

El insomnio familiar letal se concentra en el País Vasco

Un estudio rastrea hasta el siglo XVII el origen de esta mutación

MARTA ESPAR
Barcelona

El insomnio familiar letal (IFL) fue descrito por primera vez en 1986 por el neurólogo italiano Elio Lugaresi, a cuya consulta acudió un paciente con un tipo de insomnio que no se pudo curar con somníferos. Ésta es la razón de su nombre, pero el cuadro clínico de la enfermedad se caracteriza por una gran variabilidad de síntomas. Algunos pacientes empiezan con trastornos de conducta, apatía, ansiedad, y el insomnio se detecta en las pruebas de clínicas del sueño; otros refieren que empiezan a dormir mal, que van cansados y adormilados durante el día, que se hallan torpes y tienen problemas de memoria, y los médicos comprueban que sus ritmos del sueño se descompensan, que se intercambian sus ciclos de sueño-vigilia. Luego vienen crisis de sudoración, taquicardia y trastornos de la marcha; hasta que evolucionan a un estado de demencia severa y encamamiento. Aparece en la edad adulta, normalmente, hacia los 50 años, aunque también puede llegar a veces a los 30 o a los 80, y tiene una duración corta, entre unos pocos meses y unos pocos años.

El IFL es una enfermedad priónica rara, producida por una mutación en el gen de la proteína priónica PRNP, que no tiene tratamiento. En el mundo, hay unos 100 casos declarados, 40 de ellos procedentes de España, y casi la mitad de éstos, del País Vasco. Esta concentración de casos se debe al denominado "efecto fundador", un evento genético que se produce cuando un individuo con una mutación se establece en un lugar y consigue transmitirla con éxito a su descendencia, según ha probado en su tesis doctoral en la Universidad del País Vasco (UPV) la bióloga Ana Belén Rodríguez



Ana Belén Rodríguez, bióloga que ha investigado la genealogía de esta rara enfermedad. / JAVIER HERNÁNDEZ

tras rastrear los árboles genealógicos de las familias afectadas en esta comunidad hasta encontrar dos ancestros comunes.

Tras hurgar durante meses en los registros parroquiales de los pueblos de la zona de Álava, Rodríguez logró remontarse hasta 1630 para una familia genealógica, y hasta 1730, para la otra. "Esto no significa que en el País Vasco esté el origen de la mutación", aclara esta bióloga, actualmente investigadora en Neiker-Tecnalia.

"Ha podido surgir aquí, pero también ha podido ser traída, ya que durante siglos fue zona de paso". La orografía montañosa

de esta región ha contribuido, según Rodríguez, a que "la comunidad haya estado aislada genéticamente durante mucho tiempo, y se haya podido favorecer de esta forma el establecimiento de la mutación y su transmisión y conservación posterior en las futuras generaciones". Además, continúa, los casos analizados y su relación con otros declarados en Alemania e Italia, dos de los países donde hay más casos después de España, sugieren que se trata de una mutación muy antigua y fruto de "no sólo un efecto fundador, sino de unos pocos".

¿Qué relevancia tiene para la

investigación el hallazgo de esta tesis? "Demostrar que gran parte de los casos están relacionados, porque tienen los mismos ancestros, nos dice que es un evento mutacional raro, que se ha producido pocas veces en la historia de la humanidad y que, por lo tanto, es más difícil que se produzcan mutaciones *de novo* en otras familias", explica Raquel Sánchez-Valle, neuróloga del Instituto de Neurociencias del hospital Clínic de Barcelona, que trata algunos de los casos de Cataluña, la segunda comunidad con más pacientes con insomnio familiar letal en España.

También aporta nuevas cla-

ves para explicar uno de los grandes interrogantes que planean sobre esta enfermedad genética: ¿por qué individuos de una misma familia, con una misma región cromosómica afectada, presentan un cuadro de síntomas tan diversos? "En el mismo gen, según la mutación que se produzca, el cuadro clínico puede ser de ILF, de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o de ambos a la vez", explica Juan José Zarranz, jefe de Servicio de Neurología del hospital de Cruces de Bilbao y coordinador clínico del registro de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas del País Vasco.

Es una enfermedad priónica que está relacionada con el Creutzfeldt-Jakob

40 de los 100 casos conocidos en el mundo se localizan en España

La alteración se ha producido pocas veces en la historia de la humanidad

La relación entre estas dos enfermedades priónicas fue establecida por Lugaresi, al comprobar en la autopsia de un paciente de insomnio incurable que el tipo de alteraciones detectadas en su cerebro era similar al de los afectados por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Pero la localización de las lesiones era distinta: en el IFL la zona del sistema nervioso central típicamente más afectada es el tálamo, unos grupos de neuronas situados en la parte central y profunda del cerebro, que participan en múltiples circuitos neuronales y, por tanto, en múltiples funciones fisiológicas, entre ellas, la regulación del sueño.

De forma menos constante, y según la duración de la enfermedad, también pueden verse afectadas otras áreas encefálicas (oliva bulbar, córtex entorrinal, córtex cerebral, etcétera). "Todos tenemos proteínas priónicas", aclara Sánchez-Valle, "pero la mutación D178N, causante del IFL, provoca que la proteína resultante adquiera una conformación diferente de la de la proteína normal, que se agregue y se deposite en el sistema nervioso central, donde es tóxica, y que no realice su función habitual".

El mecanismo es parecido, pues la proteína implicada es la misma, que en las otras enfermedades priónicas. Por eso, la esperanza para el tratamiento estaría en buscar una terapia común a todas ellas, explica Sánchez-Valle. Y el primer paso, que ya se ha dado, es, según Zarranz, "el estudio de las características de esta proteína, que ya se ha conseguido modificar en el laboratorio, pero todavía estamos lejos de lograr lo mismo en humanos".

Heredada y relacionada con las 'vacas locas'

Los hijos de personas afectadas por el insomnio familiar letal (IFL) tienen un 50% de probabilidades de heredar la mutación, ya que se transmite de padres a hijos por herencia autónoma dominante. Como se trata de una enfermedad llamada de "alta penetrancia", los que la heredan tienen muchas posibilidades de desarrollarla.

En algunos hospitales españoles donde se trata, como el Clínic de Barcelona, hay unidades de Consejo Genético donde se podría establecer los miembros de una familia que son portadores y los que no lo son, aunque no existen los instrumentos necesarios para predecir la

edad en que se va a presentar. Raquel Sánchez-Valle, neuróloga de este centro, explica que, tal y como indican los comités éticos y varias guías de sociedades internacionales, los profesionales tienen que velar porque el individuo de riesgo pueda decidir si quiere o no saber, de forma independiente, sin presiones, y tras recibir toda la información necesaria (por ejemplo, que es una enfermedad incurable y no prevenible).

"Eso sí", matiza Sánchez-Valle, "para que el procedimiento sea seguro para el sujeto se recomienda que el estudio se realice tras una valoración psicológica y psiquiátrica previa a la

realización del *test* y seguimiento posterior".

En todo caso, en los últimos años, los clínicos observan un aumento del número de personas que solicitan asesoramiento sobre las posibilidades de evitar la transmisión de la enfermedad a sus descendientes.

Desde que en 1996 se produjo el brote de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob —relacionada con el mal de las vacas locas en el ganado vacuno—, la Unión Europea tiene un sistema de vigilancia epidemiológico de todas las enfermedades priónicas, entre ellas el IFL.

"En el País Vasco, por el alto

número de casos, todos los profesionales estamos muy atentos a la detección de esta enfermedad", explica Juan José Zarranz, catedrático de Neurología en la Universidad del País Vasco. "Ahora nos es más fácil diagnosticar, porque los pacientes vienen a consulta con más conciencia de la historia familiar", apunta Sánchez-Valle. Y dar con el diagnóstico acertado no ha sido fácil durante décadas, durante siglos, en que esta enfermedad se ha venido confundiendo con otro tipo de demencias o trastornos mentales que han llevado a relegar a muchas generaciones al abandono o la incompreensión.