



# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Artículo original

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética fulminante asociada a mutación E200K y polimorfismo M129V

Ana Pinel González<sup>a,\*</sup>, Paloma Montero Escribano<sup>a</sup>, Lorenzo Morlán Gracia<sup>a</sup>, Beatriz Martínez-Menéndez<sup>a</sup>, Yolanda Aladro Benito<sup>a</sup>, Amelia Mendoza Rodríguez<sup>b</sup>, Jesús de Pedro-Cuesta<sup>c</sup> y Miguel Calero<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2011

Aceptado el 23 de junio de 2011

On-line el 29 de octubre de 2011

Keywords:

E200K mutation

Familial CJD

M129V polymorphism

PRNP gene

#### R E S U M E N

**Introducción:** La mutación E200K supone más del 70% de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) genética, con una expresión fenotípica diversa. La coincidencia con el polimorfismo homocigoto MM en el codón 129 se ha asociado a una evolución más agresiva.

**Caso clínico:** Presentamos una paciente con ECJ genética, con mutación E200K y heterocigosis M129V en el gen PRNP con curso letal en menos de tres meses.

**Conclusiones:** Este trabajo remarca la heterogeneidad de la expresión de la mutación y la conveniencia de la inclusión del estudio del gen PRNP en el diagnóstico de pacientes con demencia rápidamente progresiva, incluso con historia familiar negativa.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

#### Fulminant genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with mutation E200K and M129V polymorphism

#### A B S T R A C T

**Background:** The E200K mutation represents more than 70% of all familial CJD in Europe, with a different phenotypic expression patterns. The coincidence with the M129 M polymorphism has been associated with a shorter clinical course.

**Clinic case:** Patient with genetic CJD, caused by the E200K mutation, associated with heterozygous M129V of PRNP gene with a rapidly progressive dementia, causing death in 3 months.

**Conclusions:** These data supports the heterogeneity of the expression of the mutation and the desirability of including the study of the PRNP gene in the diagnosis of patients with rapidly progressive dementia, even in the absence of family history.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Neurológica Argentina.

Palabras clave:

ECJ familiar

Gen PRNP

Mutación E200K

Polimorfismo M129V

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinelana@hotmail.com (A. Pinel González).

1853-0028/\$ – see front matter © 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

doi:10.1016/j.neuarg.2011.09.002

## Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiiforme de distribución mundial<sup>1,2</sup>. Se engloba en las denominadas «enfermedades raras» dada su baja incidencia, de 1 a 1,5/1.000.000 habitantes y año<sup>3</sup>. Se caracteriza por el desarrollo de una demencia rápidamente progresiva con mioclonías. Existen tres formas de presentación: esporádica, familiar y adquirida. La forma familiar o genética representa el 10% de los casos, sigue un patrón de herencia autosómico dominante y, habitualmente, se debe a diversas mutaciones en el gen PRNP que codifica la proteína priónica, localizado en el cromosoma 20 (20p12-ter)<sup>4</sup>. Se han descrito más de 40 mutaciones germinales en el gen PRNP, la mayoría mutaciones puntuales o inserciones, que muestran una frecuencia y distribución geográfica variable. En concreto las mutaciones E200K, la D178N, la P102L, la V210I y la inserción de 5-octopéptidos suponen más del 95% del total, siendo el resto excepcionales<sup>4</sup>. La mutación E200K se ha descrito prácticamente en toda Europa, Chile, Japón, y EE.UU. La coincidencia de algunas mutaciones con algunos polimorfismos (fundamentalmente en el codón 129) se ha asociado a un curso clínico variable, desde rápido y agresivo a más prolongado en otras ocasiones, simulando otras enfermedades neurodegenerativas con deterioro cognitivo, parkinsonismo y ataxia<sup>5</sup>. Esta complejidad genética explica que hasta un 40-60% de pacientes diagnosticados de ECJ genética no reconozcan antecedentes familiares claros<sup>6</sup>.

La mutación E200K está producida por la sustitución de ácido glutámico por lisina en el codón 200. Presenta una marcada expresividad con penetrancia incompleta en función de la edad, siendo del 1% a los 40 años y del 100% a los 80<sup>7</sup>.

La primera descripción de la mutación E200K data del año 1989 en una familia polaca<sup>8</sup>. La serie más amplia corresponde a una población judía de origen libio<sup>9</sup>. A pesar de ser la mutación más frecuente en Europa (supone el 70% de todas las mutaciones de la ECJ genética), en España la primera referencia no aparece hasta el año 1999<sup>10</sup>, estando registrados 20 casos desde entonces hasta el momento actual<sup>11</sup>.

Presentamos un caso de ECJ genética, demostrándose la mutación E200K en el seno de una familia española con dos generaciones posiblemente afectas.

## Caso clínico

Mujer de 57 años de edad, sin antecedentes personales de enfermedades médicas ni quirúrgicas de interés, que ingresó por un trastorno de conducta de tres semanas de evolución, asociado a déficit de memoria, desorientación, alteración de la marcha y trastorno del lenguaje. Los familiares referían síntomas depresivos en los dos últimos meses. En el momento del ingreso la exploración general fue normal. En la exploración neurológica destacaba la alteración del estado mental con cierta bradipsiquia, lenguaje disártrico, desorientación en las tres esferas, déficit de atención y de memoria. Se objetivaban mioclonías espontáneas en orbitales de los párpados y de los labios, y en las extremidades superiores de predominio

distal, así como marcha atáxica, precisando apoyo unilateral e imposibilidad para realizar la marcha en tándem.

El hemograma, bioquímica, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y función tiroidea fueron normales. Las serologías a lúes, VIH y *Borrelia burgdorferi*, al igual que la determinación de anticuerpos antinucleares, ENA (antiRo, antiLa), anticito plasma de neutrófilo (ANCA) y anticuerpos antitiroideos fueron negativos. El líquido cefalorraquídeo mostró 5 células con bioquímica normal y con determinación de proteína 14-3-3 positiva. La RMN de cráneo, sin técnicas específicas de difusión ni FLAIR, no detectó alteraciones. Un primer electroencefalograma (EEG) mostró un ritmo de fondo subalfa a 7-8 Hz, con aparición de ondas trifásicas en áreas frontales de carácter pseudorrítmico. En función de estos hallazgos se planteó inicialmente el diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo, por lo que se prescribieron fármacos antiépilépticos sin observarse mejoría del estado mental. Diez días después el registro EEG mostró complejos paroxísticos biterifásicos periódicos sugerentes de ECJ. Durante los primeros días del ingreso la familia negó antecedentes familiares sugerentes de patología neurodegenerativa. Posteriormente, y de forma escalonada, informaron la muerte de un hermano de la paciente a los 57 años de una enfermedad cerebral rápidamente progresiva (año 1993), con el diagnóstico de «encefalitis aguda», según el certificado de defunción. Un tío segundo por línea paterna falleció en el año 1967 de una enfermedad que destruye «rápidamente el cerebro», según una carta de un hermano residente en EE.UU. Finalmente, una tía paterna falleció a la edad de 83 años, en el año 1999, con el diagnóstico de probable ECJ. Se desconoce la causa y la edad de fallecimiento de los progenitores. La paciente tenía una hermana sana.

La ECJ familiar se confirmó mediante estudio genético en sangre. La paciente portaba la mutación E200K en el gen PRNP. Se demostró heterocigosis M/V en el codón 129, con la mutación E200K en el mismo alelo que portaba la metionina. Falleció un mes después del ingreso. No se realizó estudio necrópsico por deseo de la familia.

Se realizó estudio genético a la hermana no afecta y a sus tres hijos, previa valoración psicológica y deseo expreso. Ninguno de ellos era portador de la mutación E200K. Se demostró en todos ellos un polimorfismo V/V en el codón 129.

## Comentarios

Presentamos una paciente con ECJ familiar o genética, asociada a la mutación E200K en el gen de la PRNP, que se manifestó con una demencia rápidamente progresiva con mioclonías y afectación cerebelosa, y que causó el fallecimiento a la paciente en menos de tres meses. La RMN no mostró hallazgos sugerentes de ECJ, aunque no se realizaron técnicas de FLAIR ni de difusión. El diagnóstico se confirmó con la demostración de la mutación. Por los antecedentes familiares recogidos, posiblemente la enfermedad se ha manifestado en dos generaciones (aunque el diagnóstico no fue confirmado mediante estudio genético en los familiares). Cabe destacar que la hermana y sus hijos no afectados no fueron portadores de la mutación.

La mutación E200K es una de las mutaciones causantes de la ECJ familiar más frecuentemente descritas en Europa,

con familias en Polonia<sup>8</sup>, España<sup>11,12</sup>, Eslovaquia<sup>13</sup>, Hungría<sup>14</sup>, Italia<sup>15</sup>, Alemania y Austria<sup>16</sup>. También se han descrito familias en Chile<sup>17</sup>, Korea<sup>18</sup> Japón, Túnez<sup>16</sup> y recientemente en China<sup>19</sup>.

En la Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, desde el año 2000 se han estudiado un total de 20 casos de ECJ familiar con mutación E200K. De los 8 pacientes en heterocigosis M129V solo nuestra paciente presentó una evolución clínica fulminante en tres meses. No se detectaron pacientes homocigotos VV. No se demuestran diferencias significativas entre la edad media de presentación en heterocigotos MV (63,6 [57,4-74,2]), frente a homocigotos MM (64 [50,3-84,3]). La duración media de la enfermedad en pacientes heterocigotos MV fue de 9,05 meses (3-19,8), frente a 3,3 de homocigotos MM (0,43-10,83), resultados similares a otros registros europeos<sup>11</sup>, con tendencia a una evolución clínica más agresiva en este subtipo clinicopatológico.

Habitualmente las características clínicas, el patrón EEG y la RMN de la mutación E200K no suelen diferir de la forma esporádica<sup>6</sup>, aunque se ha postulado una amplia variabilidad clínica en relación con los casos publicados con fenotipo de insomnio familiar fatal<sup>20</sup>, asociados a parálisis de la mirada supranuclear sin mioclonías ni patrón típico electroencefalográfico<sup>21</sup>, con afectación piramidal como inicio<sup>6</sup>, o como distonía focal<sup>22</sup>, con afectación del sistema nervioso periférico y la variante talámica, recientemente publicada en una familia japonesa<sup>23</sup>.

Por otra parte, aunque el efecto del polimorfismo 129 asociado a la mutación E200K en el fenotipo parece menos importante que en otras mutaciones como en la D178N<sup>24</sup>, sí parece condicionar un curso clínico más rápido en los homocigotos MM<sup>13,24,25</sup>. Nuestra paciente, a pesar de portar un polimorfismo heterocigoto M/V, inicialmente asociado a una evolución más lenta, presenta un curso clínico rápidamente progresivo, con una duración inferior a tres meses desde el inicio de los síntomas hasta la defunción. En este caso, la mutación aparece en el mismo alelo portador de la metionina en el codón 129, lo que hipotéticamente podría estar participando también en la modulación del fenotipo, según recientes trabajos<sup>25</sup>.

La ECJ familiar o genética representa aproximadamente un 10% de todos los casos de esta enfermedad<sup>2,3</sup>. En el caso presentado el diagnóstico se plantea a lo largo del ingreso, dada la sintomatología clínica con una demencia rápidamente progresiva, y la investigación reiterativa sobre los antecedentes familiares, con afectación de dos generaciones (hermano, tía paterna y tío paterno de segundo grado), aunque solo en uno de ellos se había establecido el diagnóstico de probable ECJ, sin diagnóstico necrópsico de confirmación, y siendo exclusivamente de sospecha en los otros dos por las características clínicas.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incluir en el protocolo diagnóstico de las enfermedades priónicas el estudio del gen PRNP, no solo para la búsqueda de mutaciones patogénicas, a veces inesperadas por la ausencia de antecedentes familiares reconocidos, sino para la correcta clasificación de los subtipos clinicopatológicos. Dada la baja prevalencia de esta enfermedad solo con el desarrollo y la accesibilidad de las técnicas genéticas será posible identificar nuevos fenotipos

que proporcionen más información sobre el comportamiento de las enfermedades por priones en humanos.

## Financiación

No existe financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prusiner SB. Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med.* 2001;344:1516.
2. Prusiner SB, Hsia KK. Human prion diseases. *Ann Neurol.* 1994;35:385-95.
3. Brown P, Gibbs Jr CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the national Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol.* 1994;35:513-29.
4. Kovacs GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knigh RS, Budka H. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol.* 2002;249:1567-82.
5. Heinemann U, Krasnianski A, Meisser B, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Novel mutation in a patient with a slow progressive dementia syndrome. *Med Sci Monit.* 2008;14:CS41-3.
6. Mancuso M, Siciliano G, Capellari S, Orsucci R, Parchi P, Tagliavini F, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K PRNP mutation: a case report and revision of the literature. *Neurol Sci.* 2009;30:417-20.
7. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Human Genet.* 2006;14:273-81.
8. Goldgaber D, Goldfarb LG, Brown P, Asher DM, Brown WT, Lin S, et al. Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol.* 1989;106:204-6.
9. Colombo R. Age and origin of the PRNP E200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews. *Am J Hum Genet.* 2000;67:528-31.
10. Lee HS, Sambuughin N, Cervenakova L, Chapman J, Pocchiari M, Litvak S, et al. Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1063-70.
11. de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Almazán J, Stoeck K, Mellina V, Puopolo M, et al. Human transmissible spongiform encephalopathies in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002. *BMC Public Health.* 2006;6:278.
12. Morgado-Linares, Ruiz-Peña JL, Paramo MD, Diaz-Delgado M, Izquierdo G. Clinical features of familial Creutzfeldt-Jakob disease and the mutation E200K in Spain. *Rev Neurol.* 2007;44:150-3.
13. Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation. in Slovakia; characterization and development. *Acta Virol.* 2002;46:31-9.
14. Kovacs GC, Laszlo L, Bakos A, Minarovits J, Bishop MT, Strobel T, et al. Increased incidence of genetic human prion disease in Hungary. *Neurology.* 2005;65:1666-9.
15. Ladogana A, Puopolo M, Poggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, et al. High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. *Neurology.* 2005;64:1592-7.

16. Goldfarb LG, Brown P, Mitrova E, Cervenáková L, Goldin L, Korczyn AD, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP codon 200 Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol.* 1991;7:477-86.
17. Cosacov RM, Taratuto AL, Ghiranidi G, Barrionuevo P, Diaz A, Begue C, et al. Creutzfeldt-Jakob encephalopathy with mutation E200K, Report of a 'sporadic' case. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2004;61:48-53.
18. Choi BY, Kim SY, Seo SY, A An SS, Kim SY, Park SE, et al. Mutations at codon 178, 200-129, and 232 contributed to the inherited prion diseases in Korean patients. *BMC Infect Dis.* 2009;9:132.
19. Gao C, Shi Q, Zhou W, Tian C, Jiang HY, Han BY, et al. The first Chinese case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation of E200K in PRNP. *Biomed Environ Sci.* 2010;23:158-60.
20. Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, Cervenakova L, Neufeld MY, Werber E, et al. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 (Lys) mutation. *Neurology.* 1996;46:758-61.
21. Bertoni JM, Brown P, Goldfarb LG, Rubenstein R, Gajdusek DC. Familial Creutzfeldt-Jakob disease (codon 200 mutation) with supranuclear palsy. *JAMA.* 1992;268:2413-5.
22. Hellman MA, Melamed E. Focal dystonia as presenting sign in Creutzfeldt- Jakob disease. *Mov Disord.* 2002;17:1097-198.
23. Konno S, Murata M, Toda T, Yoshii Y, Nakazora H, Nomoto N, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 200 mutation presenting as thalamic syndrome: diagnosis by single photon emission computed tomography using (99m)Tc-ethyl cysteinate dimer. *Intern Med.* 2008;47:65-7.
24. Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambeti P, Budaka H. A novel phenotype in familial Creutzfeldt- Jakob disease: prion protein gene E200K mutation coupled with valina at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann Neurol.* 1999;45:812-6.
25. Caleo O, Hortigüela R, Albo C, De Pedro-Cuesta J, Calero M. Allelic discrimination of genetic human prion disease by real time PCR genotyping. *Prion.* 2009;3:1-4.