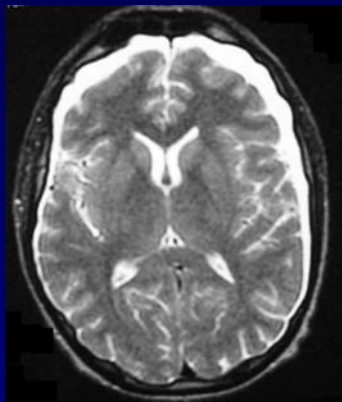


Situación actual de enfermedades transmitidas por priones.

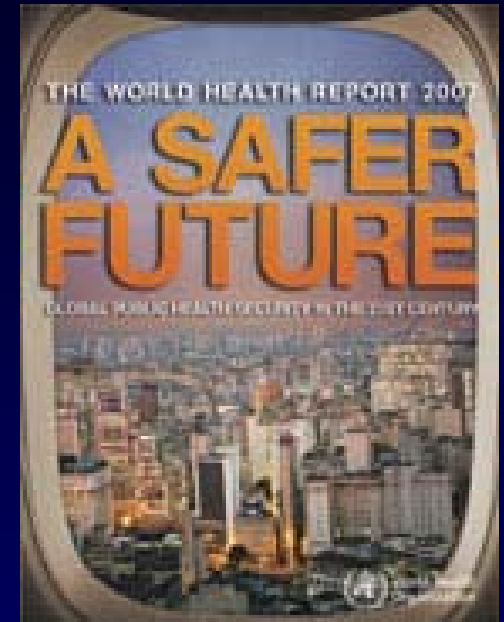
JORNADA SOCINORTE
Logroño 4 de abril de 2008

José M^a Arteagoitia Axpe
Dirección de Salud Pública.
Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.



Enfermedades transmisibles. Siglo XXI

- Alta incidencia, países 3^{er} mundo.
- Reactivación de patologías.
 - TBC, malaria, etc.
- Emergencia de “nuevos patógenos”.
 - vECJ, Ebola, SARS, Hantavirus, WNV...
- Gripe aviar: incremento riesgo potencial de pandemia gripal?



The world health report 2007 - A safer future: global public health security in the 21st century

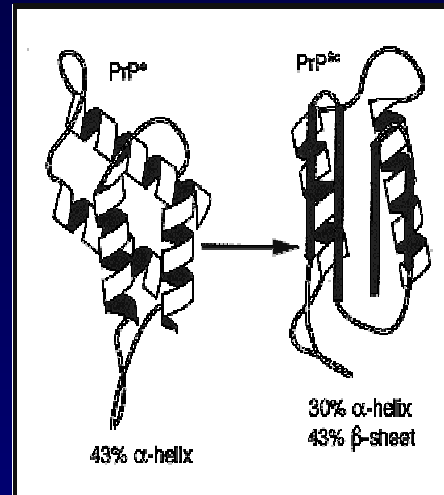
Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET)

- **HISTORIA:**

- Descripción de la enfermedad: Creutzfeldt y Jakob. Años 20.
- Enf. Neurodegenerativas. Hasta años 60.
- Enfermedades por virus lentos (Gajdusek), 1966.
- Agentes patógenos no convencionales.
- Hipótesis del prion (Prusiner). 1982.
- Formas esporádicas, hereditarias y transmisibles.

Hipótesis del prion: patogénesis

- La enfermedad requiere que la proteína celular normal (PrP^c) se convierta en la isoforma anormal (PrP^{sc}):
 - La PrP^c es inocua. Hélice α (susceptible a degradación).
 - La PrP^{sc} es causante de enfermedad, predominan láminas β (inmune a degradación de proteasas).



Enfermedades por priones: patogénesis

Proteína priónica
anormal



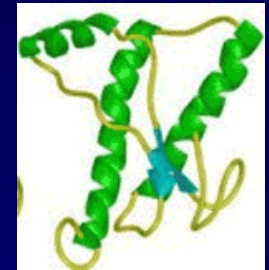
Contacto directo



Proteínas priónicas
normales

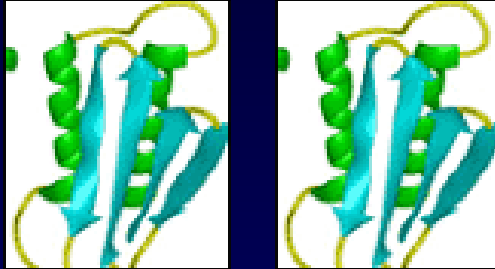
La PrP^{Sc} se propaga al entrar en contacto
con moléculas normales de PrP^C

La PrP^{Sc} interactúa con una molécula de proteína normal PrP^C, cambia su conformación y la hace capaz de cambiar la estructura de otras proteínas normales.



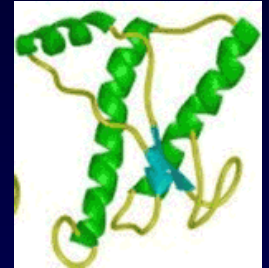
Enfermedades por priones: patogénesis

Proteínas priónicas
anormales



Deformando su plegamiento y
estimula el cambio conformacional

Proteínas priónicas
normales



Enfermedades por priones: patogénesis

Proteínas priónicas
anormales



Se inicia una cascada en la que las moléculas recién transformadas inducen la transformación de otras normales

Proceso con propiedades acumulativas.

**Capaz de soportar las tres vertientes etiológicas
de las EETH**

Prion (agente productor de EET)

- Término **PRION**: “partícula proteica infecciosa” (SB Prusiner).
- Agente infeccioso responsable de enf. neurodegenerativas en mamíferos.
- Es una resistente a:
 - Altas temperaturas
 - Altas presiones
 - Formaldehído
 - Radiación ionizantes y UV
- Presencia de ácido nucleico no demostrada.
- Diferentes “cepas”.
 - Existen dos sistemas de clasificación que definen entre 3 (Head et al., 2004) y 6 (Hill et al., 2003)
- No producen respuesta inflamatoria ni inmune (no Ag).

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH)

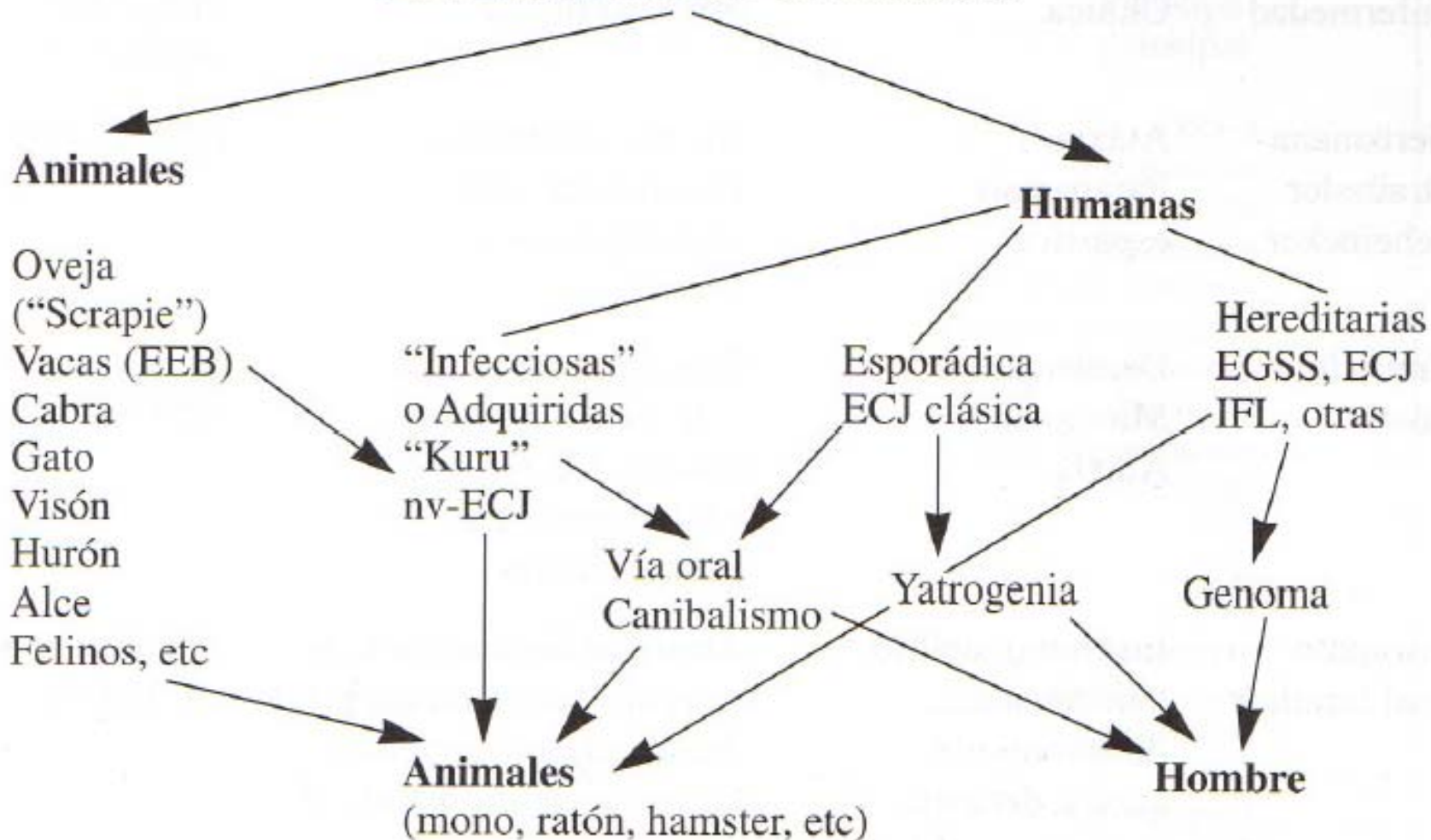
TIPO	ENTIDAD ANATOMOPATOLÓGICA
Esporádica	ECJ* típica ECJ formas atípicas
Adquirida	ECJ yatrogénica Kuru Variante ECJ (vECJ)
Hereditaria	ECJ familiar IFL** GSS***

* ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

** IFL: Insomnio Familiar Letal

*** GSS: Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

TRANSMISIBILIDAD DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ENFERMEDADES POR PRIONES



Enfermedades por priones

- Rasgos patológicos comunes
 - Enf. neurodegenerativa progresiva (demencia, trastornos motores).
 - Evidencia genética y molecular de la acumulación de proteína anormal como causa de la enfermedad.
 - Capacidad del tejido cerebral infectado de transmitir la enfermedad (barrera interespecies)
 - Largos períodos de incubación.
 - Evolución fatal y sin tratamiento efectivo.

Clínica (CJD/vCJD)

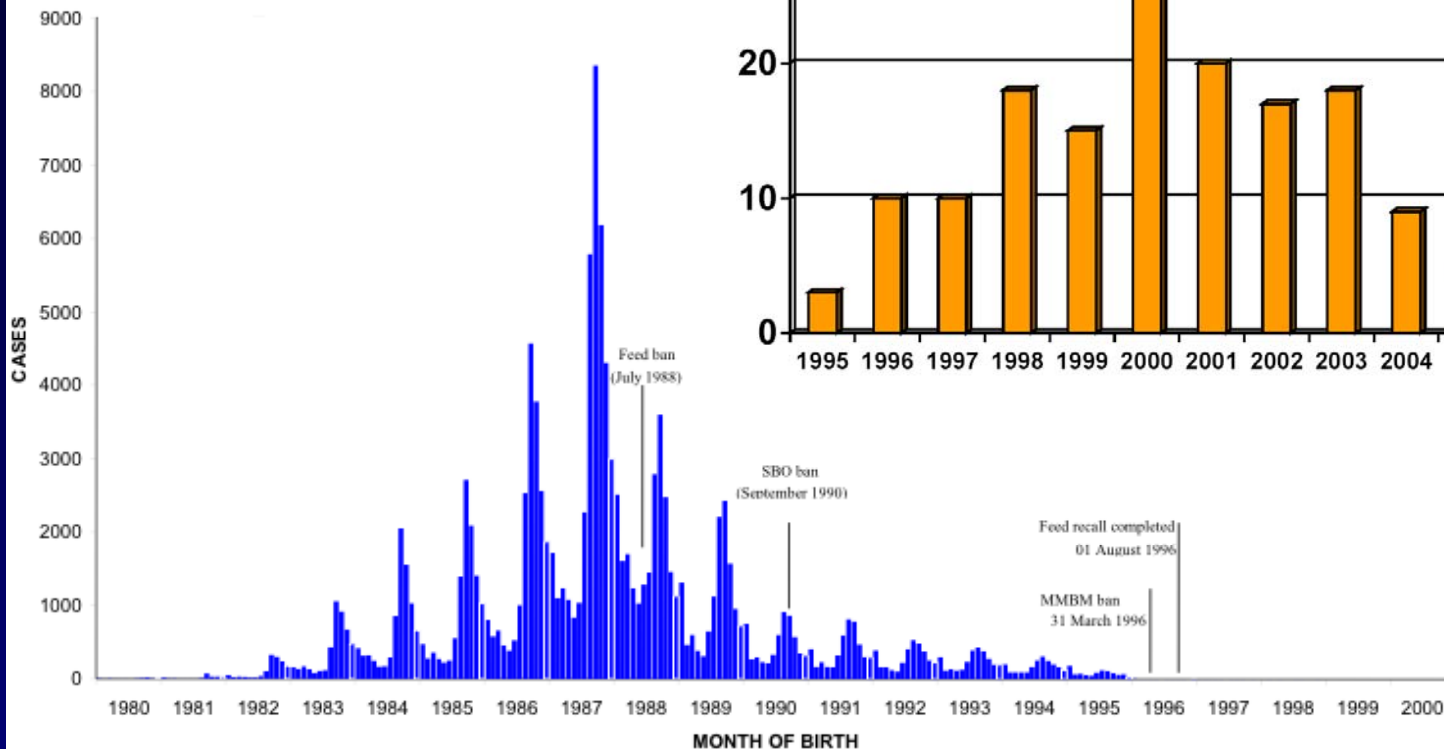
- **Cambios personalidad, síntomas psiquiátricos**
- **Déficit cognitivo**
- **Déficit neurological (sensorial, motor, ataxia)**
- **Mioclónicas**
- **Dificultad rápida y progresiva de la marcha.**
- **Deterioro progresivo de la comunicación, incontinencia.**
- **Coma y muerte.**

DEMENCIAS

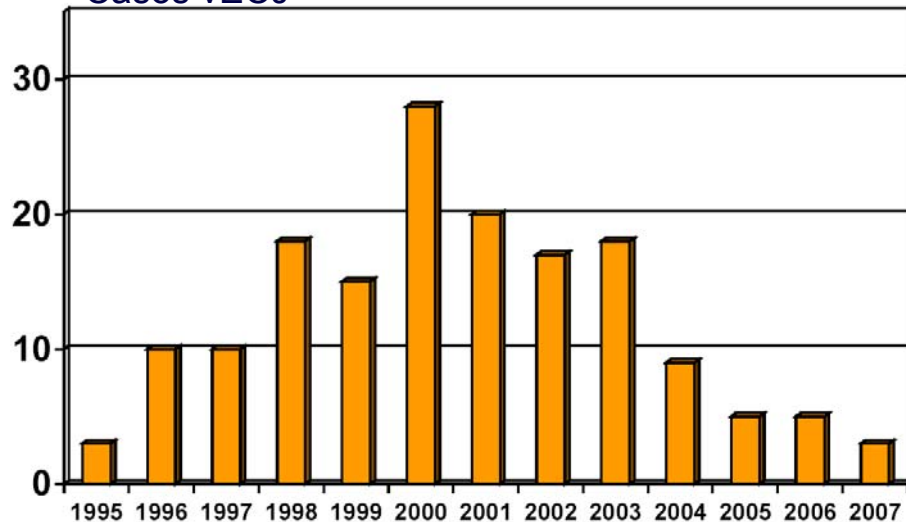
- Enfermedad de Alzheimer 40-55%
- Demencia vascular 20- 30 %
- Demencia por cuerpos de Lewy 10-20%
- Demencia frontotemporal 10%
- Otras 10-30%
 - Enfermedad de Huntington
 - Hidrocefalia normotensiva crónica del adulto
 - Tóxicas: alcohol, drogas
 - EETH (<0,5%)

EEB y vECJ en Reino Unido

Casos EEB



Casos vECJ



Encefalopatías espongiiformes adquiridas en humanos

Fuente infección	Enfermedad	Número casos	Período incubación años (IC)
Productos cárnicos infectados	vECJ (EEB)	163 (en R.Unido)	----
Material cerebral (canibalismo)	Kuru	2.700	12 (4,5 - 40)
Cornea	ECJ yatrogénica	3	15,5 (1,5 - 30)
Duramadre	ECJ yatrogénica	136	6 (1,5 – 18)
Hormona crecimiento humana (pituitaria)	ECJ yatrogénica	162	12 (4,5 – 25)
Gonadotrofina humana (pituitaria)	ECJ yatrogénica	5	13
Instrumental médico	ECJ yatrogénica	6	1,5
Sangre	ECJ yatrogénica (vECJ)	3	5, 8 y 6,5

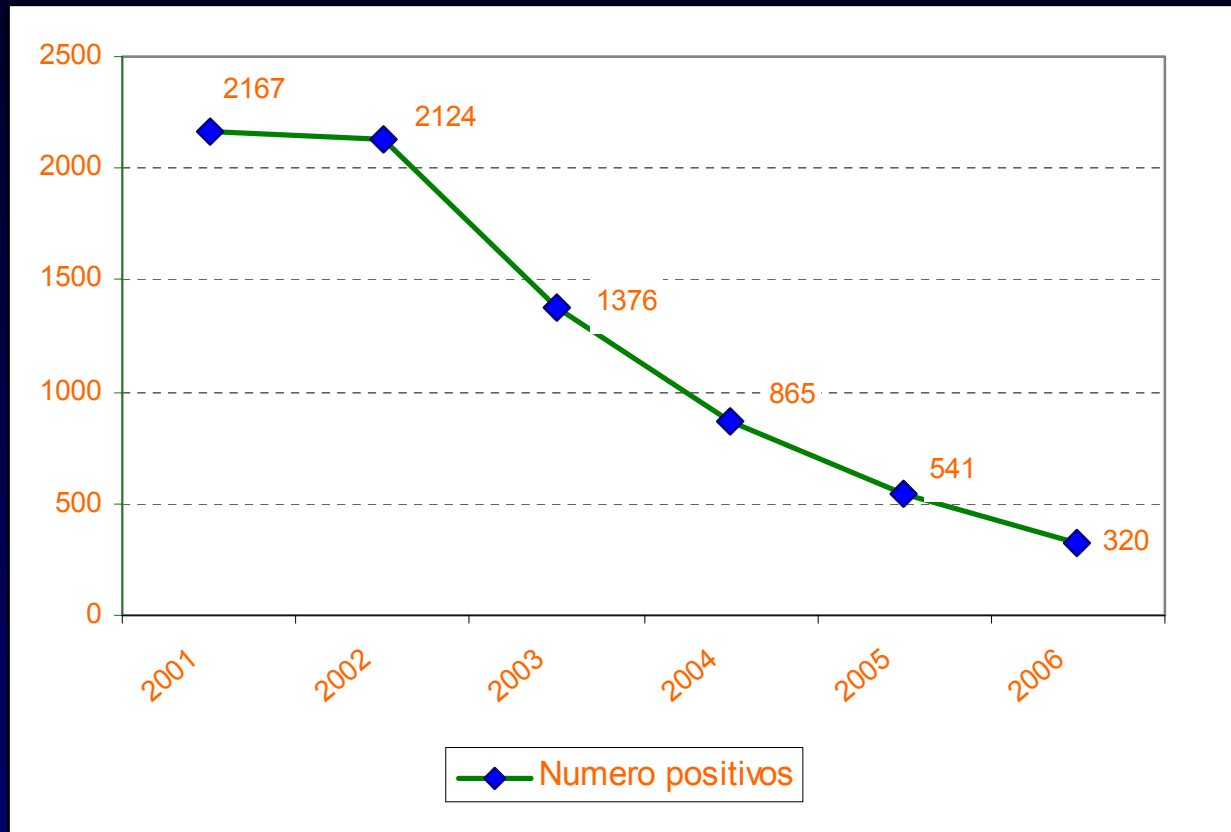
Sutton JM et al, Methods to Minimize the Risks of Creutzfeldt-Jakob Disease Transmission by Surgical Procedures: Where to Set the Standard?. CID 2006

Medidas preventivas



- **Unión Europea:**
 - **Prohibición del uso de harinas de carne y huesos a los animales.**
 - **Eliminación de los Materiales Especificados de Riesgo (MER).**
 - **Vigilancia activa de animales sacrificados para consumo humano.**
 - **Revisión de prácticas de manipulación para reducir al máximo el riesgo de contaminación de la carne con tejido nervioso.**
 - **Controles a los productos de importación.**
 - **Adopción de medidas de erradicación de rebaños en los que se confirman casos de EETs.**

Número de casos positivos por año de los test de EEB en vacuno en la Unión Europea. Período 2001-2006



Fuente: Unión Europea

http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/mthly_reps_en.htm

Vigilancia y bioseguridad

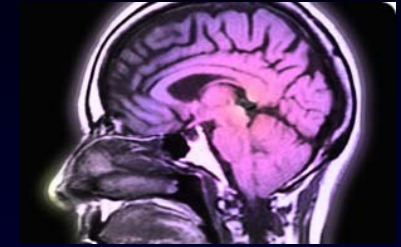
- **Sistemas de vigilancia epidemiológica de las EETH.**
- **Identificación casos sospechosos de enfermedad.**
- **Medida de bioseguridad:**
 - **Procedimientos médico-quirúrgicos.**
 - **Esterilización y desinfección.**
 - **Prevención riesgos laborales ej: laboratorios.**
 - **Autopsias y manejo de cadáveres.**
- **Sangre y hemoderivados.**
- **Fabricación de medicamentos (ej: vacunas).**



Probabilidad de un paciente de tener una EET (paciente a riesgo)

- **Pacientes con:**
 - » **diagnósticos de sospecha de EET**
 - » **sintomatología con diagnóstico diferencial incluida EET**
- **Familias con formas hereditarias de EETH.**
 - » **Existencia de mutación compatible con EETH.**
 - » **2 familiares con antecedentes de EET**
- **Procedimientos médico-quirúrgicos:**
 - » **Receptores de duramadre u hormonas pituitarias.**
 - » **Trasplantes de cornea.**
 - » **Neurocirugía.**

Infectividad de los tejidos



- **ECJ esporádica:**
 - Alta: SNC, cerebro, médula espinal, ojo.
 - Baja: LCR, Pulmón, riñón, hígado, bazo, ganglios linfáticos o placenta.
 - No infectividad:
 - » corazón, musculo, nervios periféricos, tej. adiposo, tejido gingival, suprarrenal, próstata, médula ósea, intestino o testículo.
 - » Orina, heces, saliva, mucosas, semen, leche, secreción vaginal, lágrimas, sudor, exudado seroso.
- **vECJ: potencialmente más infectividad:**
 - SNC, bazo, nódulos linfáticos, tejidos ojo, intestino (ileon terminal).

Brown P et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35:513–29.

United Kingdom. Department of Health. Guidance from the Advisory Committee on Dangerous Pathogens and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. Distribution of TSE Infectivity in Human Tissues and Body Fluids. http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/CJD/CJDgeneralinformation/DH_4031067

Recomendaciones del Panel de incidentes de ECJ. Reino Unido

- **Sólo se puede eliminar el riesgo si:**
 - **Usar instrumental de un solo uso.**
 - » **Demasiado caro, no posible, menos seguro.**
- **Procesos de descontaminación que eliminen todos los priones.**
 - **No disponible.**
- **Test que identifique los casos de EET previo a la cirugía.**
 - **Prueba no inventada hoy en día.**

ACCIONES

- **Acciones de Salud Pública PARA reducir el riesgo de transmisión.**
- **Aplicar el principio de precaución (ímprescindible en Salud Pública).**
- **No posible hoy por hoy describir las pautas y procedimientos que cubran todos posible clases de incidentes implicados en la transmisión**
- **Hay que considerar cada incidente caso por caso.**



Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas



Características generales de la vigilancia de encefalopatías transmisibles

- Son enfermedades de baja prevalencia y de alta gravedad.
- Desconocidas en muchos aspectos.
- Sistema de registro *complejo*:
 - Sospecha clínica puede ser difícil.
 - Pruebas diagnósticas especiales: centros referencia.
 - Gran cantidad de variables.
 - Necesidad de un seguimiento estrecho de los casos notificados.
 - Diagnóstico de confirmación: necropsia.

Antecedentes

- **Inicio del registro de EETH en 1995:**
 - **Participantes:**
 - CCAA y el CNE.
 - Acción concertada Europea
 - Retrospectivo en 1993 y 1994.
- **Objetivos:**
 - Conocer la incidencia y distribución de las EETH.
 - Conocer el perfil clínico, genético e histopatológico.
 - Identificar posibles casos yatrogénicos.
 - Detectar la aparición de casos de vECJ.
 - Identificar nuevos factores de riesgo.
 - Permitir comparaciones con otros países europeos.

Características generales de la vigilancia de encefalopatías transmisibles

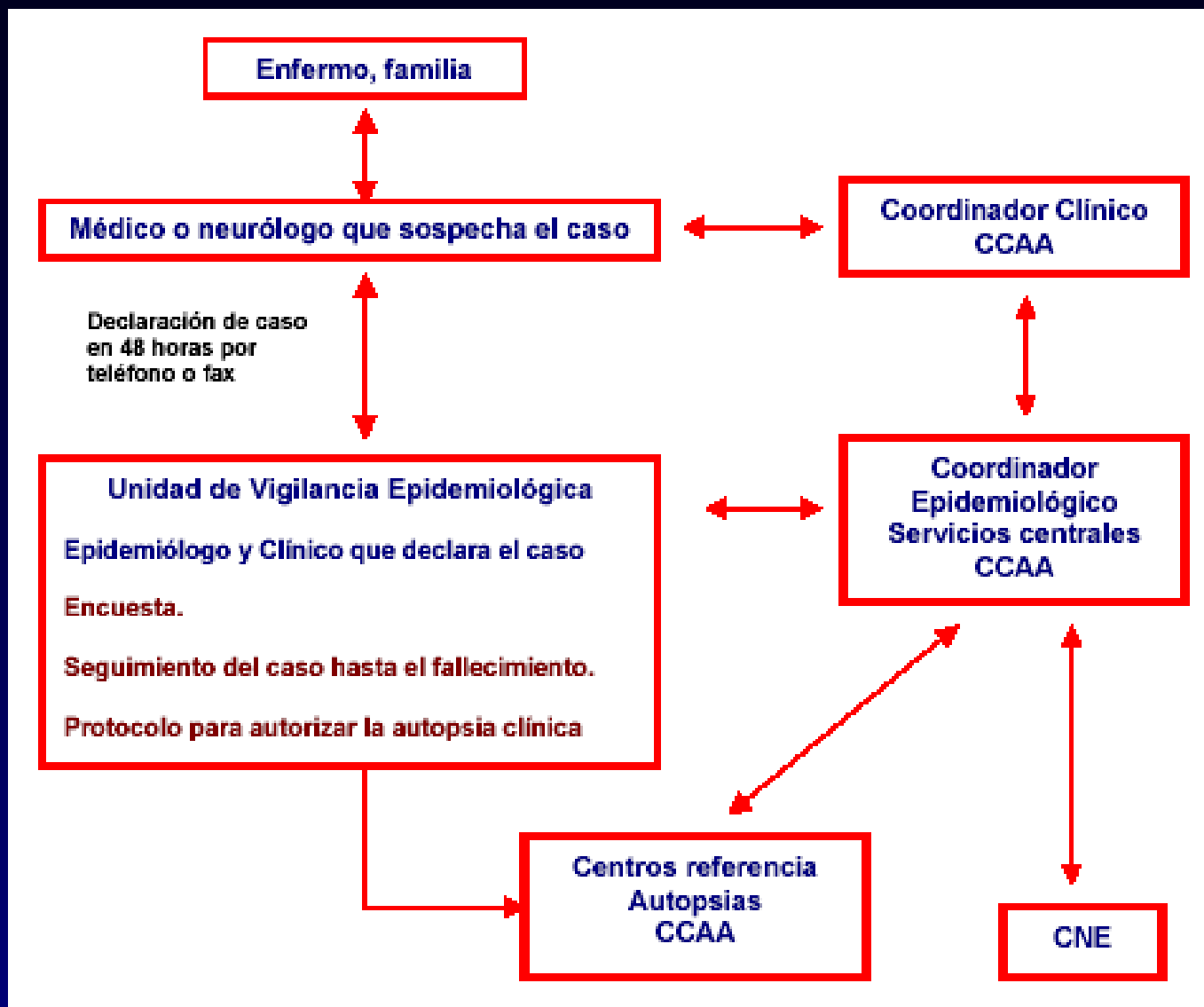
Registro de base poblacional

Definición de caso **Bajo sospecha clínica de EETH.
Criterios diagnósticos específicos.**

Componentes **Clínicos: especialistas en neurología.
Lab/Centros de referencia diagnóstica.
Servicios de epidemiología.**

Declaración obligatoria (BOPV, 7 septiembre 2001)

Circuito declaración caso EETH



Notificaciones* al RNEETH (1993- Febrero 2008)

CCAA	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Andalucía	3	6	2	2	5	4	8	11	16	14	8	11	14	12	12	2	130
Aragón	0	0	1	0	5	4	1	3	4	0	2	0	5	2	2	0	29
Asturias	2	0	2	0	1	2	3	2	2	0	5	2	1	0	0	0	22
Baleares	1	2	0	1	1	0	2	0	1	1	1	2	1	0	0	0	13
Canarias	0	0	0	0	4	4	4	2	2	2	2	2	2	3	3	0	30
Cantabria	1	2	0	0	2	4	3	3	0	2	0	0	0	0	0	0	17
Cast.-La Mancha	0	1	1	2	2	1	2	2	1	2	0	2	5	2	3	0	26
Cast.-León	2	1	6	2	7	4	4	6	8	5	6	6	7	7	3	1	75
Cataluña	8	6	3	6	6	15	16	9	13	11	6	18	15	14	0	0	146
C.Valenciana	1	3	3	7	5	12	11	10	12	13	17	10	8	8	18	2	140
Extremadura	0	0	0	1	1	2	2	0	0	3	1	0	2	6	4	0	22
Galicia	1	0	3	0	0	10	3	4	8	7	1	7	6	4	0	0	54
Madrid	4	4	5	7	5	7	9	10	16	7	11	8	13	16	6	1	128
Murcia	1	0	0	0	1	0	1	0	2	3	2	2	3	1	3	0	19
Navarra	1	0	0	2	1	0	2	2	1	0	0	0	4	2	0	0	15
P. Vasco	2	3	1	6	4	8	5	8	8	9	7	6	10	9	10	0	96
La Rioja	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	8
Ceuta y Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	29	28	27	36	51	78	76	72	95	79	70	76	97	86	65	6	971

* Por año diagnóstico. Existen 18 casos más sin año diagnóstico y un caso diagnosticado en 1992

1993- Feb 2008

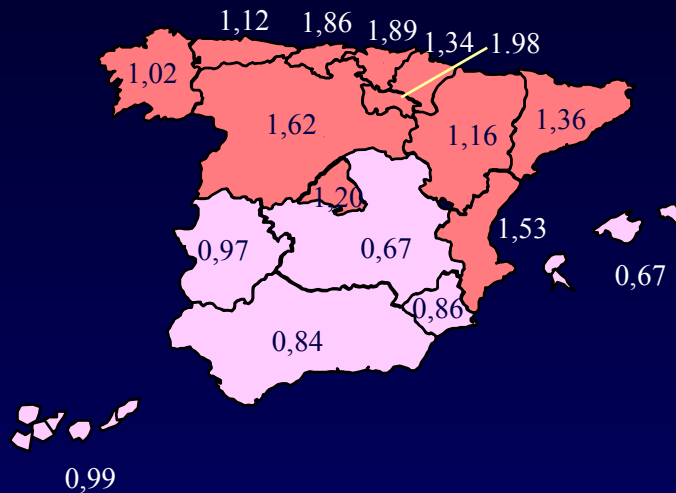


* Existen nueve casos más con diagnóstico pendiente de clasificación

Fuente: CNE

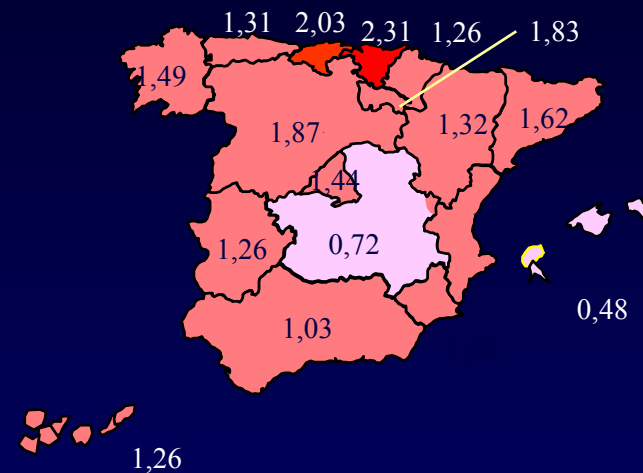
INCIDENCIA DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA Y PROBABLE EN 1993-febrero 2008 y 1998-febrero 2008. Tasas por millón

ECJ 1993-2008

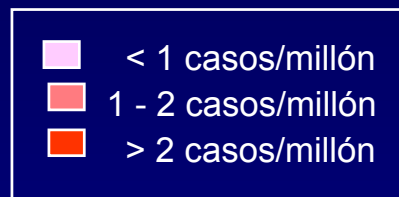


Tasa Total Nacional: 1,19

ECJ 1998-2008

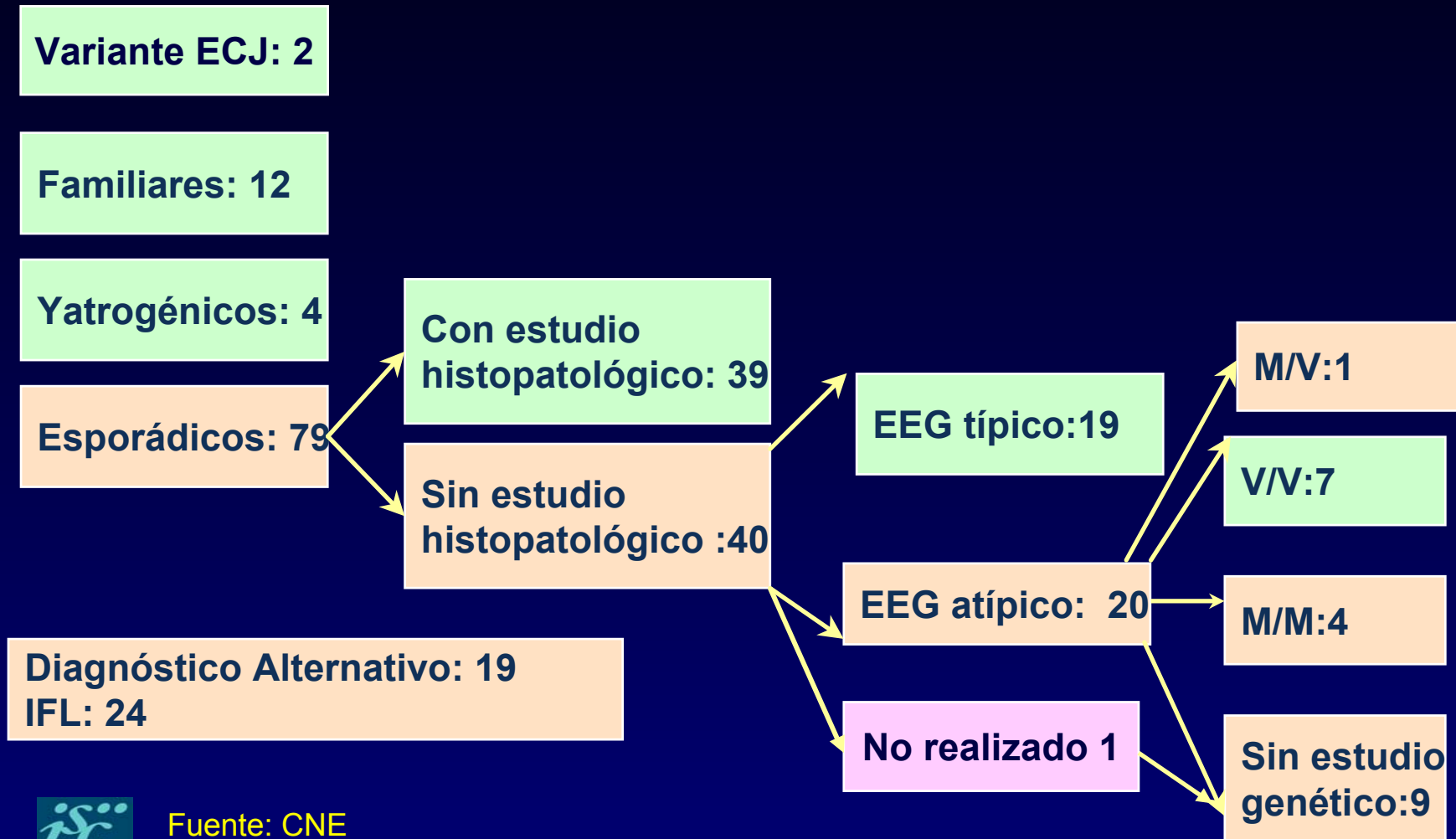


Tasa Total Nacional: 1,43



Fuente: CNE

CASOS CON SOSPECHA DE ECJ <=55 AÑOS



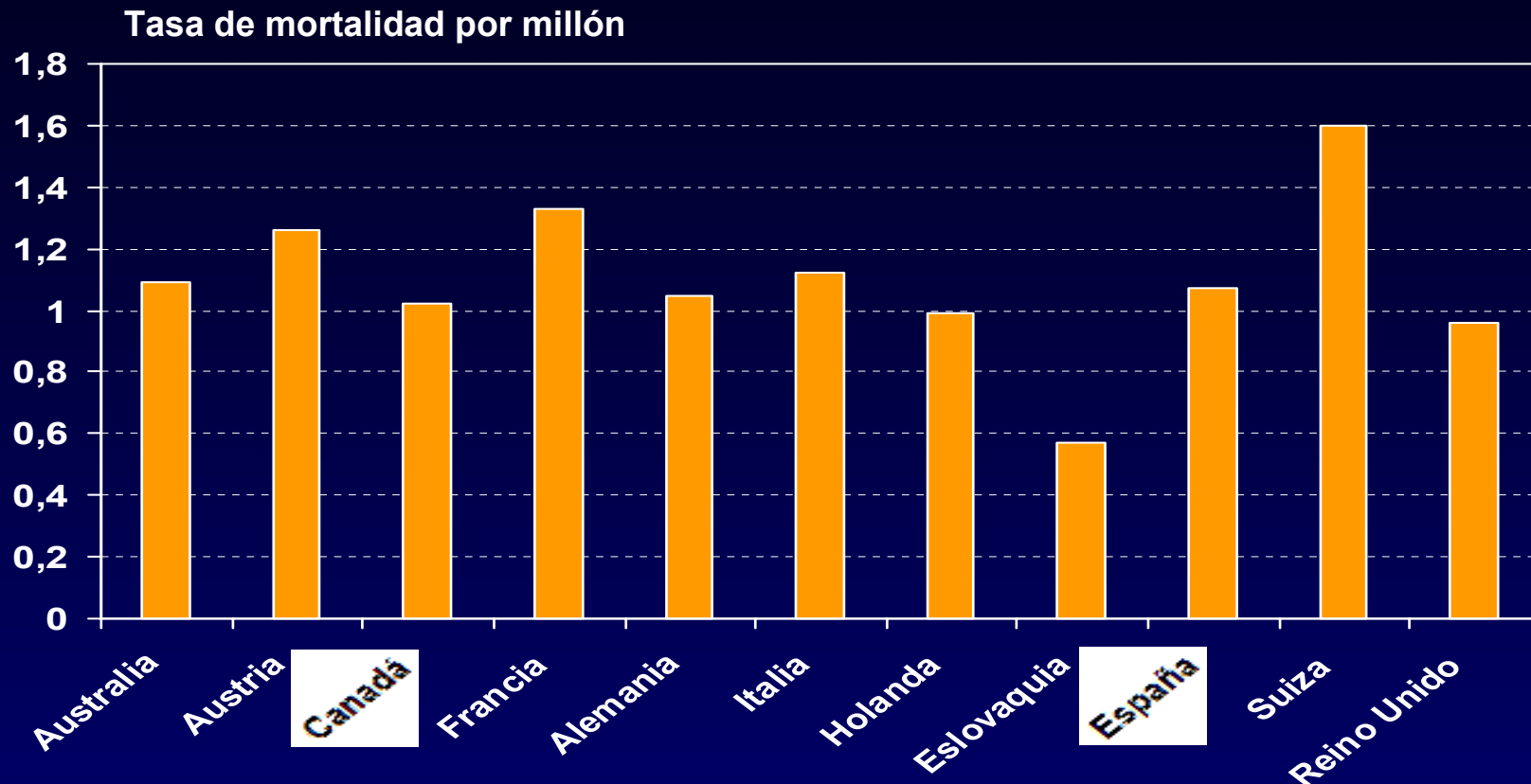
Casos de Insomnio Familiar Letal por CCAA. 1993- Feb 2008



Fuente: CNE

EETH. Años 1993-2007.

Casos ECJ esporádicos (Def+Prob).



Fuente: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/sporadic.htm>

Casos de variante de ECJ. 1995-2008*.

Total: 203 casos

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	163 (3)	3 (0)	166
Francia	23 (2)	-	1
Irlanda	4 (0)	-	2
Italia	1 (0)	-	0
EE.UU. **	3 (0)	-	2
Canadá	1 (0)	-	1
Arabia Saudí	1 (1)	-	0
Japón ***	1 (0)	-	0
Holanda	2 (0)	-	0
Portugal	2 (1)	-	0
España	2 (0)	-	0

*Febrero 2008.

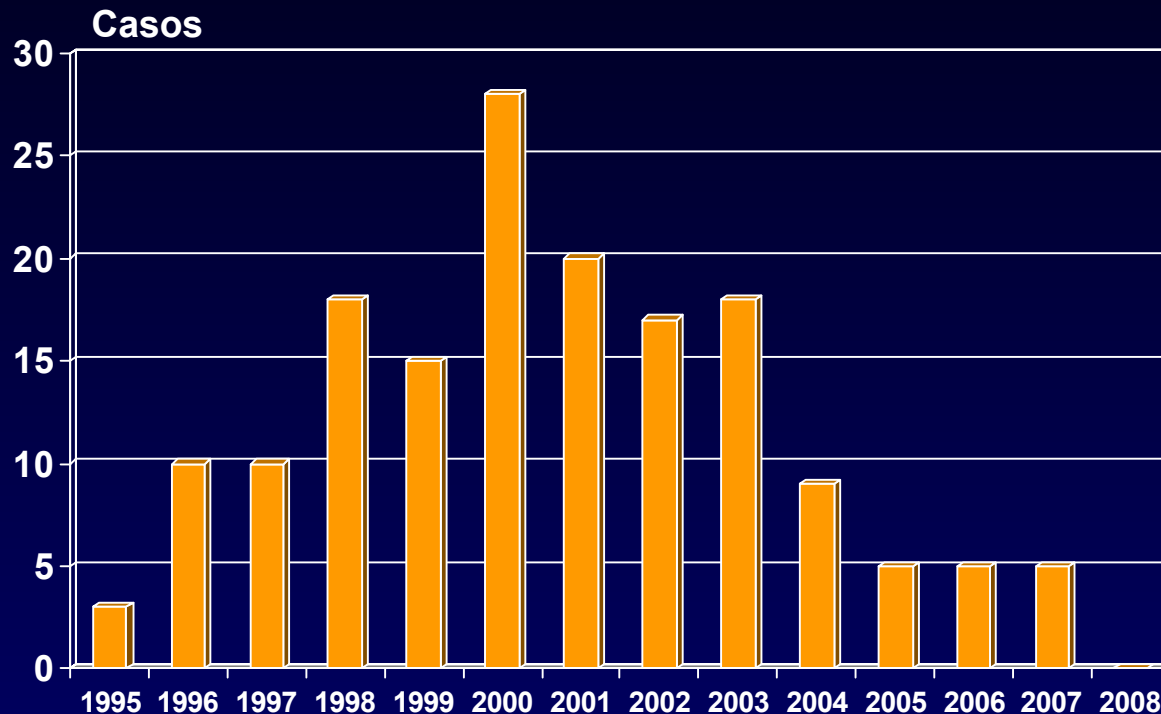
** el tercer caso de EE.UU. probablemente se infectó en Arabia Saudí.

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

Fuente: EUROCJD. <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/vcjdworldeuro.htm>

Evolución de la vECJ (casos def+prob)

Reino Unido. 1995-2008*

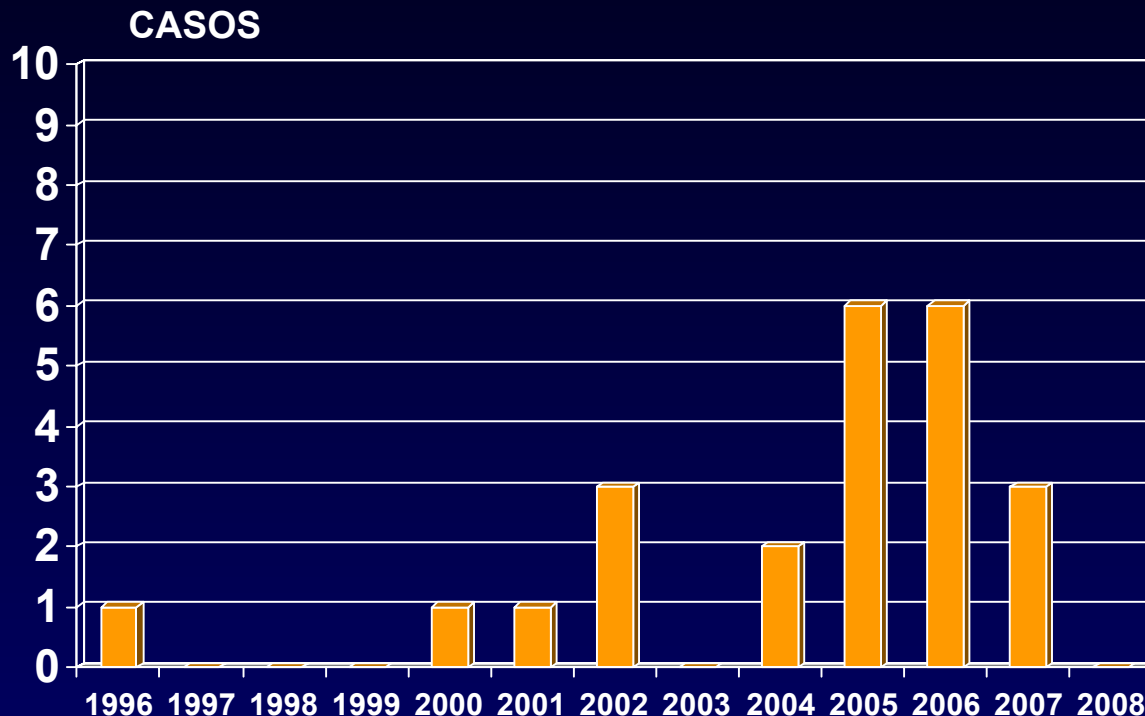


*163 casos hasta febrero de 2008.

Fuente: Ministerio Sanidad. Reino Unido.

http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Communicablediseases/CJD/DH_4120472

Evolución de la vECJ Francia. 1996-2008*



***23 casos confirmados hasta marzo de 2008.**

Fuente: INVS. France.

<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=MCJ&Submit.x=14&Submit.y=8>

vECJ ¿Final de un problema o epidemia oculta?

- 203 vCJD casos entre 1995-2007.
- Parece que la epidemia declina, pero...
 - Estudios de tejidos (amígdalas): portadores ?.
 - Todos los casos: homocigotos M/M codon 129
- Segunda ola de diseminación de la enfermedad....

Hilton DA. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733–9.

Bishop MT, Hart P, Aitchison L, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol* 2006; 5:393–8.

¿Es posible una segunda ola epidémica de vECJ?

- Riesgo potencial (no conocido) de transmisión de vECJ mediante intervenciones médicas:
 - Neurocirugía, cirugía ocular (todas EET incluida vECJ)
 - Cirugía de tejido linforeticular (vECJ)
 - Transfusión de sangre o hemoderivados (vECJ)
- Número desconocido de personas infectadas e incubando la vECJ.
- Acúmulo de priones en tejidos durante mucho tiempo antes del inicio de síntomas de enfermedad.



Conclusiones

- Las EETH son enfermedades emergentes.
- Todavía se desconoce muchos aspectos de la patogenia, factores de riesgo y posibles vías de transmisión.
- Es importante ser exigentes en los niveles de bioseguridad.
- Debemos mantener una vigilancia estricta de las mismas.