

# **VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS EN LA CAPV**

**Dirección de Salud Pública  
Departamento de Sanidad y Consumo**

**Vitoria-Gasteiz a 3 de noviembre de 2010**

## INDICE

	Pág
1. Introducción.....	3
2. Características de la vigilancia de las EETH.....	4
3. Registro de EETH de la CAPV.....	5
4. Datos epidemiológicos de la CAPV.....	6
4.1. Casos Esporádicos.....	7
4.2. Casos Familiares.....	8
5. Datos moleculares.....	8
6. Calidad del registro.....	9
7. Casos de EE en animales en la CAPV.....	11
8. Registro del Centro Nacional de Epidemiología (CNE).....	12
9. Nueva variante de ECJ (vECJ).....	13
10. Conclusiones y recomendaciones.....	15

## ANEXOS

Anexo I: Listado de mutaciones de las EE.EE.TT humanas de etiología genética.....	16
Anexo II: Realización de autopsias clínicas en casos de EETH .....	17
Anexo III: Directorio para la Vigilancia Epidemiológica de EETH en el País Vasco...	19

## 1. INTRODUCCIÓN

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EE.EE.TT) son enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente al Sistema Nervioso Central (SNC) tanto de humanos como de animales (Tabla 1). Su distribución es universal. Presentan largos períodos de incubación y una evolución muy rápida desde el inicio de los síntomas. En todas ellas, su causalidad se ha asociado a una partícula proteica infecciosa o prión (PrP<sup>Sc</sup>) que no es más que una isoforma anómala de una glicoproteína de membrana denominada proteína priónica celular (PrP<sup>C</sup>). Esta proteína celular está codificada por el gen PRNP, presente en los mamíferos y localizado en el cromosoma 20 del genoma humano.

Las EE.EE.TT humanas se caracterizan por presentar varias formas de enfermedad: 1) esporádicas, que son las más frecuentes y se cree que son debidas a cambios estocásticos de la estructura secundaria de PrP<sup>C</sup>; 2) genéticas (familiares), debidas a mutaciones en la región codificante del gen PRNP y 3) adquiridas, provocadas por la transmisión del agente infeccioso.

Las lesiones neuropatológicas típicamente observadas en estas enfermedades son muerte neuronal, espongiosis, gliosis y formación de acúmulos de PrP<sup>Sc</sup> en forma de agregados y placas. La clínica suele estar caracterizada por demencia rápidamente progresiva, mioclonia, alteración visual o cerebelosa, signos piramidales/extrapiramidales y mutismo acinético. Sin embargo, es difícil establecer unos criterios únicos en los que se enmarquen estas enfermedades, ya que no sólo la variabilidad fenotípica diferencia los distintos tipos de enfermedad sino que además, dentro de cada enfermedad existe gran variabilidad en el cuadro clínico y neuropatológico entre los casos.

Tabla 1. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles humanas y animales.

<p>En el hombre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Formas esporádicas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJe) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Típico (MM1/MV1)</li> <li>▪ Inicio temprano (VV1)</li> <li>▪ Larga duración (MM2)</li> <li>▪ Placas tipo Kuru (MV2)</li> <li>▪ Atáxico (VV2)</li> </ul> </li> <li>○ Insomnio Letal esporádico (ILe)</li> <li>○ Prionopatía sensible a proteasas (PSPr)</li> </ul> </li> <li>➤ Formas adquiridas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Variante de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJv)</li> <li>○ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi)</li> <li>○ Kuru</li> </ul> </li> <li>➤ Formas genéticas (ver Anexo I). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJg) (numerosas mutaciones)</li> <li>○ Insomnio Letal Familiar (ILF, D178N-129M)</li> <li>○ Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) (varias mutaciones)</li> </ul> </li> </ul> <p>Animales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía espongiforme ovina (<i>Scrapie</i> o tembladera): ganado ovino y caprino</li> <li>- Encefalopatía espongiforme bovina (EEB): ganado bovino</li> <li>- Encefalopatía espongiforme felina: gatos domésticos y salvajes</li> <li>- Encefalopatía espongiforme del visón</li> <li>- Enfermedad consuntiva crónica en los cérvidos</li> <li>- Encefalopatía espongiforme de rumiantes y ungulados de zoológico</li> </ul>
--

La aparición en 1986 de los primeros casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en el Reino Unido en 1986 y su posterior relación con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJv) a partir del consumo de carne de vacuno contaminada supuso una gran crisis sanitaria. Al igual que en otras enfermedades emergentes, el conocimiento sobre el agente causal implicado era escaso y no se disponía de información sobre la población expuesta, la infecciosidad, el período de incubación o la existencia de alguna susceptibilidad genética. Asimismo, se desconocía si el agente infeccioso era transmisible mediante otras vías como la sangre y productos sanguíneos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, cosméticos, la transmisión materno-fetal, etc. Todo ello hizo que la necesidad de monitorizar y mejorar el conocimiento epidemiológico de estas enfermedades pasase a ser una prioridad de la Salud Pública y fue el origen de la vigilancia actual de estas enfermedades.

La información que se detalla a continuación es un resumen de los datos del registro de EETH de la CAPV que se basa en los datos declarados por el sistema sanitario del País Vasco a las Unidades de Epidemiología. La información se obtiene en un formulario estandar a partir de la Hª clínica de los pacientes (signos y síntomas clínicos y/o psiquiátricos, EEG y neuroimagen, genética, proteína 14-3-3 en LCR, etc.) y se completa posteriormente con el resultado de las autopsias realizadas a los casos sospechosos y del análisis molecular de las muestras obtenidas. Conseguir toda esta información no es sencillo y requiere la colaboración intensa entre epidemiólogos, clínicos, anatomopatólogos y expertos de laboratorio, pero es imprescindible para estudiar y clasificar adecuadamente los casos sospechosos de EETH.

## **2. CARACTERÍSTICAS DE LA VIGILANCIA DE LAS EETH**

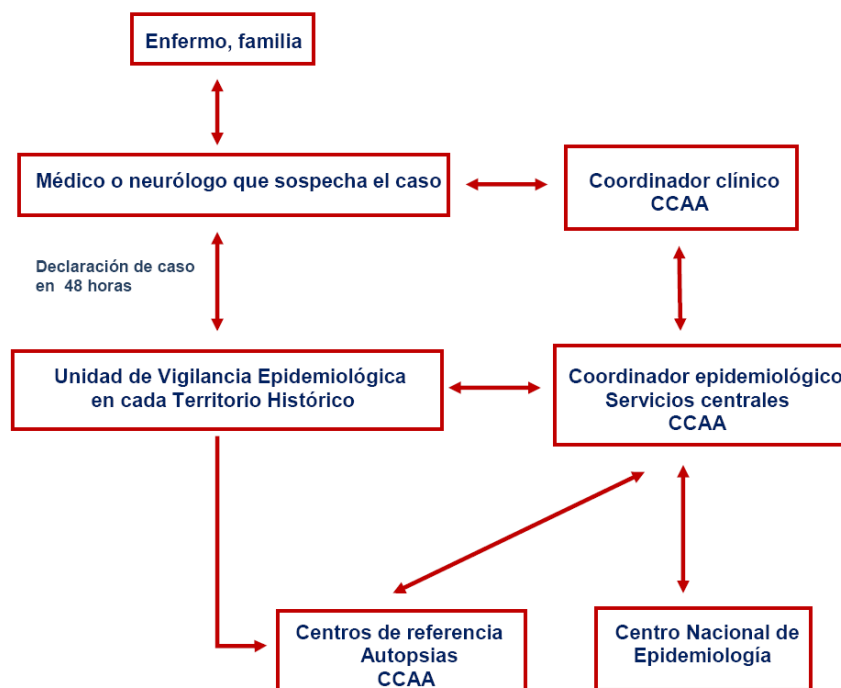
Desde 1995 se creó en España el Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH). En paralelo se crearon Sistemas de Vigilancia Epidemiológica de enfermedades por priones tanto en la CAPV como en el resto de CC.AA, en los que se comenzaron a registrar los casos del 1995 y casos retrospectivos diagnosticados durante los años 1993 y 1994. A partir de ese momento, la vigilancia epidemiológica de las EETH pasó a estar asentado sobre una estructura a nivel autonómico, estatal y de la Unión Europea.

Los principales objetivos de la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades son:

- Conocer su incidencia y distribución.
- Conocer el perfil clínico-epidemiológico de las mismas.
- Detectar la aparición de casos yatrogénicos.
- Detectar la aparición de eventuales casos de nueva variante de ECJ.

El Registro Nacional de ECJ se coordina desde el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), localizado en el Instituto de Salud Carlos III, a partir de la colaboración entre las CCAA y Ministerio de Sanidad dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Por tanto, el sistema de declaración de estas enfermedades implica a los profesionales clínicos, a las unidades de vigilancia epidemiológica de las CCAA y al CNE. Desde el año 2001, y al objeto de mejorar y sistematizar la vigilancia epidemiológica, las EETH pasaron a ser enfermedades de declaración obligatoria (EDO). Con una periodicidad mensual, desde las CCAA se remite al Registro del CNE una copia de los casos sospechosos declarados.

Figura 1. Circuito de declaración de caso de EETH. 2010



### 3. REGISTRO DE EETH DE LA CAPV

El registro de EETH de la CAPV es de base poblacional **Las EETH son de declaración obligatoria (EDO) y todos los médicos están obligados a comunicarlas a las autoridades sanitarias.** La definición de caso se realiza, al igual que otras EDO, bajo sospecha clínica y los criterios diagnósticos están especificados de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Participan en el mismo todos los médicos, especialmente los especialistas de Neurología, las Unidades de Vigilancia Epidemiológica de la CAPV, la Unidad de Referencia de Autopsias de EETH (hospital de Txagorritxu) y diferentes laboratorios de referencia (UPV-EHU, Neiker-Tecnalia, Instituto de Salud Carlos III, etc.). El diagnóstico definitivo lo proporciona el examen post-mortem.

Las Unidades de Vigilancia Epidemiológica de las Subdirecciones de Salud Pública en cada Territorio tienen un papel esencial de coordinación de toda la actividad de vigilancia. Registran la información pertinente del caso con el apoyo del médico declarante. En colaboración, además, se realiza la encuesta epidemiológica de cada caso y se establecen los procedimientos de seguimiento del mismo a efectos de evitar pérdidas de información y proceder, en su caso, a la autopsia autorizada (ver anexo I). Es misión del clínico, responsable de la asistencia al caso, declararlo en los términos anteriormente expuestos y recoger toda la información tanto clínica como de posibles factores de riesgo, en colaboración con el epidemiólogo de su Territorio. Asimismo, previamente al fallecimiento del caso, el clínico responsable solicitará a los familiares la autorización para el correspondiente examen post-mortem. Si la familia consiente la autopsia y el caso es dado de alta en el hospital, se establecerá un seguimiento del mismo hasta su fallecimiento, al objeto de garantizar la realización de la misma. Para ello se recomienda contactar con el médico de familia del caso para que esté informado. Además, se facilitará a la familia una carta para que sea entregada al médico que firme el certificado de defunción al objeto de iniciar los trámites para la realización de la autopsia.

Existe, además, un coordinador clínico que asesora a la Dirección de Salud Pública del Departamento de Sanidad y Consumo en todos los temas referentes a la enfermedad y, en colaboración con otros neurólogos, se encarga de estudiar los casos dudosos de cara a su correcta identificación e inclusión en el registro. El funcionamiento interno de este protocolo de detección debe evitar duplicidades y garantizar la confidencialidad del proceso. Por último, hay un coordinador epidemiológico central en la Dirección de Salud Pública, que es el responsable de llevar el registro central de la CAPV y mantener contacto periódico con el coordinador clínico y los coordinadores epidemiológicos de cada Territorio y de comunicar al CNE datos sobre nuevos casos o actualizaciones, incluyendo la pérdida en el seguimiento.

#### 4. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA CAPV

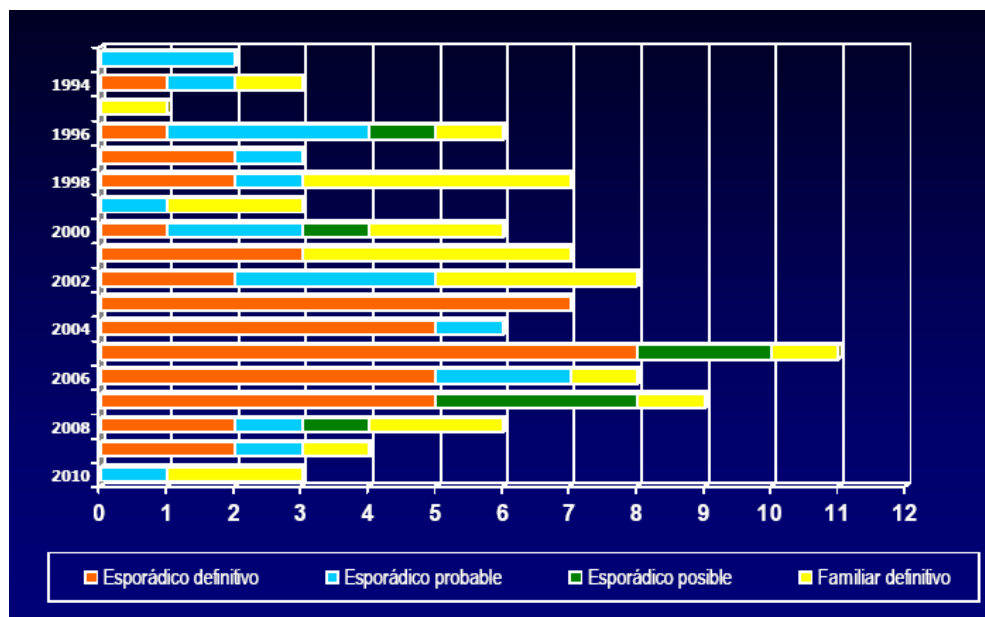
Aunque la vigilancia de las EETH no se inició oficialmente en la CAPV hasta enero del año 1995, se recuperó información retrospectiva desde el año 1993.

Desde el inicio del registro y, hasta julio de 2010, **se han notificado 118 casos sospechosos** incluidos 3 casos que corresponden, por residencia, al registro de CCAA vecinas. Hasta 1 de julio de 2010 existen **100 casos registrados que cumplen criterios de caso** (tabla 1 y figura 2), 74 esporádicos y 26 familiares (tabla 2). Entre los casos registrados se han practicado 79 autopsias y en 16 casos se descartó una EETH (otros tipos de demencia). Otros 10 casos sospechosos se autopsiaron sin llegar a ser declarados al registro.

Tabla 2. Casos EETH registrados. CAPV 1993-julio 2010.

<b>ESPORÁDICOS</b>	<b>74</b>
Posibles	8
Probables	20
Definitivos	46
<b>FAMILIARES</b>	<b>26</b>
ECJ familiar	4
Insomnio Letal Familiar	20
S. Gerstmann-S-S	2
<b>TOTAL CASOS</b>	<b>100</b>

Figura 2. Casos EETH. Distribución por año y tipo de diagnóstico. CAPV 1993-julio 2010



#### 4.1. Casos esporádicos:

Los 74 casos esporádicos se distribuyen, según el grado de sospecha diagnóstica, en 8 posibles (11%), 20 probables (27%) y 46 confirmados por autopsia (62%). La edad media de diagnóstico es de 70,2 años y el grupo de edad donde se registraron más casos corresponde al de 70-79 años (47,3%). Un 47,3% son hombres y 52,7% mujeres. En el período 1993-2010, la incidencia media de casos ECJ esporádicos (probables + confirmados) ha sido de 1,7 casos por millón de habitantes. (tabla 3).

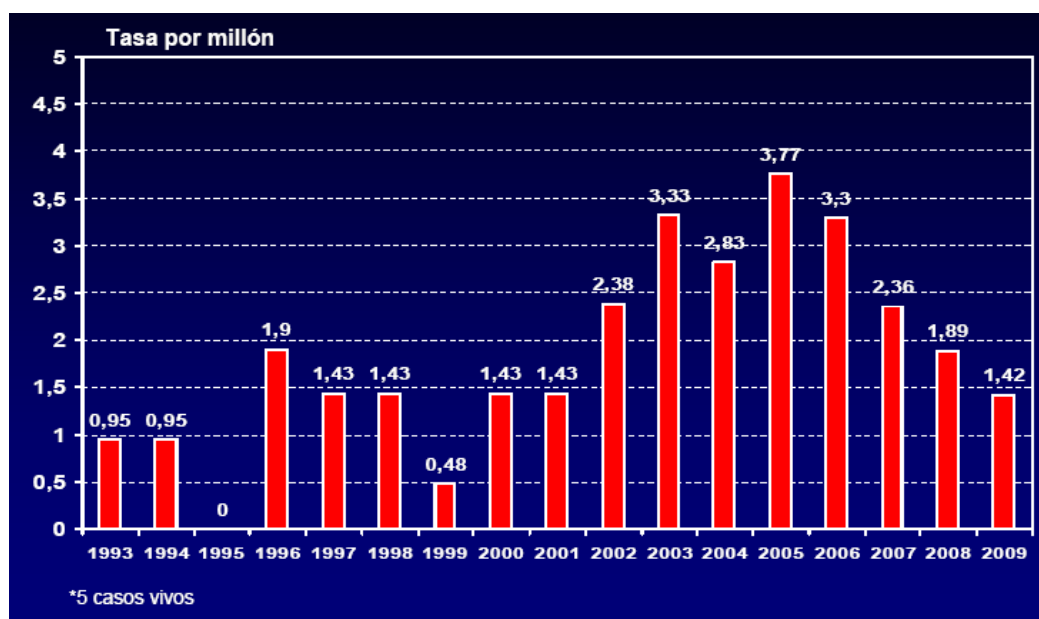
Tabla 3. Casos registrados de EETH por Territorio. 1993-julio de 2010.

	ALAVA	GIPUZKOA	BIZKAIA	CAPV
<b>ESPORADICOS</b>				
ECJ posibles	1	1	6	8
ECJ probables	3	1	16	20
ECJ definitivos	5	15	26	46
Tasa esporádicos <sup>1</sup>	1,58	1,32	2,06	1,75
<b>FAMILIARES</b>				
ECJ familiar	1	3	0	4
Insomnio LF	13	2	5	20
S. Gerstmann-S-S	0	2	0	2

<sup>1</sup> Incidencia por millón de habitantes (ECJ definitivos + probables)

El promedio de casos esporádicos entre 1993 y 2009 fue de 4'2, con una tasa de 1,83 x millón de hab. (casos prob+def) y creció para situarse en 5,7 casos anuales entre 2000 y 2009 con una tasa de 2,39 x millón de hab (casos prob+def) (figura 3).

Figura 3. Incidencia anual, casos esporádicos (Def+Prob). CAPV. 93-09\*



#### **4.2. Casos familiares/genéticos:**

Se registraron 26 casos familiares confirmados por estudio genético y molecular. La edad media de diagnóstico es de 55,1 años y el grupo de edad mayoritario se sitúa entre 50-59 años (37,5%) Un 57,7% de los casos familiares fueron hombres y el 42,3% mujeres. El 75% de los casos de ILF de la CAPV se registran en el territorio de Álava.

#### **5. DATOS MOLECULARES**

Los datos moleculares han sido obtenidos a partir del año 2001. Durante el período 2001-2009, se han tipado 51 casos positivos, 47 procedentes de la CAPV y 4 de CCAA vecinas. De los casos declarados en la CAPV, 38 fueron diagnosticados con ECJe, 4 con ILF, 2 con ECJg, 2 con PSPr y 1 con una nueva mutación causante de GSS (Y218N). La clasificación molecular del tipo de proteína patógena se ha realizado de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, en la que siguen la clasificación descrita por Parchi et al 1999., 2000. El 52,6% de los casos de ECJe de la CAPV presentaron el Tipo 1 de la proteína priónica patógena, el 23,7% el Tipo 2 e igual porcentaje el tipo mixto, caracterizado por la coexistencia de ambos tipos de proteína en la misma o en diferentes regiones del encéfalo. Los subtipos moleculares de los casos de la CAPV y su distribución por Territorios se detalla en la Tabla 4. De los casos procedentes de comunidades vecinas, 3 fueron diagnosticados como ECJe (2 con proteína de Tipo 1 y 1 con el Tipo mixto) y 1 como ILF.

Los dos casos de PSPr y el caso de nueva mutación de GSS fueron correctamente diagnosticados tras el análisis de la proteína priónica patógena. Previamente, los casos de PSPr habían sido diagnosticados como ECJe y el caso de GSS (Y218N) había sido diagnosticado con demencia degenerativa familiar con características clínicas de la enfermedad de Alzheimer y de Demencia Frontotemporal.

Tabla 4. Clasificación molecular de la proteína priónica patógena según el diagnóstico y distribución por Territorio de la CAPV. N: Número total de casos por tipo y provincia. SM: Subtipo molecular de proteína patógena (Genotipo codón 129+tipo PrP) y n: número de casos con el subtipo de proteína. ECJe: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. ECJg: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética. ILF: Insomnio Letal Familiar. PSPr: Prionopatía sensible a proteasas. GSS: Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. M: Metionina. V: Valina. MB: multibandas. En los casos genéticos, se especifica entre paréntesis la mutación observada en el caso.

T.H.	ECJe						ECJg		ILF		PSPr		GSS	
	Tipo 1		Tipo 2		Tipo Mixto		Tipo 1		Tipo 2		Multibandas		Multibandas	
	N	SM (n)	N	SM (n)	N	SM (n)	N	SM (n)	N	SM (n)	N	SM (n)	N	SM (n)
ALAVA	5	MM1 (5)	2	VV2 (1) MM2 (1)	2	MM12 (2)			3	2MMI (3)				
GIPUZKOA	3	MM1 (1) MV1 (2)	3	VV2 (2) MV2 (1)	1	MM12 (1)	2	MM1 (E200K) MV1 (D178N-129V)	1	2MMI (1)	2	VV-MB (1) MV-MB (1)	1	VV-MB (1)
BIZKAIA	12	MM1 (10) MV1 (2)	4	VV2 (4)	6	MM12 (5) VV12 (1)								
TOTAL	20		9		9		2		4		2		1	

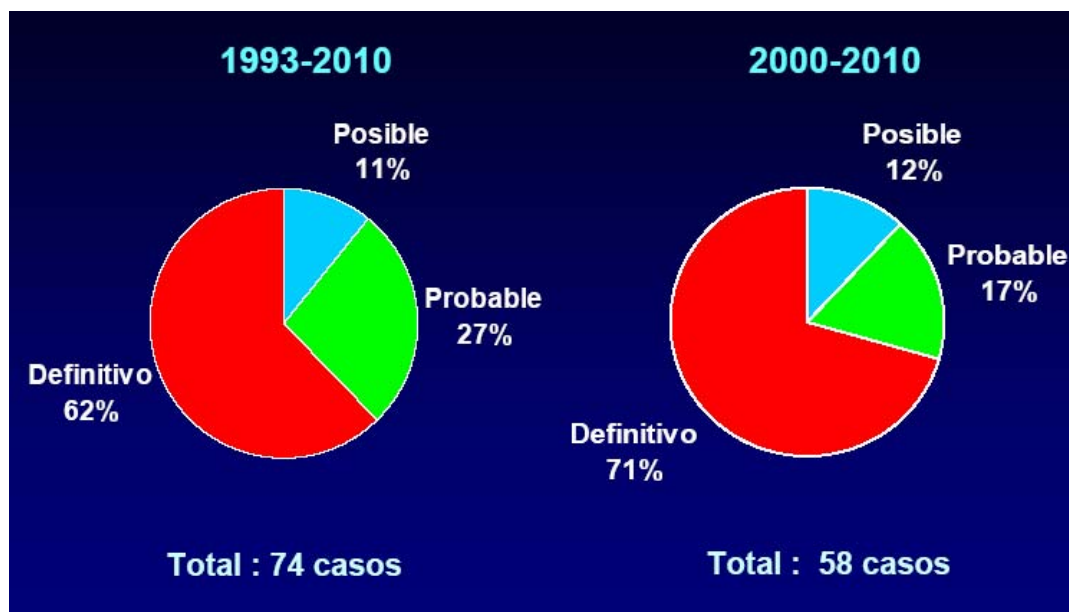
## 6. CALIDAD DEL REGISTRO

El registro ha mejorado paulatinamente, en particular a partir del 2000. Esto se ha traducido en un aumento de la incidencia registrada y en la confirmación anatomopatológica que en el período 2000-2010 se sitúa en el 71% (figura 4).

En los últimos años, la mayoría de los pacientes tienen practicados el conjunto completo de los estudios complementarios recomendados (EEG, RM craneal, proteína 14-3-3 en el LCR y estudio genético molecular), aunque a veces estos datos no se recogen adecuadamente en la encuesta epidemiológica.

Este aspecto es relevante ya que muchas veces estas variables están recogidas en la historia clínica posteriormente al momento de la encuesta epidemiológica y no siempre quedan reflejadas en la misma. Un ejemplo es la información relativa a la proteína 14-3-3 o a la genética, y ambas tienen un valor decisivo en la clasificación diagnóstica de los casos.

Figura 4. Distribución de casos esporádicos de EETH por diagnóstico.

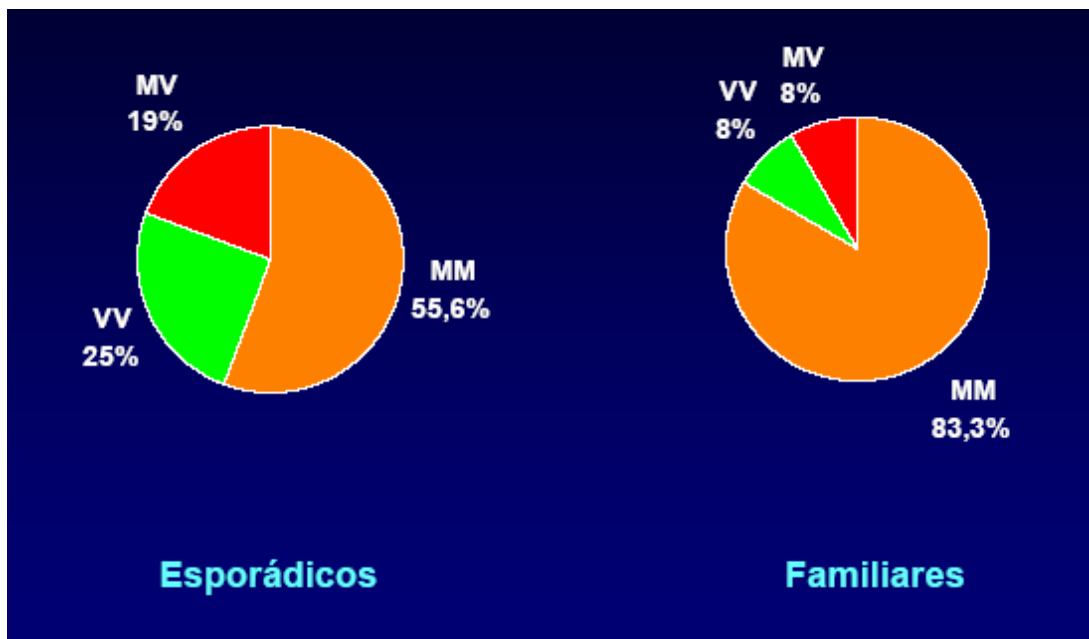


De los 20 casos genéticos registrados hasta el momento (16 Insomnio Letal Familiar, 3 ECJ familiar y 1 síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker), 2 portaban la mutación E200K y 22 la mutación D178N. Destaca el cluster de casos genéticos en Álava (causado por efecto fundador de la mutación D178N).

La distribución del polimorfismo del codon 129 fue el siguiente (figura 5):

- Casos esporádicos: 55% MM, 25% VV, 19% MV.
- Casos familiares: 88% MM, 8% VV, 8% MV.

Figura 5: Distribución del polimorfismo del codón 129:



A continuación se detallan los resultados de la necropsia en 26 casos inicialmente sospechosos de EETH y que fueron descartados después del examen port-mortem (tabla 5).

Tabla 5. Resultados de las autopsias de los casos sospechosos descartados:

Diagnóstico anatomopatológico	Número
Demencia multi-infarto cerebral	7
Alzheimer + Enf. cuerpos de Lewy	5
Alzheimer	4
Enfermedad cuerpos de Lewy	1
ELA	1
Enf. Wernicke	1
Degeración fronto-temporal	1
Gliomatosis	1
Metástasis melanoma	1
Demencia frontal, malformación venosa	1
Otros	3
Total	26

## 7. CASOS DE EE EN ANIMALES EN LA CAPV

Pararelamente a la vigilancia en humanos y, dadas las implicaciones entre la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) y los casos de variante de ECJ, también se realiza una vigilancia de los casos en animales. Entre el año 2000 y 2010, en la CAPV se han detectado 22 casos de EEB, un rebaño afectado con 23 casos de scrapie clásico y 8 casos de scrapie atípico. La tendencia observada durante los últimos años implica la disminución de los casos de EEB y un incremento en la detección de casos de scrapie atípico en todo el territorio.

## 8. REGISTRO DEL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA-ISCIII

En España, en el período enero 1993 a junio de 2010 se han registrado 1.225 casos sospechosos de ECJ (924 esporádicos, 49 familiares y 6 yatrogénicos), y 46 casos de ILF, 2 casos de GSS y 5 casos de nueva variante de ECJ. Un total de 193 casos fueron descartados. La incidencia media de casos esporádicos es de 1,43 por millón (def+prob). El País Vasco aporta el 41% de los casos de ILF del registro.

Las diferencias de notificación entre las CCAA se han reducido bastante y sólo dos comunidades tienen tasas por debajo de 1 caso por millón (Castilla-La Mancha y Baleares) (ver figuras 6 y 7).

Figura 6. Registro nacional de EETH. Incidencia casos esporádicos (Def+Prob) por CCAA.

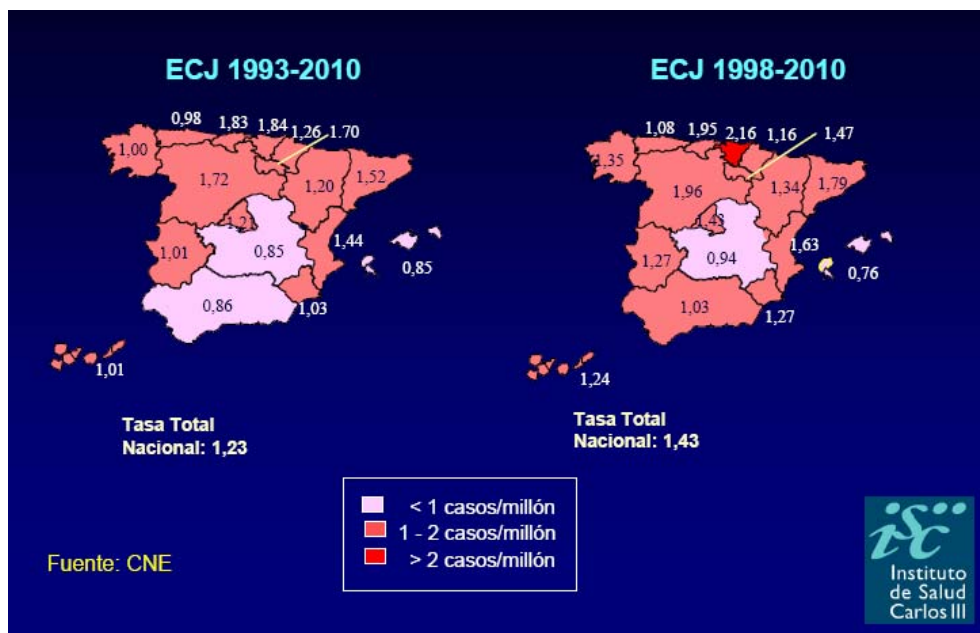


Figura 7. Registro nacional de EETH. Distribución casos familiares ILF (CNE-ISCIII)



## 9. NUEVA VARIANTE DE ECJ (vECJ)

En relación a la vECJ, hasta el momento se han confirmado 214 casos en once países (Fuente EUROCD: <http://www.eurocd.ed.ac.uk/vcjdworldeuro.htm>)

Tabla 6: Países con casos declarados de variante de ECJ. 1995-2009\*

País	Número de casos primarios (vivos)	Número de casos secundarios: transfusión de sangre (vivos)	Residencia en Reino Unido más de 6 meses en el período 1980-1996
Reino Unido	167 (4)	3 (0)	170
Francia	25 (2)	-	1
Irlanda	4 (0)	-	2
Italia	2 (1)	-	0
EE.UU. **	3 (0)	-	2
Canadá	1 (0)	-	1
Arabia Saudí	1 (1)	-	0
Japón ***	1 (0)	-	0
Holanda	3 (0)	-	0
Portugal	2 (0)	-	0
España	5 (0)	-	0

\*Diciembre 2009.

\*\* el tercer caso de EE.UU. probablemente se infectó en Arabia Saudí.

\*\*\*el caso de Japón había residido en el RU durante 24 días en el período 1980-1996.

### Casos de variante de ECJ declarados en el Estado Español:

- Primer caso (2005):** Mujer joven, nacida en 1978, formación universitaria, residente en Madrid. Se confirmó por examen neuropatológico y tipaje de PrP. Desarrolló astenia y síntomas mentales durante el verano de 2004 y síntomas neurológicos en noviembre de ese año. Presentó un Electroencefalograma (EEG) atípico para ECJ, resonancia magnética no sugestiva de vECJ (confirmada por expertos del Reino Unido), detección de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) positiva, genotipado codón 129PRNP homocigoto metionina (MM), la Resonancia Magnética (RM) anormal en Abril de 2005 con hiperdensidades en caudado y putamen y en tálamo posterior (signo del pulvinar ausente). No se identificaron mutaciones ni factores de riesgo accidental, ni antecedentes de transfusión Falleció el 10 de julio de 2005. El caso fue notificado en abril de 2005, cumplía criterios de ECJ esporádico probable. En fecha de confirmación anatomopatológica (26 de julio de 2005) pasó a la categoría de vECJ. Posteriormente se identificó a la paciente como donante de sangre en el periodo 1996-1999. Se confirmó por Western Blot que PrP<sup>Sc</sup> era de tipo 2B. El estudio epidemiológico descarta la exposición a tejidos de bovino afectados en varios años de trabajo en un laboratorio clínico – bioquímica y banco de sangre - o veterinario – autovacunas, nunca trabajó en detección de EEB. Consumidora habitual de carne.
- Segundo caso (2008):** Varón, nacido en 1967, informático, residente en la Comunidad de Castilla y León. Comienzo clínico en Mayo de 2007 con cuadro psiquiátrico, desarrollando tras varios meses deterioro cognitivo, ataxia, mioclonías, distonía y alteraciones visuales y presentando recientemente EEG anormal, detección de proteína 14-3-3 en LCR negativa, e imagen en RM con atrofia, hiperdensidad en tálamo posterior y signo del pulvinar bilateral. Codón 129 MM, no se identifican mutaciones en el gen PRNP. Falleció el siete de Febrero de 2008. El estudio neuropatológico, incluida histoquímica, confirma que se trata de un caso de variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Tipado de PrP en

curso. La encuesta epidemiológica no revela factores de riesgo reconocidos ni antecedentes de transfusión o donación de sangre.

- Tercer caso (2008):** Mujer nacida en 1957, administrativa, residente en la Comunidad de Castilla y León. Comienza en febrero de 2006 con cuadro psiquiátrico con alteración personalidad y de conducta y deterioro intelectual leve y progresivo con piramidalismo bilateral. Posteriormente desarrolla ataxia, mioclonías y mutismo acinético. La RM en Octubre 2006 con alteración de señal simétrica en tálamo, caudado y sustancia blanca periependimaria bilateral en FLAIR. El EEG, inicialmente normal, muestra en Octubre 2007 complejos trifásicos periódicos típicos. Codon 129 MM, sin mutaciones en gen PRNP. Detección de proteína 14-3-3 en LCR negativa. Fallece el 28 de diciembre de 2007. Examen post-mortem de córtex frontal, parietal y temporal, hipocampo, estriado y cerebelo. En todas las regiones corticales examinadas, incluido córtex entorrinal y parahipocampal, se observa intenso cambio espongiótico del neuropilo y frecuentes agrupaciones de placas fibrilares de tipo kuru en forma de placas floridas. Las placas son frecuentes igualmente en capas granular y molecular del cerebelo, con intensa espongiosis a este último nivel. El estriado muestra intensa astrogliosis hipertrófica y espongiosis. La inmunotinción para PrP (3F4) revela intensos depósitos en las placas y con patrón perivascular y pericelular en todas las áreas examinadas. No hay antecedentes de donaciones de sangre, ni recepción de sangre o hemoderivados, ni estancia en Reino Unido antes de 2004. Perfil dietético y quirúrgico sin rasgos de especial significación.
- Cuarto caso (2008):** Mujer residente en León, nacida en 1944, con antecedentes quirúrgicos más próximos por hernia discal en 1992, quiste ovárico en 2001 y extirpación de varices en 2004. El segundo caso de vECJ era su hijo (fallecido a los 41 años por variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob confirmada, tipo 2B en febrero de 2008). Presentó artralgias y mialgias difusas desde Julio 2007. Insomnio y síntomas de ansiedad y depresión desde febrero de 2008. Desde abril trastorno de la marcha y deterioro cognitivo progresivos y temblor distal en miembros superiores. Pérdida de peso importante. En Junio se objetiva demencia, parkinsonismo, mioclonías y posteriormente agitación psicomotriz que origina ingreso el 9 de Agosto. LCR normal sin proteína 14-3-3. EEG con actividad enlentecida, sin complejos trifásicos. RM en Mayo con escasas lesiones inespecíficas y en Agosto con hiperdensidad en pulvinar bilateral. Homocigosis MM en codon 129, no se detectan mutaciones en gen PRNP tras secuenciación. Fallece el 19 de Agosto. El examen neuropatológico muestra baja densidad de placas floridas en corteza, con afectación importante de estriado tálamo y mesencéfalo. La inmunohistoquímica muestra placas características y depósitos pericelulares en corteza, estriado y cerebelo. El tipo de PrP (Parchi/Gambetti) era 2B. Estos hallazgos confirman que se trata de un caso de variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Sin estancias en Reino Unido ni otros factores de riesgo para vECJ. La encuesta epidemiológica no revela antecedentes de transfusión o donación de sangre. Compartía con su hijo desde hace décadas hábitos dietéticos de consumo de vísceras incluyendo sesos de vacuno. Estos dos pacientes y una enferma con vECJ, nacida en 1957 y fallecida en Diciembre de 2007, eran residentes en la misma provincia, donde se identificó en 2001 la presencia de reses afectadas de encefalopatía espongiiforme bovina.
- Quinto caso (2009):** Mujer nacida en 1960, trabajadora en un comercio, residente en Cantabria. Comienza con deterioro intelectual progresivo en agosto de 2007 al que se añaden alteraciones psiquiátricas y ataxia, y muy posteriormente mioclonias y mutismo acinético. El test de la 14-3-3 en LCR fue negativo y el EEG nunca presentó complejos trifásicos. Homocigosis MM en codón 129 y sin mutaciones del gen PRNP. Desde antes de Mayo de 2008 presentaba RM con signo bilateral del pulvinar. Falleció el 29 de enero de 2009. Notificada al RNEETH en Mayo de 2008 y registrada como sospecha de Encefalopatía Espongiiforme por demencia más imagen en RM sugestiva de variante de

ECJ, se notifica el 22 de diciembre a la Red de Vigilancia de EETH de la UE por cumplir criterios de caso probable de variante de ECJ al haber desarrollado mioclonias y mutismo acinético. Los resultados de los estudios neurohistológicos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y priónicos realizados en dos laboratorios independientes, confirman a este Registro el diagnóstico de enfermedad variante de Creutzfeldt-Jakob, el viernes 6 de marzo de 2009. No tiene historia de donaciones de sangre ni de recepción de transfusiones sanguíneas o hemoderivados. No hay antecedentes de estancias en el Reino Unido, historia quirúrgica de interés etiológico o factores dietéticos de riesgo.

## 10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados del registro en nuestra comunidad siguen siendo muy buenos y el nivel de sospecha, y de notificación son muy altos, así como el grado de calidad del registro. En estos momentos, la aparición de 5 casos de vECJ registrados desde 2005 en España es una razón adicional para reforzar la vigilancia de los casos sospechosos de enfermedades por priones que deben ser notificados cuanto antes a las Unidades de Vigilancia Epidemiológica de cada Territorio (ver Anexo III).

El tipado de la proteína priónica patógena es relevante para completar el diagnóstico de las EETH, sobre todo en las enfermedades atípicas como PSPr. También es de gran importancia para realizar el diagnóstico diferencial de las enfermedades que mimetizan fenotipos clínicos compatibles con otros desórdenes neurodegenerativos como la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, y Demencia Frontotemporal.

Como aspecto de mejora debemos de procurar completar la información de ciertas variables diagnósticas de los casos que se conocen de forma posterior a la encuesta epidemiológica inicial, ej: proteína 14-3-3 o los datos genéticos.

Desde el Departamento de Sanidad y Consumo queremos agradecer a todos médicos, especialmente a los neurólogos y anatómo-patólogos y al resto de profesionales de Osakidetza y de Salud Pública la colaboración y el interés que mantienen con el registro de EETH de la CAPV.

**ANEXO I: Listado de mutaciones responsables de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles humanas de etiología genética:**

ECJ GENÉTICO	P105T-129? G114V N171S-129V D178N-129V V180I-129M T183A T188A-129M E196K-129M/V E200K-129M/V V203I-129M R208H-129M V210I-129M E211Q-129M M232R
GSS	P102L-129M P105L-129V A117V-129V G131V-129M F198S-129V D202N Q212P Q217R Y218N-129V M232T
ILF	D178N-129M
INSERCIONES	24PB-129M 48PB-129M 72PB-129? 96PB-129M/V 120PB-129M/V 144PB-129M 168PB-129M 192PB-129M/V

## ANEXO II.

### Realización de autopsias clínicas en casos de EETH en la CAPV.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico es imprescindible asegurar un diagnóstico de certeza de los casos. Dado que todavía no se dispone de pruebas clínicas que aseguren la confirmación definitiva de la enfermedad, ante la sospecha de un caso de ECJ u otra enfermedad por priones, se debe intentar la realización de pruebas diagnósticas de confirmación, principalmente la autopsia clínica. Para ello, se ha designado al **Servicio de Anatomía-Patológica del hospital de Txagorritxu en Vitoria-Gasteiz como centro de referencia para la realización de autopsias de casos de ECJ u otras Enf. por priones en la CAPV.**

Todos los fallecidos por estas enfermedades, cuando exista el correspondiente permiso por parte de la familia, se trasladarán a dicho centro para proceder a su autopsia. Para ello se deberán seguir los pasos siguientes:

1. Conseguir el consentimiento expreso para la autopsia clínica por parte de la familia del enfermo. Esta labor competirá principalmente al neurólogo que trate el caso.
2. La Dirección Médica del centro que ha declarado el caso deberá ponerse en contacto con la Dirección del hospital de Txagorritxu (Director Gerente o Director Médico) a efectos de coordinar los trámites oportunos del traslado: teléfonos: 945-007007 ó 945-007017.
3. Comunicar el caso al servicio de Anatomía Patológica del hospital de Txagorritxu (**Dra. Isabel Guerra, Dra. Begoña Atarés y Dra. Nuria Terán** Teléfono: 945-00 71 17 / 00 71 23 y a la Subdirección de Salud Pública correspondiente (ver directorio en anexo III). **Al realizar el traslado del cadáver al hospital de Txagorritxu se deberá adjuntar:**
  - el certificado de defunción firmado por el médico.
  - el permiso de autopsia otorgado por la familia del fallecido.
  - la petición de la autopsia clínica con un breve resumen de la hª clínica del caso (se adjunta modelos de ambos).
4. **Si el enfermo es dado de alta en el hospital** y siempre que exista consentimiento para la autopsia, **se facilitará a la familia una carta** para que sea entregada al médico que firme el certificado de defunción. En la misma se explicará los motivos para pedir la autopsia e instrucciones con un número de teléfono para que el médico comunique el fallecimiento y se inicien los tramites para la realización el traslado del cadáver y la autopsia posterior.
5. El cadáver se podrá recepcionar en el hospital de Txagorritxu en domingos y festivos y la autopsia se realizará en el primer día laborable siguiente.
6. A raíz de la entrada en vigor del decreto 202/2004, de 19 de octubre, por el que se aprueba el Reglamento de Sanidad Mortuoria de la CAPV (BOPV nº 221, de 18 de noviembre de 2004, **los cadáveres de EETH deben ser incinerados.** Asimismo, el traslado del cadáver debe hacerse en condiciones especiales (en féretro común donde el cadáver ha sido introducido en un sudario biodegradable, impermeable y combustible. Tanto el féretro como el sudario podrán utilizarse para la posterior incineración del cadáver autopsiado).
7. **En el caso de pacientes con EETH fallecidos en la CAPV y tras el consentimiento de la familia a la autopsia clínica, los gastos de traslado del cadáver hasta el hospital de Txagorritxu y el sudario necesario para el traslado, así como los gastos de**

**incineración del cadáver serán sufragados por la Dirección de Salud Pública del Departamento de Sanidad (Teléfonos de contacto: 945-019201 ó 945-019219).**

### **Manejo de cadáveres**

No se necesitan precauciones especiales para la manipulación de cadáveres intactos, pero en los fallecidos con grandes desgarros tisulares o apertura de órganos se evitará en lo posible el contacto con ellos, y es recomendable utilizar una bolsa para cadáveres.

Tras la realización de la autopsia, el cadáver se introduce en una bolsa especial herméticamente cerrada a la que se le adosa la siguiente leyenda "RIESGO BIOLÓGICO".

Las prácticas de tanatopraxia están prohibidas en los pacientes afectados de ECJ. Como ya se ha indicado y, según la normativa vigente en nuestra comunidad, los cadáveres sospechosos de ser EETH deben ser incinerados.

**Además, si la persona fallecida es de fuera de la CAPV, su cadáver debe ser incinerado antes de trasladarlo a otra CCAA.**

**ANEXO III: Directorio para la Vigilancia Epidemiológica de EETH en el País Vasco:**

- *Coordinador clínico para la CAPV*

Dr. Juan José Zarranz. Servicio de Neurología  
Hospital de Cruces. Bizkaia.  
C/ Plaza de Cruces s/n  
Teléfono: 94-6006363

- *Coordinador Vigilancia Epidemiológica en la CAPV:*

Dr. José M<sup>a</sup> Arteagoitia. Servicio de Vigilancia y Vacunas.  
Dirección de Salud Pública.  
C/Donostia-San Sebastian, 2. 01010 Vitoria-Gasteiz.  
Telef: 945-019219. Fax: 945-019192

- *Hospital de Txagorritxu. Centro de Referencia para autopsias clínicas en la CAPV*

Director Médico: Teléfono: 945-007017

Servicio de Anatomía Patológica.  
Dr. Isabel Guerra (Jefa de Servicio), Dra. Begoña Atarés y Dra. Nuria Terán  
(Neuropatólogas).  
Teléfonos: 945-007000 (ext 5107); 945-007119 ó 945-007121 ó 945-007123.  
Dirección: C/ José Achotegui s/n 01009 Vitoria-Gasteiz.

- *Unidades de Vigilancia Epidemiológica en la CAPV*

Dra. Eva Alonso. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.  
Subdirección de Salud Pública de Bizkaia.  
Teléfono: 94-4031566  
Fax: 94-4031568  
C/ Alameda de Recalde 39 A. 48008 Bilbao

Dra. Larraitz Arriola. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.  
Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa.  
Teléfono:943-022770  
Fax: 943-022750  
Avda. Navarra 4. 20013 Donostia – San Sebastián

Dra. M<sup>a</sup> Cres Tobalina. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.  
Subdirección de Salud Pública de Araba.  
Teléfono:945-017158  
Fax: 945-945 017198  
Avda. de Santiago 11, 01002 Vitoria – Gasteiz.

- *Centro de Referencia para la Vigilancia epidemiológica a nivel estatal*

Dr. Jesús de Pedro, Dr. Ignacio Cuadrado.  
Registro Nacional de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Centro Nacional de  
Epidemiología. C/ Sinesio Delgado 6, 28029 – Madrid  
Teléfono (centralita): 91 387 78 02