PROGRAMA DE VIGILANCIA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOS

Introducción

Desde la aparición en Gran Bretaña de la epidemia de la Encefalopatía Espongiforme Bovina y la descripción de una variante de la Enfermedad Creutzfeldt-Jakob en humanos, con características diferentes a las formas clásicas (edad más temprana, síntomas psiquiátricos, mayor duración de la enfermedad, entre otros) y que podrían vincularse entre sí, surge la necesidad de efectuar una Vigilancia Intensificada de estas enfermedades tanto en humanos como en animales.

Por ello es de vital importancia que se incorporen a este programa, los profesionales de la salud que por su especialidad puedan asistir casos probables de enfermedad de Creutzfeld-Jakob, variante de CJD, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Insomnio Fatal Familiar o Esporádico. Los Neurólogos, Electroencefalografistas, Patólogos, Psiquiatras y Clínicos constituyen las principales fuentes de notificación.

Definición de caso

Caso Definido

- Con confirmación patológica (biopsia/autopsia).

Caso Probable

- Demencia rápidamente progresiva con EEG típico y/o 14.3.3 positiva en LCR y por lo menos 2 de los siguientes elementos clínicos:
  1. mioclonías
  2. disturbios visuales y/o cerebelosos
  3. signos de disfunción piramidal/extrapiramidal
  4. mutismo akinético

Caso Posible

- Similar criterio clínico sin EEG típico ni 14.3.3

Variante Creutzfeldt-Jakob, definición de caso (OMS)

I- **A.** Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
B. Duración clínica > 6 meses
C. No diagnóstico alternativo por estudios de rutina
D. No antecedente de exposición iatrogénica
E. No evidencia de EET familiar

II- **A.** Síntomas psiquiátricos precoces
B. Síntomas sensoriales dolorosos persistentes
C. Ataxia
D. Mioclonía o Corea o Distonía

E. Demencia

III- **A**. EEG no descargas periódicas (o no se efectuó)
B. RMI: señal intensa en pulvinar bilateral

IV- **A.** Biopsia de amígdala positiva

Caso Definido:
IA (desorden neuropsiquiátrico progresivo) y confirmación neuropatológicas de vCJD

Caso Probable:
I y 4/5 de II y IIIA y IIIB o
I y IVA

Caso Posible:
I y 4/5 de II y IIIA

Diferencias entre Creutzfeldt-Jakob esporádico y variante CJD

CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICO		***VARIANTE CJD***
Media: 59 años **Rango:** 38 – 81 años	**Edad de comienzo**	**Media:** 26 años **Rango:** 12 – 74 años
Media: 6 meses **Rango:** 1 – 24 meses	**Duración**	**Media:** 13 meses **Rango:** 6 – 39 meses
Difiere, desarrolla más precozmente signos neurológicos	**Clínica**	6 meses de evolución trastornos psiquiátricos/sensoriales
Si	**EEG: descargas periódicas**	No
Señal en ganglios de la base/ córtex	**RMI**	Señal en pulvinar
Cambios espongiformes clásicos	**Patología**	Placa florida

Diagnóstico

1- **Investigación de Proteína 14.3.3 en LCR** (implementada desde el año 2000), útil cuando es positiva en el contexto de una declaración de caso de CJ posible para reclasificarlo como probable, el que es considerado por la OMS con los casos definitivos (por biopsia o autopsia) como de valor epidemiológico.
2- **Neuropatología (biopsia o autopsia)** en tejido fijado, desde la creación del Centro de Referencia.
3- **Inmuhohistoquímica para PrP** desde 1997 en el material de biopsia o autopsia, siguiendo un protocolo de consenso.
4- **Western blot (WB) para PrP (en tejido congelado)** desde 2001.
5- Análisis del gen de PrP (PRNP) desde 2001 (previamente los estudios de WB para PrP y genéticos se efectuaron en la Universidad de Indiana (Dr. Bernardino Ghetti y Pedro Piccardo).

6- Se estableció un banco de cerebro de Creutzfeldt-Jakob, así como un banco de ADN de controles y CJ.

Protocolos

Protocolo para obtención de LCR para WB de proteína 14.3.3

El operador debe tomar precauciones como para HIV (guantes y camisolín descartables).
Todo material utilizado debe descartarse (descartador y bolsa roja).
El LCR debe obtenerse por punción lumbar. Descartar primeros 2 ml.
Obtener 2 – 5 ml sin sangre (la sangre es 14.3.3 positiva).
La muestra debe enviarse en el día en tubo estéril plástico o vidrio con tapón seguro, bien protegido, con un frigopack en conservera apropiada. Si no fuera posible el envío en el día, guardar en heladera a 4°C y enviar el día siguiente. No se debe congelar y descongelar.
Enviar al Centro de Referencia con familiar o por Jetpack si es desde el interior del país, en lo posible dentro de los primeros días de la semana.
Avisar telefónicamente o por e-mail al médico/s que refieren el caso según formulario de notificación.
Puede también ser retirado o solicitado por e-mail, por familiar.

Protocolo para obtención de orina

Se requiere que se envíe orina con frigopack en frasco hermético, además de LCR y/o biopsia cerebral. La orina se utilizará si resultara el estudio de LCR/biopsia positivo para validar la detección de PrP en la misma, que no está aún aceptado como método diagnóstico por lo que no se emitirá informe.

Protocolo para la obtención de sangre

En caso de sospecha de caso familiar, o si el paciente es de orígen Chileno, o si el Centro lo considera de utilidad, se obtendrá sangre con EDTA para obtención de ADN en el Centro de Referencia por lo que puede ser enviado en las mismas condiciones que el LCR e incluso a temperatura ambiente, con los mismos recaudos descartando todo el material utilizado (aguja, jeringa).

Protocolo para obtención de biopsia cerebral

Se deja constancia que la OMS sugiere hacer sólo la biopsia para diagnóstico diferencial con casos tratables por el riesgo de transmisión por instrumentos quirúrgicos y morbilidad de la misma.
En caso de efectuarse deben tomarse todos los recaudos necesarios que se detallan en el anexo de bioseguridad.
Biopsia estereotáxica o a cielo abierto.
Congelar aproximadamente 10 mg a 0,5 gr de tejido para estudios bioquímicos, a -70°C o a -20°C para enviar al laboratorio en hielo seco.
El resto es obtenido por aguja de Sedán o bien a cielo abierto un cubo de 1 cm^3 de lado, se debe fijar en formol al 10% por un mínimo de 24 horas y enviar al laboratorio. Enviar por separado el material congelado y el de formol dado que en el tejido fijado congelado hay artificios.

Protocolo de Autopsia

Autopsia completa

La autopsia debe restringirse al Sistema Nervioso Central.

1- Evitar heridas accidentales, protección con guantes de teflón o metálicos por debajo de los guantes de goma, camisolín descartable, y protección de ojos y boca.

2- Evitar la contaminación de la mesa de autopsia utilizando plástico no permeable descartable rojo.
3- Remoción del cerebro: cabeza en posición habitual, con una gruesa capa de celulosa por debajo. El cráneo debe abrirse con sierra mecánica (no eléctrica, pues es más fácil de contaminar).

Antes de fijar el cerebro en formol al 10%, separar un polo frontal, colocar en doble bolsa de plástico, cerrar hermético y guardar a -70°C o -20°C por corto tiempo hasta enviar al Centro de Referencia. El resto en formol al 10% en recipiente plástico amplio. Enviar todo inmediatamente al centro de Referencia o dejar fijar el cerebro dos semanas y luego enviar separado del material congelado. Tomar precauciones para que no se vierta formol.

Si lo pueden enviar inmediatamente al Centro de Referencia, separar un hemisferio cerebral que incluya el hemisferio cerebeloso homolateral y la mitad del vermis, colocar en bolsa de plástico, cerrar hermético, para ser congelado a -70°C después de cortado en forma coronal.

Colocar el otro hemisferio cerebral y cerebeloso y el resto del tronco en formaldehído 10% en recipiente hermético y enviar al Centro de Referencia ambos hemisferios en un plazo corto después de extraídos.

4- Colocar material plástico protector de la mesa en recipiente para material infeccioso descartable para su incineración.
5- Todos los instrumentos utilizados así como las superficies contaminadas tienen que ser decontaminados.
6- Los tejidos remanentes, detritus producto del corte y la solución de formaldehido deben descartarse en un contenedor plástico e incinerarse.

Autopsia Parcial

Si no se puede obtener el cerebro, se sugiere obtener fragmento similar a biopsia ampliada para formol al 10% y para congelar tomando los mismos recaudos y enviándolos por separado al Centro de Referencia.

Este material puede ser obtenido por un neurocirujano/residente del Laboratorio de Neuropatología (en caso que deseen procesar localmente el material antes de consultarlo al Centro de Referencia).

1- El personal debe utilizar guantes de seguridad, evitar heridas penetrantes.
2- El cerebro fijado en formaldehído debe procesarse en una mesa cubierta por material plástico descartable, y cortarse sobre material de celulosa descartable (incinerado).
3- Fijar el material en formaldehído al 10%.
4- Luego de la fijación colocar los bloques para histología, no mayores de 5 mm de espesor, en ácido fórmico concentrado (95-100%) durante 1 hora, y posteriormente formaldehído al 10% por 48hs. Sin este paso los bloques de parafina son aún infectantes.
5- Todos los instrumentos, guantes, etc., deben ser decontaminados. Los instrumentos contaminados por tejido fijado en formaldehído pero que no pasó por ácido fórmico deben sumergirse en NaOH 2N durante 1 hora.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA de las ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOS
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS RELACIONADAS

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN

Estimado profesional,

- **Todos los campos deben ser completados, en especial las fechas; envíe copia de EEG si es típico; y de la RM, en lo posible con secuencia Difusión (en CD o se digitaliza directamente en el Centro de Referencia).**
- **Por requerimiento del Ministerio de Salud y de Euro-CJD, formularios incompletos no se recibirán.**
- **Revisión central de los estudios (RM y EEG). Se aclara que el fin es optimizar la vigilancia, el material se devuelve al medico referente o familiares del paciente.**
- **Los datos de seguimiento; fecha de fallecimiento; diagnósticos alternativos que descarten CJ, son obligación del médico a cargo enviarlos al Centro de Referencia.**
- **Toda la información brindada es volcada en bases de datos con el nombre del médico referente.**

Fecha: ...../...../.....

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

APELLIDO Y NOMBRE: .....Sexo: ....., Edad: ....., Fecha nacim:...../...../.....
Ciudad y país de nacimiento: ....., Domicilio (calle y n°): .....
TE: ....., Localidad: ....., Provincia: .....
País: .....; Domicilio transitorio:.....

PROFESIONAL ACTUANTE

Profesional: ....., Institución: .....
Domicilio: ....., Fax: .....
Teléfono (del médico): ....., E-mail: .....

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fecha de inicio de primeros síntomas: ...../...../....., Fecha y lugar de primera consulta: ...../...../....., ...
Signos neurológicos: NO/SI: ....., Deterioro cognitivo: NO/SI: .....

SIGNOS Y SÍNTOMAS	NO	SI	Fecha de comienzo: Día / Mes / Año
Demencia rápidamente progresiva			
Mioclonías			
Trastornos visuales			
Trastornos cerebelosos			
Signos piramidales			
Signos extrapiramidales			
Mutismo akinético			
Insomnio pertinaz			
Convulsiones			
Trastornos psiquiátricos			
Otro/s (que considere relevante nombrar)			
Otro			

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	NO	SI	Fecha de realización: Día / Mes / Año
EEG inicial:			
EEG ulteriores:			
¿El / los EEG, tienen complejos periódicos trifásicos generalizados y repetitivos a 1-2 Hz?			
RMN:			
¿La RMN, tiene señal hiperintensa en ganglios basales y/o tálamo?			
¿El estudio de RMN, se realizó con técnica de DIFUSIÓN?			
¿Tiene hiperintensidad cortical?			
Estudio de 14.3.3 en LCR			
Anatomía Patológica posible:			

ANTECEDENTES PERSONALES

Ocupaciones (actual y anteriores): / /			
¿Tiene familiares con enfermedad similar? ¿Quienes?			
¿Tuvo procedimientos neuroquirúrgicos?			
¿Recibió hormona de crecimiento?			
¿Recibió injertos de duramadre?			
¿Tuvo transplantes de cornea?			
¿Recibió otros órganos humanos?			
¿Recibió transfusiones de sangre?			
¿Donó sangre para transfundir a otra persona?			

Caso en seguimiento: SI ó NO ó , Fallecido:...../...../....., Diagnóstico final:.....

Reservado a la Comisión de Vigilancia de CJ

Clasificación inicial: 1- Sin criterios OMS ó; 2– Posible ó; 3– Probable ó

Clasificación final: 1- Sin criterios OMS ó; 2– Posible ó; 3– Probable ó; 4– Definido ó; 5- Excluido A/B ó; 6- Excluido x SEGUIMIENTO ó.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA de las ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOS
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS RELACIONADAS
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN

Estimado Dr/Dra,

Por favor complete exhaustivamente el formulario de notificación adjunto, son muy importantes las fechas, datos de contacto del médico notificador y del paciente, estos datos se ingresan en dos bases de datos una nacional y otra internacional.

Otro requerimiento es que el paciente tenga realizado un EEG y RM con secuencia DIFUSION (DWI) y FLAIR, y que de ambos estudios sea enviada una copia al Centro de Referencia de CJ para revisión central. Estos tres puntos son requisito obligatorio para realizar el ensayo molecular de Western Blot de proteína 14-3-3, que se realiza de forma gratuita en los casos en que la prepaga del paciente no lo contemple.

Para procesar la muestra de LCR esta debe ser CRISTAL DE ROCA, no traumática, no estar contaminada con sangre pues daría forzosamente positivo y es no informativa, la sangre expresa constitutivamente proteína 14-3-3.

El volumen necesario es 1 ml, si es un poco más no es problema, debe venir aquí en cadena de frío (4°C con frigopak o hielo), si no se puede garantizar la cadena de frío, congelar, lo ideal es no congelar pues el proceso de descongelar disminuye el título de la proteína (que es bastante estable) y si este fuera muy pequeño puede caerse del rango de sensibilidad del ensayo, por lo tanto es un compromiso. El envase debe tener triple protección (ej frasquito, bolsa, envase plástico o segunda bolsa).

Le recuerdo el valor de este ensayo, las proteinas 14-3-3 son un marcador de daño neuronal subagudo útil en el marco clínico de CJ, no es un diagnóstico de certeza, permite reclasificar un paciente *posible* CJ en *probable* CJ según los actuales criterios de la OMS; cuando da negativo no descarta el diagnostico de CJ.

Por cualquier otra duda puede escribir al Dr Somoza (neurólogo - msomoza@arnet.com.ar) o a la Dra Taratuto (patóloga – ataratuto@fleni.org.ar), ambos especialistas en este grupo de enfermedades.

Las muestras se reciben en el laboratorio de 9 a 17 hs.

Lab. de Biología Molecular.
FLENI. Dpto de NEUROPATOLOGIA
Montañeses 2325. Torre 1. P3.
(1428) Capital Federal
T:54-11-5-777-3200 int 2319 o 2320
F:54-11-5-777-3200 int 2321

Saludos.