

ENFERMEDADES PRIÓNICAS - Aspectos Epidemiológicos

La presente revisión es una adaptación del capítulo 4..... Salamano, siendo el autor del mismo el Dr. E. Perdomo



Perdomo, E.¹

INTRODUCCIÓN

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs) son enfermedades neurodegenerativas poco frecuentes del sistema nervioso central de las cuales algunas afectan al hombre y otras a los animales caracterizadas por la acumulación en el cerebro de una proteína (PrP) que presenta una conformación espacial anormal denominada prión PrP^{res} o PrP^{Sc}.

La denominación de prión (*Proteinaceous infectious particle*) fue propuesta en 1982 por Stanley Prusiner para designar al agente relacionado con estos desordenes degenerativos del sistema nervioso central que en sus distintas formas tanto en el hombre como los animales comparten características similares de evolución clínica y patológica, las que pueden presentarse por factores hereditarios, iatrogénicos o por infección por alimentos contaminados por priones o por una forma de presentación espontánea de origen desconocido.

Todos los mamíferos producen PrP en las células del sistema nervioso central y otros tejidos, la modificación de su estructura espacial que sufre la PrP normal son referidos como enfermedades producidas por priones, y una de cuyas características es la autorreplicación en ausencia de ADN. Cuando una PrP normal se pone en contacto con una PrP^{res}, ésta distorsiona la estructura normal de aquella, desconociéndose cuales son los mecanismos que conducen a estas transformaciones. Algunos investigadores sostienen que la PrP causa ella misma la distorsión, mientras que otros postulan que existen partículas similares a los virus que pueden estar vinculados a los

cambios estructurales que llevan a la formación de una PrP^{res}.

La acumulación de esta PrP^{res} en el encéfalo produce la alteración de las funciones cerebrales, la degeneración y muerte neuronal.

La PrP es una glicoproteína codificada por un gene PRNP localizado en el cromosoma 20. Esta glicoproteína se encuentra en la membrana celular, probablemente relacionada con la actividad sináptica⁶, tiene una disposición estructural secundaria *alpha* helicoidal, una de cuyas características es su gran solubilidad y ser fácilmente degradada por proteasas. La PrP^{res} o PrP^{Sc} tiene la misma secuencia de aminoácidos que la PrP, e

idéntica estructura primaria, pero con una estructura secundaria *beta* helicoidal, fuertemente insoluble y altamente resistente a la degradación por proteasas. Cuando una PrP^{res} se pone en contacto con una PrP sea a *in vivo* o *in vitro*, éstas se convierten en PrP^{res}, uniéndose unas con otras formando agregados de tipo amiloideo, que se estima son los responsables directos de la degeneración y muerte neuronal, a esta propiedad de autorreplicación sin presencia de ADN, se suma su resistencia a altas temperaturas, a la luz ultravioleta, a las radiaciones ionizantes y a los desinfectantes comunes que normalmente inactivan virus y bacterias, y en condiciones ambientales pueden persistir infectantes por años.

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES DE LOS ANIMALES Y EL HOMBRE

Animales

- | | |
|--|--|
| • Temblor de pequeños rumiantes | <i>Scrapie</i> |
| • Enfermedad caquetizante del alce | <i>Chronic Wasting Disease of deer (mule deer)</i> |
| • Encefalopatía transmisible del visón | <i>Transmissible Mink Encephalopathy</i> |
| • Encefalopatía Espongiforme Bovina | <i>Bovine Spongiform Encephalopathy</i> |
| • Encefalopatía Espongiforme felina | <i>Feline Spongiform Encephalopathy</i> |

Hombre

- | | |
|--|---|
| • Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob | <i>Creutzfeldt-Jacob Disease</i> |
| • variante de Enf. Creutzfeldt-Jacob | <i>vCreutzfeldt-Jacob Disease</i> |
| • Kurú | <i>Kuru</i> |
| • Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker | <i>Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease</i> |
| • Insomnio Familiar fatal | <i>Familiar Fatal Insomnia</i> |
| • Enfermedad de Alpers | <i>Alpers Disease</i> |

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES DE LOS ANIMALES

Scrapie

El *Scrapie* fue la primera EETs conocida, su descripción data de 1732, es una afección de los ovinos y que también afecta a los caprinos, se ha difundido ampliamente en el mundo a través de las exportaciones de ovinos y caprinos afectados. Sólo Australia, Nueva Zelandia, Argentina y Uruguay pueden considerarse libres de la misma. Esta enfermedad ha sido tomada como modelo experimental para el estudio de las EETs.

La presencia de *Scrapie* en países afectados, se presenta convierte en una barrera sanitaria que cierra mercados de animales en pie, semen o embriones u otros productos derivados, constituyendo un impacto económico y actualmente se la considera un elemento de riesgo sanitario para la salud pública.

Investigaciones realizadas en Islandia han demostrado que en los lugares donde han pastado ovinos con *Scrapie* pueden mantener la infección en las pasturas y cuando se introducen nuevos animales, éstos pueden enfermar aún en ausencia de ovinos enfermos.

Todas las razas ovinas son susceptibles a la enfermedad, aunque aparentemente existe una mayor frecuencia de casos en los ovinos de raza Herdwick y Suffolk, lo que ha conducido al planteo de una predisposición genética para presentar la misma.

En 1986, se demostró que el *Scrapie* puede ser transmitido experimentalmente a ovinos por instalación o inoculación intraocular o inoculación intracerebral de un homogenizado de cerebro de ovejas enfermas, estos experimentos abrieron una importante línea de trabajo, que permitió demostrar como pueden variar los períodos de evolución del *Scrapie* según la vía de entrada del agente infeccioso. Cuando se inocula experimentalmente por vía intracerebral el período de incubación se reduce a dos o tres meses, mientras tanto que en condiciones naturales puede tomar entre tres a cuatro años.

Los animales afectados comienzan a mostrar cambios de comportamiento

como irritabilidad, excitabilidad, depresión, prurito intenso, automutilación, pérdida de lana, mioclonias, pérdida de peso progresivo, incoordinación, visión imperfecta, y muerte.

El diagnóstico se realiza *pos mortem* por estudios histopatológicos convencionales, inmuno histoquímicas, microscopía electrónica o pruebas biológicas, que permiten visualizar lesiones espongiiformes en neuronas o neuropilo, fibrillas específicas e identificar cepas de *Scrapie*, respectivamente. Se ha descrito una prueba de diagnóstico inmunohistoquímico en animales vivos a través de biopsias de tercer párpado o amígdala (Test de Pullman, 1999-2000).

En una majada afectada sólo unos pocos animales muestran los signos clínicos, desconociéndose como se transmite el *Scrapie*, se han propuesto varias hipótesis, siendo la más probable la transmisión materna durante el parto o el pos parto a través de las pérdidas uterinas que se producen durante este período. También se ha registrado la transmisión de *Scrapie* a través de vacunas contra el *Louping-ill*.

Enfermedad caquetizante del alce

Esta enfermedad integra el grupo de las EETs y fue descrita en 1978 en un coto de caza de alces vecino a un establecimiento de cría de *elk*, ambos establecimientos eran de animales cautivos y presentaban cuadros clínicos de una enfermedad neurológica progresiva, y en estudios histopatológicos se observaban lesiones espongiiformes en la sustancia gris del encéfalo. Esta enfermedad se transmite experimentalmente por inoculación a ciervos y hurones y actualmente constituye una limitante económica que afecta el consumo de animales de caza deportiva, así como una condición de riesgo para la salud pública, aunque no se ha demostrado su carácter de zoonosis.

Encefalopatía transmisible del visón

Enfermedad neurológica que integra el grupo de las EETs, fue descrita en criaderos de visones (*Mustella visón*) en 1947. Cuando la enfermedad se presenta los animales afectados mueren luego

de un corto período evolutivo durante el cual se observan manifestaciones clínicas de tipo neurológico central. Histológicamente se observan típicas lesiones espongiiformes en el sistema nervioso central.

Se desconoce el período de incubación en la presentación natural, en condiciones experimentales el mismo es de aproximadamente seis meses. Los estudios obtenidos acerca de la dinámica de la enfermedad en criaderos afectados, han constatado que durante los tres primeros meses de vida los visones se mantienen en forma comunitaria, presentando entre una sus características, su comportamiento de competencia social de dominancia por espacio o alimento que se traduce en manifestaciones agresivas caracterizadas por peleas y canibalismo, lo que explicaría la presencia de la enfermedad y sus dificultades para la erradicación.

Las condiciones del manejo de los animales que se realiza en forma individual confinados en jaulas hasta su sacrificio para obtención de cuero, dificulta aún más el conocimiento de la enfermedad. Se estima que la infección comenzó a través de alimentos contaminados con priones de origen ovino, enfermos de *Scrapie*. Estudios experimentales posteriores han demostrado que si bien los animales se infectan y enferman con el prión de dicha enfermedad, así como el de la EEB, las presentaciones clínicas y lesiones producidas por los agentes de estas afecciones son distintas a la enfermedad original del visón.

Encefalopatía Espongiforme felina

En mayo de 1990, se comunica por primera vez la presencia de una encefalopatía espongiiforme en un animal de 5 años, macho de raza siamesa, los estudios epidemiológicos sugieren que el origen de la enfermedad esta relacionada con la administración de alimentos elaborados en base a productos de riesgo de origen bovino, presumiblemente afectados de BSE.

Estudios retrospectivos de revisión de cuadros neurológicos realizados sobre casos presentados por gatos domésticos - para relacionarlos con esta EETs de los felinos - no han podido demostrar un

vínculo lesional similar con otras enfermedades neurológicas de esta especie, por lo que se estima que se trate de una nueva enfermedad de los felinos.

Hasta principios del año 2001 se han registrado unos 100 casos de Encefalopatía Espongiforme Felina y en el mes de agosto de 2001, se comunicó el primer caso en Suiza.

Encefalopatías espongiformes en animales de zoológicos

Desde 1986 se han comunicado varios casos de EETs, en animales de zoológicos del Reino Unido, Francia e Irlanda fundamentalmente rumiantes tales como *eland, nyala, oryx, kudu y gemsbok*; también se han registrado en felinos tales como *cheetas*, puma, *ocelot* y tigres.

Los estudios epidemiológicos indican que todos los animales que presentaron lesiones espongiformes en el sistema nervioso central habían sido alimentados con una fuente común de raciones como la que recibieron los vacunos del Reino Unido y enfermaron de EEB. Los estudios histopatológicos retrospectivos no registran casos similares, por lo que se concluye que sé esta ante una nueva enfermedad para las especies estudiadas

Encefalopatía espongiforme bovina - Zoonosis

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), conocida como "enfermedad de la vaca loca", es una afección neurodegenerativa progresiva que afecta al sistema nervioso central de los bovinos, y desde su primera comunicación en 1986, se ha registrado en varios países (Información semanal actualizada www.oie.int). Hasta el año 2001 se han comunicado más de 200.000 casos de los cuales el 95% se registraron en el ganado nativo de Reino Unido, y en diferentes proporciones en España, Francia, Islas Azores, Italia, Alemania, Grecia, Dinamarca, Luxemburgo, Suiza, Portugal, Bélgica, Liechtenstein, Holanda, República de Irlanda, República Checa, Eslovenia, Israel y Japón. Así mismo otros países han sido afectados por la importación de bovinos en período de incubación de EEB como las Islas Malvinas, Canadá y el Reino de Omán, y Australia que importó animales de zoo-

lógico - *cheetas* - que manifestaron la enfermedad durante el período de cuarentena.

La presencia de la EEB causa en forma inmediata un severo impacto económico al sector agropecuario y a un muy amplio sector agroindustrial relacionado con la producción de alimentos y derivados de origen animal y también a otros sectores industriales como los de elaboración de medicamentos y cosméticos, etc. Como consecuencia se cierran mercados y se constata la disminución inmediata del consumo de productos de origen animal, debido al sanitario para la salud pública.

La EEB, pertenece a la familia de las EET's, que presenta las siguientes características:

- a. prolongado período de incubación de meses a años,
- b. cuadro debilitante y neurológico progresivo hasta la muerte,
- c. presencia de fibrillas asociadas a priones visualizadas por microscopía electrónica, (*Scrapie associated fibrils* (SAF))
- d. vacuolización de neuronas y neuropilo en sistema nervioso central, y astrocitosis reactiva
- e. sin ningún tipo de reacción inmunológica, que permita la detección de la EEB durante la vida del animal afectado

Los animales enfermos presentan cambios en el temperamento, tales como excitabilidad o agresión, posturas anormales, incoordinación y dificultad al pararse, disminución de producción láctea, pérdida de condición corporal con disminución de peso, aún cuando continúa con apetito, heridas por decúbitos prolongados o fracturas por golpes. No todos los animales muestran los mismos síntomas. No existe tratamiento y el animal muere o es sacrificado *in extremis*.

La EEB se presenta en animales adultos mayores a los tres años, en un rango etario comprendido entre 3 a 5 años, en ambos sexos, sin distinguir razas, aunque por condiciones de manejo se han presentado mayor número de casos en ganado lechero (55%).

No existen pruebas de diagnóstico que permitan detectar la enfermedad en animales vivos, sólo el examen microscópico del encéfalo o médula espinal por técnicas convencionales es el procedimiento primario para confirmar el diagnóstico de EEB. Existen otras pruebas complementarias que permiten detectar el PrP^{res}, estas técnicas son la inmunohistoquímica, el *immunoblotting* y test de ELISA¹⁸, actualmente estas son utilizadas en forma masiva en todos los países de la Unión Europea, República Checa, Eslovenia, y Japón.

El diagnóstico diferencial incluye hipomagnesemia, cetosis, polioencefalomalacia, intoxicación por plomo, micotoxicosis, listeriosis, babesiosis, neosporosis, rabia, encefalitis por herpes virus tipo 1, fiebre catarral maligna relacionada a ovinos, intoxicación por plantas, tumores intracranianos y traumatismos.

Los estudios epidemiológicos sugieren que la EEB comenzó en el Reino Unido a través de un suplemento de aporte de proteico y mineral común obtenido de harinas de carne y hueso de origen rumiante contaminada con PrP^{res} incorporadas en la elaboración de raciones.

En primera instancia se presumió que el origen de la PrP^{res}, fueron las harinas de origen ovino afectados por *Scrapie*, asociadas a los cambios tecnológicos aplicados al *rendering* durante los años '70 y principios de los '80, para la producción de dichos suplementos, los que no fueron suficientes para la inactivar dicha proteína. Posteriormente el reciclado de despojos de animales afectados - sin cuadro clínico aparente - amplificó la oferta de PrP^{res}. Las exportaciones de harinas de carne y hueso extendieron la enfermedad a otros países comunitarios y extracomunitarios.

Estudios posteriores han demostrado que los procedimientos de *rendering* anteriores a los cambios tecnológicos de los años '70, tampoco fueron capaces de inactivar la PrP^{res}, por lo cual se han planteado otras hipótesis acerca del origen de EEB tales como:

- a. nueva cepa más resistente de *Scrapie*,
- b. cepa de PrP^{res} de origen silvestre,
- c. cepa de origen bovino.

No existe evidencia de que la EEB se transmita horizontalmente entre bovinos, por ejemplo por el contacto entre animales adultos afectados y rumiantes de otras especies. Se admite que se ha comprobado alguna evidencia que sugiere que puede ocurrir transmisión a un nivel muy bajo de una vaca afectada a su descendencia (The possible vertical transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) – Scientific Steering Committee 1999 /EU), los resultados primarios de las investigaciones realizadas, han demostrado que esto ocurre en aproximadamente un 9 a 10%, cuando se comparan resultados de pariciones de vacas infectadas experimentalmente con el agente de la EEB, con aquellas vacas en la que la EEB no fue detectada. Estos resultados demuestran que la transmisión materna no podría por sí misma sostener la epidemia de la enfermedad.

La carne, la leche, productos lácteos y el semen no han demostrado infectividad a través de pruebas biológicas en animales de laboratorio transgénicos, pero no obstante se aplica el principio de cautela destruyendo la leche y el semen de animales afectados de EEB, como de la misma manera se procede con los animales afectados por EEB. El mismo criterio se utiliza ante cualquier cuadro neurológico que se observe en animales destinados a la producción de carne o leche no permitiendo el ingreso de sus productos en la cadena de producción de alimentos con destino al consumo humano o animal y los mismos deben ser sacrificados e incinerados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Joint WHO/FAO/OIE BSE: Public Health Animal Trade (June 14, 2001 Press Release)*) recomienda a todos los países la evaluación de riesgo potencial de introducción de la BSE a los países - sobre todo a aquellos considerados libres - a través de un cuidadoso estudio de datos epidemiológicos, evaluación de servicios veterinarios y un sistemático análisis de factores de riesgo potenciales para ser aplicados al comercio interna-

cional de animales, productos y productos derivados de origen animal, enfatizando que su *status* comercial es dependiente del estudio continuo de dichos factores de riesgo.

El principio de cautela forma parte de un enfoque estructurado del análisis de riesgo y que también es pertinente aplicarlo en términos de gestión de riesgo. La utilización de este principio se refiere a aquellos casos en los que las pruebas científicas son insuficientes, inciertas o no concluyentes y una primera evaluación científica indica que hay motivos razonables para creer que los efectos potencialmente peligrosos sobre el medio ambiente y la salud de las personas, los animales y las plantas no responden al alto nivel de protección exigido.

Estudios realizados a partir de 1989, teniendo en cuenta la posibilidad de que la EEB se transmitiera al hombre a través de ciertos alimentos de origen bovino, consideraron como productos de riesgo prohibiéndose su destino al consumo humano el sistema nervioso, el tejido linfoide, bazo, amígdala, timo, intestino en toda su extensión, posteriormente se incluyeron en la lista ojos y páncreas. A partir del año 2000 se prohibió el uso de raciones con contenido de harinas de carne y hueso de origen rumiante para todas las especies (Legislación Comunitaria Vigente / Documento 301R0999 (http://europa.eu.int/eur-lex/lif/dat/2001/es_301R0999.html) (31/05/2001).

Categoría 1. Organos bovinos con alta infectividad

Cerebro, ojos, médula espina, ganglios dorsales, dura madre, hipófisis, cráneo, intestino desde duodeno al recto, pulmones y columna vertebral.

Categoría 1. Organos ovinos con alta infectividad

Cerebro, ojos, médula espinal, ganglios dorsales, columna vertebral, pulmones y bazo.

Categoría 2. Organos bovinos y ovinos con infectividad mediana

Intestino toda su extensión y amígdalas, placenta, útero, tejidos fetales, adrenales, líquido céfalo-raquídeo y linfonodos.

Categoría 3. Organos bovinos y ovinos con baja infectividad

Hígado, páncreas, timo, médula ósea, mucosa nasal, nervios periféricos y otros huesos.

Categoría 4. Organos con infectividad no detectada (requiere revisión periódica)

Músculo esquelético, corazón, riñón, calostro, leche, tejido adiposo peri renal, glándula salival, glándula mamaria, ovario, testículo, vesícula seminal, tejido cartilaginoso, tejido conectivo, piel, coágulos sanguíneos, suero, orina, bilis y materias fecales.

Los órganos identificados ingresan en la lista de materiales específicos de riesgo²⁶, y no se deben tomar simplemente como tales, sino también sobre la base de la posibilidad de contaminación cruzada, ya que la categorización se realiza por la presencia o no de priones en tales tejidos, esta categorización debe incluir la edad de los animales y el origen geográfico. La dura madre y el cráneo son infectantes por su grado de contaminación cruzada, así como los pulmones lo son por vía sanguínea – embolismo de cerebro -cuando los animales son sacrificados por traumatismo de cráneo. La evaluación de riesgo considera que la edad constituye un punto crítico sobre todo para animales mayores de 12 meses, constituyendo el mayor riesgo los animales mayores de 30 meses, los que son considerados enteramente como material específico de riesgo. Igualmente el riesgo geográfico aporta otro elemento a considerar.

Uno de los grandes problemas que se presentan durante la faena de animales en países afectados, es el de determinar la tuvieran la EEB, es el en que fase de incubación se encuentran, para detectar estos animales ha llevado a los investigadores a desarrollar técnicas de diagnóstico más precoces y rápidas, basadas en la aplicación de tecnología biotecnológica, las que actualmente requieren laboratorios de alta seguridad biológica.

Desde el inicio de la epidemia de BSE en el Reino Unido, se ha demostrado que el agente infeccioso de esta enfermedad ha roto la llamada "barrera de especie" y se ha transmitido por vía oral a 16 especies

de 18, antes de pasar al hombre. En este sentido son esenciales rigurosas medidas de control para proteger la salud pública y es de fundamental importancia conocer la dosis infectante única ($\frac{1}{2}$ gram of BSE-infected brain transmitted orally to sheep—www.gov.uk/report/volume6/chapter1.html) o si existe la probabilidad de dosis acumulativas que pueda transmitir la enfermedad, método de exposición oral, cutánea o parenteral y el período de incubación antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente.

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES DEL HOMBRE

Las enfermedades priónicas ocurren en el hombre bajo formas hereditarias, adquiridas y esporádicas, las formas hereditarias constituyen alrededor del 15% de los casos de estas enfermedades y se asocian a mutaciones en el gene PRNP, las formas adquiridas incluyen al Kurú y también se incluye la presentación por iatrogenia de una de las formas de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD).

Estas enfermedades son de evolución progresiva de tipo neurodegenerativo y una vez que se han manifestado los síntomas, siempre culminan con la muerte del paciente. Estas afecciones además de estar caracterizadas además por su prolongado período de incubación, rango etario y predisposición genética para un desarrollo de la enfermedad priónica, no existe tratamiento curativo, y sólo se aplican medidas paliativas para mejorar la calidad de vida del enfermo. El diagnóstico se basa en estudios de evaluación neurológica, aplicación de medios paraclínicos y estudios histopatológicos del sistema nervioso central luego de la muerte.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob

Enfermedad neurodegenerativa espongi-forme del hombre, lleva el nombre de Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob (CJD) en homenaje a sus descubridores. Durante los años '20 en Alemania los neurólogos Hans Gerhard Creutzfeldt y Alphon Maria Jacob describieron los primeros casos de una enfermedad neurodegenerativa fatal, Creutzfeldt describe el primer caso en una paciente que

presentaba un cuadro de demencia progresiva fatal que se asociaba a múltiples anomalías neurológicas. Posteriormente Jacob, comunica cinco cuadros similares, y durante muchos años se debatió acerca de las observaciones clínicas y patológicas de estos casos.

En 1960, las alteraciones espongi-formes observadas en los cerebros de pacientes con CJD fueron aceptadas como criterio de diagnóstico para esta enfermedad.

La CJD afecta aproximadamente a una persona por millón de habitantes en todo el mundo, usualmente ocurre en un rango etario comprendido entre los 55 a 70 años (oscilando la edad promedio en 68 años), estos casos no tienen antecedentes de alteraciones patogénicas en el gen PRNP o exposición iatrogénica, afecta a ambos sexos de diversos grupos étnicos y su terminación es siempre fatal.

La CJD puede ocurrir bajo tres formas: (a) hereditaria o familiar; (b) esporádica de origen desconocido el 85% se registran bajo esta presentación de la enfermedad, (c) iatrogénica que se relacionan con los tratamientos con hormona del crecimiento o gonadotrofinas extraídas de hipófisis cadavéricas humanas, trasplantes de cornea y duramadre, así como el uso de diversos instrumentos quirúrgicos inadecuadamente esterilizados que fueron utilizados en procedimientos

neurológicos paraclínicos o quirúrgicos previos en pacientes enfermos de CJD.

Los cuadros clínicos de la forma esporádica de la CJD incluyen cambios de actitudes sociales, pérdida de la capacidad de concentración, letargia, perturbaciones visuales e inestabilidad motriz durante la marcha o estación; a medida que la enfermedad progresa estos síntomas se agudizan y sea agregan mioclonias, demencia y cuadros esporádicos de agitación. La vida media de estos pacientes es de aproximadamente cuatro meses, se estima que el 90% de las personas enfermas mueren dentro del año de vida del comienzo de los síntomas.

El diagnóstico preliminar se basa en la evaluación neurológica y el análisis de las ondas cerebrales mediante los estudios electroencefalográficos y la presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido céfalo raquídeo, y esta en proceso de validación una técnica de inmunohistoquímica mediante la utilización de una biopsia de amígdala, similar a la utilizada para el diagnóstico de *Scrapie*.

El diagnóstico definitivo de la CJD y así como otras EETs se realiza por el estudio histopatológico del cerebro después de la muerte, las lesiones neuropatológicas examinadas siguiendo procedimientos histopatológicos convencionales incluyen cambios espongi-formes en neuronas y neuropilo, pérdida de neuronas,

Cuadro comparativo de EETs

Enfermedad	Observaciones	Rango etario	Duración	Patología
Kuru	ataxia ± demencia	40 años (29-60)	3 meses 1 año	placa de kuru
CJD	demencia, ataxia mioclonias	60 años (17-83) raro < 40 años	< 1 año	pérdida neuronal espongi-osis, gliosis
fCJD ¹	demencia, ataxia mioclonias	< 60 años raro < 40 años	< 1 - 5 años	pérdida neuronal espongi-osis, gliosis
GSS	ataxia, demencia Tardía	< 60 años (20-60 años)	2 a 6 años	Prp +placas, gliosis ± espongi-osis
IFF	insomnio, ataxia disautonomía demencia	45±10 años	- 1año	gliosis talámica pérdida de neuronas
vCJD	cambios de comportamiento demencia tardía	adolescentes adultos jóvenes	1 a 1,5 año	placas "floridas" espongi-osis difusa

¹fcej forma familiar

astrocitosis y presencia de placas de amiloide. Adicionalmente se agregan estudios inmuno histoquímicos, *western blot*, *ELISA* y otras técnicas que permiten detectar determinados marcadores proteicos.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob

El 20 marzo de 1986, autoridades sanitarias del Reino Unido, comunicaron la presencia de una nueva forma de encefalopatía espongiiforme humana, que se manifestaba bajo un único modelo de comportamiento clínico patológico similar a la CJD, que había afectado a 10 personas jóvenes y que basada en las observaciones histopatológicas – presencia de placas floridas en el cerebro y cambios espongiiformes en neuronas y neuropilo – fue denominada como nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vCJD).

Todos los pacientes estudiados han sido homocigotos para la metionina en el codon 129 y no se han encontrado otras alteraciones genéticas, ni datos anamnésicos históricos de exposición iatrogénica con enfermedades priónicas humanas. Los resultados de los estudios epidemiológicos realizados concluyeron en que se estaba en presencia de un nuevo factor de riesgo para la CJD, y éste se relacionaba con la exposición a la BSE presumiblemente a través del consumo de alimentos elaborados con órganos específicos de riesgo, y preparados antes de que se establecieran las medidas estatutarias de prohibición de destino al consumo humano de dichos órganos a partir de 1989.

Esta conclusión se basó en pruebas biológicas realizadas con lauchas transgénicas en que se compararon el comportamiento de la CJD, la BSE y la vCJD y los resultados demostraron el mismo comportamiento entre la BSE y la vCJD. Posteriormente se repitieron experimentalmente estudios en primates y gatos domésticos naturalmente afectados por BSE y los resultados demostraron un comportamiento indistinguible con los modelos murinos efectuados para la vCJD y BSE, soportando la hipótesis de que una única proteína infecciosa fuera

el origen de la vCJD y ésta se relacionaba con la BSE.

No existe tratamiento, salvo medicación sintomática de alivio de determinados síntomas, recientemente se ha propuesto un tratamiento sobre la base de una asociación de medicamentos derivados de quinacrina y fenotiacina (largactil).

En muchos países luego de la evaluación de riesgo acerca del ingreso de la enfermedad han establecido una serie de medidas preventivas unas para evitar el ingreso de la BSE o *Scrapie* en su ganadería y otras para prevenir la infección en los seres humanos, todas ellas se basan en actividades multidisciplinarias tendientes a la vigilancia epidemiológica analizando todos los casos de animales que cursen con cuadros neurológicos, implementación de laboratorios de diagnóstico, puesta a punto y validación de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de EETs.

Los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo y que los actualmente se están realizando en el Reino Unido, no permiten concluir cual es la evolución epidemiológica de la vCJD, los datos del año 1999 con respecto a los del año 2000 han indicado un incremento de 50% de muertes, es probable que un gran proporción de la población de dicho país haya estado expuesta al agente infeccioso de la BSE. El tamaño de la epidemia dependerá sobre la dosis de exposición al agente infeccioso por vía digestiva, por ser la vía más probable de infección.

La principal medida de precaución adoptada ha sido la prohibición de alimentar rumiantes con harinas de carne y hueso de origen rumiante y otra la de declarar la CJD, vCJD, BSE y *Scrapie* como enfermedades de denuncia obligatoria ante las autoridades sanitarias correspondientes (en el caso de Uruguay dentro del Art.2do. de la Ley N° 3610 de 14 de abril de 1910, Ley de Policía de los animales, se han incluido genéricamente la denuncia de todas las EETs Decreto de 9 de agosto de 1994) y en el caso de Salud Pública la CJD es denuncia obligatoria según Decreto 159/97) sean humanas o veterinarias. Se agrega la edad de faena de animales para consumo de hasta 30 meses de edad, y previo a la liberación

de los productos cárnicos al mercado, se debe realizar el estudio por técnicas biotecnológicas y convencionales de cada uno de los cerebros de los animales faenados. En caso de resultar un animal positivo a BSE, se deben eliminar la res del animal involucrado y la res anterior, y las dos posteriores de la línea de faena y realizar la rastreabilidad de todos los animales del establecimiento de procedencia de dicho animal.

Estas medidas generan un impacto negativo sobre la economía de los países afectados, así como a la de varios sectores industriales que utilizan materias primas de origen rumiante para la elaboración de diferentes productos tales como cosméticos, medicamentos, alimentos preparados, sustitutos lácteos y formulas de distintos alimentos para la primera edad, golosinas, etc.

Para el área médica los riesgos de transmisión iatrogénica se han acentuado y se plantean para varias EETs cuando se está ante pacientes en fase de incubación de estas enfermedades sea a través de la administración y manejo de bancos de sangre, la elaboración de factores de la coagulación, los trasplantes de órganos y tejidos, la esterilización o inactivación de instrumental quirúrgico, o sea también por el riesgo de contaminación profesional en quirófanos, salas de autopsias o laboratorios de diagnóstico. Situación similar ocurre para los profesionales veterinarios.

Kuru

En el complejo marco de las EETs humanas se ha descrito una enfermedad neurológica de origen central progresiva que culmina con la muerte del paciente dentro del año de comenzado los síntomas, conocida como Kurú caracterizada clínicamente por la presentación de mioclonias y ataxia, asociada a lesiones degenerativas del tipo espongiiforme en el cerebelo.

El término kurú significa “temblores” en el idioma fore de las tribus Fore de Nueva Guinea, en donde se observó por primera vez esta enfermedad como afección primaria de niños y mujeres. Las investigaciones realizadas por Gajdusek⁴⁰, comprobaron que la transmisión de esta

enfermedad se efectuaba a través de un rito funerario de tipo antropofágico, mediante el cual los nativos rendían homenaje a sus miembros fallecidos, estadísticamente las mujeres y niños presentaban más casos de kurú que los hombres adultos, esto era debido a que consumían las vísceras de mayor riesgo: el cerebro y médula ósea; los hombres consumían los músculos. El cese compulsivo de esta práctica ritual ha erradicado prácticamente la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico el kurú se presenta como una ataxia de origen cerebelar, caracterizada por movimientos incoordinados, debilidad neurológica, mioclonias, sin menoscabo de las funciones corticales. La mayoría de los pacientes muertos por la enfermedad en un plazo de unos 12 meses, no mostraban cuadros de demencia, siendo ésta una de las mayores diferencias entre el kurú y la CJD, pacientes que morían más tardamente las causas de la misma se debían a complicaciones medulares interrecurrentes.

Enfermedad de Gerstmann-Straussler-scheinker

La enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) es una condición genética autosómica dominante, presente en algunas familias, su cuadro clínico es similar al CJD, excepto por su comienzo y duración más extendida y una tendencia a presentar como un síntoma clínico inicial una ataxia de tipo cerebeloso. Los estudios histopatológicos realizados en cerebros de persona muertas agregan a los cambios espongiiformes gran número de placas de sustancia amiloide.

La GSS ha sido transmitida por inoculación intracerebral a primates y lauchas, y a hámster por inserción en el cromosoma 20 de su genoma del PrP humano anormal.

Insomnio Familiar Fatal

El Insomnio Familiar Fatal (IFF) como la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) es una condición genética autosómica dominante, presente en

algunas familias y se caracteriza por alteraciones progresivas del sueño, ataxia, mioclonias signos piramidales y extrapiramidales. La mayoría de los pacientes se presentan entre los 40 a 60 años y el tiempo medio de duración de la enfermedad varía entre 7 a 18 meses, las lesiones observadas en el sistema nervioso central luego de la muerte de los pacientes son degenerativas de tipo espongiiforme ubicadas en los núcleos talámicos del cerebro.

Enfermedad de Alpers

La enfermedad de Alpers pertenece al grupo de las EETs, que afecta a niños muy jóvenes, histológicamente se caracteriza por su similitud con la CJD, todos los casos registrados han presentado un cuadro de degeneración grasa del hígado. La enfermedad ha sido transmitida fácilmente a hámsteres por vía intracerebral, pero no a cobayos. Los estudios son muy recientes y es poco lo que se ha avanzado acerca del conocimiento de esta enfermedad.

Referencias Bibliográficas

Páginas de Internet para consulta actualizada de situación epidemiológica

www.oie.int

www.cdc.gov

www.foodsafety.org

www.maff.gov.uk/animal/bsc

Archivos del Instituto de Neurología Vol 4-1. (2001). Simposio Internacional – Enfermedades priónicas en el animal y en el hombre.

Bruce, M y col. (1997). Nature Vol 390; N° 6650; 448, Transmission to mice indicate that “new variante” CJD is caused by the BSE agent.

CDC/NIH (2001). Bio safety in Microbiological and Biomedical Laboratories (3er Edition).

Collinge, J. y col. (1994). Prion protein is necessary for normal synaptic function Nature Vol. 130, 295-297.

Collinge, J. y col. (1996). Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of “new variant” CJD – Nature Vol. 382, 685-690.

European Commission. (1999). The evaluation of test for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathy in bovines – Preliminary report.

Gajdusek, D. (1957). degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of “kuru” in the native population N. Engl J Med 257:974-978.

Prusiner, S.; Scott, M.R. (1997). Genetics of prions Annu. Rev. Genet, 31, 139-175.

Roos, R The prion diseases – University of Chicago Medical Center (Chicago, IL – USA).

Stelman, V.M. (1994). Creutzfeldt-Jacob Disease: Recommendations for Infection Control Am. J. of Inf. Control 22; 312-318.

Stelman, V.M. (1996). Creutzfeldt-Jacob Disease: Decontamination Issues Infect. Control & Steril. Technology 2 (9) 32-38.

Taylor, D. (1998). A UK Perspective on Dealing With CJD-contaminated Surgical Instruments Infect. Control & Steril. Technology 4 (7) 16-18.

