

Carrascón González-Pinto, Lucía ; Ortuño Sánchez, Felipe. Universidad de Navarra.

Introducción

El insomnio familiar fatal (IFF) se encuadra dentro de las enfermedades priónicas. Se han descrito casos esporádicos pero se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por una mutación missense en el codón 178 del gen PRNP del cromosoma 20(20p13). Esta mutación genera un acumulo de PRPsc o proteína prión. Esta proteína o prión(PRPsc) es un derivado anómalo de una proteína cerebral normal; el prión es patógeno, infeccioso, transmisible y genera en el caso del IFF una degeneración predominantemente talámica.

Clinicamente se manifiesta como un gran desequilibrio viscerointerno con alteraciones significativas del sueño como síntomas predominantes. La mitad de los casos declarados en el mundo se encuentran en nuestro entorno (País Vasco y Navarra) por lo que se considera que en nuestro medio hay una agregación familiar de esta rara enfermedad.

La única posibilidad terapéutica es el tratamiento sintomático y paliativo. El estudio de los mecanismos fisiopatológicos y de la posibilidad de diagnóstico precoz constituye un pilar fundamental para el avance en posibles tratamientos futuros y para el mejor cuidado del paciente.

Material y métodos

El punto de partida ha sido un caso clínico publicado en el Schizophrenia Research en el año 2009. Tras la revisión del caso, se realiza una revisión bibliográfica sistemática acerca del insomnio familiar fatal y las herramientas diagnósticas existentes en la actualidad.

Para llevar a cabo dicha revisión se utiliza la base de datos de Medline y Life Science Journals utilizando Pubmed. Los términos clave utilizados fueron: FFI AND diagnos*. Se consideraron como filtros oportunos la publicación en los últimos 10 años, el idioma(inglés, español o francés) y los estudios en humanos.

Por último se buscaron los artículos de las revistas Lancet, British Medical Journal, JAMA y New England Journal of Medicine de los últimos cinco años, en los que aparecía el término prión*.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos en inglés, francés o español	Estudios publicados en ruso y japonés
Publicado entre 2003-2013	
Humanos	Estudios realizados en animales
Abstract disponible	

Fig.3. Criterios diagnósticos (Kranianski 2013).

Obligatorio	Alteraciones del sueño
Al menos 2 "CJD-like"	Alteraciones psiquiátricas (alucinaciones, depresión, ansiedad, cambios de personalidad, desinhibición)
	Ataxia
	Alteraciones visuales
	Mioclónias
Al menos 1 "específico de IFF"	Deficits cognitivos
	Pérdida de peso >10kg en los últimos 6 meses
	Disfonía
	Alteraciones vegetativas(hipertensión, hiperhidrosis, taquicardia, hipertermia, estreñimiento)

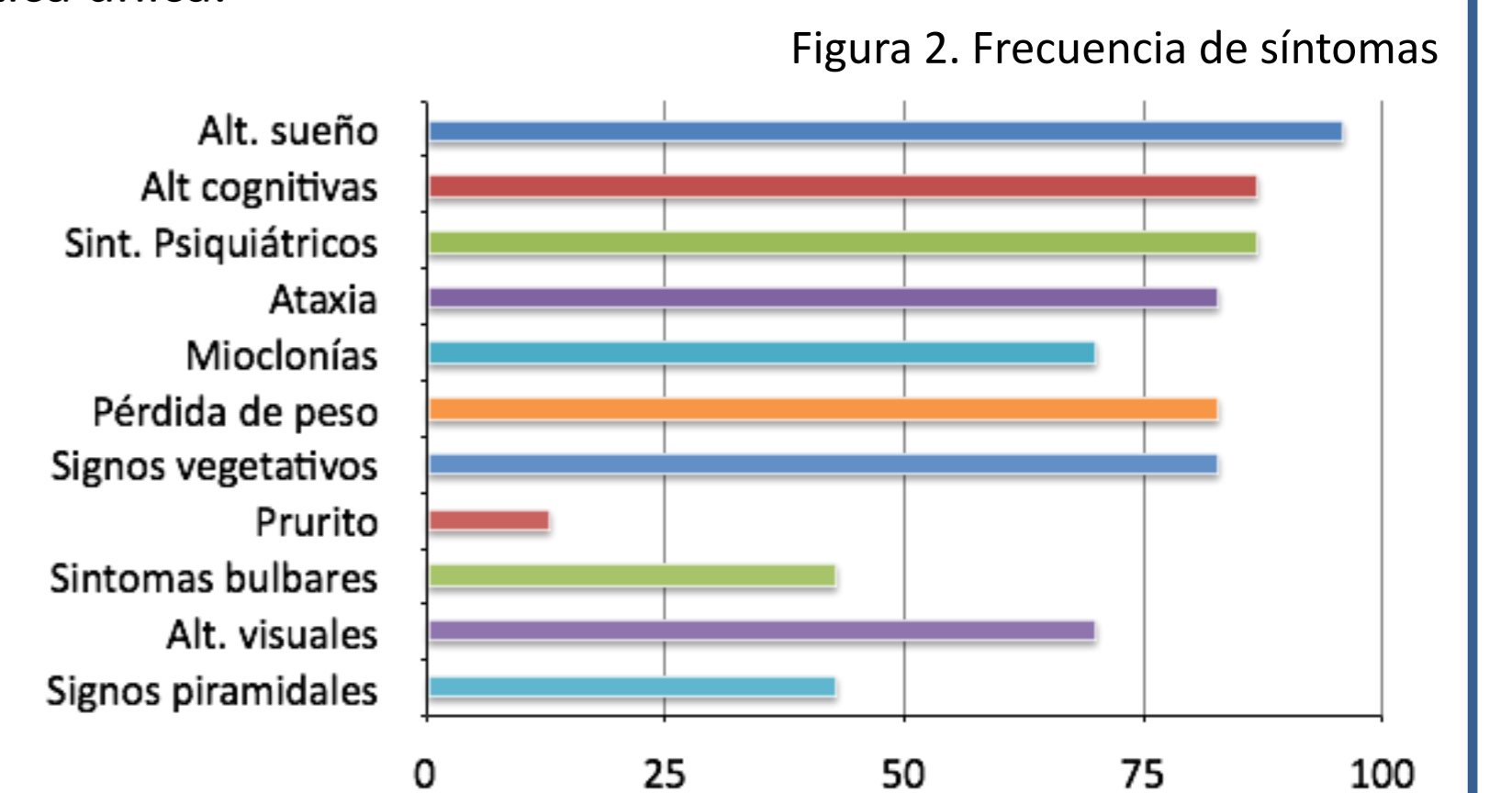
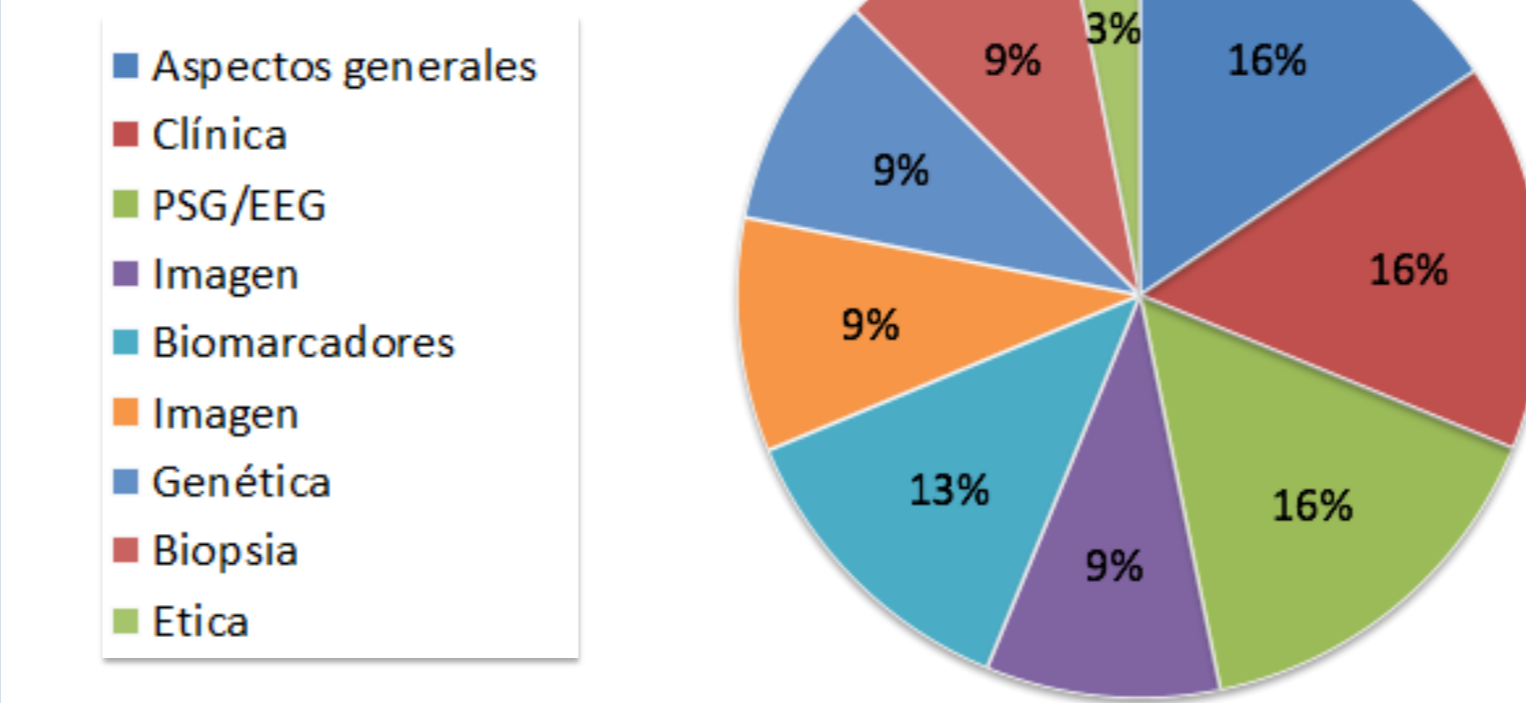
Resultados

Resultados del caso: Varón de 43 años sin antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, que presenta clínica depresiva tratada desde hace 3 meses. Es hospitalizado por la aparición brusca de alucinaciones auditivas y desorientación en el tiempo. Clínicamente presenta: lenguaje normal, ataxia, dificultades para la deglución, disgrafía y problemas de orientación, euforia e indiferencia hacia sus síntomas. El SPECT-HMPAO cerebral y la MRI fueron normales, al igual que los EEGs realizados. No se objetivaron déficits vitamínicos, enfermedades infecciosas o neoplasias. El análisis de LCR fue normal y el estudio de la proteína 14-3-3 negativo. Presentó catatonia desde la segunda semana de hospitalización. El deterioro fue muy rápido hacia un estado vegetativo, falleciendo tras 6 meses de ingreso. El examen neuropatológico demostró una pérdida neuronal severa con gliosis y espongiosis en el tálamo, el núcleo olivar inferior y el cerebelo. La corteza cerebral era normal. La inmunohistoquímica para PrP-res fue positiva en el cerebelo y un análisis de DNA postmortem reveló una mutación D178N con homocigosis MM en el codón 129.

Resultados de la revisión: Se obtuvieron 127 resultados que con los correspondientes filtros se redujeron a 27. De éstos se descartaron cinco y se añadieron 8 publicaciones de la búsqueda manual. Se han revisado en profundidad 30 publicaciones. De ellas, 5 comentaban aspectos generales de las enfermedades priónicas y el IFF. El resto, abarcaban las diferentes herramientas diagnósticas existentes y sus resultados. Así, 5 se centraban en aspectos clínicos, 5 en estudios polisomnográficos y EEGs, 3 en hallazgos de imagen, 4 en técnicas de detección molecular y biomarcadores, 3 en confirmación genética, 1 en los aspectos éticos que rodean al diagnóstico y 3 en hallazgos de diagnóstico por biopsia (Figura 1).

Los artículos revisados referentes a las manifestaciones clínicas de la enfermedad coinciden en la frecuencia de síntomas(Figura 2). Una última publicación de 2013 propone una serie de criterios para establecer un diagnóstico certero (Figura 3). Sin embargo, aunque en dicho estudio se demostró eficaz, se han descrito varios casos con clínica atípica que no lograrían cumplir dichos criterios por lo que se concluye que la clínica no puede ser considerada como herramienta diagnóstica única.

Figura 1. Artículos revisados



Todos los estudios en los que se ha utilizado la polisomnografía en el proceso diagnóstico demuestran que la enfermedad se caracteriza por una pérdida de husos del sueño, de complejos K y de ondas delta. Observan una alteración en el sueño de onda lenta, con un predominio de fase 1 durante el sueño NREM y agrupaciones de fases REM anómalas. Estas publicaciones afirman además que las alteraciones se van haciendo más evidentes a medida que avanza la enfermedad y que los EEGs realizados durante la vigilia muestran una actividad alfa de fondo que acaba propagándose a todo el área cerebral.

Las publicaciones dedicadas a las técnicas de imagen relatan que la RM y el TAC no muestran cambios significativos hasta estadios muy avanzados. Sin embargo, existen 2 publicaciones centradas en estudios de PET en los que se ha demostrado que ésta es una herramienta muy útil a la hora de detectar cambios, tanto en casos familiares como esporádicos, observándose un hipometabolismo talámico incluso 13 meses antes del comienzo de los síntomas(Figura 4).

Las investigaciones sobre biomarcadores demuestran que, a diferencia de otras enfermedades priónicas, no se encuentran significativamente elevados en el IFF, pero existe una investigación que ha demostrado que el RTQUIC es capaz de detectar PRP con una buena sensibilidad en el LCR de estos pacientes.

Por último, para la confirmación de la enfermedad se habla de genética y biopsia cerebral. El estudio genético demostraría una mutación en el codón 178, mientras que el estudio de 129 aportaría información sobre el fenotipo de la enfermedad (figura 5). En los pocos casos esporádicos descritos no se observa dicha mutación, por lo que el estudio genético sería negativo y la única confirmación posible sería la biopsia. Así, de la revisión de artículos sobre la biopsia cerebral, se deduce que ésta confirmaría la gliosis y espongiosis a nivel talámico, con predominio en los núcleos anterior y dorsomedial y la afectación también de la corteza orbitofrontal.

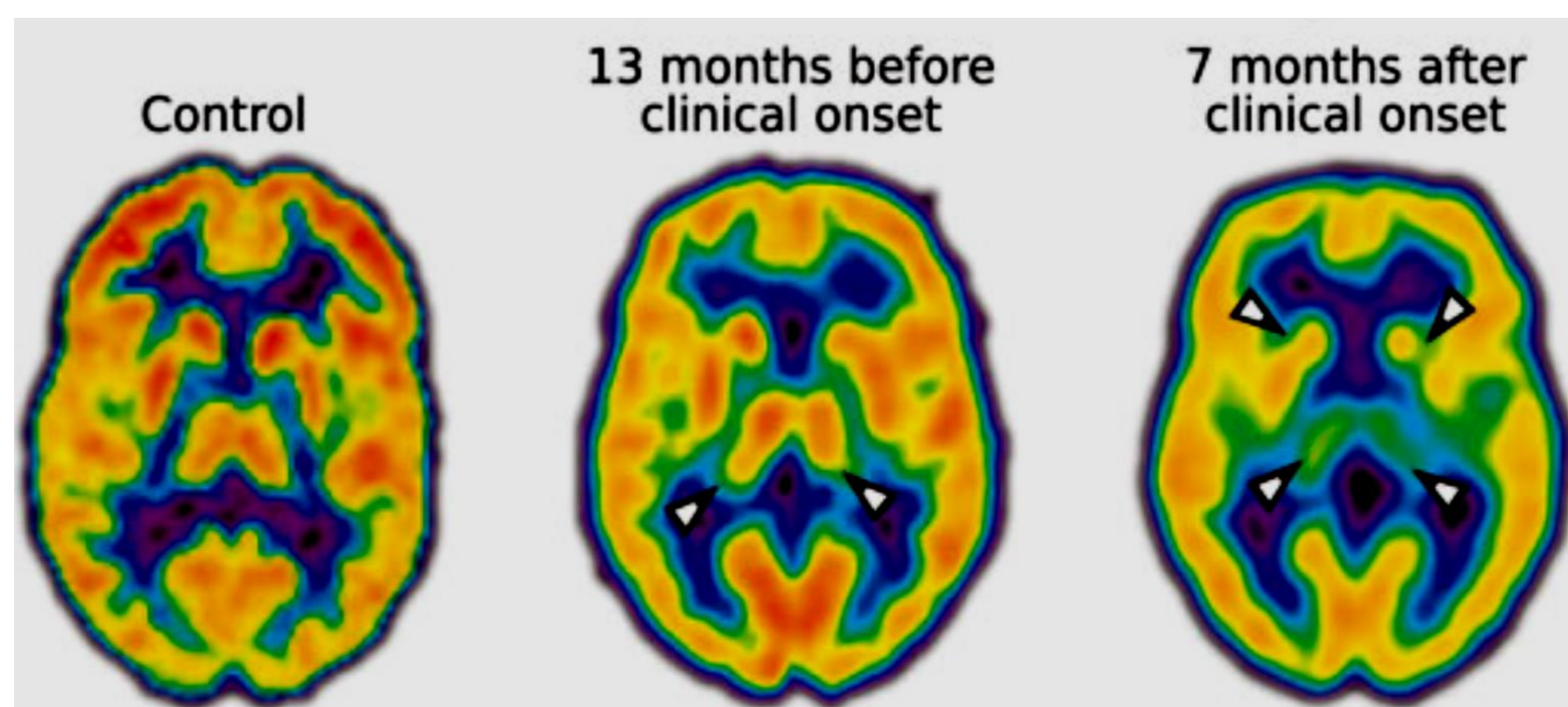


Fig. 4. Cortelli 2006. Estudio longitudinal con 18FDG-PET. Previamente a la aparición de síntomas el metabolismo de la glucosa en el tálamo es menor que en el control (flecha). Tras 7 meses de seguimiento se observa una gran disminución metabólica en el tálamo con implicación de los ganglios basales (flecha). El consumo de glucosa se ve en una escala de color desde azul (bajo metabolismo) hasta rojo (alto metabolismo).

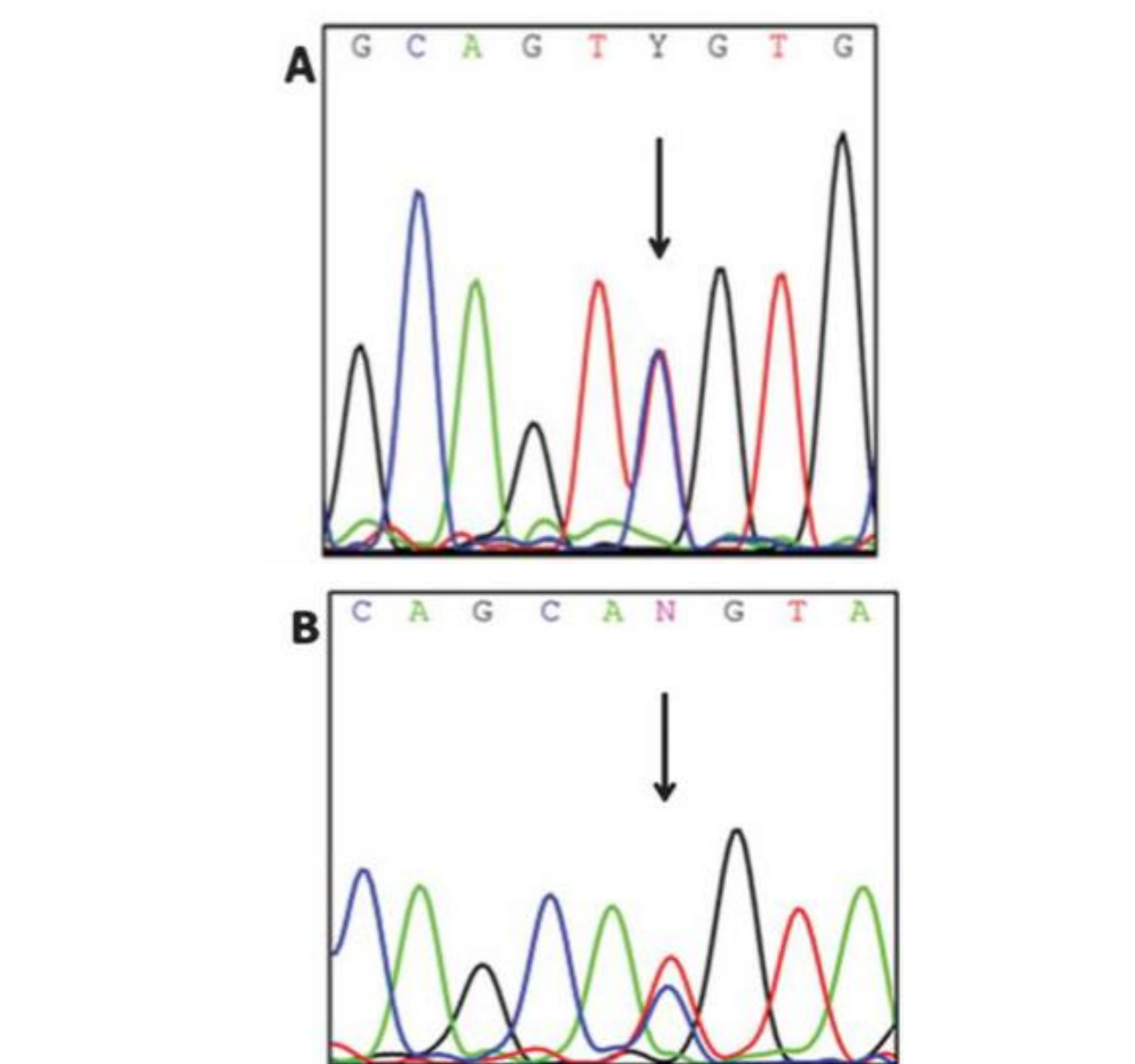


Fig. 5. Pedrosa et al 2013. Secuenciación del gen. A) Mutación de GTC a GTT en heterocigosis en el codón 178, (D178N). (B) Heterocigosis para metionina en el codón 129(M129V).

Conclusiones

- La mayoría de pacientes con insomnio familiar fatal, y otras enfermedades priónicas, se diagnostican cuando el proceso está ya muy avanzado, aproximadamente en el tercio final del curso de la enfermedad.
- Aunque no existen actualmente tratamientos para la enfermedad, es necesario diagnosticar precozmente a estos pacientes, aplicar tratamiento paliativo y apoyar tanto al paciente como a sus familiares.
- Para este diagnóstico se han propuesto diferentes técnicas que aún deben validarse en muestras más amplias: el algoritmo clínico propuesto por Kranianski este mismo año, el PET que detecta cambios en el tálamo unos 13 meses antes de la presentación clínica; la polisomnografía; el RT-QUIC para la detección de PRPSC en LCR y el estudio genético del codón 178 del gen PRNP. Como elemento final, la biopsia cerebral confirmaría la degeneración talámica que caracteriza a la enfermedad.
- En el caso descrito la edad de presentación fue anterior a la media y la duración de 7 meses. Cumplía sólo algunos de los criterios descritos por Kranianski con predominio de clínica psiquiátrica. No se consideraron las alteraciones del sueño por permanecer quieto y con los ojos cerrados, aunque no se realizó polisomnografía. Además no se incluyó el PET como prueba de imagen. Solo el examen patológico minucioso postmortem y el estudio genético permitieron confirmar el diagnóstico.
- Ante la carencia de tratamiento específico eficaz es necesario avanzar en la investigación. En este sentido, los hallazgos de la biología molecular señalados en esta revisión señalan a los próximos avances en terapia génica como esperanzadores.