

## ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA VS ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

A más de 7 años de la publicación en Medicina de un editorial<sup>1</sup> en que se comentaba la emergencia de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) como una nueva enfermedad por priones, cabe ya alguna revisión de lo acontecido hasta ahora; por ejemplo, en qué devino su prevista declinación hasta la erradicación; y sobre todo, qué influencia ha tenido la entonces vigente epidemia animal en Gran Bretaña sobre la actual incidencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) en ese país.

Una vez que en Gran Bretaña se estableciera la causa de la epidemia (contaminación por scrapie de un suplemento dietético para bovinos preparado a partir de carne y huesos de ovejas) y que desde julio de 1988 se prohibiera la utilización de ese compuesto, el número de casos comenzó a declinar a partir de un lapso de 5 años, tiempo aproximadamente equivalente al período de incubación de la enfermedad. Tanto es así que luego del pico epidémico alcanzado en enero de 1993, se inició un sostenido descenso y, a mediados de 1996, la incidencia sólo alcanzaba el cuarto de los máximos niveles anteriormente observados. En base a la extrapolación de la presente curva en descenso, es previsible que la epidemia llegue a su fin alrededor del año 2.000.

De la comparación de esos datos con los de países de menor incidencia (para el caso, Suiza), surge que la epidemia se ha mantenido de hecho confinada a Gran Bretaña, y ello ha ocurrido por una peculiar concatenación de factores de riesgo<sup>2</sup>, incluyendo: a) elevada proporción de ovinos con respecto a bovinos; b) relativamente alta tasa de scrapie endémico; c) consumo por bovinos de suplementos dietéticos elaborados con tejidos ovinos; y d) abandono de la etapa de extracción por solventes orgánicos en el procesamiento de ese alimento, cambio que habría favorecido el mantenimiento de la infectividad del scrapie eventualmente presente.

La posibilidad de que la EEB pudiera transmitirse horizontalmente de bovino a bovino, y verticalmente de vaca a ternero, fue considerada desde el comienzo de la epidemia. Como todos los animales de un mismo rebaño podían haber estado expuestos al mismo riesgo por alimento contaminado, se hacía difícil discriminar entre transmisión horizontal o por ingesta. Sin embargo, la baja proporción de casos por hato de ganado (incidencia acumulativa < 5%), sugirió que la transmisión de animal a animal no estaba ocurriendo; en rigor, no hay evidencias a su favor. En cuanto a la transmisión materna, si es que existe, se daría una tasa muy baja. Se están llevando a cabo estudios para determinar si los pocos casos producidos en animales nacidos luego de la prohibición del suplemento nutritivo, son resultado de transmisión materna, o de riesgo genético, o de diferente grado de exposición al alimento contaminado (accidental consumo por rumiantes de productos dietéticos elaborados para aves y cerdos), o de combinación de todos esos posibles factores<sup>3</sup>.

Es probable que la emergencia de la epidemia haya resultado de un aumento en la proporción de scrapie presente en el alimento, incremento a su vez posibilitado por la referida omisión de la etapa de extracción por solventes orgánicos en su manufacturación. Sin embargo, es sorprendente que la infección experimental por scrapie en bovinos no reproduzca el cuadro clínico ni neuropatológico de la EEB espontánea. Quizás la comprobada existencia de más de 20 diferentes cepas de scrapie, así tipificadas de acuerdo a los períodos de incubación, y la distribución de los cambios neuropatológicos luego de inoculadas al ratón, pueda explicar las limitaciones de los estudios emprendidos. De ahí que Collee y Bradley<sup>3</sup>, se pregunten: cuál de las cepas de scrapie hubiera debido utilizarse para inocular experimentalmente a los bovinos? ¿Cuál es el genotipo de bovinos que debería haberse seleccionado para su inoculación? ¿Por cuánto tiempo hubiera correspondido mantener el período de observación? Es comprensible que una investigación de ese alcance deba postergarse en relación a otros estudios con objetivos más prioritarios. En toda forma, si el agente de la EEB derivó inicialmente del scrapie, la continuada presión selectiva impuesta por el pasaje a otra especie habría determinado la aparición de una cepa adaptada al bovino, ya que la cepa bovina se diferencia

del scrapie en su estabilidad (todos los aislamientos logrados en Gran Bretaña y en Suiza se comportan igual cuando son inoculados al ratón), en su más breve período de incubación, y en el predominio de lesiones histológicas en cerebro posterior.

Aún cuando reste precisar los mecanismos involucrados, el hecho a tener en cuenta es que un prion fue capaz de cruzar la barrera de las especies. Y que así como del ovino pasó al bovino, del bovino pasó al gato, ya que el responsable de la nueva enfermedad felina<sup>4</sup> exhibe el mismo fenotipo que el agente de la EEB. Asumiendo que los gatos habían estado igualmente expuestos al scrapie y a la EEB pero sólo fueron susceptibles a la última, eso indica que EEB exhibe mayor capacidad de circulación que el scrapie. Para evaluar la posibilidad de que la EEB transmitida al hombre se exteriorizara por CJ, desde 1990 se re-instituyó en Gran Bretaña un monitoreo de la incidencia de la enfermedad humana. A partir de entonces, era previsible que habría que esperar años para disponer de información válida, es decir posterior a un aproximado tiempo de incubación, ya que de existir algún riesgo por exposición a EEB, sobre todo si se hubiera dado desde 1984 (emergencia de los probables primeros casos de enfermedad bovina) hasta 1989 (vigencia plena de la prohibición del alimento cuestionado). Del informe elaborado por el proyecto de vigilancia en la Comunidad Europea (BIOMED 1) que estudió la incidencia del CJ en trabajadores en contacto con ganado en Francia, Alemania, Italia y Holanda, no surgió que los factores de riesgo fueran mayores para los británicos, incluyendo a veterinarios, matarifes y carniceros<sup>5</sup>. Pero sí resultó preocupante cuando en 1995 se observó una enfermedad tipo CJ esporádico en dos adolescentes británicos<sup>6,7</sup>; más aún, hasta febrero de 1997, la Unidad de Vigilancia de CJ en Edimburgo había admitido el registro de un total de 10 casos en menores de 42 años, con un perfil neuropatológico hasta entonces inédito<sup>8</sup>: comienzo a temprana edad, alteraciones de conducta precediendo a la instalación de demencia, ataxia, cambios neuropatológicos tanto comunes al CJ (espongiosis, pérdida neuronal y astrocitosis) como excepcionales (placas por depósito de la isoforma patológica de la proteína prion), y ausencia de los signos electroencefalográficos propios del CJ.

Fue en base a esa descripción que desde marzo de 1996 circuló entre todos los neurólogos de Gran Bretaña, que se les solicitó la denuncia de aquellos casos que pudieran ser atribuidos a la denominada nueva variante de la enfermedad (nvCJ), para listarlos en forma separada. A febrero de 1997, se habían registrado 37 casos sospechosos en menores de 50 años; entre las 11 muertes ocurridas, se efectuaron 9 necropsias con los siguientes resultados: confirmación de un caso de nvCJ, diagnóstico de un caso de CJ clásico, y diagnósticos de otras etiologías en 3, quedando por completar exámenes en las 4 autopsias restantes. Por otra parte, la biopsia cerebral permitió el diagnóstico de nvCJ en un paciente que luego murió sin autopsia, y en otros 2 que seguían vivos<sup>9</sup>.

Es indudable que se ha establecido la existencia de una nvCJ en menores de 45 años, con hasta ahora 15 casos en Gran Bretaña y uno en Francia<sup>10</sup>. Si bien hay suficientes evidencias para caracterizarla como forma no hereditaria de la enfermedad<sup>11</sup>, también es cierto que no se dispone de pruebas directas que la vinculen a la EEB. Si es que llega a comprobarse alguna relación entre la enfermedad bovina y la humana, será en base a estudios de transmisión experimental en animales y a una continuada vigilancia epidemiológica. Es probable que el tamizaje de pacientes seleccionados para un análisis del gen de proteína prion (PrP) llegue a revelar que el CJ está subdiagnosticado por los corrientes abordajes clínicos e histopatológicos<sup>11</sup>. Se hace por tanto imprescindible poder disponer de un diagnóstico premortem menos invasivo que la biopsia cerebral; al respecto, parece alentadora la perspectiva brindada por pruebas sobre líquido cefalorraquídeo y tejido amigdalino<sup>12</sup>.

En estudios de transmisión de la infección, el ratón transgénico que expresa PrP humana en adición a la PrP murina, luego de inoculado con EEB sólo produjo priones murinos, indicando que la barrera entre especies se había mantenido firme a más de 300 días de observación<sup>13</sup>. Si la base de esa barrera estuviera dada por la diferencia entre la secuencia de aminoácidos de PrP entre el donante y el receptor, es de destacar que las PrP ovina y bovina difieren en 7 posiciones, en tanto que las PrP bovina y humana lo hacen en más de 20. Sin embargo, en la secuencia del gen PrP, han sido identificadas dos pares de sustituciones de aminoácidos sólo compartidas por los bovinos y los grandes monos incluyendo al hombre<sup>14</sup>. Es tema en controversia que ello pueda estar relacionado con las relativas resistencia o susceptibilidad del ser humano a la enfermedad bovina, y que sugiera que, para el hombre, la cepa adaptada al bovino sea potencialmente más peligrosa que el scrapie<sup>10</sup>. Pero ¿cómo podría transmitirse la enfermedad bovina al hombre? Se han planteado tres posibilidades: inadvertidamente, por injertos o inyecciones de productos bovinos (catgut y preparados farma-

céuticos); riesgo laboral en manipuladores de carne o huesos bovinos; e ingestión alimentaria de aquellos productos bovinos de eventual infectividad (cerebro, retina y médula espinal). Las medidas preventivas consiguientemente adoptadas en Gran Bretaña por una legislación periódicamente ampliada<sup>3</sup>, fueron la prohibición de suplementos dietéticos para ruminantes que hubieran sido elaborados con proteínas derivadas de ruminantes, el sacrificio y eliminación de carcasas de los animales sospechosos con compensación al propietario del 50% primero y del 100% después, y la prohibición del empleo de determinados materiales bovinos (cerebro, intestino, timo, cráneo, carne recuperada de vértebras) en alimentos para humanos y animales. Como resultado del tipo de legislación implementada, entre los cinco países en que se ha demostrado EEB en ganado nativo, Gran Bretaña exhibe una declinación significativa, y en Suiza es probablemente inminente; en cambio, en Francia, Portugal e Irlanda, la incidencia está en aumento, aunque el número de casos sea bajo<sup>10</sup>.

Ya a una década de la emergencia de la EEB, se han reunido los expertos de la OMS para efectuar una revisión de las más recientes investigaciones en encefalopatías espongiformes transmisibles, y sobre esa base alertar acerca del posible riesgo de productos medicinales de origen humano y animal, particularmente en referencia a componentes de la sangre<sup>15</sup>. Durante esa reunión, que tuvo lugar del 24 al 26 de marzo del presente año, fue Paul Brown (*National Institute for Neurological Disease and Stroke, Bethesda, MD, USA*), quien presentó datos sugerentes de presencia de infectividad por CJ en sangre tanto entera como fraccionada; según resultados hasta entonces no publicados, ciertas fracciones de plasma provenientes de ratones adaptados a la infección por CJ, pueden transmitir la enfermedad cuando son inoculadas intracerebralmente a ratones sanos. Si bien Brown advirtió acerca de la inconveniencia de la extrapolación a la clínica humana, ya que no existen evidencias de que la infección pueda ser transmitida por vía endovenosa, la OMS decidió recomendar que los criterios de selección para donar sangre excluyan a las personas con riesgo de CJ y de toda otra encefalopatía espongiforme transmisible, es decir aquellos con antecedentes familiares de esas enfermedades o que alguna vez hayan recibido extractos de hipófisis humana (hormona de crecimiento y gonadotropina) o hayan sido receptores de injertos de duramadre humana. Todos los participantes a la reunión coincidieron en la necesidad de profundizar las investigaciones en curso; a ese respecto, Brown está planeando experimentos para evaluar si los métodos simples pero capaces de remover los contaminantes del plasma, también pueden abolir la infectividad por CJ; en cuanto a los Consejos Británicos de Investigación tanto de Biotecnología y Ciencias Biológicas como Médicas, han acordado la suma de 8 millones de libras para asegurar la continuidad de los estudios sobre encefalopatías espongiformes transmisibles.

Es probable que en los próximos 1 a 3 años pueda saberse si la nvCJ ha quedado limitada a unos pocos casos o si, por el contrario, se ha expandido. Es evidente que la enfermedad bovina está bajo control, aun cuando no cabe descartar la posibilidad de su emergencia en los ganados ovino y caprino<sup>10</sup>. Dadas las características peculiares de los priones, quizás haya que esperar una o dos décadas más de vigilancia epidemiológica de la EEB y del CJ para acceder a una información suficiente como para afirmar o negar la existencia de un vínculo entre la enfermedad bovina y la humana.

María I. Berría

Departamento de Microbiología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Berría MI. Acerca de los llamados priones. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 563-5.
2. Nathanson N, Wilesmith J, Griot C. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 959-69.
3. Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on part I. *Lancet* 1997; 349: 636-41.
4. Bruce M, Chree A, McConnell I, Foster J, Pearson G, Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice strain variation and the species barrier. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B-Biological Sciences* 1994; 343: 405-11.
5. Delasnerie-Laupetre N, Poser S, Pocchiari M, Weintjens DPWM, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. *Lancet* 1995; 346: 898.

6. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155.
7. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155-6.
8. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
9. Will RG, Knight RSG, Zeidler M, Steward G, Ironside JW, Cousens SN, et al. Reporting of suspect new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 349: 847.
10. Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on part 2. *Lancet* 1997; 349: 715-21.
11. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant". *Nature* 1996; 383: 685-90.
12. Will R, Zeidler M. Diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 1996; 313: 833-4.
13. Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, Hill AF, Gowland I, Meads J, et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature* 1995; 378: 779-83.
14. Krakauer DC, Pagei M, Southwood TRE, Zannotto PMdeA. Phylogenesis of prion protein. *Nature* 1996; 380: 675.
15. Morris K. WHO reconsiders risks from Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 349: 1001.

---  
*El ambiente adecuado (para hacer investigación) es un sitio de trabajo intenso y estimulante, en el que la investigación original es apreciada y ayudada. La dirección y, sobre todo, el ejemplo de investigadores auténticos, respetados por su amor a la ciencia, su capacidad y sus cualidades morales son el mejor estímulo para dedicarse a la Ciencia.*

Bernardo A. Houssay (1887 - 1971)

El Papel de la Ciencia. *Anales de la Sociedad Científica Argentina* 1950; CL: 197.