

# Informes

# Epidemiológicos

## VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH) EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN 1993-2022.

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 1993-2022. ....	6
3.1 - Situación de los casos de Enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en la Castilla y León 1993-2022 . ....	7
3.2 - Situación de los casos de Insomnio Familia Fatal (IFF) . ....	11
3.3 - Descripción de casos de la nueva variante de Enfermedad Creutzfeldt-Jakob v-ECJ . ....	11
4. Conclusiones . ....	12
Anexo 1 . ....	13

Servicio de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública.

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

## 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), depositán-

dose en el SNC y produciendo la muerte neuronal. Esta proteína celular está codi-

ficada 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 SE 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, espongiosis, gliosis y formación de acúmulos de PrPsc en forma de agregados y placas. La clínica suele estar caracterizada por demencia rápidamente progresiva, mioclonía, 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

Las encefalopatías espongiformes constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia caracterizadas por pérdida neuronal, gliosis y espongiosis con depósitos de proteína priónica que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y siempre letal.

Entre ellas destaca la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), de la que se conocen diversas formas según su origen. Así, se describieron formas de transmisión iatrogénica (ECJi) debidas a injertos de duramadre, trasplantes de córnea y tratamientos con hormona de crecimiento o gonadotropina procedentes de cadáveres humanos. En las formas “esporádicas” (ECJe) se desconoce el mecanismo causal. Se dan también casos “familiares” en los que mutaciones en el gen PrP determinan la aparición de la enfermedad.

Como consecuencia de la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que comenzó en 1985, en 1995 se detectaron en Reino Unido los primeros

casos de una nueva forma en humanos, denominada “variante” (vECJ), transmitida a través de la ingesta de carne de vacuno con EEB. En 1998 la Unión Europea propuso a sus miembros llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, por lo que se creó la red europea EuroCJD.

En España, la vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) comenzó en 1995 con la creación de un Registro Nacional (RNEETH) coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología, del Instituto de Salud Carlos III, que recoge los casos de estas enfermedades comunicados y gestionados por las comunidades autónomas (CC. AA.). En enero de 1995 se inició la recogida prospectiva, aunque el registro incluye también casos diagnosticados desde 1993 e identificados de forma retrospectiva.

La Orden Ministerial de 21 de febrero de 2001, por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las EETH, estableció la declaración obligatoria de estas enfermedades, tanto de caso posible/sospechoso como probable y confirmado, por los médicos del sector público y privado, que deben hacerla al registro de su comunidad autónoma. La última legislación que afecta a este grupo de enfermedades fue la Orden Ministerial SSI/445/2015, de 9 de marzo, que modificó el listado de las enfermedades de declaración obligatoria.

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 determi-

nan los ficheros automatizados de datos de carácter personal de la Administración de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Las EETH se encuentra 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 clínico asistenciales 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 Epidemiología 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
- SdGerstman-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 diagnósticas 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.
- Diagnóstico rápido RT QuIC, un test rápido para el diagnóstico de priones en líquido cefalorraquídeo, en un plazo de tan solo 48 horas.
- 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.

b) Estudios postmortem:

Los estudios postmortem 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

### Crterios diagnósticos actuales

A partir de enero de 2017 se introdujeron en España algunos cambios en los criterios diagnósticos y de clasificación de los casos a efectos de vigilancia epidemiológica en consonancia con la decisión del Comité de Coordinación de EuroCJD:

- Para la clasificación como caso confirmado se exige el síndrome neurológico progresivo y la confirmación neuropatológica o inmunohistoquímica o bioquímica.
- Para la clasificación como caso pro-

bable ya no es necesaria la duración de la enfermedad menor de dos años cuando la proteína 14.3.3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es positiva.

- En los criterios sobre hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se añade ahora “hiperseñal en al menos dos regiones corticales”, mientras que sigue vigente el de la hiperseñal en caudado/putamen para la clasificación como caso probable.
- Se ha introducido el test de diagnóstico rápido RT QuIC de detección de PRPsc en diversos tejidos para la clasificación como caso probable, siempre que exista síndrome neurológico progresivo.

Esos cambios eran necesarios. pues hay evidencia creciente de la utilidad diagnóstica de la prueba rápida y de las hiperdensidades corticales en la RMN. Su inclusión entre los criterios diagnósticos hará que aumenten la sensibilidad y especificidad y, por tanto, mejore la clasificación de los casos.

Actualmente, la técnica de RT-QuIC en el LCR se está empezando a implementar en los laboratorios de referencia para el diagnóstico molecular de las EETH de España, aunque su uso sigue siendo todavía muy escaso (desde 2017 solo se ha usado en el 4,37% del total de notificaciones).

En el anexo 1 se pueden ver los criterios diagnósticos y de clasificación a efectos de vigilancia epidemiológica.

### 3. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS EETH EN CASTILLA Y LEÓN 1993-2022

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, diagnóstico rápido RT QuIC, 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 diciembre de 2022 se han notificado un total de **191** 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.

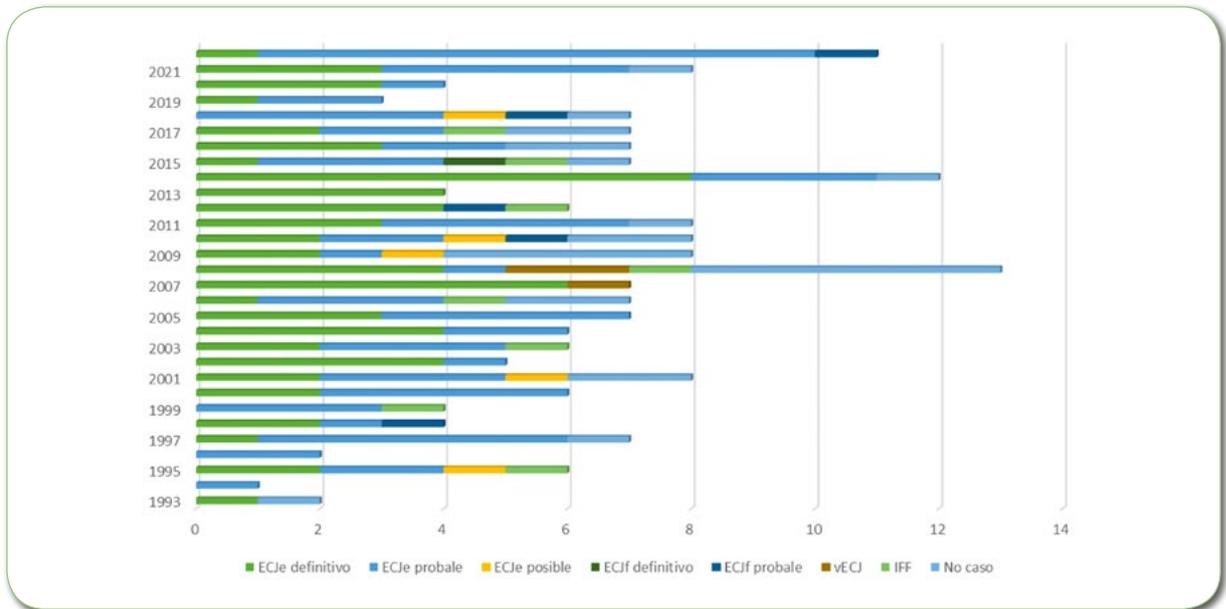
Tabla 2. Clasificación de las Notificaciones de EETH

Casos de EETHE		1999-2022
E. Creutzfeldt-Jakob	Esporádico	148
	latrogenico	6
	Nueva variante ECJ	0
		3
IFF		8
<b>Total EETH1</b>		<b>165</b>
<b>No casos26Total</b>		<b>26</b>
<b>Total declarados</b>		<b>191</b>

En la Figura 1 se observa la distribución de los casos notificados, de las EETH registradas en Castilla y León año a año. En 2001, cuando estas enfermedades pasaron a ser de declaración obligatoria al aparecer la encefalopatía bovina en España, se observó un pequeño aumento. El

número de casos notificados muestra un incremento hasta el año 2008. Y si exceptuamos los años de la pandemia desde el año 2015 se ha iniciado de nuevo un incremento en la notificación. El 7,33% son genéticas (IFF o ECJ Familiar), el 1,57% son adquiridas (v-ECJ) y el 77,48% son esporádicas.

Figura 1.-Clasificación de las Notificaciones de EETH anual.

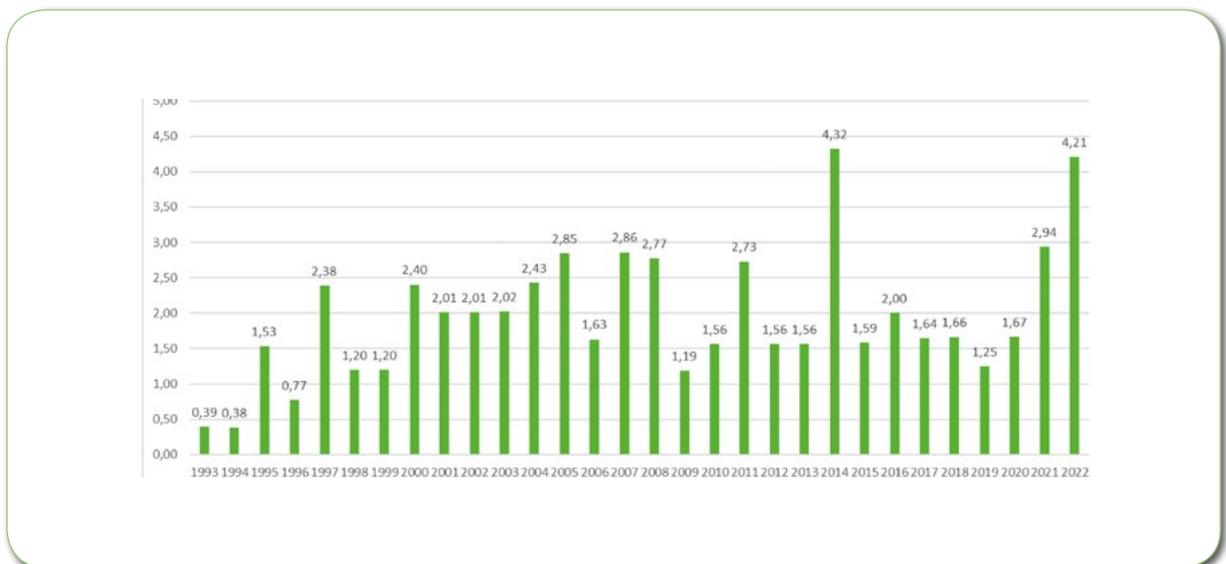


### 3. 1. Situación de los casos de ECJ en la Castilla y León 1993-2022

La tasa de incidencia de ECJ esporádico (definitivo y/o probable) y vECJ por millón de habitantes y por año de diagnóstico se muestra en la figura 2. La tasa de

2014 es una de la más elevada de los últimos años, y de nuevo tras la pandemia, el número de casos vuelve a elevarse, con 10 casos en de ECJ esporádico definitivo o probable.

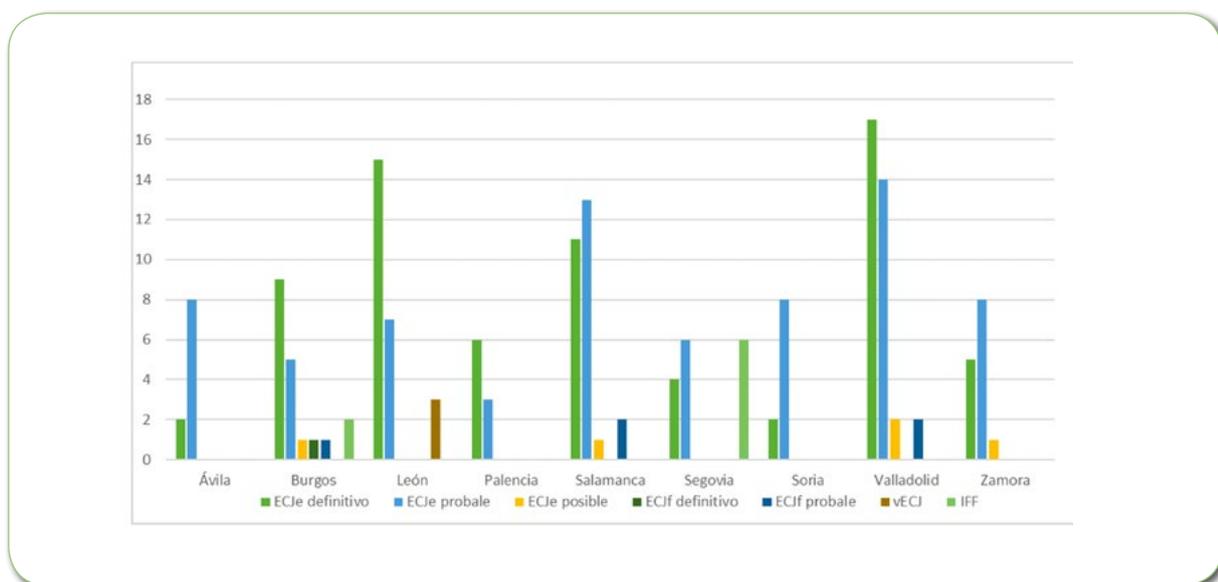
Figura 2. Tasa por millón de habitantes y año. ECJ esporádico (definitivo y probable) y vECJ



Las provincias que más casos de EETH han declarado son Valladolid con 35 y Salamanca con 27 casos cada una. León

es la única provincia con casos de vECJ. Sin embargo la que tiene un mayor porcentaje de casos definitivos es la provincia de León con un 72,00%, Figura 3.

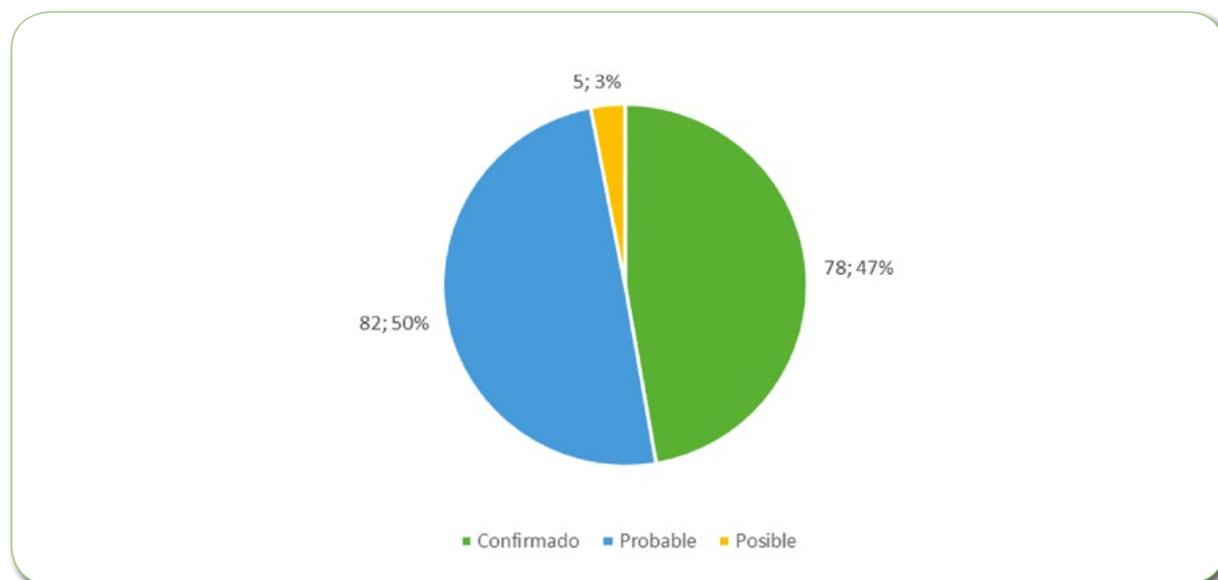
**Figura 3. Número de casos de EETH. Castilla y León. Años 1993-2022. Distribución provincial.**



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 42,27% 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.

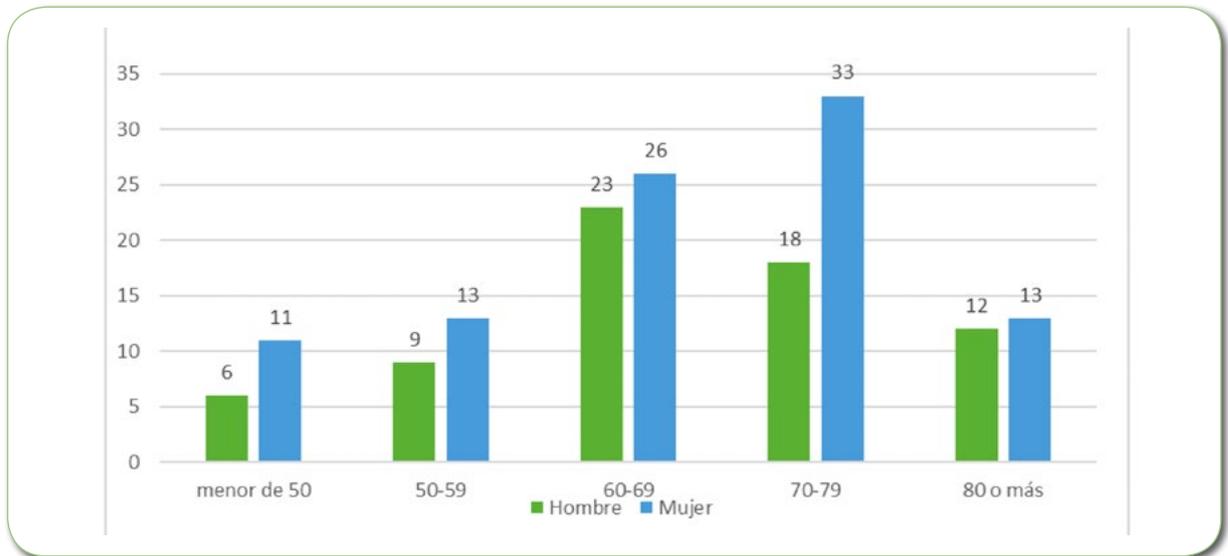
**Figura 4. Certeza diagnóstica para la ECJ Esporádico.**



El 58,18% 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 1993-2022

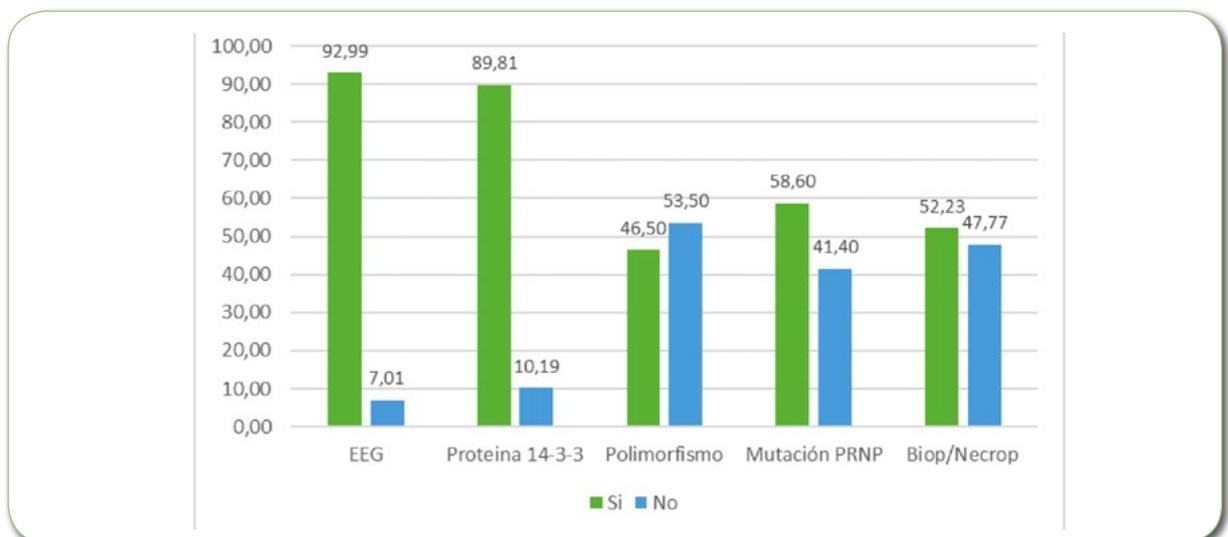


La duración de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el fallecimiento en los casos de ECJ de Castilla y León ha sido, de media 89,57 días (DS±116,34) días y una mediana de 46.

La Figura 6 presenta los porcentajes de realización de las distintas pruebas diagnósticas para ECJ y vECJ. El EEG se reali-

zó en el 92,99% de los casos; en 16 casos no se realizó la prueba de detección para la proteína 14-3-3 y fue positiva en el 64,96%. Actualmente, la técnica de RT-QuIC en el LCR se está empezando a implementar en los laboratorios de referencia para el diagnóstico molecular de las EETH de España, aunque su uso sigue siendo todavía muy escaso.

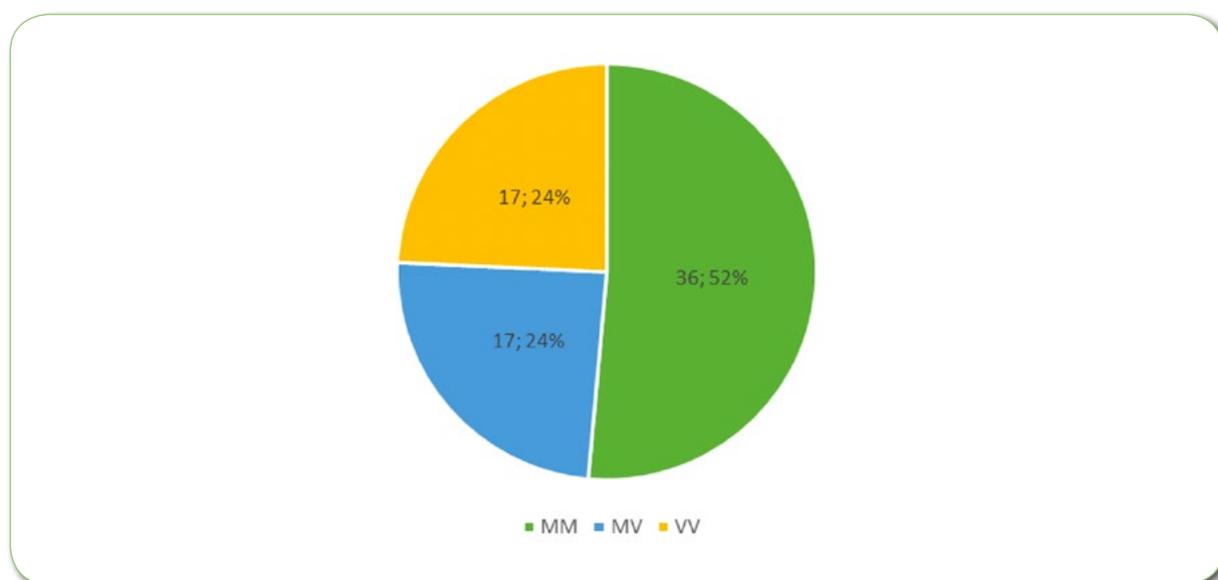
Figura 6. Porcentaje realización de pruebas diagnósticas ECJ y vECJ



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 (51,4%), un 24,3% Valina/Valina, y un 24,3% Metionina/Valina. Figura 7.

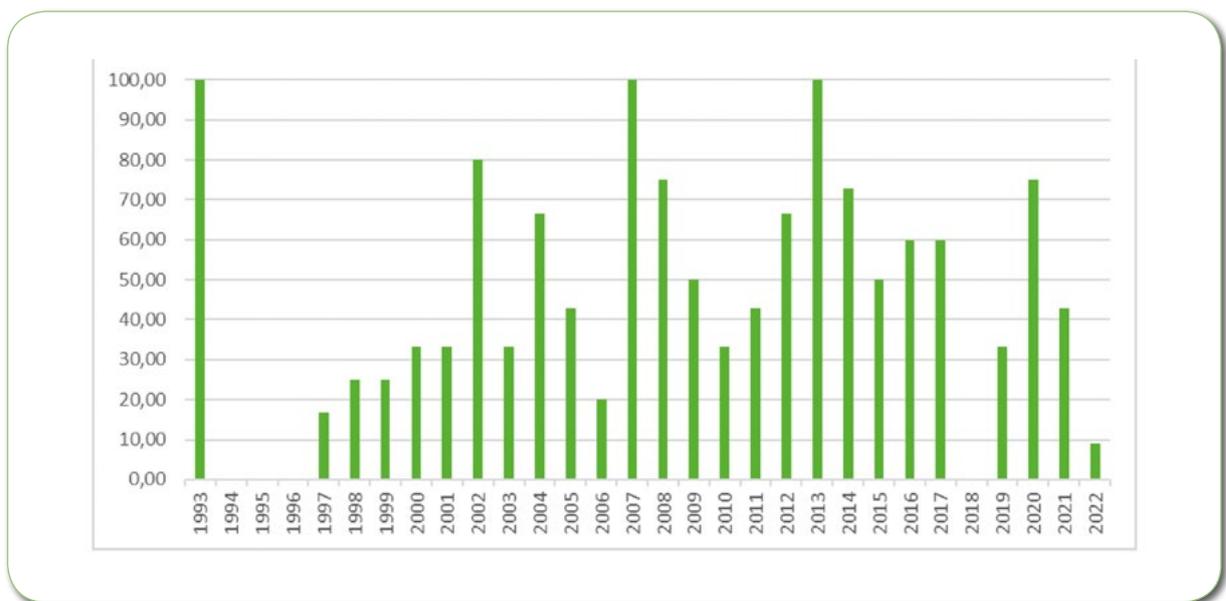
**Figura 7. Porcentaje del polimorfismo ECJ y vECJ**



Podemos ver la evolución de las necropsias realizadas durante el periodo de estudio. En Castilla y León es muy irregular, pasando del 75% en el 2020 al 9,09% en el 2022. Estas bajas cifras de realización de necropsias comprometen

la calidad del sistema de vigilancia epidemiológica. Castilla y León NO realiza necropsias en su territorio y el centro de referencia a nivel nacional (Fundación Alorcón) hace al menos dos años que no realiza necropsias.

**Figura 8. Porcentaje necropsias realizadas.**



### 3. 2. Situación de los casos de IFF

Hay registrados 8 casos de IFF, 5 mujeres y 3 varones, 5 de ellos en Segovia. La media de edad es de 47,10 años, con una duración de la enfermedad de 3 meses. Todos presentan la mutación D178N característica de esta enfermedad.

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

En los años 2005, 2007 y 2008 se recogieron cinco casos de variante de ECJ (vECJ), dos de ellos en una mujer y su hijo, única agrupación familiar descrita.

En el año 2005 se notificó desde Madrid el primer caso de vECJ en una mujer de 26 años. En 2007 y 2008 se diagnosticaron otros cuatro, tres de los cuales residían en Castilla y León y el último en Cantabria. Las encuestas epidemiológicas no revelaron antecedentes de estancia significativa en Reino Unido ni de recepción de sangre ni derivados sanguíneos. En dos casos había antecedentes de consumo habitual de cerebro de vacuno. Se trata de una mujer y su hijo que constituyen la primera agrupación familiar descrita.

#### 4. CONCLUSIONES

1. En el año 2022 hemos alcanzado de nuevo la incidencia de ECJ del 2014, la media anual en estos años es de 5,6 casos.
2. En general, en los últimos años los casos detectados se han diagnosticado según los estándares recomendados.
3. Debemos mejorar el porcentaje de estudios de anatomía patológica post-mortem. Hay que establecer una unidad de necropsias de referencia para la Comunidad Autónoma.
4. El patrón de presentación de los casos ha sido el habitual para estos procesos.
5. El grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ esporádica.
6. No tenemos conocimientos de nuevos casos de vECJ.
7. Como aspecto de mejora debemos 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 mantienen con el Registro de EETH de Castilla y León.



ANEXO I

**ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB  
ESPORÁDICA.  
(A aplicar a partir de enero de 2017)**

**1.1 Confirmado**

Síndrome neurológico progresivo **Y**

Confirmación neuropatológica **o** inmunohistoquímica **o** bioquímica

**1.2 Probable**

1.2.1 I + dos de II + EEG típico\* (ver cuadro 1)

**o** 1.2.2 I + dos de II + RM cerebral típica\*\* (ver cuadro 1)

**o** 1.2.3 I + dos de II + 14-3-3 positiva en LCR (ver cuadro 1)

**o** 1.2.4 Síndrome neurológico progresivo y RT-QuIC positivo en LCR u otro tejido

**1.3 Posible**

I + dos de II + duración < 2 años (ver cuadro 1)

**CUADRO 1**

- I. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo.
- II.
  - A. Mioclonias.
  - B. Alteraciones visuales o cerebelosas.
  - C. Síntomas piramidales o extrapiramidales
  - D. Mutismo acinético.

\* Complejos periódicos generalizados

\*\* Hiperseñal en caudado/putamen en la RM o en al menos dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en DWI o en FLAIR.

## Enfermedad de creutzfeldt–jakob transmitida de forma iatrogénica

### Confirmada

ECJ confirmada con factor de riesgo receptor de hormona hipofisaria humana  
O

### Probable

Síndrome cerebeloso progresivo en un ECJ probable con un factor de riesgo reconocido

### Variante de la enfermedadde creutzfeldt –jakob

I	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 iatrogénica
	E. No evidencia de EETH familiar
II	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
III	A. EEG sin los hallazgos típicos de la ECJ esporádica c (o no se ha realizado EEG)
	B. Hiperseñal en pulvinar en RM
IV	A. Biopsia de amígdala positiva

### Confirmada

IA y confirmación neuropatológica de vECJe

a) depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio

### Probable

I y 4/5 de II y IIIA y IIIB  
O  
I y IVA

b) incluye dolor franco y/o disestesias

c) complejos periódicos trifásicos generalizados a frecuencia aproximada de 1/seg.

### Posible

I y 4/5 de II y IIIA

d) 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 15 RM no muestre hiperseñal en el pulvinar

e) 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 1er grado

#### **Probable**

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

○

EET Probable y EET Confirmada o Probable en un familiar de 1er 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).