose. Foi realizada também a pesquisa de autoimunidade e SAAF. Foram dadas indicações para filha voltar para mostrar os resultados dos exames. Foi acrescentado à medicação habitual valproato de sódio 500 mg, para tentar cessar os episódios de mutismo e alterações na função dos membros direitos.

A **17/08/2012**, paciente recorre ao Serviço de Urgência, por desvio da comissura labial desde o dia anterior, perda de força dos membros direitos e confusão. A filha da paciente relatou que estes episódios eram frequentes e que costumavam melhorar com toma de diazepam, mas que neste episódio não reverteu, o que motivou a ida à urgência. A doente encontrava-se febril (38,5°C) e apática. O médico de serviço viu o resultado das análises pedidas na última consulta da paciente, que se apresentavam alteradas nos seguintes parâmetros: ligeira neutropenia e linfocitose relativas (49,6% e 40,2%, respectivamente), eritrócitos $3,77 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, hematócrito de 33,8%. Em relação ao estudo das anemias, o ferro estava aumentado, com 212.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$. No proteinograma, a albumina relativa estava baixa, com 56,6% e Gama encontrava-se elevada, com 18,8%. De maior relevo havia a positividade dos testes RPR (32 dil), Rosa Bengala e Reacção de Wright (1/40). Face a estes resultados e os antecedentes de estudo de doença neurológica, a doente foi internada na infecciologia, depois de realizada TAC do crânio, novas análises e hemoculturas na urgência.

Nas análises do episódio de urgência, o hemograma e bioquímica clínicas revelavam linfopenia relativa (19,4%), hiponatrémia (131,3 mmol/L), LDH aumentada (603 U/L) e PCR de 1,65 mg/dL. As hemoculturas foram negativas. Foram também encontrados anticorpos IgG positivos para *Treponema pallidum*.

As alterações detectadas na TAC incluíam “focos diminutos, punctiformes, de hiperdensidade, em localização justacortical occipital direita e frontal esquerda, assim como periventricular direita, isoladamente inespecíficos, podendo eventualmente relacionar-se com efeitos residuais de lesões granulomatosas/parasitárias prévias”. Notou-se também um “alargamento do sistema ventricular, global, mais pronunciado nos ventrículos laterais, ainda que sem evidentes sinais de tensão actual. Sem outras alterações de relevo”.

A doente ficou internada no Serviço de Infecciologia durante 18 dias, medicada com doxiciclina, rifampicina e benzilpenicilina com melhoria significativa do quadro cognitivo, normalização dos sinais vitais e parâmetros analíticos. Durante o internamento foi realizada uma PL, e a análise do LCR mostrava proteinorráquia (71,3 mg/dL) e um aumento nas IgG (30,5 mg/dL). O Índice de IgG estava também aumentado. Existiam bandas oligoclonais de IgG no LCR, sem correspondência no soro. A pesquisa de VDRL no LCR foi negativa, excluindo diagnóstico de neurosífilis. Os restantes resultados estavam dentro da normalidade, com pesquisa de vírus, fungos e cultura negativos. A Reacção de Wright no líquido foi negativa, mas é de realçar que a técnica está padronizada para o soro, e neste meio o teste foi positivo.

A doente continuou a ser seguida em consulta de Neurologia e Infecciologia. A **consulta seguinte foi a 13/01/2013**, com uma evolução muito positiva desde o internamento: a doente voltou a cuidar de toda a actividade doméstica, a conduzir e conseguia cuidar dos netos. A filha notava dificuldade em controlar os impulsos, com desinibição mas, exceptuando este parâmetro, considerou que a mãe voltou ao normal.

A paciente voltou a realizar **EEG a 10/12/12**, que revelou um traçado caracterizado por ritmos rápidos (banda beta) e de amplitude reduzida, sem assimetrias, alterações focais ou epileptiformes. Podia ser considerado dentro dos limites de variação da normalidade.

No exame neurológico, notou-se desinibição com riso fácil e reacções exageradas, mas a assimetria de reflexos à direita eram mínimos, dispraxia era discreta e força, coordenação, nervos cranianos, equilíbrio e marcha estavam normais.

Concluiu-se, assim, que paciente teve um quadro de encefalite por neurobrucelose arrastada, possivelmente desde 2010, que evoluiu para uma síndrome demencial. O contexto epidemiológico ajudou ao diagnóstico, pois paciente criava gado ovino (tendo tido um animal com a doença há alguns anos) e fazia queijos. Foi retirada gradualmente a medicação prévia, e acrescentou-se aspirina e enoxaparina.

A paciente continua a ser seguida em consulta de neurologia e infecciologia, tendo sido realizada a última **avaliação neuropsicológica em Novembro de 2015**. Actualmente, “a paciente apresenta um declínio cognitivo ligeiro a moderado, de teor predominantemente frontal, mantendo contudo capacidades de aprendizagem e alguma discriminação de estímulos a nível de processos de memória verbal. A sua recuperação permite-lhe manter as actividades de vida diárias, apresentando contudo alterações da personalidade, com impulsividade e desinibição dos afectos. Não apresenta oscilações de humor, embora os aspectos atencionais e capacidade de raciocínio lógico e abstracto sejam limitados. Tendo em conta que a doente se mantém ocupada e inserida na família, considera-se que goza de todas as oportunidades para otimizar o seu potencial de recuperação cognitiva”.

Clinicamente é possível ver a evolução positiva da doente depois do tratamento, se comparada com a primeira avaliação, em que doente de encontrava incapacitada para as AVD e necessitada de supervisão constante. Apesar de o quadro infeccioso arrastado ter revertido com o tratamento apropriado, cursou com um processo degenerativo significativo, tendo deixado sequelas.

Conclusão e Perspectivas Futuras

A prevalência de declínio cognitivo, desde distúrbio neurocognitivo leve e relacionado com a idade a demência severa, estima-se que irá aumentar significativamente nos próximos anos, com conseqüente aumento dos custos socioeconómicos e carga física e psicológica sobre cuidadores e doentes. Assim, justifica-se que sejam feitos os possíveis para procurar e descartar causas reversíveis, que possam devolver a qualidade de vida aos pacientes e seus familiares. Apesar de muitas serem relativamente raras, algumas resultam de etiologias comuns na nossa sociedade, e devem ser activamente investigadas e tratadas. Como tal, é necessário que exista um protocolo de abordagem diagnóstica a realizar sempre que haja suspeita de distúrbio neurocognitivo, com vantagens significativas em termos de custo-benefício.

O caso clínico abordado nesta dissertação pretende ilustrar a situação supramencionada, em que uma paciente, cuja presunção diagnóstica inicial era de demência neurodegenerativa fronto-temporal, viu o seu quadro clínico reverter (apesar de com sequelas, pela duração arrastada do mesmo), retornando a um nível prévio, com uma qualidade de vida semelhante à que tinha antes do episódio infeccioso e durante os restantes anos que restam à doente.

Assim, é necessário um maior conhecimento e estudo destas patologias, pois a sua detecção enquanto distúrbio neurocognitivo leve ou moderado poderá aumentar grandemente a probabilidade de reversão.

Nesta dissertação foram discutidas algumas das patologias que poderão cursar com demência potencialmente reversível que, pela impossibilidade de falar na sua totalidade, são as mais comuns dentro de cada grupo etiológico, de maneira a realçar a suas características clínicas e achados diagnósticos específicos. Devido à raridade de muitas delas, continuam a ser necessários estudos que aprofundem a sua relação com a demência, em termos fisiopatológicos, e quais os esquemas terapêuticos adequados para as suas manifestações demenciais e neurocognitivas.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publ; 2013.
2. World Health Organization, Alzheimer's Disease International, editors. Dementia: a public health priority. Geneva; 2012.
3. Ioannidis P, Karacostas D. How Reversible are “Reversible Dementias”? *European Neurological Review*. 2011;6(4):230.
4. Cohen M. Dementia 101. *Neurology Now*, 2016
5. O que é a Demência? > Associação Alzheimer Portugal [Internet]. Available from: <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-18-o-que-e-a-demencia>
6. Heinemann U, Gawinecka J, Schmidt C, Zerr I, et al. Differential Diagnosis of Rapid Progressive Dementia. *European Neurological Review*. 2010;5(2):21.
7. Kabasakalian A, Finney GR. Chapter 15 Reversible Dementias. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier; 2009 p. 283-302.
8. Senties-Madrid H, Estañol-Vidal B. Reversible dementias and treatable dementias. *Rev Neurol*. 2006;43(2):101-12.
9. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Annals of Neurology*. 2008;64(1):97-108.
10. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(3):187-200.
11. Muangpaisan W, Petcharat C, Srinonprasert V. Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic: Reversible cognitive impairment/dementia. *Geriatrics & Gerontology International*. 2012;12(1):59-64.
12. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2219-29.
13. Direcção Geral da Saúde. Norma 053/2011 de 27/12/2011, Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. Lisboa: Ministério da Saúde. 2011
14. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, et al. Rapidly Progressive Neurodegenerative Dementias. *Archives of Neurology*. 2009;66(2).
15. Miller BL, Boeve BF. *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press; 2009.
16. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry*. 2009;51 Suppl 1:S52-55.
17. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):793-806.
18. Sobów T, Wojtera M, Kłoszewska I. Potentially reversible dementias in a memory clinic population. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2007; 3:19-24.

19. Rosenbloom MH, Atri A. The Evaluation of Rapidly Progressive Dementia: The Neurologist. 2011;17(2):67-74.
20. Patro SN, Glikstein R, Hanagandi P, Chakraborty S. Role of neuroimaging in multidisciplinary approach towards Non-Alzheimer's dementia. Insights into Imaging. 2015;6(5):531-44.
21. Schott JM, Reiniger L, Thom M, Holton JL, Grieve J, Brandner S, et al. Brain biopsy in dementia: clinical indications and diagnostic approach. Acta Neuropathologica. 2010;120(3):327-41.
22. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. Journal of Autoimmunity. 2015;57:82-115.
23. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. The Lancet. 2012;379(9814):461-73.
24. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. The Lancet Neurology. 2007;6(6):544-52.
25. Eickhoff CA, Decker CF. Syphilis. Disease-a-Month. 2016
26. Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. Current Infectious Disease Reports. 2015;17(5).
27. Mufaddel, A., Omer, A.A. and Salem, M.O. (2014) Psychiatric Aspects of Infectious Diseases. *Open Journal of Psychiatry*, 4, 202-217.
28. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2007;7(12):775-86.
29. Shehata GA, Abdel-Baky L, Rashed H, Elamin H. Neuropsychiatric evaluation of patients with brucellosis. Journal of Neurovirology. 2010;16(1):48-55.
30. Cerván A, Hirschfeld M, Rodriguez M, Guerado E. Medical Therapy of Neurobrucellosis. In: Turgut M, Haddad FS, de Divitiis O, editors. Neurobrucellosis. Cham: Springer International Publishing; 2016
31. Fenollar F, Lagier J-C, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. Journal of Infection. 2014;69(2):103-12.
32. Schwartzman S, Schwartzman M. Whipple's Disease. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2013;39(2):313-21.
33. McNamara P, Zaporozhan L, Doherty CP, Coen RF, Bergin C. HIV and Other Infectious Causes of Dementia. In: Hardiman O, Doherty CP, Elamin M, Bede P, editors. Neurodegenerative Disorders. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 255-68.
34. Bilgrami M, O'keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2014. p. 1321-44.
35. Brew BJ, Chan P. Update on HIV Dementia and HIV-Associated Neurocognitive Disorders. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2014;14(8).
36. Arciniegas DB, Anderson CA. Viral encephalitis: Neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. Current Psychiatry Reports. 2004 Sep;6(5):372-9.

37. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology*. 2007 Oct 1;7(5):288-305.
38. Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, [and five others]. New York: McGraw Hill Education; 2015.
39. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *The Lancet Neurology*. 2004;3(3):159-68.
40. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):371-6.
41. Illán-Gala I, Pérez-Lucas J, Martín-Montes A, Máñez-Miró J, Arpa J, Ruiz-Ares G. Evolución a largo plazo de la hidrocefalia crónica del adulto idiopática tratada con válvula de derivación ventrículo-peritoneal. *Neurología*. 2015
42. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, Treatment, and Analysis of Long-term Outcomes in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Neurosurgery. 2005;699-705.
43. Tang J, Ai J, Macdonald RL. Developing a Model of Chronic Subdural Hematoma. In: Zhang J, Colohan A, editors. *Intracerebral Hemorrhage Research*. Vienna: Springer Vienna; 2011. p. 25-9.
44. Almenawer SA, Farrokhyar F, Hong C, Alhazzani W, Manoranjan B, Yarascavitch B, et al. Chronic Subdural Hematoma Management: A Systematic Review and Meta-analysis of 34829 Patients. *Annals of Surgery*. 2014;259(3):449-57.
45. Chan HY, Cheng KM, Lo MW, Chan CM, Cheung YL. A treatable case of dementia--intracranial dural arteriovenous fistula. *Hong Kong Med J*. 2006;12(1):74-6.
46. Gandhi D, Chen J, Pearl M, Huang J, Gemmete JJ, Kathuria S. Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Classification, Imaging Findings, and Treatment. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(6):1007-13.
47. Neumaier-Probst E. Dural Arteriovenous Fistulas. *Clinical Neuroradiology*. 2009;19(1):91-100.
48. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition Reviews*. 2016;74(5):281-300.
49. Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(1):1-13.
50. Olson CR, Mello CV. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2010;54(4):489-95.
51. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D Deficiency, Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012;33(5):297-305.

52. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83(10):920-8.
53. Ulatowski LM, Manor D. Vitamin E and neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*. 2015;84:78-83.
54. Ferry M, Roussel A-M. Micronutrient status and cognitive decline in ageing. *European Geriatric Medicine*. 2011;2(1):15-21.
55. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442-55.
56. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *Psychosomatics*. 2012 Nov;53(6):507-16.
57. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(1):3.
58. Brown TM. Pellagra: an old enemy of timeless importance. *Psychosomatics*. 2010;51(2):93-7.
59. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006 Nov;5(11):949-60.
60. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-60.
61. Elmaghraby E. Thyroid Dysfunction and Mental Disorders. In: Imam SK, Ahmad SI, editors. *Thyroid Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 263-71.
62. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(2):277-92.
63. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(2):303-17.
64. Papageorgiou SG, Christou Y, Kontaxis T, Bonakis A, Anagnostouli M, Potagas C, et al. Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: Favourable outcome after surgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;110(10):1038-40.
65. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K, et al. Parathyroid Hormone, Cognitive Function and Dementia: A Systematic Review. Quinn TJ, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0127574.
66. Shoback D. Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jul 24;359(4):391-403.
67. Starkman MN. Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2013;42(3):477-88.
68. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2012;25(2):199-208.
69. White H. Neurologic Manifestations of Acute and Chronic Liver Disease: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2014;20:670-80.


70. Ferro JM, Oliveira S. Neurologic Manifestations of Gastrointestinal and Liver Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014;14(10).
71. Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson Disease: Copper Toxicity or Liver Failure? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5:S88-95.
72. Kostić VS, Svetel M, Tomić A, Kresojević N. Wilson's Disease. In: Reichmann H, editor. *Neuropsychiatric Symptoms of Movement Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 261-75.
73. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
74. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46.
75. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. Dementia associated with alcohol and other drug use. *International Psychogeriatrics*. 2005;17(S1):S109.
76. Lewis SL, editor. *Neurological disorders due to systemic disease*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2013.
77. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1998;13(4):203-12.
78. Genuis SJ, Kelln KL. Toxicant Exposure and Bioaccumulation: A Common and Potentially Reversible Cause of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Behavioural Neurology*. 2015;2015:1-10.
79. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9817):721-8.
80. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European Journal of Pharmacology*. 2014;740:464-73.
81. Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy Metal Poisoning: Clinical Presentations and Pathophysiology. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2006;26(1):67-97.
82. Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, Geschwind MD. Immunologically mediated dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(5):359-67.
83. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008 Sep;15(9):961-71.
84. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2010 Apr;16:80-101.
85. Tuzun E, Dalmau J. Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment: *The Neurologist*. 2007 Sep;13(5):261-71.
86. Streifler JY, Molad Y. Connective tissue disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. p. 463-73.

87. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2014. p. 1703-23.
88. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9923):1155-67.
89. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007;21(10):799-811.
90. Baehring JM, Hochberg EP, Raje N, Ulrickson M, Hochberg FH. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(10):547-56.
91. Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S. Myeloproliferative Disorders and the Hyperviscosity Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010;24(3):585-602.
92. Rampling MW. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):459-65.
93. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*. 2012;119(10):2205-8.
94. Cacciapuoti F. Some considerations about the hypercoagulable states and their treatments: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22(3):155-9.
95. Anderson JAM, Weitz JI. Hypercoagulable States. *Clinics in Chest Medicine*. 2010;31(4):659-73.
96. Nadeau SE. Neurologic Manifestations of Systemic Vasculitis. *Neurologic Clinics*. 2002;20(1):123-50.
97. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *Journal of Autoimmunity*. 2014;48-49:149-52.
98. Rossi CM, Di Comite G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;285(1-2):13-21.
99. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet*. 2012;380(9843):767-77.
100. Néel A, Pagnoux C. Primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Feb;27(1 Suppl 52):S95-107.

Anexos

Autorização da Comissão de Ética

Recibido
em 4/4/2016

 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Autorizado
pelo Conselho de Administração

Parecer:	Despacho: <u>CA. 6.4.2016</u> <i>autorizado em nome do</i> <i>[Signature]</i>
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 23/2016 - "Demências Potencialmente Reversíveis. A propósito de um estudo de caso".	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 28/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 31/03/2016
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Sara Isabel Silva Carloto, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Demências Potencialmente Reversíveis. A propósito de um estudo de caso", a realizar no serviço de Neurologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 20/2016, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p style="text-align: center;"><i>[Signature]</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	

Pág. 1 / 1