

# Epidemiológicos

## VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH) EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN 1993-2012.

1. INTRODUCCIÓN .....	2
2. VIGILANCIA DE LAS EETH .....	3
2.1. Objetivos del Sistema de Vigilancia de las EETH .....	4
2.2. Entidades vigiladas .....	4
2.3. Clasificación y diagnóstico .....	4
3. SITUACIÓN DE LOS CASOS DE EETH EN CASTILLA Y LEÓN 1993-2012 .....	5
3.1. Situación de los casos de Enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en la Castilla y León 1993-2012 .....	6
3.2. Situación de los casos de Insomnio Familia Fatal (IFF) .....	10
3.3. Descripción de casos de la nueva variante de Enfermedad Creutzfeldt-Jakob v-ECJ .....	10
4. CONCLUSIONES .....	12

### ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA CLASIFICACIÓN.

Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles.

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.

Paseo de Zorrilla nº 1. 47071 VALLADOLID. <http://www.saludcastillayleon.es>

Enfermedades de Declaración Obligatoria

## 1. INTRODUCCIÓN

La Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) son enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente al Sistema Nervioso Central (SNC) tanto de humanos como de animales. 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 (PrPsc) que no es más que una isoforma anómala de una glicoproteína de membrana denominada proteína priónica celular (PrPc) que ha perdido su función normal y ha adquirido la capacidad de transformar la proteína normal (PrPc) en patológica (PrPsc), depositándose en el SNC y produciendo la muerte neuronal. Esta proteína celular está codificada por el gen PRNP, presente en los mamíferos y localizado en el cromosoma 20 del genoma humano codón 129.

Las EETH (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 PrPc; 2) genéticas (familiares), debidas a mutaciones en la región codificante del gen PRNP y 3) adquiridas, provocadas por la transmisión del agente infeccioso. Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de las EETH según su etiología**

Tipo	Enfermedad
Esporádicas	ECJ Típica
	ECJ Atípica
Genéticas	ECJ Familiar
	Insomnio Familiar Fatal (IFF)
	Sd Gerstman-Straussler-Scheinker (GSS)
Adquiridas	Kuru
	ECJ Iatrogénica
	Variante ECJ (vECJ)

Las lesiones neuropatológicas típicamente observadas en estas enfermedades son muerte neuronal, espongirosis, gliosis y formación de acúmulos de PrPsc 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.

La aparición en 1995 de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) y su posterior relación con la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) 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 Salud Pública** y fue el origen de la vigilancia actual de estas enfermedades.

## 2. SISTEMA DE VIGILANCIA DE LAS EETH

La vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) comenzó en España en 1995, al amparo de una Acción Concertada que se estaba desarrollando en otros países europeos desde 1993. Se creó entonces un Registro Nacional que se ha venido coordinando desde el Centro Nacional de Epidemiología mediante la recogida de los casos de estas enfermedades comunicados por las CCAA. En enero de 1995 se inició la recogida prospectiva de casos aunque el Registro incluye también casos de esta enfermedad desde 1993 identificados de forma retrospectiva. A partir de ese momento, la vigilancia epidemiológica de las EETH pasó a estar organizada sobre una estructura a nivel autonómico, estatal y de la Unión Europea.

El Registro Nacional de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se reguló por la orden de 21 de octubre de 1996 del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE nº 264, de 1 de noviembre de 1996), ampliándose a las EETH por la orden de 18 de julio de 2001 (BOE nº 190, de 9 de agosto de 2001) que **establece la declaración obligatoria de las EETH**, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. El Registro, de base poblacional, ha funcionado ininterrumpidamente suministrando datos según los criterios de declaración establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España, de acuerdo con el Grupo Europeo de Vigilancia (EUROCJD).

En Castilla y León, en el año 1999 se inscribe en la Agencia de Protección de Datos el **“Registro Regional (Castilla y León) de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob”**. Aparece en el Decreto 40/1999, de 8 de marzo, por el que se regulan y determinan los ficheros automatizados de datos de carácter personal de la Administración de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Las EETH se encuentran reguladas como enfermedad de declaración obligatoria en Castilla y León a través del Decreto 69/ 2006, de 5 de octubre, por el que se regula la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León y en la Orden **SAN/2128/2006, de 27 de diciembre, por la que se regula el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en Castilla y León**, incluyéndolas como Enfermedades de notificación por Sistema Especiales.

Los facultativos de los servicios clínicoasistenciales de la Comunidad de Castilla y León deberán **notificar cualquier sospecha diagnóstica de EETH**, a la Sección de Epidemiología del Servicio Territorial de Sanidad de su provincia y en su defecto al Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad en nuestra Comunidad.

Ante la aparición de un caso de EETH y tras su notificación a las Secciones de Epidemiología se iniciará una comunicación permanente con los profesionales implicados en la vigilancia de dichas enfermedades (Epidemiólogo, Neurólogo/Internista, Anatomopatólogo, etc.) para la aplicación del protocolo establecido en nuestra Comunidad.

## 2.1. Objetivos del Sistema de Vigilancia de las EETH.

- Detectar la aparición de eventuales casos de variante de ECJ.
- Describir el perfil clínico, epidemiológico de las EETH.
- Monitorizar la incidencia de la EETH y estudiar su distribución.
- Detectar la aparición de casos iatrogénicos.
- Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países.

## 2.2. Entidades vigiladas.

Las **EETH objeto de vigilancia** son:

- ECJ Esporádica
- Insomnio Familiar Fatal (IFF)
- ECJ Familiar
- Sd Gerstman-Straussler-Scheinker (GSS)
- ECJ Iatrogénica
- Variante de ECJ

## 2.3. Clasificación y diagnóstico de las EETH.

Los casos se clasifican según la certeza diagnóstica en:

- Caso posible
- Caso probable
- Caso Confirmado

a) Pruebas diagnósticos premortem:

- Datos clínicos
- Electroencefalograma
- Neuroimagen (TAC)

- Detección de Proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo, se utiliza como marcador de daño neuronal con alto valor predictivo, siendo una herramienta muy útil para el diagnóstico aunque no decisiva.
- Estudio de la mutación del gen que codifica la proteína priónica PRPN. Se investiga en sangre y determina el carácter hereditario de la enfermedad.
- Polimorfismo en el codón 129: se investiga en sangre y determina una mayor susceptibilidad a adquirir una enfermedad priónica.

a) Estudios postmorten:

Los estudios postmorten son los que determinan la confirmación diagnóstica y permiten clasificar los casos como confirmados o descartados.

Autopsia y Estudio Neuropatológico: la autopsia es limitada a la cavidad craneal con extracción del cerebro. El estudio neuropatológico consiste en un estudio morfológico del tejido cerebral y la detección de la proteína (PrP) mediante técnica inmunohistoquímica

Los criterios diagnósticos para la clasificación, se describen en el Anexo I.

### 3. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS EETH EN CASTILLA Y LEÓN 1993-2012

A continuación se detalla la información del registro de EETH de Castilla y León que se basa en los casos declarados por el sistema sanitario al Registro. La información se obtiene en un formulario estándar a partir de la historia 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.

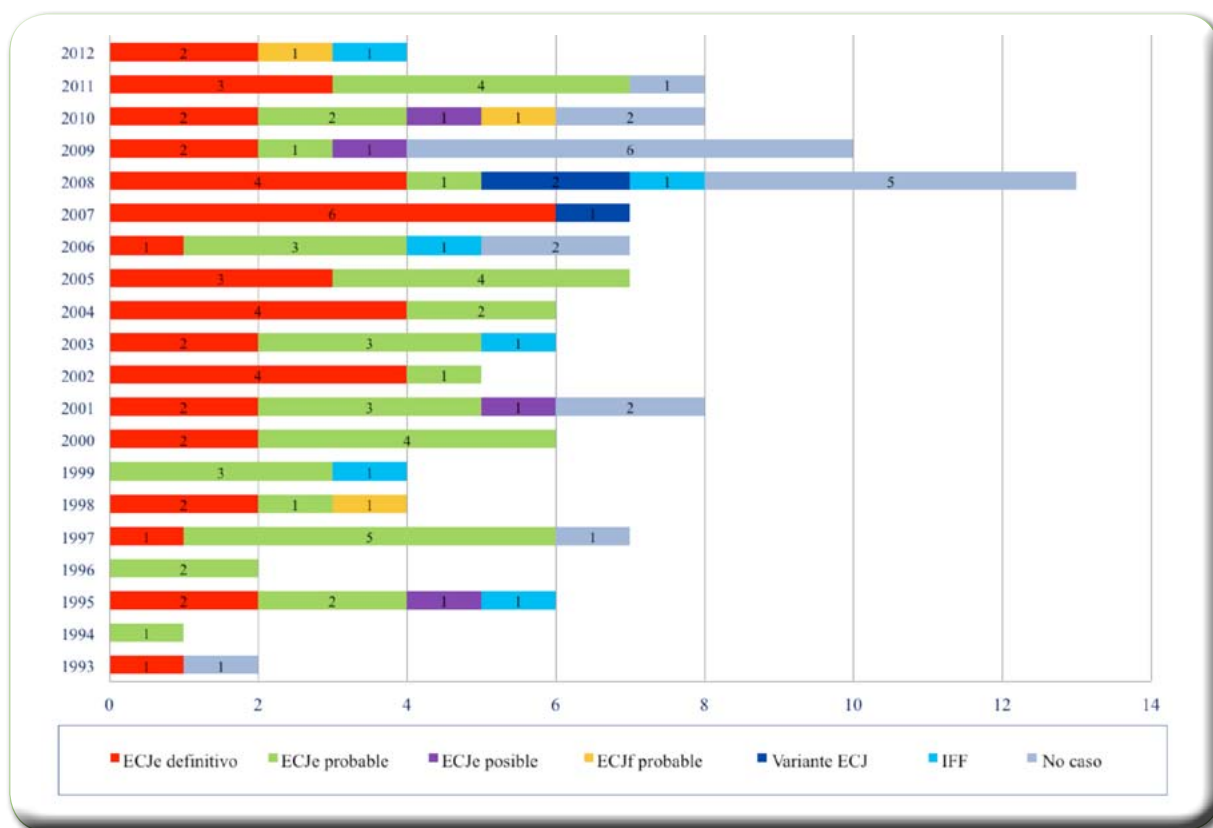
Desde 1993 hasta diciembre de 2012 se han notificado un total de 121 sospechas de EETH, de las cuales, mediante el protocolo establecido para la vigilancia y aplicando los criterios de definición 18 fueron descartados y 2 pertenecían a otras CCAA; quedando en el periodo de estudio 101 casos de EETH. Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de las Notificaciones de EETH

CASOS DE EETH 1993-2012	
E. Creutzfeldt-Jakob	92
Esporádica	89
Familiar	3
latrogénica	0
Nueva variante de ECJ	3
IFF	6
<b>TOTAL EETH</b>	<b>101</b>
No casos	18
Casos de otra CCAA	2
<b>TOTAL</b>	<b>121</b>

En la Figura 1 se observa la distribución de los casos notificados, de las EETH registradas en Castilla y León año a año. El número de casos notificados muestra un incremento hasta el año 2008. El 7,44% son genéticas (IFF o ECJ Familiar), el 2,48% son adquiridas (v-ECJ) y el 73,55% son esporádicas.

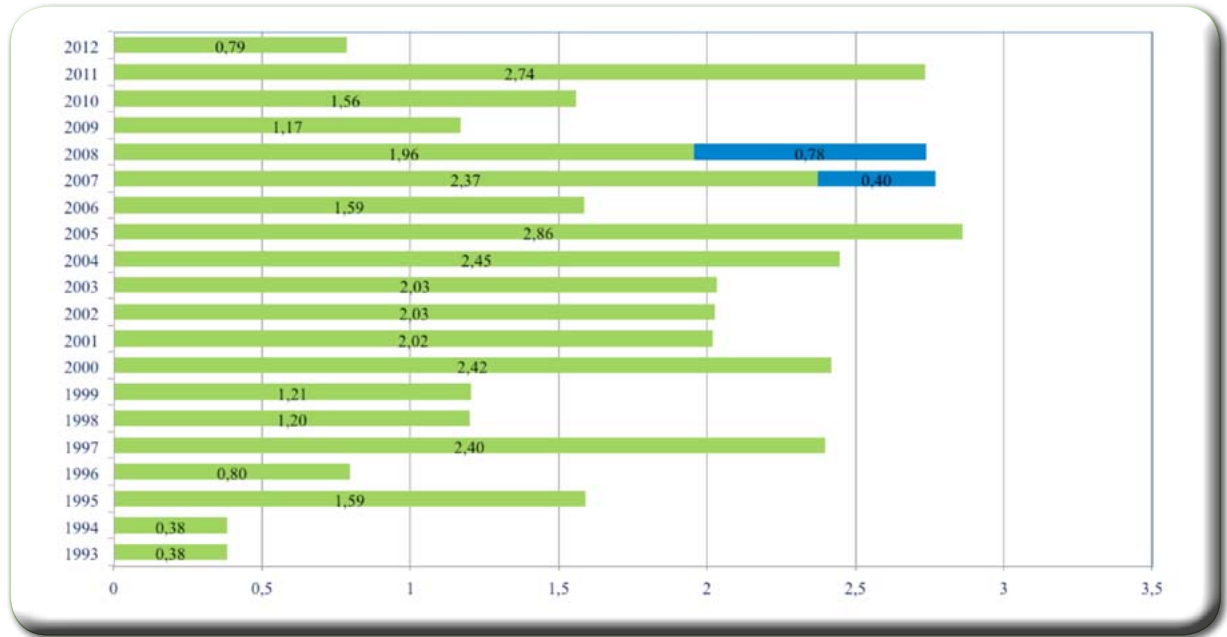
Figura 1. Clasificación de las Notificaciones de EETH anual.



### 3.1. Situación de los casos de ECJ en la Castilla y León 1993-2012.

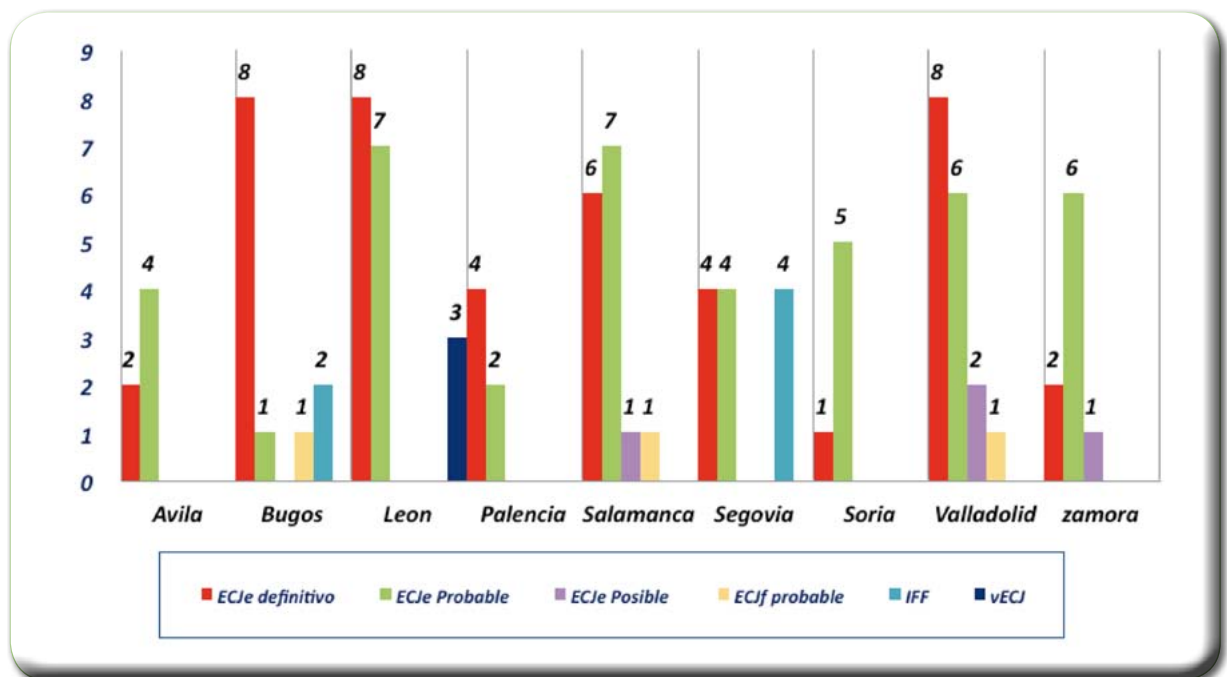
La tasa de incidencia de ECJ esporádico (definitivo y/o probable) y vECJ por millón de habitante y por año de diagnóstico se muestra en la figura 2. La tasa de 2011 es una de las más elevadas de los últimos años, los datos de 2012 son incompletos.

Figura 2. Tasa por millón de habitante y año. ECJ esporádico (definitivo y probable) y vECJ.



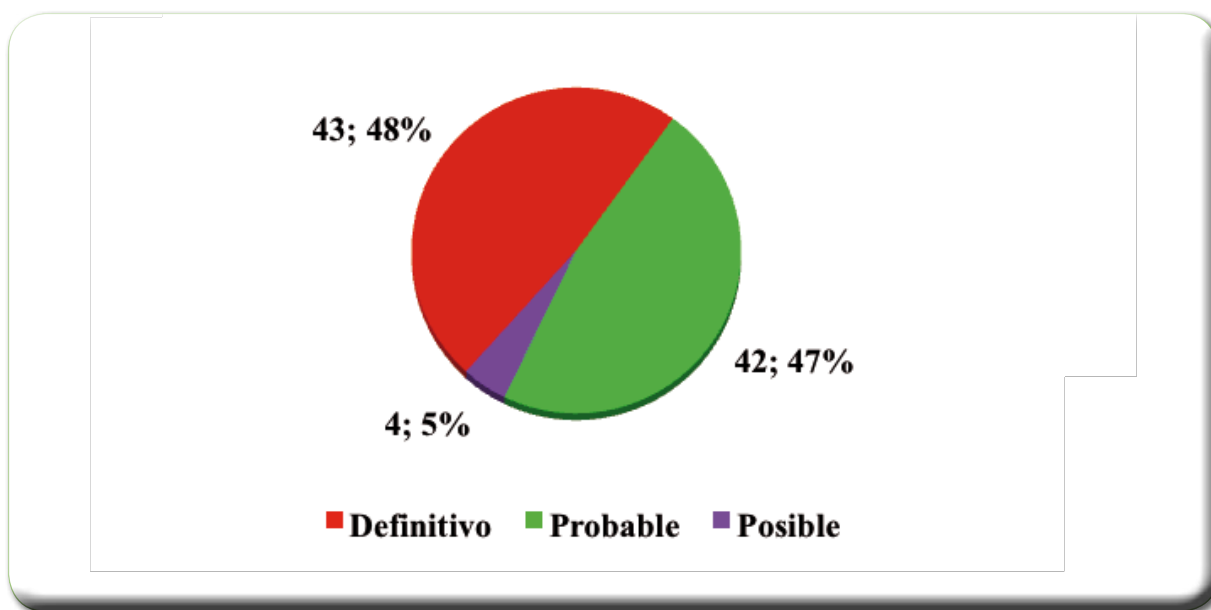
La provincia que más casos de EETH ha declarado es León (18 casos) y es la única provincia con casos de vECJ, seguida de Valladolid (17 casos). Sin embargo la que tiene un mayor porcentaje de casos definitivos es la provincia de Burgos, Figura. 3

Figura 3. Número de casos de EETH. Castilla y León. Años 1993-2012. Distribución provincial.



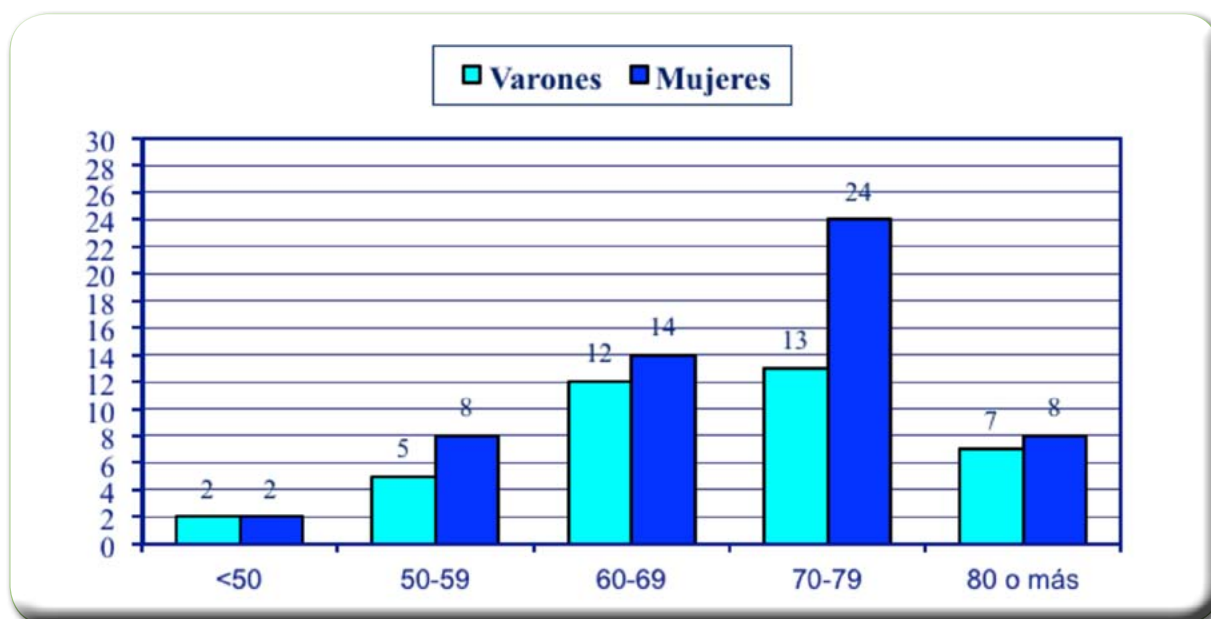
Tanto en el ámbito nacional como en Castilla y León la proporción de casos definitivos (confirmados) es baja, situándose para la ECJ esporádica en un 53,68% a nivel nacional y en un 48% en nuestra Comunidad. Esto es debido fundamentalmente a la no realización de estudios postmortem, imprescindibles para llegar al diagnóstico de certeza de este grupo de enfermedades. Figura.4.

Figura 4. Certeza diagnóstica para la ECJ Esporádico.



El 58,95% son mujeres. El grupo de edad en el que se han producido más casos de ECJ ha sido el grupo de 70 a 79 años, siendo en este grupo de edad en el único donde hay un claro predominio del sexo femenino. Figura 5.

Figura 5. Distribución edad y sexo ECJ y vECJ. Castilla y León. Años 1993-2012.

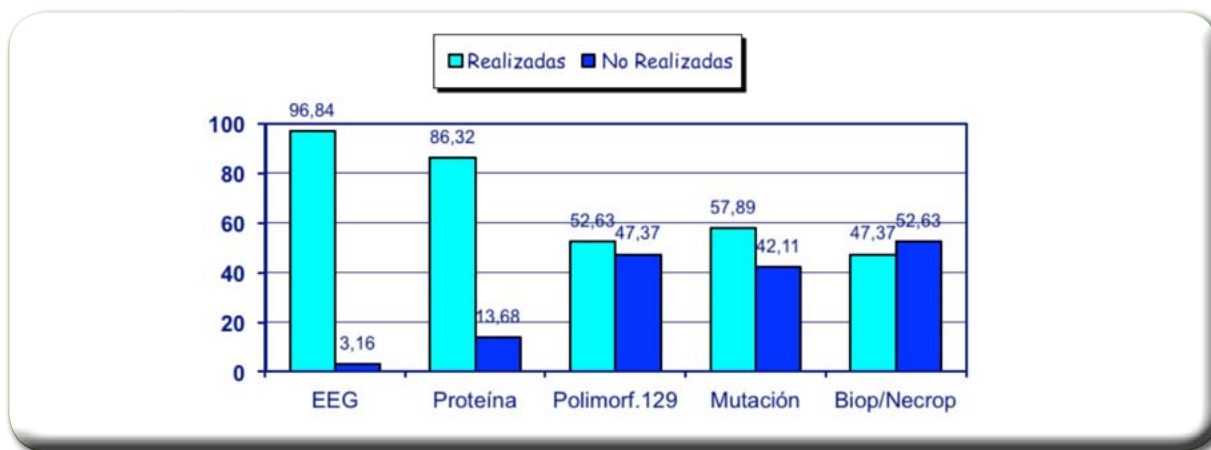




La duración de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el fallecimiento en los casos de ECJ de Castilla y León ha sido de media 4,5 meses y una mediana de 3.

La Figura 6 presenta los porcentajes de realización de las distintas pruebas diagnósticas para ECJ y vECJ. El EEG se realizó en el 96,84% de los casos; en 13 casos no se realizó la prueba de detección para la proteína 14-3-3 y fue positiva en el 76,82%.

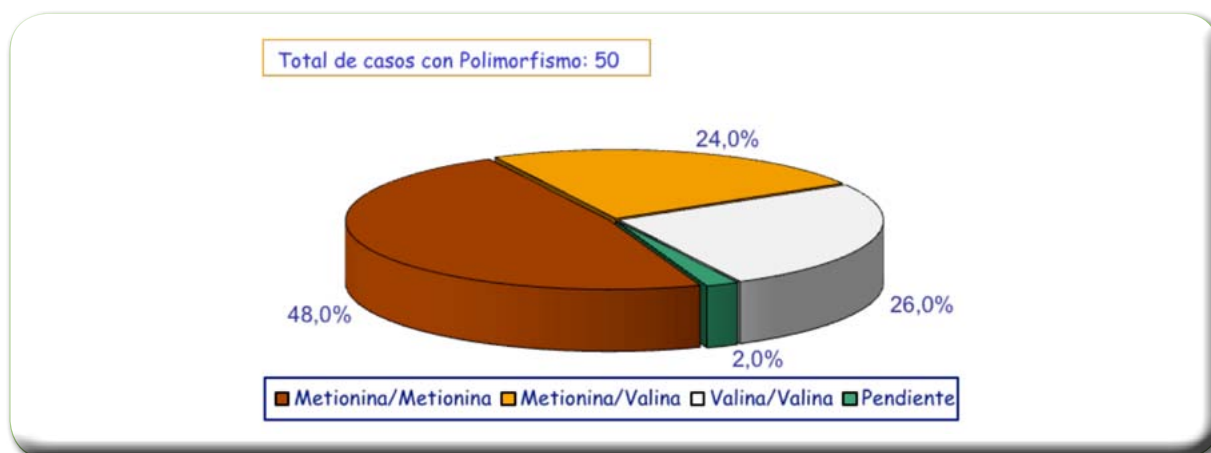
Figura 6. Porcentaje de pruebas diagnósticas ECJ y vECJ.



El porcentaje de estudios genéticos realizados tanto a nivel nacional como en Castilla y León suponen un bajo porcentaje aunque se ha observado un incremento en los últimos años. La realización de estas pruebas genéticas en todos los casos sospechosos, es importante, ya que permiten determinar el carácter familiar de la enfermedad así como el estudio las características de la vECJ.

Los enfermos de ECJ presentan porcentajes de homocigosis en el codón 129 mucho más altos que en la población general que suele ser heterocigota para este codón. En Castilla y León la mayor parte de los casos en los que se ha estudiado el polimorfismo del codón 129 son Metionina/Metionina (48%), un 26,0% Valina/Valina, y un 24% Metionina/Valina. Figura 7.

Figura 7. Porcentaje del polimorfismo ECJ y vECJ.



### 3.2. Situación de los casos de IFF.

Hay registrados 6 casos de IFF, 4 mujeres y 2 varones, todos en dos ciudades de Castilla y León. La media de edad es de 48 años, con una duración de la enfermedad de 6 meses. Todos presentan la mutación D178N característica de esta enfermedad.

### 3.3. Descripción de casos de la nueva variante v-ECJ.

Según el Grupo Europeo de Vigilancia de ECJ (EUROCCJD) en relación con la vECJ hasta el 8 de junio de 2012 se han confirmado 225 casos (dos vivos) en 12 países.

Tabla 3. Países con casos declarados de variante de ECJ. 1995-2011.

Country	UK	France	Ireland	Italy	USA	Canada	Saudi Arabia	Japan	Netherlands	Portugal	Spain	Taiwan
1995	3											
1996	10	1										
1997	10											
1998	18											
1999	15		1									
2000	28	1										
2001	20	1										
2002	17	3				1						
2003	18			1								
2004	9	2			1			1				
2005	5	6	2						1		1	
2006	5	6	1		2				1			
2007	5	3								1	1	
2008	2								1		2	
2009	3	2								1	1	
2010	3						1					1
2011	5			1		1						
Vivo		2										
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>27</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>

### Casos de vECJ en España

- **Primer caso (2005):** Mujer joven, nacida en 1978, formación universitaria, residente en Madrid. Se confirmó por examen neuropatológico y tipaje de PrP. Desarrolló as-tenia y síntomas mentales durante el verano de 2004 y síntomas neurológicos en noviembre de ese año. Se confirmó por Western Blot que PrPsc 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, nunca trabajó en detección de EEB. Consumidora habitual de carne.
- **Segundo caso (2007):** 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, mioclonía y mutismo aciné-tico. La inmunotinción para PrP (3F4) revela intensos depósitos en las placas y con pa-trón 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.

- **Tercer 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, mioclonía, distonía y al-teraciones visuales. 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. La encuesta epidemiológica no revela factores de riesgo reco-nocidos ni antecedentes de transfusión o donación de sangre.
- **Cuarto caso (2008):** Mujer residente en León, nacida en 1944. El tercer 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. Des-de abril trastorno de la marcha y deterioro cognitivo progresivos y temblor distal en miembros superiores. Pérdida de peso importante. En Junio se objetiva demencia, par-kinsonismo, mioclonías y posteriormente agitación psicomotriz. 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.
- **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 mioclonías y mutismo aciné-tico. Los resultados de los estudios neurohistológicos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y priónicos realizados en dos laboratorios in-dependientes, 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 an-tercedentes de estancias en el Reino Unido, historia quirúrgica de interés etiológico o factores dietéticos de riesgo.

## 4. CONCLUSIONES

1. La incidencia de ECJ se encontraba estabilizada en los últimos años pero en 2011 hubo un incremento.
2. En general, en los últimos años los casos detectados se han diagnosticado según los estándares recomendados, si bien se debería mejorar la utilización de los estudios de anatomía patológica postmortem.
3. El patrón de presentación de los casos ha sido el habitual para estos procesos.
4. El grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ esporádica.
5. Se han declarado tres de los cinco casos españoles de vECJ en nuestra Comunidad, desde 2008 no tenemos conocimientos de nuevos casos.
6. 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. La posibilidad de aparición de nuevos casos de vECJ en España no puede descartarse.
7. 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, proteína 14-3-3 o los datos genéticos.
8. Desde la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León agradecer a todos los médicos especialmente a los neurólogos y anatomopatólogos y al resto de los profesionales Sacyl y Salud Pública la colaboración y el interés que mantiene con el Registro de EETH de Castilla y León.

## ANEXO I

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS EETH (Actualizados 01-01-2011)

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica**

(A aplicar a partir del 1 de enero de 2012)

- Confirmada:

Mediante anatomía patológica / inmunocitoquímica

- Probable:

1.2.1 I + 2 de II + III o + IV

1.2.2 Posible + 14-3-3 positiva

- Posible:

I + 2 de II + duración de la enfermedad < de 2 años

<b>I</b>	Demencia rápidamente progresiva
<b>II</b>	A. Mioclonías
	B. Signos de afectación visual o cerebelosos
	C. Signos piramidales o extrapiramidales
	D. Mutismo acinético
<b>III</b>	ECG Típico
<b>IV</b>	Hiperseal en caudado/ putamen en la RMN de encéfalo (Zerr et al. Brian 2001: 132;2659-2668)

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob transmitida de forma iatrogénica**

- Confirmada:

ECJ confirmada con factor de riesgo

- Probable:

Síndrome cerebeloso progresivo en un receptor de hormona hipofisaria humana o ECJ probable con un factor de riesgo reconocido

- **Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

<b>I</b>	A. Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
	B. Duración de la enfermedad más de 6 meses

	C. Las investigaciones habituales no sugieren un diagnóstico alternativo
	D. No historia de potencial exposición iatrógena
	E. No evidencia de EETH familiar
<b>II</b>	A. Síntomas psiquiátricos precoces <sup>a</sup>
	B. Síntomas sensitivos dolorosos persistentes <sup>b</sup>
	C. Ataxia
	D. Mioclonías o corea o distonía
	E. Demencia
<b>III</b>	A. EEG sin los hallazgos típicos de la ECJ esporádica <sup>c</sup> (o no se ha realizado EEG)
	B. Hiperseñal en pulvinar en RM
<b>IV</b>	A. Biopsia de amígdala positiva <sup>d</sup>

– Confirmada:

IA y confirmación neuropatológica de vECJe

– Probable:

I y 4/5 de II y IIIA y IIIB

o I y IVAd

– Posible:

I y 4/5 de II y IIIA

<sup>a</sup> depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio
<sup>b</sup> incluye dolor franco y/o disestesias
<sup>c</sup> complejos periódicos trifásicos generalizados a frecuencia aproximada de 1/seg.
<sup>d</sup> no se recomienda biopsia de amígdala rutinaria ni en casos con patrón EEG típico de ECJ esporádica, pero puede ser útil en casos sospechosos en los que el cuadro clínico sea compatible con vECJ y la RM no muestre hiperseñal en el pulvinar
<sup>e</sup> cambios espongiiformes y abundante depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo

• **Encefalopatía espongiiforme transmisible genéticamente determinada**

– Definitiva

EET neuropatológicamente confirmada

y EET Confirmada o Probable en un familiar de 1<sup>er</sup> grado

– Probable

Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y mutación específica de la enfermedad en el gen PRNP

o EET Probable y EET Confirmada o Probable en un familiar de 1<sup>er</sup> grado y/o mutación específica de la enfermedad en el gen PrP

- **Insomnio familiar letal (IFL)**

Cuadro familiar de trastornos vegetativos y del sueño, en portadores de mutaciones específicas que progresa hasta el fallecimiento. En el examen neuropatológico se encuentran, fundamentalmente, degeneración talámica con pérdida neuronal y mínima espongiosis.

- **Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)**

Ataxia progresiva y demencia terminal, familiar, con herencia autosómica dominante y con mutaciones específicas, de duración clínica variable (habitualmente, de 2 a 10 años).

