

ENFERMEDAD DE CREUTZFELD-JAKOB FAMILIAR, COMPATIBLE CON MUTACIÓN DEL GEN PRNPC.532G>A (P.ASP178ASN)

Sánchez-Escobedo Yeiscimin¹ | López-Zapata María del Rosario² | López-Valdés Julio César^{3,4,5} | Sánchez-Mata Rafael³ | Mestre-Orozco Laura⁶ | García-González Ulises^{3,4}

1. Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Poza Rica, Petróleos Mexicanos (PEMEX), Poza Rica, Veracruz, México
2. Departamento de Neurología, Hospital Central Sur de Especialidades Avanzadas (HCSAE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Tlalpan, Ciudad de México
3. Departamento de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Especialidades Avanzadas (HCSAE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Tlalpan, Ciudad de México
4. División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México
5. Departamento de Investigación, Facultad de Medicina Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT), Tampico, Tamaulipas, México.
6. Departamento de Patología, Centro Médico Británico Americano Cowdray, Cuajimalpa, Ciudad de México.

Resumen

Antecedentes: La enfermedad priónica es una entidad rara, con una prevalencia estimada que oscila entre 0,32 y 1,73 casos por millón de individuos. La forma familiar corresponde al 10% de todos los casos, con una edad de aparición de entre 40 y 50 años. Hasta la fecha, se han descrito más de cuarenta mutaciones germinales, siendo la más frecuente la mutación c.598G>A.p.Glu200Lys (E200K). **Presentación del caso:** Un varón de 41 años se presentó en noviembre de 2021 con deterioro progresivo de la memoria. En abril de 2022, desarrolló temblores y alteraciones del equilibrio. El examen neurológico reveló características compatibles con demencia, síndromes pancerebelosos y parkinsonianos. La resonancia magnética mostró hiperintensidades simétricas y bilaterales en los ganglios basales. Dados estos hallazgos y los factores familiares, se realizó la secuenciación genética del gen PrP, que reveló una mutación en el gen PrPSc (c.532G>A, p. Asp178sn), compatible con una variante familiar de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob. **Conclusiones:** La prionopatía debe considerarse como una posibilidad diagnóstica en individuos con demencia de progresión rápida. Aunque existen criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos, la secuenciación del ADN es esencial para identificar mutaciones hereditarias de novo o autosómicas dominantes.

Palabras clave: Enfermedad priónica, variante familiar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, prionopatías.

Correspondencia

Julio César López Valdés. Pedro José Méndez #811, Colonia Cascajal, 89280, Tampico, Tamaulipas, México.

✉ jc.lopez@live.com

Antecedentes

La enfermedad priónica es una entidad poco frecuente, siendo la encefalopatía esponjiforme o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) la más común; se estima una prevalencia de 0,32-1,73 por millón de personas.¹ Según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades priónicas se clasifican en función de su etiología en formas esporádicas, familiares e iatrogénicas. La variante familiar (fECJ) constituye aproximadamente el 10% del total de casos, con una incidencia predominante entre los 40 y los 50 años.^{1,2} Se ha considerado que el gen del prión (PrP), situado en el brazo corto del cromosoma 20, es la causa principal; sin embargo, se han descrito algo más de 40 mutaciones en la línea germinal, siendo la más frecuente c.598G>A.p.Glu200Lys (E200K).²

Presentación del caso

Un varón de 41 años de Minatitlán, Veracruz, con antecedentes familiares de demencia rápidamente progresiva y temblores (Figura 1), se presentó inicialmente en noviembre de 2021 con un deterioro gradual de la memoria, dificultad para reconocer a familiares directos y alucinaciones visuales y olfativas. Para abril de 2022, manifestó trastorno del habla, temblores en las extremidades y dificultades para caminar asociadas a problemas de equilibrio.

Al ingreso, el paciente presentaba desorientación con lenguaje no fluido y disártrico (habla arrastrada), obteniendo 9 puntos en el Test Mini-Mental. Durante el examen neurológico, presentó dificultad para realizar movimientos oculares, movimientos glóticos lentos, además de incapacidad para



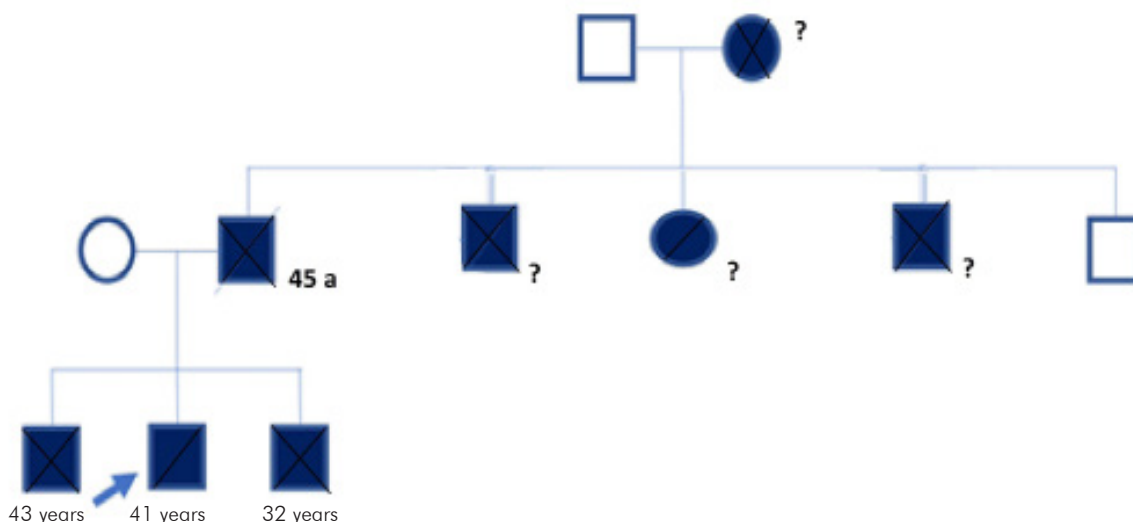


Figura 1. Árbol genealógico del paciente basado en la historia clínica (datos facilitados por la madre). Según el interrogatorio, el padre del paciente y dos hermanos de diferentes edades mostraron un patrón clínico similar, con un deterioro neurológico progresivo más pronunciado y rápido, que finalmente les causó la muerte. Esta información genealógica sugiere una mutación autosómica dominante como causa subyacente de la enfermedad, con la abuela del paciente identificada como la primera portadora conocida. Cuadrados: varones, círculo: mujeres, X: individuos afectados por demencia progresiva rápida.

elevantar la lengua y fasciculaciones linguales observables. Presentaba tono ligeramente aumentado en los miembros superiores e hiperreflexia rotuliana izquierda. El paciente también presentaba disimetría bilateral con disminución de la amplitud y la velocidad observadas en la prueba de golpeteo con los dedos, movimientos lentos de supinación de los brazos, acompañados de un temblor grave, de baja frecuencia y amplitud, inducido por la postura. La prueba bilateral del talón a la espinilla no se completó debido a la rigidez. Su marcha era plantígrada con pasos lentos, ausencia de balanceo de los brazos y dificultad para girar sobre su eje. Se identificó una dermatosis en el brazo izquierdo, caracterizada por una placa psoriásica irregular de aproximadamente 10 x 15 centímetros. Los demás elementos del examen neurológico arrojaron resultados normales.

Los análisis de sangre de laboratorio, incluida la función hepática y renal, los marcadores neoplásicos y los niveles de vitaminas, estaban todos dentro de los límites normales. Las pruebas del VIH y de anticuerpos de la hepatitis B y C dieron resultados negativos (Tabla 1).

La resonancia magnética reveló hiperintensidades simétricas y bilaterales en los ganglios basales, mientras que la resonancia magnética ponderada en difusión T2 mostró un signo de cinta cortical asimétrica en ambas regiones frontoparietales, predominantemente en el hemisferio derecho (Figura 2).

Tabla 1. Resultados del perfil de laboratorio durante la hospitalización

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Leucocitos totales: 8.370 células | Tiempo de tromboplastina parcial activado: 32 segundos | Globulina: 2,9 | Ca 19.9: >2.0 U/ml |
| Neutrófilos: 4.730 células | INR: 1.42 | Calcio: 9,4 mg/ dl | CA125: 5.5 ng/ml |
| Linfocitos: 2.820 células | Vitamina B12: 967 pg/ml | Fósforo: 3,9 mg/dl | Antígeno prostático específico total: 0,24 ng/ml |
| Hemoglobina: 13,62 mg/dl | Transaminasa glutámico oxalacética: 21 U/L | Potasio: 4,2 mmol/L | Anti-VIH tipo 1 y 2 no reactivos |
| Plaquetas: 194.000 células | Transaminasa glutámico pirúvica: 31 U/L | Sodio: 140,2 mmol/L | IgM hepatitis A no reactiva |
| Glucosa: 127 mg/dl | Deshidrogenasa láctica: 85 U/L | Cloro: 102 mmol/L | Antígeno de superficie de la hepatitis B no reactivo |
| Urea: 37 mg/dl | Amilasa: 62 U/L | Perfil viral no reactivo | Anticuerpos no reactivos contra el virus de la hepatitis C |
| Creatinina: 0,9 mg/dl | Proteína total: 7,6 g/dl | Alfa fetoproteína: 2,75 ng/ml | VDRL no reactivo |
| Tiempo de protrombina: 18,8 segundos | Albúmina: 4,7 g/dl | Antígeno carcinoembrionario: 0,9 ng/ml | Lipasa: 63 U/L |

Además, se realizó un electroencefalograma, que mostró alteraciones moderadas con irritabilidad de la corteza frontal izquierda pero sin ondas trifásicas.

Cabe destacar que el padre y los dos hermanos fallecidos del paciente se habían sometido previamente a una secuenciación genética para la enfermedad de Huntington, que arrojó resultados negativos, junto con pruebas para otras enfermedades metabólicas.

El análisis del líquido cefalorraquídeo indicó celularidad normal y positividad para la proteína 14-3-3.

Teniendo en cuenta estos resultados y los antecedentes familiares de demencia rápidamente progresiva, se solicitaron pruebas genéticas para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Se realizó una búsqueda de secuenciación del gen PrP, que resultó positiva para la mutación genética PrPSc c.532G >A (p.Asp178Asn). De este modo, se estableció el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El paciente sigue recibiendo atención médica. Durante la visita de seguimiento más reciente, se le encontró postrado en cama, con incapacidad para hablar y presentando problemas parciales de deglución y control de esfínteres.

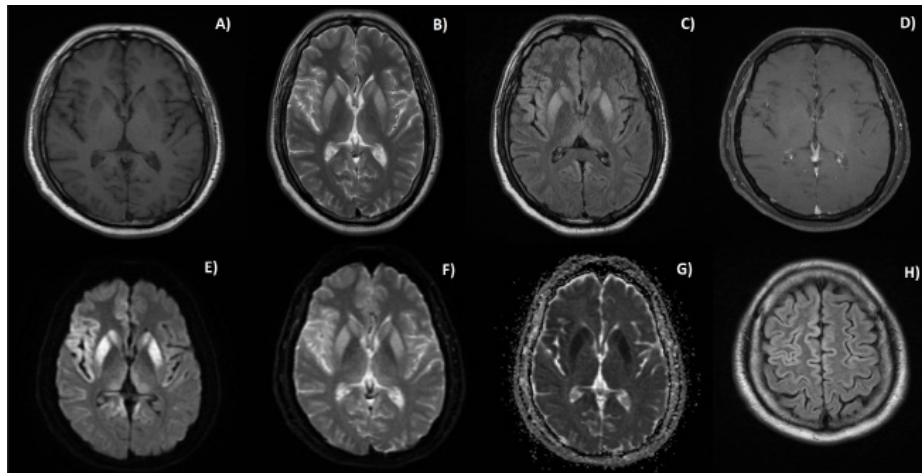


Figura 2. Cortes axiales de resonancia magnética simple y contrastada a nivel del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, donde se muestran las lesiones corticales y los núcleos basales con sus apariencias a través de diferentes ponderaciones de imagen. A) Cortes axiales en T1: las lesiones aparecen isointensas tanto en la sustancia gris como en la blanca. B) Cortes axiales en T2: las lesiones muestran un comportamiento similar a T1. C) Secuencia FLAIR: las lesiones son visibles en la dirección de los surcos corticales y aparecen hiperintensas en los ganglios basales. D) Secciones axiales con aplicación de Gadolinio: sin evidencia de realce. E y F) Secuencia DWI: las lesiones corticales y de los ganglios basales aparecen hiperintensas con el mismo comportamiento de restricción. G) Secuencia ADC. H) Corte axial, secuencia T2: la vista ventral revela la presencia de lesiones corticales tanto en sustancia blanca como gris en giros frontales y parietales derechos, así como lesiones parietales izquierdas y en la región interhemisférica. Además, no hay signos de infarto, hemorragia, masa o anomalías intracraneales focales, ni rasgos de hidrocefalia de presión normal.

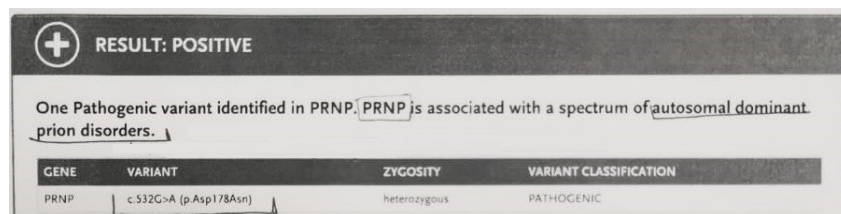


Figura 3. Captura de imagen original de los resultados de las pruebas genéticas

Discusión

Los reportes de prionopatías en México y en la literatura médica en general son limitados, particularmente en lo que se refiere a casos relacionados con la fECJ y estudios genéticos. En el caso descrito, la presencia de tres familiares en línea directa con antecedentes médicos de demencia rápidamente progresiva y temblores, la ausencia de un diagnóstico claro y la exclusión de otras patologías genéticas o metabólicas, llevaron a considerar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar.

Además, los estudios de imagen revelaron atrofia cerebral e hiperintensidades en los núcleos caudados, lo cual, según los estudios, tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 93% en estos casos.^{4,5,6} Sólo el 50% de los casos presentan inicialmente manifestaciones electroencefalográficas, y hasta el 80% de los pacientes muestran estas características en estudios posteriores.⁷ En este caso, los rasgos del temblor observado coinciden con el temblor en batir de alas, un fenómeno descrito anteriormente sólo en otro caso de fCFD.¹¹ Algunos informes aislados han mostrado que el gen del prión presenta sustituciones de aminoácidos en diferentes codones, como E196A, E200K 129 (M/M), 171 (N/S), 180 (V180I) y 219 (E/K).^{8,9,10} Entre las mutaciones de la PrP, cuatro (E200K, D178N, A117V y P102L) muestran un patrón generacional, mientras que el resto puede indicar una mutación de novo aislada si no se establece una asociación familiar.⁷

Además, la mutación del gen PrPSc c.532G>A (p.Asp178Asn) está relacionada con una variante de nucleótido único, asociada al cambio de proteína D178N; ASP178ASN, localizada en 20p13.¹²

Conclusiones

A pesar de su baja incidencia, las prionopatías deben considerarse como un posible diagnóstico, especialmente en casos con antecedentes familiares de demencia rápidamente progresiva. Es crucial reconocer que el diagnóstico inicial de estas enfermedades implica la exclusión clínica y bioquímica, seguida de la confirmación inmunohistoquímica y/o genética.

Referencias

1. Pelayo-Salazar ME, Salazar-Castillo OA, de la Torre-Rendón FE, Mestre-Orozco L, López-Valdés JC. Rapidly progressive encephalopathy with evidence of spongiform encephalopathy through biopsy. *J. Taibah Univ Med Sci.* 2022;17(6):1047-50. doi: [10.1016/j.jtumed.2022.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.05.009)
2. Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science.* 1986;233(4761):364-7. doi: [10.1126/science.3014653](https://doi.org/10.1126/science.3014653)
3. Choreño-Parra JA, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G, Rodríguez-Muñoz PE, Guadarrama-Ortiz P. Clinical characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico: A retrospective analysis. *Rev Mex Neurocienc.* 2020;21(6):228-34. doi: [10.24875/rmn.20000099](https://doi.org/10.24875/rmn.20000099)
4. Kwon GT, Kwon MS. Diagnostic challenge of rapidly progressing sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e230535. doi: [10.1136/bcr-2019-230535](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230535)
5. Shi Q, Zhou W, Chen C, Zhang BY, Xiao K, Wang Y, et al. Rare E196A mutation in PRNP gene of 3 Chinese patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 2016;10(4):331-7. doi: [10.1080/19336896.2016.1190897](https://doi.org/10.1080/19336896.2016.1190897)
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2009; 132(Pt 10):2659-68. doi: [10.1093/brain/awp191](https://doi.org/10.1093/brain/awp191)
7. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterization. *Br Med Bull.* 2003;66(1):213-39. doi: [10.1093/bmb/66.1.213](https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.213)
8. Kim MO, Takada LT, Wong K, Fomer SA, Geschwind MD. Genetic PrP Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(5):a033134. doi: [10.1101/cshperspect.a033134](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033134)
9. Dai Y, Lang Y, Ding M, Zhang B, Han X, Duan G, et al. Rare genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E196A mutation: a case report. *Prion.* 2019;13(1):132-6. doi: [10.1080/19336896.2019.1631679](https://doi.org/10.1080/19336896.2019.1631679)
10. Sánchez-Soblechero A, Ros-Lozano A, Gómez-Roldós A, Montoya-Aguirre G, Massot-Tarrus A. E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. MRI, EEG, PET and neuropathological correlation in a family. *Neurología.* 2021;36(5):399-401. doi: [10.1016/j.nrl.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.016)

11. Álvarez Bravo G. Creutzfeldt-Jakob disease as a novel cause of wing beating tremor. *JAMA Neurol.* 2021; 78(2):249-50. doi: [10.1001/jamaneurol.2020.3899](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3899)
12. ClinVar [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. NM_000311.5(PRNP):c.532G>A (p.Asp178Asn) AND Genetic prion disease [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000020248.1/>

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez