

LAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES O ENFERMEDADES POR PRIONES EN EL PAIS VASCO

SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES OR PRION DISEASES IN THE BASQUE COUNTRY

ENTZEFALOPATIA ESPONGIFORMEAK EDO PRIONEK ERAGINDAKO GAIXOTASUNAK EUSKAL HERRIAN

(1) Juan J. Zarranz, (2) José M^a Arteagoitia, (3) Begoña Atarés, (4) Ana Belén Rodríguez-Martínez, (4) Marian Martínez-de-Pancorbo, (5) Ramón A. Juste, (5) Joseba M. Garrido

1. Servicio y Cátedra de Neurología. Hospital de Cruces. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Departamento de Neurociencias. UPV-EHU.

2. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco.

3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza.

4. Departamento de Zoología y Dinámica Celular, Facultad de Farmacia, Banco de ADN, Universidad del País Vasco- Euskal Herriko Unibertsitatea.

5. Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario, NEIKER, Derio.

RESUMEN

El Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco estableció en 1995 el Registro de Enfermedades Espongiformes siguiendo directrices de una Acción Concertada Europea. Objetivo principal, detectar posibles casos de vECJ. Otros objetivos: conocer la incidencia y distribución de las EETH, su perfil clínico, genético e histopatológico, identificar los posibles casos yatrógenos, identificar nuevos factores de riesgo y permitir comparaciones con otros países. El registro es de base poblacional y abarca a todo el País Vasco. Definición de caso bajo sospecha clínica. Criterios diagnósticos especificados. Participan los especialistas de Neurología con laboratorios de referencia y los Servicios de Epidemiología. Las EETH son de declaración obligatoria desde el 2001. Recogida de datos retrospectiva de 1993 a 1994, prospectiva desde 1995.

Se han notificado 85 casos hasta diciembre 2005. Se han practicado 51 autopsias. Quince fueron no casos (falsos positivos). Casos esporádicos 51 (30 confirmados por autopsia). Casos genéticos 19 (confirmados por estudio molecular). La calidad del registro ha mejorado paulatinamente sobre todo a partir del 2000. Se incrementan las notificaciones y se ha practicado casi el 100% de las autopsias en los últimos años. Promedio de casos esporádicos anuales entre 1993 y 1999 de 2'2 (tasa 1 x millón hab.) que creció a 5'5 entre 2000 y 2005 (tasa 2'6 x millón). En 2005, 10 casos declarados (8 confirmados hasta el momento) (tasa 3'7 x millón). De los 19 casos genéticos, 2 portaban la mutación E200K y 17 la mutación D178N. Los casos esporádicos se reparten entre los tres territorios de la CAV en relación aproximada a la población. Sin embargo hay una mayor tasa de casos genéticos en Álava (probable efecto fundador de la mutación D178N)

La colaboración de todos los profesionales implicados en la detección, estudio y notificación de los casos ha sido excelente. La tasa de autopsias mejora (buen funcionamiento del sistema de autopsias en un centro de referencia). La tasa de notificación de EETH en la CAV es la más alta de Europa. Es preciso estudiar si esto se explica sólo por la alta detección de los casos. En la CAV se ha descrito el primer cluster mundial de la mutación D178N. Esta mutación se ha generado independientemente en otras familias procedentes de diferentes regiones de España. Palabras clave: Encefalopatías espongiformes, prion, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Insomnio Letal Familiar.

Correspondencia:

Juan José Zarranz Imirizaldu
Servicios y Cátedra de Neurología

Hospital de Cruces

Plaza de Cruces s/n.

48903 Barakaldo, Bizkaia, España UE.

Correo electrónico: juanjose.zarranzimirizaldu@osakidetza.net

Enviado: 01/07/06 Aceptado: 01/09/06

SUMMARY

Following the European Community directives, the Basque Health Service established in 1995 an Epidemiologic Registry for Spongiform Encephalopathies in humans (HSE). Its main objective, is to detect possible cases of vCJD. Secondary objectives are: to know the true incidence and prevalence of HSE in our community, to define their clinical, genetic, histopathologic and biochemical characteristics; to detect new cases of iatrogenic transmission, to identify any possible new route of transmission and to allow comparisons with other European Countries. The registry covers the whole Basque Country. Cases are clinically ascertained by neurologists through specified diagnostic criteria supported by reference laboratories and epidemiologic assistance. The HSE are of compulsory declaration since 2001. The Registry data were collected retrospectively between 1993 and 1995 and prospectively thereafter.

A total number of 85 cases were referred to the Registry up to December 2005. Autopsies were performed in 51 patients (15 of them were "no cases" or false positives). The remaining 70 cases comprise 50 sporadics (30 definitive by neuropathology) and 19 genetics (all confirmed by molecular analysis). The quality of references improved with the time as well as the number of autopsies reaching near 100% in the last years. The number of cases also increase from an annual rate of 1 per million in the period 1993-1999 to a 2.6 per million between 2000 and 2005.

Seventeen out of the 19 genetic cases carried the D178N mutation and the other two cases carried the E200K mutation. While sporadic cases were distributed in the three territories of the Basque Country proportionally to the population, genetic cases clearly predominated in Alava, probably due to a founder effect of the D178N mutation.

The Basque Epidemiologic Registry for HSE has achieved its objectives at an excellent level. The rate of HSE in the Basque Country is the highest in Europe. This could be explained by a comprehensive ascertainment by the neurologists but deserves further research of other explanations. We have disclosed the first world wide cluster of the D178N mutation. This mutation emerge independently in other Spanish families.

Key words: Spongiform encephalopathies, prion, Creutzfeldt-Jakob disease, Fatal Familial Insomnia

LABURPENA

Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailak Gaixotasun Espongiformeen Erregistroa egin zuen 1995ean, Europako Ekintza Itaunduen irizpideen arabera. Helburu nagusia vECJ kasuak hautematea zen. Bestelako helburuak honako hauek ziren: EETHen intzidentzia eta banaketa ezagutzea, haien profil kliniko, genetiko eta histopatologikoa ezagutzea, kasu iatrogenoen berri izatea, arrisku faktore berriak atzematea eta beste herrialde batzuekin alderaketak egitea.

Materiala eta metodoa

Erregistroak Euskal Herri osoa hartzen du, eta haren oinarria herritarrek osatzen dute. Susmo klinikoko kasuak definitu dira. Diagnostiko irizpideak zehaztuta daude. Erreferentziako laborategiak dituzten Neurologia espezialistek eta Epidemiologia Zerbitzuek parte hartzen dute. 2001. urteaz gero, EETHak nahitaz adierazi behar dira. 1993-1994 urteei dagokienez, atzera begirako datu bilketa egin da, eta 1995az gero aurrera begirakoa. 2005eko abendura arte, 85 kasu jaso, eta 51 autopsia egin ziren. Kasu horietatik 15 ez-kasu izan ziren (faltsu positiboak); 51 esporadikoak (30 autopsia bidez baieztatuak); eta, 19 genetikoak (ikerketak molekularren bidez baieztatuak). 2000. urteaz gero, erregistroaren kalitatea hobetzen joan da. Jakinarazpenak areagotu, eta autopsien ia %100 egin dira azken urteetan. 1993-1999. urteetan kasu esporadikoen batez bestekoa 2,2 izan zen (milioi biztanleko tasa: 1) eta, 2000-2005. urteetan 5,5era iritsi zen (milioi biztanleko tasa: 2,6). 2005ean 10 kasu hauteman ziren (orain arte 8 baieztatuak) (milioi biztanleko tasa: 3,7). 19 kasu genetikoetatik, 2k E200K mutazioa zuten eta 17k D178N mutazioa. Kasu esporadikoak EAeko hiru lurraldeetan berdin banatuta daude, biztanleriaren arabera gutxi gorabehera. Dena den, Araban dago kasu genetikoaren tasarik altuena (D178N mutazioaren eragin sortzailea, ziur asko).

Kasuak hautematen, ikertzen eta jakinarazten jardun duten profesionalak eskainitako laguntza bikaina izan da. Autopsien tasak hobera egin du (erreferentziako zentro bateko autopsia sistemak ongi funtzionatu du). EAeko EETHen jakinarazpen tasa Europako altuena da. Aztertu behar da hori kasuen hautemate kopuru altuaren eraginez bakarrik gertatzen den ala ez. EAen D178N mutazioaren munduko lehen klusterra deskribatu da. Mutazio hori Espainiako hainbat eskualdetatik etorritako beste familia batzuetan sortu da.

Hitz gakoak: Entzefalopatia espongiformeak, priona, Creutzfeldt-Jakob-en gaixotasuna, Familiako Insomnio Letala.

INTRODUCCION

El primer caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en el País Vasco comprobado neuropatológicamente fue identificado y publicado en esta misma revista hace 30 años (1). El motivo de su publicación fue el de difundir en nuestra comunidad médica el concepto, entonces novedoso, de la transmisibilidad de una enfermedad que había sido considerada hasta entonces como degenerativa. Hacía pocos años que Gajdusek había sido galardonado con el premio Nobel de Medicina precisamente por demostrar la transmisión de dos encefalopatías espongiformes humanas (EETH), el kuru y la ECJ (2). Por entonces, la infectividad del tejido cerebral se suponía relacionada con algún agente atípico, similar al conocido en el scrapie de los ovinos, y por eso se acuñaron los conceptos de virus lentos o virus no convencionales. La principal característica atípica de los agentes infecciosos de la ECJ y del scrapie es su resistencia a las proteasas y a otros agentes desnaturizantes de los ácidos nucleicos. Aunque ya había datos previos de que el agente infeccioso podía contener sólo proteínas resistentes a las proteasas, fue Prusiner quien elaboró y desarrolló más esa hipótesis heterodoxa, según la cual, un agente infeccioso capaz de transmitir una enfermedad está constituido sólo por una partícula proteica, sin ácidos nucleicos, a la que denominó prion. (3). No sin polémica y con algunos detractores que todavía consideran no probada su hipótesis de sólo proteína, el Dr. Prusiner fue galardonado, también, con el premio Nobel en 1996.

A pesar de este altísimo interés biológico, capaz de generar dos premios Nobel en treinta años, las EETH o enfermedades priónicas hubieran seguido siendo motivo de un interés minoritario de no haber surgido dos enfermedades nuevas e inesperadas, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o enfermedad de las vacas locas y la variante humana de la ECJ (vECJ) que las situaron, a pesar de su muy baja incidencia, como un problema potencial de Salud Pública (4,5). No se había demostrado nunca, previamente a ellas, que las EET de los animales, y concretamente el scrapie, saltasen la barrera de las especies. Por tanto, las ovejas o cabras enfermas de scrapie no suponían una amenaza para la especie humana. Pero al demostrarse biológicamente la relación entre la vECJ y la EEB (5) se comprobó, por primera vez, que una EET había pasado de un animal de consumo, el vacuno, al hombre. Esto produjo una crisis alimentaria, económica, social y política de primera magnitud que obligó a los gobiernos europeos y a la propia Unión Europea a tomar medidas drásticas para controlar la epidemia en las vacas y reducir el riesgo de transmisión a los humanos.

Una de las medidas recomendadas por la Unión Europea fue la de establecer, en todos los países, programas de vigilancia epidemiológica que permitieran detectar los posibles casos de la vECJ y la verdadera extensión de la

temida epidemia. Estos registros comenzaron a funcionar en los diversos países entre 1993 y 1995. En España la competencia y la responsabilidad de los registros están transferidas a cada Comunidad Autónoma. Las EETH son de declaración obligatoria y todos los médicos (normalmente neurólogos o neuropatólogos) están obligados a comunicarlas a las autoridades sanitarias.

El objetivo de este trabajo es el de presentar los resultados del Registro de la Comunidad Autónoma Vasca entre 1993 y 2005. Una parte de estos datos ha sido publicada previamente (6)

MATERIAL Y METODOS.

El País Vasco es una comunidad relativamente pequeña de unos 2.100.000 habitantes, industrializada y desarrollada socio-económicamente. La mayoría de los habitantes viven en grandes ciudades y las áreas rurales están bien comunicadas. La cobertura sanitaria es universal y gratuita. El acceso a la sanidad pública es fácil a través de las unidades básicas de salud y los médicos de familia derivan el paciente al neurólogo incluso para problemas menores. Hay seis hospitales de Área Sanitaria con todos los medios de diagnóstico avanzado y varios otros de ámbito comarcal. Unos 50 neurólogos trabajan en el Servicio Vasco de Salud y algunos más en el sector privado. El índice de neurólogos por habitantes es cercano a 1/40.000. Se puede concluir que la mayoría, si no todos, los problemas neurológicos graves son tratados, eventualmente, en el sector público.

Cuando se implantó el Programa de Vigilancia Epidemiológica para las EETH se nombraron dos coordinadores, uno clínico (JJZ) y otro epidemiológico (JMA). Se designaron centros de referencia para la confirmación de los registros EEG, para los estudios genéticos (BM, MMP)

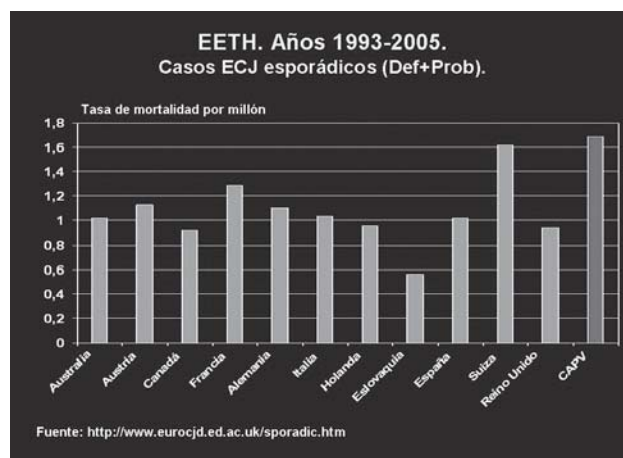


Figura 1: La tasa de mortalidad por EETH esporádicas (probables + definitivos) por millón de habitantes en la CAV es más alta que en todos los diferentes países europeos, Canadá y Australia.



Figura 2: Alta incidencia en Euskadi del Insomnio Letal Familiar comparada con las demás comunidades autónomas españolas.

y de proteína 14-3-3 en el LCR y para la práctica de las autopsias con medidas de seguridad (BA). Además de las tinciones histológicas convencionales se ha practicado inmunohistoquímica para PrPres en la mayoría de los casos. En los últimos cinco años se han practicado también estudios en fresco en 32 pacientes mediante inmunotransferencia para identificar el isotipo de la PrPres con la técnica de Prionics WB y usando los anticuerpos monoclonales 6H4 y P4 (7) (RJ y JG). Los datos actualizados del registro se han presentado en las reuniones regulares de la Sociedad de Neurología del País Vasco para mantener un alto índice de sospecha entre los neurólogos sobre estas enfermedades.

Los neurólogos comunican los casos posibles al Servicio de Epidemiología correspondiente en cada territorio. Un epidemiólogo es responsable de hacer las encuestas y cumplimentar los documentos oficiales. Se ha hecho un seguimiento de todos los casos declarados por parte de los coordinadores clínico y epidemiológico.

Los casos esporádicos se han clasificado de acuerdo con los criterios de la OMS en posibles, probables o definitivos (si están confirmados por autopsia). Los casos genéticos se clasifican según los fenotipos clásicos (ECJ, Insomnio letal familiar –ILF- o síndrome de Gertsman-Sträussler-Scheinker –SGSS-).

RESULTADOS

Se han notificado 85 casos hasta diciembre 2005. Por razones de domicilio algunos casos diagnosticados y declarados en la CAV no figuran en nuestro registro sino en el de las comunidades vecinas. Se han practicado 51 autopsias que han permitido confirmar 36 casos, mientras que los otros 15 fueron falsos positivos (otros tipos de demencia). De los 71 casos totales (TABLA I), 52 fueron esporádicos (30 confirmados por autopsia) y 19 fueron genéticos (confirmados por estudio molecular). El primer

resultado a destacar es que no se ha detectado ningún caso de vECJ ni de ECJ yatrógena en la CAV.

La calidad del registro ha mejorado paulatinamente sobre todo a partir del 2000. Se ha producido un aumento paulatino de las notificaciones que coincide en el tiempo con la entrada en vigor de la orden de declaración obligatoria de las EETH. Casi todos 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) y se ha practicado casi el 100% de las autopsias en los últimos años. El promedio de casos esporádicos anuales entre 1993 y 1999 fue de 2'2 (tasa 1 x millón hab.) y creció a 5'5 casos anuales entre 2000 y 2005 (tasa 2'6 x millón). En 2005, se han notificado 10 casos (2 pendientes de confirmación) lo que hace una tasa de casos esporádicos (definitivos + probables) de 3'7 x millón. De los 19 casos genéticos, 2 portaban la mutación E200K y 17 la mutación D178N. Los casos esporádicos se reparten entre los tres territorios en relación aproximada a la población. Sin embargo hay una

Tabla I: Casos de Encefalopatía Espongiforme Registrados en la Comunidad Autónoma Vasca entre 1993 y 2005

ECJ esporádicos	51
Posibles	5
Probables	16
Definitivos	30
Familiares	19
ECJ familiar	2
Insomnio Familiar Fatal	16
S. Gerstmann-5-S	1
TOTAL	70

mayor tasa de casos genéticos en Álava (probable efecto fundador de la mutación D178N).

Al menos diez pacientes adicionales de las mismas u otras familias con una enfermedad priónica autosómica dominante fueron identificados por los neurólogos previamente al comienzo del funcionamiento del registro. Cinco de esos diez casos han podido ser confirmados mediante análisis retrospectivo del ADN obtenido de bloques de parafina de las autopsias. Esto hace que el número de casos con EETH genéticas confirmados en la CAV sea, aún, superior al que figura en el Registro.

Los 19 casos genéticos pertenecen a dieciséis familias, de las que catorce son portadoras de la mutación D178N y dos de la mutación E200K. Estas dos familias vienen de fuera del País Vasco (una de Castilla-León y la otra de Chile). De las catorce familias con la mutación D178N, la mayoría -nueve- son de origen vasco, concretamente alavés- una de Galicia, otra de la Rioja y tres de Castilla-León. Una concentración tan elevada de la misma mutación en una pequeña comunidad sugiere que pueda existir un efecto fundador. Mediante el estudio de nuevos polimorfismos flanqueantes de la mutación con

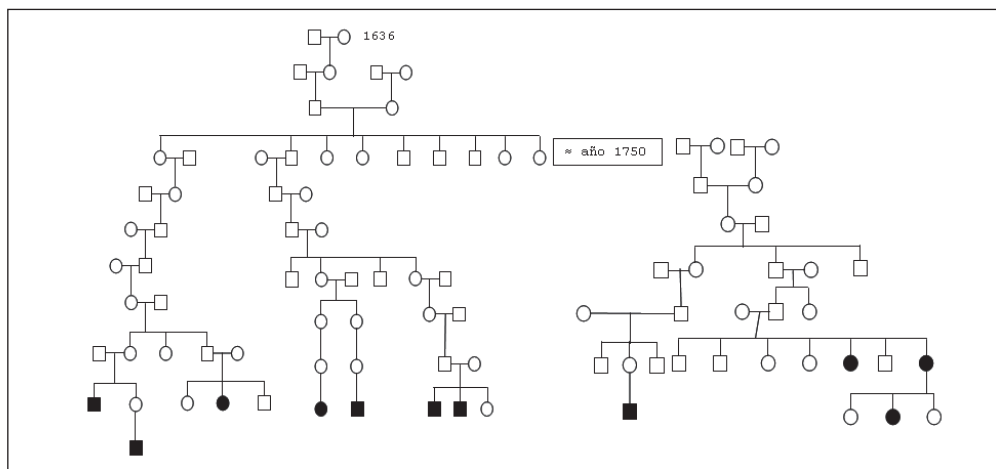


Figura 3: Árboles genealógicos –simplificados– de las familias vascas con la mutación D178N que comparten un haplotipo similar y tienen, probablemente, un ancestro común. De varias de ellas se ha podido encontrar un nexo en el siglo XVII, pero no se ha podido remontar más allá del siglo XVIII en las otras dos familias.

una metodología original (8) se ha podido describir un haplotipo que se encuentra en los individuos afectados de seis de las familias vascas estudiadas por ahora, lo cual confirma la existencia de un ancestro común. La búsqueda genealógica en los registros parroquiales y municipales no ha sido concluyente. Este es el primer cluster de la mutación D178N descrito en el mundo.

Los resultados de la inmunotransferencia han confirmado la presencia de PrPres en los 24 casos de ECJ examinados. En los casos de ILF la señal fue muy débil. Todos los casos de ECJ presentaban patrones moleculares de tipo 1 y 2 A (9,10). Todos los casos con diagnósticos neuropatológicos alternativos fueron negativos en esta prueba.

DISCUSION

Se presentan los resultados obtenidos en el Registro de EETH del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco en sus primeros diez años de funcionamiento prospectivo (1995-2005) aunque hubo una recogida retrospectiva de datos de los años 1993 y 1994.

Las conclusiones más importantes que se extraen del Registro son varias. La primera es que no se ha detectado ningún caso yatrógeno ni de la vECJ. Es sumamente improbable que se puedan dar en el futuro casos yatrógenos por las vías de transmisión clásicas y conocidas como son las inyecciones de hormonas obtenidas de hipófisis de cadáveres -que han producido una tragedia humana en otros países- (11) o los implantes de Lyodura -que han producido casos en otras comunidades españolas- (12), porque esas vías de transmisión están controladas. Pero es preciso estar alerta a la posibilidad de la transmisión de las EETH por otras vías –quirúrgicas o hematológicas-, teniendo en cuenta el incremento de intervenciones de todo tipo en las personas de edad avanzada que puedan transmitir una encefalopatía espongiiforme en fase de incubación.

En segundo lugar, es tranquilizador el que no se haya detectado ningún caso de la vECJ. Por el momento sólo se ha confirmado un caso de vECJ en España -en la comunidad de Madrid-. Por sus especiales características geográficas y socioeconómicas, la CAV es, a priori, un área de riesgo para la aparición de casos de vECJ. Sin embargo, el hecho de que diez años después de su descripción en Gran Bretaña, no se haya diagnosticado ningún caso de vECJ en la CAV es tranquilizador. No se descarta la incidencia aislada de algún caso de vECJ en el futuro, pero los peores augurios de una pandemia (13) parecen diluirse.

El número de casos de EETH declarados al Registro se incrementa claramente en los últimos años. Algo similar, aunque no tan marcado, ocurre en la mayor parte de los registros europeos, lo que se atribuye, por un lado, a un incremento real de casos relacionado con el envejecimiento de la población y, por otro, a una mejor detección de los casos. El pico máximo de declaraciones en la mayoría de los Países Europeos fue en el 2001, y después se ha producido un estancamiento o reducción en el número de diagnósticos (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/index.html>) Por el contrario el incremento de casos en la CAV es llamativo y no declina, hasta el punto de multiplicar varias veces en los últimos años la tasa anual esperada. Esto sugiere que el sistema de diagnóstico y vigilancia epidemiológica puesto en marcha en la CAV es altamente sensible y que pocos casos escapan sin detectarse. Además, el sistema es muy eficiente y específico puesto que entre los años 2000 a 2005, de 45 autopsias practicadas se confirmó el diagnóstico en 35 (cerca del 78%) y en los últimos dos años la especificidad de los diagnósticos clínicos ha sido próxima al 94% (15 de 16 autopsias).

Si lo anterior es destacable, todavía lo es más el gran número de casos genéticos detectados. Se admite que el porcentaje de casos genéticos en la mayoría de los países oscila entre el 5 y el 10% del conjunto de las enfermedades priónicas, con las excepciones de comunidades como

Eslovaquia o los judíos de Libia donde existen cluster de la mutación E200K (14,15). En la CAV se han registrado 19 casos genéticos lo que representa un 27% del total, muy por encima del porcentaje esperado. Este número tan considerable de casos genéticos tiene una primera explicación que es la existencia en nuestra comunidad de un cluster de la mutación D178N (13), la cual es muy infrecuente en el resto de España (figura) y de Europa. Pero este efecto fundador no explica todos los casos genéticos, puesto que de las 14 familias identificadas con esa mutación, 5 proceden de fuera del País Vasco (lo mismo que las dos con la mutación E200K), reflejo de la elevada tasa de inmigración durante las décadas de industrialización de la CAV. Por tanto, en el alto número de casos genéticos debe jugar también un papel importante la elevada detección de los casos por parte de los neurólogos, al igual que ocurre con los casos esporádicos. Si esto es así, las tasas y porcentajes de enfermedades priónicas comúnmente admitidos deberán revisarse.

La mutación D178N produce dos fenotipos clínico-patológicos diferentes. Uno similar a la ECJ esporádica y otro, muy característico, denominado Insomnio Letal Familiar (ILF) (16,17). Estos dos fenotipos se han relacionado con un polimorfismo natural en el codón 129 que puede codificar valina o metionina (18). El ILF se produciría en los individuos homocigotos MM y en los heterocigotos MV cuando metionina coincide con el alelo mutado. Los otros heterocigotos y los homocigotos VV tendrían el cuadro clínico patológico de la ECJ. Sin embargo, la amplia experiencia en esta rara enfermedad observada en la CAV ha permitido comprobar una gran variabilidad fenotípica (19) que no se explica por la regla anteriormente mencionada. Así, varios pacientes con el genotipo MM no han tenido fenotipo de ILF sino de ECJ. Esto da pie a la necesidad de investigar otros factores genéticos o epigenéticos que expliquen la variabilidad fenotípica de ésta y, probablemente, otras enfermedades neurodegenerativas.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Parte de los resultados presentados en este artículo han sido posibles gracias a las ayudas (JJZ) del Ministerio de Ciencia y Tecnología (EET2002-05165) y de la Cooperación Aquitania Euskadi (8/GV 00212.329-14214/2001). Los autores agradecen a todos los neurólogos del País Vasco su excelente y desinteresada colaboración, lo mismo que a las familias de los pacientes por su comprensión y generosidad. Los Dres. L Galdos, A Ibáñez y A Dignon fueron de gran ayuda para hacer la genealogía de las familias alavesas. También desean manifestar su agradecimiento a todos los epidemiólogos que han participado en la recogida de los datos de los pacientes, a Marivi Geijo por su trabajo en el procesado de las inmunotransferencias y al Dr. David García Crespo por su cola-

boración en el análisis de los patrones moleculares. Merecen igualmente todo nuestro reconocimiento el Dr. Gonzalo G Bautista y todo el personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Txagorritxu por asumir la responsabilidad de unas autopsias de alto riesgo. Este artículo está dedicado al Dr. Luis González de Galdeano que impulsó el Registro de EETH en su etapa de Director General de Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Bibliografía

- Zarranz JJ, Forcadas I, González-Gorospa F. Sobre un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Gac Med Bilbao* 1976;73:171-175.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-389.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
- Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997;389:448-450.
- Zarranz JJ, Dignon A, Atares B, et al. Familial Prion Diseases in the Basque Country (Spain). *Neuroepidemiology* 2004;24:103-109.
- Gomez, N.; Benedicto, L.; Geijo, M.V.; Garrido, J.; Garcia-Crespo, D.; Korkostegi, J.L.; Hurtado, A. and Juste, R.A. Use of immunodiagnostic tests on an outbreak of scrapie in Latxa sheep: pathogenetic and epidemiologic implications. *Small Ruminant Research (Enviado)*
- Rodriguez-Martinez AB, Barreau C, Coupy I, et al. Ancestral origin of the prion protein gene mutation D178N in the Basque Country. *Hum Genet* 2005; 117:61-69
- Head MW, Bunn TJ, Bishop MT, McLoughlin V, Lowrie S, McKimmie CS, Williams MC, McCardle L, MacKenzie J, Knight R, Will RG, Ironside JW. Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann Neurol.* 2004;55:851-9.
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ, Petersen RB, Gambetti P. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1996;39:767-78.
- Brown P, Preece MA, Will RG. "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992;340:24-27
- Martinez Lage JF, Poza M, Sola J et al. Accidental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric grafts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1091-1094.
- D'Aignaux JNH, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001;294:1729-1731.
- Mitrova E. Some new aspects of CJD epidemiology in Slovakia. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 439-449.
- Zilber N, Kahana E, Abraham M. The Libyan Creutzfeldt-Jakob disease focus in Israel: an epidemiologic evaluation. *Neurology* 1991; 41: 1385-1391.
- Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986;315:997-1003.
- Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992;326:444-449.
- Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-808
- Zarranz JJ, Dignon A, Atarés B, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1491-1496.