

INSOMNIO FAMILIAR FATAL: LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA QUE IMPIDE DORMIR HASTA LA MUERTE

AUTOR: FÁTIMA KARIM BERMÚDEZ SANTIAGO

RESUMEN

Antonio Lamelas ha sido testigo de la muerte de "aproximadamente 35 personas" de su entorno familiar, entre ellos su hijo ya que todos padecen la enfermedad Insomnio Familiar Fatal. ¿Conoces acerca del IFF?

IFF o Insomnio Familiar Fatal es una enfermedad hereditaria autosómica dominante progresiva neurodegenerativa producida por priones. Es una afección poco común dividida en etapas por las que va incursionando el paciente. Es necesario el conocer la fisiopatología de este padecimiento para entender porque causa los síntomas que se presentan en las personas que viven con IFF. Actualmente existen diversos marcadores que permiten a psiquiatras y neurólogos identificar los signos y síntomas para abordarlos con los fármacos y tratamientos necesarios para darle una mejor calidad de vida al paciente.

DEFINICIÓN

Se caracteriza por producir lesiones anatomopatológicas en el núcleo dorsomedial y anterior del tálamo afectando principalmente el ciclo vigilia-sueño y una hiperactividad autonómica. Asimismo, puede afectar estructuras límbicas corticales, núcleos olivares, ganglios de la base y al córtex cerebral.

HISTORIA

Se le considera una enfermedad relativamente nueva descubierta por el neurólogo italiano Elio Lugaresi en 1986. El Dr. Elio Lugaresi fue considerado como una figura central en la neurología y la medicina del sueño. Además de su trabajo sobre el IFF contribuyó a otros trastornos del sueño y epilepsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad que consta de cuatro etapas. La primera etapa se caracteriza por la aparición de insomnio, que empeora conforme la enfermedad va progresando. En los meses posteriores aparecen síntomas psiquiátricos como fobias, paranoia y ataques de pánico, asimismo algunos pacientes experimentan sueños lúcidos en esta etapa.

La segunda fase comienza a los cinco meses, donde incrementan los síntomas psiquiátricos junto con el insomnio y los pacientes experimentan alucinaciones. A nivel fisiológico hay disfunción autonómica con alta hiperactividad simpática.

El tercer periodo dura tres meses, donde se experimenta un insomnio total y un desequilibrio total del ciclo sueño-vigilia.

Por último, la etapa final de la enfermedad puede durar seis meses o más, y se define por un rápido deterioro cognitivo y demencia. Los pacientes pierden la capacidad de moverse o hablar, lo que después es seguido por coma y finalmente la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Según Rare Diseases IFF es una enfermedad extremadamente rara. Se desconoce la incidencia y prevalencia exactas del trastorno. La edad promedio de aparición es de 47.5 años, con un rango que va de 17 a 76 años.

La duración promedio de vida de las personas que padecen esta patología va de un rango de 2 a 48 meses de vida. En conjunto, los trastornos priónicos afectan de 1 a 2 personas por millón en la población general por año.

Se cree que las enfermedades genéticas priónicas representan el 15% de todas las enfermedades priónicas. Se considera una patología rara, que a menudo no se diagnostica o se diagnostica erróneamente, por lo tanto, es difícil determinar su verdadera frecuencia en la población general.

Forma parte de una familia de enfermedades priónicas genéticas humanas, que incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar, la amiloidosis por proteína priónica, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y la enfermedad similar a Huntington tipo 1.

FISIOPATOLOGÍA

Es una patología causada por una mutación en el codón 178 en conjunto con el polimorfismo met129 en el mismo alelo del gen de la proteína priónica (PRNP). Existen dos formas de insomnio fatal: el Insomnio Familiar Fatal (IFF) y el Insomnio Fatal Esporádico (IFE).

El gen clave es el PRNP (Prion Protein Gene). Este fabrica la proteína priónica normal, que es importante para el funcionamiento de las neuronas. En este caso hay una mutación en el codón 178 (D178N) y este prión se pliega de manera anormal y se convierte en prión patológico que es capaz de transformar otras proteínas normales en proteínas anormales formando agregados tóxicos en el cerebro.

La diferencia entre IFF y la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es muy puntual, siendo así que en este caso la mutación D178N está combinada con valina (V) en la posición 129. Para poder llegar a esta diferencia según (Medori, R, Leblanc A 1992) se utilizaron anticuerpos contra la proteína priónica (PrP) y se realizaron análisis dot blot y Western blot, con y sin proteinasa K, en tejido cerebral.

En este estudio se obtuvo una autopsia de dos pacientes con IFF, tres pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y seis sujetos control. Se hicieron estudios moleculares, se amplificó y secuenció la región codificante del gen PRNP en muestras de los dos pacientes con IFF.

Los resultados arrojaron proteínas priónicas resistentes a proteasas en ambos pacientes con IFF, pero el tamaño y número de fragmentos resistentes difería de los observados en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Asimismo se examinó a una familia afectada por IFF, se detectó en los 4 miembros enfermos y 11 de los 29 miembros no afectados que tenían una mutación puntual en el codón 178 del gen PRNP, que sustituye asparagina por ácido aspártico y elimina el sitio de restricción, por lo tanto se concluyó que el IFF es una enfermedad priónica con una mutación en el codón 178 del gen PRNP, pero su fenotipo clínico refiriéndose a las manifestaciones clínicas, parece diferir del de otras familias previamente descritas con la misma mutación.

Desde 1986 se han estudiado más miembros de esta familia italiana, totalizando 29 afectados en cinco generaciones. Los pacientes de esta familia presentan insomnio progresivo, disautonomía (hiperhidrosis, taquicardia, hipertensión), alteraciones endocrinas (ritmos hormonales alterados) y signos neurológicos como ataxia, disartria, mioclonías y signos piramidales. La atrofia talámica sigue siendo el hallazgo principal, aunque se detectan también astrogliosis reactiva y espongiosis en otras regiones cerebrales.

Este estudio respalda firmemente que el IFF es una enfermedad priónica hereditaria, relacionada con una mutación específica en el gen PRNP, pero con características clínico-patológicas propias.

Sin embargo, se han clasificado las manifestaciones clínicas más comunes de esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas principales suelen presentarse por una duración máxima de dos años que incluyen: trastornos orgánicos del sueño, incluyendo insomnio, apnea del sueño o movimientos involuntarios.

ESTUDIOS

El deterioro neurológico y de salud mental es característico en esta patología. Incluyendo demencia de rápida progresión, ataxia, mioclonías, alucinaciones, delirios o cambios de personalidad (como depresión, ansiedad, apatía y confusión). También se incluyen alteraciones autonómicas y sistémicas progresivas como hipertensión, taquicardia, respiración irregular, hipertermia, sudoración o pérdida de peso.

Actualmente no se conoce el inicio de la enfermedad hasta que los síntomas empiezan a aparecer, se sugiere que depende de la cantidad crítica de conversión de proteína priónica normal en proteína priónica defectuosa. A menudo que la enfermedad progresa la tendencia de los síntomas se va agravando en el organismo del paciente con esta patología.

IFF se diagnostica clínicamente con base en los síntomas e historia clínica del paciente, sin embargo se pueden realizar estudios para poder confirmar el diagnóstico y descartar otras patologías.

En la evaluación inicial que es en el momento cuando el paciente llega a consulta por primera vez, se le encargan diferentes

exámenes como biometría hemática completa (BHC), velocidad de sedimentación globular (VSG), química sérica, pruebas de función hepática (PFH), niveles de amonio y hemocultivos en caso de sospecha de infecciones bacterianas.

Una prueba característica para confirmar la presencia de IFF es la Polisomnografía (PSG) donde se puede mostrar una reducción del tiempo total y una transición disfuncional entre las fases del sueño. Su resultado revela disminución del sueño REM, baja eficiencia del sueño y sueño de ondas lentas.

Si se quiere evaluar las causas reversibles de deterioro cognitivo como consecuencia del padecimiento, se solicitan pruebas de función tiroidea (PFT), niveles de vitamina B12 y ácido fólico, pruebas para neurosífilis y VIH.

El Electroencefalograma (EEG) muestra los complejos periódicos de ondas agudas (PSWC) que pueden sugerir enfermedad priónica, pero solo se observan en un pequeño porcentaje de pacientes con formas genéticas.

EEG es más utilizado para variantes como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) que tienden a mostrar EEG anormales. Aunque en algunos casos, en el IFF se observa un enlentecimiento generalizado sin complejos periódicos de ondas agudas.

En algunas ocasiones los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) son utilizados para analizar los biomarcadores como la proteína 14-3-3 que son inespecíficos y pueden aparecer en diversas enfermedades que

causan muerte neuronal, por lo tanto no son tan utilizados.

Las pruebas genéticas moleculares en este caso son muy requeridas ya que pueden ser inespecíficas para detectar una mutación D178N del gen PRNP o realizar la secuenciación completa del gen.

DIAGNÓSTICO

Al detectar a un paciente con manifestaciones clínicas se determina la probabilidad de que un individuo tenga IFF combinando las características clínicas que presenta, hallazgos en estudios diagnósticos (como exámenes de sangre), polisomnografía y factores de exclusión.

La probabilidad del diagnóstico de IFF se divide en (Posible IFF, Probable IFF, Definitivo IFF):

- Posible IFF: 2 de 3 características clínicas centrales sin factores de exclusión.
- Probable IFF: 2 de 3 características clínicas centrales + ≥ 1 característica de apoyo sin factores de exclusión.
- Definitivo IFF: 2 de 3 características clínicas centrales + estudios diagnósticos positivos

TRATAMIENTO

Si un paciente tiene un diagnóstico definitivo de IFF se le administra un tratamiento que se centra principalmente en el alivio de los síntomas y cuidados paliativos. A causa de que no existe cura para esta patología, es fundamental que sea un tratamiento integral. Donde se incluye apoyo psicológico,

consultas a una gran variedad de especialistas como neurólogo, psiquiatras y especialistas en dolor. Un punto que siempre es recomendable es hacerse exámenes genéticos y un asesoramiento llevado a cabo para las familias que padecen esta enfermedad.

En el ámbito de los síntomas físicos de la enfermedad se recetan medicamentos anticonvulsivos para las convulsiones y clonazepam para movimientos espasmódicos.

ACTUALIDAD

En descubrimientos recientes se mostró una mala respuesta a sedantes como barbitúricos o benzodiacepinas. Un estudio de caso investigó el uso de gamma-hidroxibutirato (GHB) y encontró que su administración induce sueño de ondas lentas (SWS) en un paciente con IFF.

Actualmente se han probado varios tratamientos con compuestos como polisulfato de pentosano, quinacrina y anfotericina B, con resultados inconclusos.

La inmunoterapia ha mostrado resultados en estudios en animales y ensayos clínicos. Se investigan tres tipos principales: vacunas de anticuerpos, vacunas con células dendríticas y transferencia adoptiva de linfocitos T CD4(+) específicos para la proteína priónica fisiológica.

Al día de hoy en Italia se lleva a cabo un ensayo clínico que busca la prevención en la aparición de enfermedades priónicas.

El estudio consiste en administrar doxiciclina 100 mg vía oral diariamente durante 10 años a 10 portadores de la mutación D178N/M129 del gen PRNP. Busca comparar los resultados con un grupo control de 15 no portadores de la misma familia. El ensayo está en curso y los resultados aún no han sido determinados.

Actualmente se siguen haciendo estudios para determinar las características genéticas que poseen las personas que padecen esta enfermedad, fármacos que ayuden a disminuir los síntomas y tratamientos que puedan ralentizar la mortalidad de esta patología.

CONCLUSIONES

Es importante el hacer énfasis en la investigación y conocimiento de esta enfermedad. En el pasado hubo un caso de un paciente masculino de 58 años que llegó a urgencias por insomnio repentino, siendo diagnosticado con alzheimer temprano. Después de ciertos meses los síntomas no mejoraron y se decidió meterlo a una clínica neurológica donde se realizaron exámenes incluyendo niveles plasmáticos de amoníaco, velocidad de sedimentación globular, índices bioquímicos plasmáticos y análisis de vitaminas, homocisteína, ceruloplasmina y pruebas de anticuerpos para síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmune, sin hallazgos anormales significativos.

El video EEG de larga duración mostró anomalías focales leves. La resonancia magnética craneal reveló atrofia cerebral leve y lesiones isquémicas focales en el lóbulo parietal izquierdo.

Los resultados de la prueba genética para enfermedad de Alzheimer indicaron la presencia de alelos APOE. El análisis de secuencia del gen PRNP mostró la mutación D178N, y el polimorfismo del aminoácido en la posición 129 fue del tipo M/M, lo que confirmó el diagnóstico de Insomnio Familiar Fatal (IFF). Se analizó el mismo sitio en familiares y se encontraron mutaciones similares en sus dos hijas, su hijo y su nieto.

Se le administró tratamiento sintomático con orizanol, pramipexol y clonazepam, estos medicamentos lograron que los movimientos involuntarios y la sudoración se redujeran, sin embargo, los demás síntomas no mostraron mejoría significativa.

Esto es una prueba que el desconocimiento de los síntomas y pruebas que confirman IFF es un aspecto importante de abordar para que como médicos empaticemos y creemos conciencia. Busquemos impulsar la investigación médica y la responsabilidad que tenemos como profesionales de la salud de brindarle el mejor de los cuidados a los pacientes y siempre estar en constante crecimiento e investigación. Promover el cuidado e importancia de las enfermedades neurológicas y darle la visibilidad que se necesita a este tipo de patologías es extremadamente relevante para cada vez tener mejores descubrimientos y poder brindarles un tratamiento integral de calidad a cada uno de los pacientes.

REFERENCIAS

1. National Center for Advancing Translational Sciences. (n.d.). Insomnio familiar fatal. Genetic and Rare Diseases Information Center.
<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13176/insomnio-familiar-fatal>
2. Hu, L., Su, Z., Xu, Z., Wang, Y., Yu, J., & He, H. (2023). Fatal familial insomnia: From clinical features to mechanisms. *Translational Neuroscience*, 14(1), 20220315.
<https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0315>
3. González-Aguado, R., Castillo-Montoya, C., & Campos-Herrera, A. (2005). Estudio videopolisomnográfico de un paciente con sospecha de insomnio familiar fatal. *Vigilia-Sueño*, 17(2), 56–58.
<https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-estudio-videopolis-omnografico-un-paciente-sospecha-insomnio-familiar-13099481>
4. International League Against Epilepsy. (2015). In memoriam: Elio Lugaresi (1926–2015). <https://www.ilae.org/about-ilae/in-memoriam/in-memoriam-recent-and-archive-deaths/elio-lugaresi-1926-2015>
5. El Periódico. (2024). Insomnio familiar fatal: La enfermedad que no deja dormir, detectada en una familia de Jaén. <https://www.elperiodico.com/es/salud/20250314/insomnio-familiar-fatal-enfermedad-no-deja-dormir-jaen-115277477>
6. MacKay, A., & Pawlowski, J. (2023). Fatal Familial Insomnia. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482208/>
7. Medori, R., Tritschler, H. J., LeBlanc, A., Villare, F., Manetto, V., Chen, H. Y., Xue, R. Y., Leal, S., Montagna, P., Cortelli, P., Tinuper, P., Maletta, R., Romeo, G., & Lugaresi, E. (1992). Fatal familial insomnia: A prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *The New England Journal of Medicine*, 326(7), 444–449.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199202133260704>