

## Encefalopatía espongiforme bovina, variante de Creutzfeldt-Jakob: una nueva enfermedad pediátrica

Dra. María I. Berría\*

**Palabras clave:** variante de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme bovina, encefalopatías espongiformes transmisibles, enfermedades por priones.

**Key words:** variant of Creutzfeldt-Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, transmissible spongiform encephalopathies, prion diseases.

La enfermedad humana definida como variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), es causada por el agente infeccioso responsable de la encefalopatía espongiforme bovina (BSE), según había sido sugerido por la asociación temporoespacial entre ambas entidades<sup>1-3</sup> y confirmado luego por categóricas pruebas biológicas y moleculares.<sup>4-7</sup>

Desde su descripción en 1987,<sup>8</sup> la hasta entonces desconocida BSE fue integrada a ese grupo de enfermedades neurodegenerativas definidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE) y cuyo prototipo, el *scrapie*, había sido experimentalmente comprobado como infeccioso ya en 1937.<sup>9</sup>

Las TSE,<sup>10</sup> caracterizadas por su prolongado período de incubación y la exteriorización clínica subaguda de evolución invariablemente fatal, se habían observado tanto en animales (*scrapie* en ovejas y cabras, encefalopatía transmisible en visones y enfermedad consuntiva en ciervos) como en seres humanos, en quienes pudo discriminarse su forma de transmisión, ya fuera ésta epidémica (kuru), familiar (CJD, enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, insomnio fatal) o esporádica (CJD, insomnio fatal). También se han descripto casos de infección interhumana, sea por trasplante o por inoculación intracraneal (injertos de duramadre, electrodos este-

reotáxicos), trasplante extracraneal (injertos de córnea) o inoculación extracraneal de tejidos neurales (hormona de crecimiento y gondadotrofinas). Hoy, cabe señalar que el kuru ha desaparecido gradualmente en los 40 años siguientes al abandono de prácticas de canibalismo ritual por una tribu de Nueva Guinea y el CJD esporádico mantiene una incidencia mundial de 0,5 a 1,5 casos por millón de población al año.

### Priones

Las TSE se reconocen como enfermedades causadas por priones, esos peculiares agentes patógenos cuya caracterización hizo a Prusiner merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1997.<sup>11</sup> Los priones están constituidos principalmente o exclusivamente por una glucoproteína (PrP<sup>Sc</sup>), que es una isoforma patológica de su precursor celular normal (PrP<sup>C</sup>). El cambio de PrP<sup>C</sup> a PrP<sup>Sc</sup> resulta de un proceso postraducción que implica una alteración en la conformación, ya que de una estructura proteica en la que predominan las hélices-alfa se pasa, por plegamiento, a otra en que las láminas-beta son mayoritarias. La PrP humana es el producto de un gen localizado en la rama corta del cromosoma 20 y son las mutaciones en esa codificación las responsables de que el 15% de las enfermedades por priones sean hereditarias.<sup>12</sup> Más aun, el polimorfismo a nivel del codón 129 del gen PrP también influiría en la susceptibilidad a las formas iatrogénicas y esporádicas.<sup>13</sup>

PrP<sup>Sc</sup> puede ser distinguida bioquímicamente de PrP<sup>C</sup> por su resistencia parcial a proteasas y por su insolubilidad en detergentes. Así, se han reconocido múltiples cepas de priones, las que pue-

\* Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina, UBA. Correspondencia: Dra. María I. Berría. Paraguay 2155. (1121) Ciudad de Buenos Aires.

den identificarse tanto por Western blot, según los distintos sitios de clivaje a la proteasa K, implicando diferentes conformaciones estructurales,<sup>14</sup> como por el número de moléculas de hidrato de carbono (perfiles de glucosilación) que ligan a la proteína.<sup>15</sup> El conocimiento de las diferencias entre las diversas cepas de priones y también las especulaciones acerca de la real efectividad de la barrera entre especies, fueron decisivos para el monitoreo patológico y epidemiológico de la epidemia por BSE,<sup>16</sup> que en el Reino Unido afectó a más de un millón de vacunos. Fue por haber estimado en 5 años el período de incubación, que la mayoría del ganado fue sacrificada a los 2-3 años de edad para prevenir la difusión de la epidemia.

### Epidemiología

El origen de la BSE ha sido mayoritariamente atribuido al *scrapie*, cuya incidencia en ovejas siempre fue elevada en el Reino Unido; de ahí que es probable que una gran proporción de carnes y huesos de ovinos infectados haya ingresado a la cadena alimentaria animal en ocasión de su empleo como suplemento nutritivo para bovinos.<sup>17</sup> Una teoría alternativa es que la BSE fuera consecutiva a una hipotética mutación genética ocurrida espontáneamente en un bovino.<sup>18</sup> En una u otra forma, se acepta que en el curso de la manufactura de los suplementos nutritivos, habría sido la omisión de la extracción de grasas el factor que posibilitó la persistencia del prion contaminante (ovino o bovino) y con ella, la amplificación de la infección a proporciones epidémicas. Fue con posterioridad a que en julio de 1988 se prohibiera todo suplemento proteico en la alimentación de rumiantes, que a partir de 1993 pudo apreciarse una progresiva reducción en la incidencia de la enfermedad.<sup>19</sup>

El informe Southwood, dado a conocer en febrero de 1989, había estimado que era muy poco probable que la BSE llegara a tener alguna implicancia en la salud humana y esa presunción resultaba de atribuir a la BSE un comportamiento similar al *scrapie*, que durante más de 200 años había ingresado en la cadena alimentaria humana sin provocar infección.<sup>20</sup> Sin embargo, hubo investigadores que ya entonces expresa-

ron su preocupación acerca de la posibilidad de transmisión de BSE a otras especies. Pudo luego comprobarse que el agente de la BSE había infectado por vía oral a gatos domésticos y antílopes criados en cautiverio, provocando una TSE;<sup>21</sup> ese hallazgo determinó que se suspendiera la inclusión de cerebro, médula espinal, timo, amígdalas, bazo e intestino obtenidos de bovinos mayores de 6 meses de edad como alimento animal.<sup>22</sup> Si bien desde fines de la década del 80 se había prohibido la utilización de cerebro y médula espinal de bovinos para el consumo humano, era indudable que en los años anteriores la población del Reino Unido había estado expuesta al agente de la BSE.

Se consideró entonces pertinente pesquisar la posible relación entre la epidemia bovina y un eventual incremento en el número de casos de CJD esporádico.<sup>23</sup> Así, en mayo de 1990, se estableció la Unidad Nacional de Vigilancia para CJD en Edimburgo, y tres años más tarde ese control se extendió a otros países europeos. En referencia al CJD esporádico, el análisis no registró un aumento que fuera atribuible a la epidemia bovina, pero sí destacó una sorprendente incidencia en pacientes excepcionalmente jóvenes.<sup>24</sup>

Consecutivamente a la descripción que en 1995 se había hecho de dos casos de CJD fatal en adolescentes,<sup>1,2</sup> al año siguiente, la Unidad de Vigilancia dio a conocer mayores detalles acerca de esos dos casos y de ocho más.<sup>3</sup> Aparentemente, se trataba de una nueva forma de TSE, cuya característica más relevante era su inusual aparición en individuos jóvenes. A tempranos síntomas psiquiátricos, se agregaban luego anomalías sensoriales, ataxia y mioclonos, además de demencia y mutismo akinético eventuales. Los signos neuropatológicos eran los propios de las enfermedades por priones: cambios espongiiformes en la sustancia gris, pérdida de neuronas, proliferación astrocítica y microglial y acumulación en SNC de PrP organizada en agregados fibrilares definidos genéricamente como amiloide. Sin embargo, pudieron observarse diferencias con respecto al CJD esporádico, entre ellas, la presencia de grandes placas amiloides en cortezas cerebral y cerebelosa, que recordaban a las descriptas

en el ya desaparecido kuru. También resultaba específico el perfil inmunocitoquímico de la PrP, ya que no se localizaba únicamente en cortezas cerebral y cerebelosa, ganglios basales, tálamo y pedúnculos cerebrales, sino también en las células dendríticas foliculares de tejidos linfoides. Ante la posterior comprobación de que el agente detectado era idéntico al prion responsable de la BSE,<sup>4,7</sup> cabía concluir que se trataba de una nueva enfermedad (vCJD), y que representaba el primer ejemplo de transmisión de priones animales al ser humano.

Hoy, a más de seis años de la descripción de los primeros casos de vCJD, ya se han informado más de 100 casos en el Reino Unido, 4 en Francia y 1 en Irlanda; aun así, el número es mucho menor que los más de 100.000 originariamente supuestos. Una predicción basada en la incidencia anual de la enfermedad durante 1999 calculó un máximo de 3.000 casos si el período de incubación se extendiera hasta 30 años y de 600 si fuera menor de 20 años.<sup>25</sup> En cuanto a la preferencia de la vCJD por el grupo etario joven, para intentar su explicación se recurre a sugerir las mayores posibilidades de exposición al prion bovino, mayor susceptibilidad a la infección o un menor período de incubación.<sup>26</sup>

### La enfermedad en los niños

La primera descripción de la enfermedad, en la que los síntomas habían aparecido a los 16 años de edad, ya había suscitado preocupación acerca de que la vCJD llegara a ocurrir en niños. Si bien su pesquisa en ese grupo etario se enfrentaba a dificultades tales como una presentación clínica eventualmente diferente a la de los adultos y a la existencia de otras afecciones que causan deterioro neurológico en la niñez, aunque raras, en 1997 se inició en el Reino Unido un estudio<sup>27</sup> que involucraba el registro de todo niño menor de 16 años en quien se hubieran iniciado los siguientes síntomas: a) deterioro progresivo durante más de 3 meses; b) pérdida de las capacidades intelectuales ya adquiridas y c) desarrollo de signos neurológicos anormales. Más de 2.000 fichas que debían ser completadas fueron enviadas mensualmente a los pediatras solicitando esa información y se accedió a una respuesta superior al 90%.

Tres años más tarde, se contaba con 885 casos informados, de los cuales 2 fueron confirmados para vCJD (una mujer de 15 años y un varón de 17), en tanto que uno se consideró probable (una niña de 12 años). Los 3 casos, además de ser homocigotas para metionina en el codón 129 del gen PrP, exhibieron características clínicas similares a las descritas en pacientes de más edad, es decir, síntomas psiquiátricos, cognitivos y neurológicos, junto con RM con aumento de la señal en el núcleo pulvinar del tálamo y EEG normal. No se detectó proteína 14.3.3. en los dos casos confirmados, lo que reitera que, si bien es un marcador útil para el diagnóstico de CJD esporádico, resulta menos específico y sensible en la vCJD.<sup>28</sup> Hoy la vCJD se ha incorporado oficialmente al ámbito de la pediatría,<sup>29,30</sup> que sólo había contado como enfermedad por priones al CJD iatrogénico, secundario tanto al tratamiento con hormona de crecimiento obtenida de cadáveres como a la utilización de injertos de duramadre de origen bovino.

Entre los numerosos interrogantes que plantea la emergencia de la vCJD, dos son los más preocupantes: en primer término, su preferencia casi excluyente por los jóvenes, y segundo, la identificación retrospectiva de los productos alimenticios presuntamente responsables de su transmisión. Al ser la edad promedio de las víctimas alrededor de 30 años menor a la habitual en el CJD esporádico y dado el prolongado período de incubación de las TSE, es verosímil que la infección se haya contraído en la infancia. Para Brown,<sup>22</sup> la inusual incidencia de una enfermedad determinada en un grupo etario en particular sería el resultado de una conjunción de factores genéticos y ambientales que desafían nuestra comprensión. Es así, que continúa siendo inexplicable que la influenza de 1918 incidiera sobre todo en los adultos jóvenes o que los virus de las encefalomiELITIS equinas afecten mayoritariamente a grupos etarios en los extremos de la existencia. A ese respecto, recientemente se ha descrito un excepcional caso de vCJD en un septuagenario.<sup>31</sup>

### Formas de infección

En cuanto al pasaje de priones bovinos a seres humanos, y ante la ausencia de

determinantes socioeconómicos y geográficos en la epidemiología de la BSE,<sup>32</sup> sería la ingesta de alimentos contaminados la responsable de esa transmisión. En las vacas con BSE, los únicos tejidos extraneurales en que se comprueba infectividad son retina, ganglios trigémino y paraespinales, íleo distal y quizás médula ósea.<sup>33</sup> En cambio, músculo y leche están libres de infectividad. Sin embargo, la obtención y procesamiento de la carne implica pasos en los que puede ocurrir contaminación por tejidos neurales y ello es particularmente posible en el caso de la carne recuperada, una suerte de pasta derivada de la compresión de restos obtenidos manualmente por los carniceros. Esos restos podrían haber incluido columnas vertebrales intactas con la médula espinal y los ganglios paraespinales correspondientes y hasta diciembre de 1995, cuando se prohibió esa utilización, el producto fue legalmente definido como carne e incorporado en salchichas, hamburguesas, rellenos y enlatados. Se ha especulado que, por ser comparativamente populares y baratos, esos ítem habrán estado desproporcionadamente presentes en la alimentación de niños y adolescentes.<sup>22</sup> Encuestas acerca de hábitos dietéticos durante el mayor período de exposición al prion bovino en enfermos y sanos de la misma edad no han arrojado diferencias, pero sí sugerido que más que un alimento en sí habría importado la forma en que fue obtenido, o sea la mayor o menor remoción de tejidos cerebrales practicada en esa época por matarifes y carniceros: quizás así pudiera explicarse la llamativa aparición de cinco casos en una población de sólo 3.000 habitantes, según se habría observado en una localidad cuyas características están siendo exhaustivamente evaluadas.<sup>34</sup>

### Período de incubación

Dado el tiempo transcurrido desde la prohibición del empleo de restos animales potencialmente contaminados, ya no emergerían nuevos casos si el período de incubación fuera breve. Pero en caso de ser más prolongado, es previsible que continuarán apareciendo, aunque a diferencia de la epidemia bovina, el brote de vCJD no ha registrado un mayor incremento desde su aparición. Ello se debería a varios factores,

tales como ausencia de reciclado de tejidos infectados, evolución más lenta de la epidemia humana y la posibilidad de que las dosis infectivas sólo puedan superar la barrera entre las especies en los individuos genéticamente susceptibles. Sin embargo, y ya en referencia al CJD iatrogénico, debe tenerse en cuenta que después más de 30 años de haberse suprimido la circulación de hormona de crecimiento contaminada, todavía siguen registrándose nuevos casos.<sup>35</sup> También existiría la posibilidad de que, si bien sólo el 38% de la población homocigota para metionina en el codón 129 sería susceptible a la vCJD,<sup>36</sup> los heterocigotas podrían desarrollar la enfermedad luego de un período de incubación todavía más largo. A ello se agrega la posibilidad de formas subclínicas de infección, las que experimentalmente se han comprobado en ratones inoculados con una cepa de priones de hámster: los animales no desarrollan enfermedad pero sí producen priones patógenos tanto para ratones como para hámsters.<sup>37</sup>

### Diagnóstico temprano

Si todavía existieran personas que están incubando silenciosamente la enfermedad, o que no llegaran a expresarla clínicamente, el potencial de diseminación entre humanos sería real y, por lo tanto, es imperativo disponer de pruebas diagnósticas que detecten la infección en el período previo a la invasión del SNC. La característica acumulación de PrP<sup>Sc</sup> en tejidos linforreticulares, observada en todos los casos de vCJD, sugiere que habría precedido al acceso al SNC y por ende, se habría iniciado durante el período de incubación. Sobre la base de estudios de inmunomarcación o de Western blot, es tranquilizador saber que no se ha detectado PrP en un estudio retrospectivo que incluyó 3.000 muestras de amígdalas y apéndices en individuos de 10 a 50 años de edad al momento de la obtención de esos tejidos.<sup>38</sup> Sin embargo, y dado que se presume que el número mínimo de moléculas PrP<sup>Sc</sup> capaces de iniciar una infección podría ser muy bajo,<sup>39</sup> para evaluar la potencial magnitud de la epidemia humana se requieren métodos de detección más sensibles que los corrientemente empleados para confirmar el diagnóstico de enfermedad

neuroológica por vCJD. Aun cuando la prueba más fehaciente de infectividad en muestras humanas es la que resulta de su inoculación intracerebral a ratones y, según ese parámetro, Bruce et al. encontraron positividad en bazo y amígdalas de pacientes con vCJD;<sup>40</sup> la laboriosidad del método y el prolongado período de observación justifican que resulte más práctico un diagnóstico fundamentado en la detección de PrP como marcador de infección o de enfermedad. En ese sentido, la precipitación selectiva combinada con Western blot e incrementada con quimioluminiscencia ha logrado una mayor sensibilidad, detectando positividad en tejidos extraneurales (amígdalas, bazo y ganglios linfáticos), aun con concentraciones de PrP<sup>Sc</sup> tan bajas como 0,1-15% de la presente simultáneamente en cerebro.<sup>41</sup> Ya en relación a las TSE en general, otros abordajes diagnósticos también han arribado a resultados alentadores, ya sea la comprobación de que el plasminógeno humano liga a PrP<sup>Sc</sup> pero no a PrP<sup>C</sup> en diferentes especies animales,<sup>42</sup> o el hallazgo de una PrP-resistente a proteasa en orina de hamsters, bovinos y humanos con enfermedades por priones.<sup>43</sup>

Hasta tanto pueda disponerse de un diagnóstico no invasivo y confiable, varios países han implementado medidas para reducir el riesgo teórico que implicarían las transfusiones de sangre, aun cuando los datos epidemiológicos no han detectado CJD atribuible a administración de sangre o sus productos, si bien hasta ahora no se dispone de una información similar para la vCJD.<sup>44</sup> Dada la anormal acumulación de PrP en bazo, ganglios linfáticos y amígdalas de pacientes con vCJD,<sup>45</sup> se ha supuesto un potencial infectivo de esos tejidos, y ello ha conducido a que en el Reino Unido se filtre la sangre para eliminar los leucocitos y se recurra al plasma importado de países libres de BSE.<sup>46</sup> En los Estados Unidos se excluyen como donantes a aquéllos que por un período acumulativo de 6 meses o más, hayan vivido o visitado el Reino Unido entre 1980 y 1996. Otros países, entre ellos Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Suiza, Japón y Alemania, han adoptado criterios similares. Consecutivamente a la emergencia de BSE en Francia, Portugal e Irlanda, se ha recomendado que la prohibi-

ción también incluya a esos países.<sup>47</sup> Cuando se había asumido que el factor de riesgo representado por la epidemia bovina sólo concernía al Reino Unido, la BSE emergió en el continente europeo para ser detectada en casi todos los países en que fue pesquisada. En enero de 2001, la Unión Europea estableció un programa obligatorio de detección de PrP en cerebros de vacunos con sospecha de enfermedad; desde julio, ese requisito se ha extendido a todos los animales que arriban al matadero, mayores de 30 meses.<sup>48</sup> Aun así, las pruebas diagnósticas disponibles tienen valor limitado para la detección de casos preclínicos y urge, por lo tanto, el acceso a pruebas en sangre en animales vivos.<sup>49</sup>

### Tratamiento

Cuando la enfermedad humana se hace clínicamente aparente, el daño cerebral ya es irreversible. Ante la posibilidad de un diagnóstico temprano que permita un tratamiento efectivo, la búsqueda de una terapia anti prión es un tema prioritario de investigación.<sup>50</sup> Ya a mediados de la década del 80 se había observado que un antiviral, el sulfato de dextrán, prolongaba el período de incubación en ratones experimentalmente infectados con *scrapie*. Posteriormente, se comprobaron resultados similares con un antifúngico, la anfotericina B. De acuerdo con esta línea de investigación, más de 200.000 compuestos están bajo ensayo. Paralelamente hay otros abordajes en curso, tales como la inactivación temporal de las células dendríticas foliculares para así prevenir el acceso de los priones al SNC, el uso de anticuerpos dirigidos contra PrP<sup>Sc</sup>, o la generación de péptidos que reviertan la conformación patológica de la proteína hacia la normalidad. Recientemente,<sup>51</sup> se ha propuesto la terapia con quinacrina, clorpromazina o ambas porque las dos drogas reducen la posibilidad de transformación de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> al ser probadas in vitro, y a ello se agrega la ventaja de la experiencia de su empleo en el humano, una en el tratamiento del paludismo y la otra, en el de las psicosis.

### Situación en la Argentina

Cabe preguntarse qué importancia reviste para nuestro país la aparición de dos

nuevas enfermedades, la bovina y la humana, cuya mayor repercusión se dio en el Reino Unido. Allí la difusión de la BSE provocó prácticamente la bancarrota de la industria ganadera, además de sus implicancias políticas, mediáticas y, desdichadamente, sanitarias. La Argentina, según categorización de riesgo geográfico para BSE, está calificada por el Comité Científico Permanente de la Unión Europea en el escalón 1, que corresponde a "altamente improbable de tener casos en el ganado vacuno", y cuenta con un programa de prevención para garantizar esa condición. Además, desde hace 10 años rige la prohibición de importar animales vivos, harinas y huesos cuando provengan de países en riesgo; más aun, en 1995 se prohibió el empleo de harinas de carnes, hueso o sangre para alimentación de ganado en establecimientos de engorde a corral. En cuanto a la eventual detección de enfermedad humana por priones, desde 1983 existe el Centro de Referencia Neuropatológica, que a diciembre de 2000 llevaba confirmados 52 casos de CJD esporádico.<sup>52</sup> En consecuencia, la posibilidad de emergencia de enfermedad bovina, humana o de ambas en Argentina es remota, siempre que se mantengan los debidos recaudos. Quizás lo pertinente sea rescatar la experiencia acumulada por la que fue una tragedia británica, ya que si bien ese gobierno adoptó las medidas correctas, su implementación debió ser más temprana y su control, más riguroso. Fue lamentable, por ejemplo, que se otorgara un período de 5 semanas de gracia para la eliminación de bovinos infectados, ya que esa concesión hizo que algunos ganaderos supusieran que el riesgo era bajo y, por lo tanto, continuaran comercializando restos de animales sospechosos de contaminación. En cuanto al manejo de la información parcialmente disponible, las críticas son menores, ya que es comprensible la dificultad en lograr un equilibrio aceptable entre el acceso a datos todavía en procesamiento y el uso que de ellos pueda hacer una prensa sensacionalista. Aunque la emergencia de la epidemia bovina en el Reino Unido no hubiera podido preverse en ese entonces, hoy se dispone de suficientes datos como para aseverar que su aparición es riesgo potencial en

todo lugar donde la proteína animal sea reciclada para el consumo. Además, cabe descartar exagerados temores acerca de la probabilidad de adquirir vCJD,<sup>53</sup> ya que está categóricamente comprobada la ausencia de riesgo en la ingestión de carne y productos derivados, siempre que provengan de países que hayan adoptado medidas tales como la prohibición de suministrar a rumiantes todo alimento que derive del reciclado de proteínas de mamíferos; remoción de cabezas y columnas vertebrales antes del procesamiento de restos animales destinados al consumo y omisión en la dieta humana de ingredientes obtenidos de determinadas áreas tanto del sistema nervioso como de tejidos viscerales. Así como la leche, otros productos de origen bovino, como gelatina y derivados del sebo ocasionalmente empleados en la elaboración de golosinas, cosméticos y vacunas, están libres de riesgo. En cuanto a especies animales como ovejas, cerdos y pollos, no son susceptibles a priones bovinos.

#### Perspectivas futuras

Parece poco probable que la BSE adquiera carácter epidémico en los países en que se están detectando casos aislados, ya que hoy se cuenta con experiencia acerca de cómo controlarla. Incluso en un futuro cercano podría plantearse su eliminación, por disponerse ya de herramientas de genética molecular para orientar la crianza de animales hacia la selección de los resistentes al *scrapie* y porque para entonces sería rutinario el acceso a pruebas inmunológicas que detectan la infección preclínica en amígdalas, tercer párpado y posiblemente sangre.<sup>54</sup> Así, como resultado de la adopción de medidas apropiadas, tanto la BSE como la vCJD podrían ir hacia la extinción, y ello debería disipar el comprensible pánico generado en épocas en que poco se conocía acerca de la epidemiología de ambas entidades. Pese a las desdichadas circunstancias que posibilitaron la emergencia de la vCJD, es válido reconocer que su incidencia es mínima en la salud humana. Sin embargo, su trascendencia se incrementa en virtud de representar un trágico ejemplo que merece ser tenido en cuenta por científicos, gobiernos y medios de comunicación que tuvieran que enfrentarse a

otra nueva enfermedad epidémica.<sup>55</sup> A ese respecto, es de destacar que fue la introducción de una tecnología más eficiente para la obtención de un suplemento nutritivo proteico destinado a animales constitucionalmente herbívoros, el factor que determinó la emergencia de una epidemia bovina que fue luego causa de enfermedad humana. En consecuencia, y en base a ese antecedente, todo futuro cambio en la alimentación debería ser cuidadosamente considerado y, de ser implementado, debería serlo después de estudios proyectados a largo término.<sup>56</sup>

En resumen, la gran repercusión que a todos los niveles tuvo y tiene la vCJD resulta, en gran parte, de las características de su agente causal. Ocurre que los priones y su entorno representan, en cierta forma, un desafío a la ortodoxia de la biología celular tradicional.<sup>57</sup> La transmisión de estos agentes infecciosos desprovistos de ácidos nucleicos se efectuaría mediante la transferencia de una conformación proteica patológica a otra hasta entonces normal, y para ello la PrP<sup>Sc</sup> actuaría como molde. Resta por comprobar fehacientemente esa hipótesis,<sup>58</sup> aunque es indudable que los cambios conformacionales de una proteína que de natural pasa a alterada, conducen a daño tisular y a disfunción orgánica, tanto en enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer, Parkinson y Huntington,<sup>59</sup> como en un grupo de más de 15 entidades asociadas a depósitos de amiloide en varios órganos.<sup>60</sup> El hallazgo de que la transmisión de una conformación proteica es un mecanismo más difundido en la naturaleza de lo que se suponía,<sup>61</sup> tentó a Prusiner para plantear la posible existencia de eventuales procesamientos anómalos de proteínas en otras enfermedades del SNC, tales como esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo y narcolepsia.<sup>59</sup>

Aunque desde la década del 80 se ha asistido a un notable progreso en la elucidación de las causas de las enfermedades neurodegenerativas, es indudable que esos avances se vieron acelerados después de la emergencia de una enfermedad como la vCJD, cuyo impacto en la sociedad en general y en la comunidad científica en particular se debió, en gran parte, a su llamativa incidencia en un grupo etario excepcional-

mente joven. En la actualidad, el desafío que continúa pendiente es el acceso a blancos adecuados para que drogas y compuestos puedan interrumpir el proceso patológico antes de que se establezca un daño sustancial para el SNC. Es probable que los futuros estudios se orienten más hacia los mecanismos asociados con los efectos de la enfermedad que con la presencia de los priones en sí.<sup>62</sup> Si bien es evidente que en todas las TSE hay un acúmulo de PrP en el SNC, muy poco se conoce acerca de los procesos implicados en ese depósito y de la patogenia de la disfunción neuronal, como así también de la muerte celular. Aunque el ritmo con que los científicos están incorporando información a ese respecto es creciente,<sup>63</sup> se requiere un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a ese peculiar perfil neuropatológico. De lo contrario, será difícil acceder a estrategias tendientes a lograr un diagnóstico más temprano y una terapéutica efectiva. Aun si se logran esos objetivos, hay otras consideraciones que también deben ser tenidas en cuenta.<sup>64</sup> Mientras la crianza de animales naturalmente equipados para digerir pasto y pienso pueda ser modificada en pos de un provecho económico más rápido y más cuantioso, será atribución del médico asistencial el dar la alerta ante toda inusual presentación de una enfermedad y el asegurar una estricta vigilancia de su evolución, ya que la prevención continúa siendo la mejor arma disponible, incluso en este nuevo ámbito generado desde que los priones animales llegaron a franquear una barrera entre especies, hasta entonces insuperable. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob in a 18-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155-1156.
3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens M, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
4. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996; 383:666-667.
5. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gow-

- land I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389:448-450.
6. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389:498-501.
  7. Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HB, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SJ. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to human. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13239-13241.
  8. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121:419-420.
  9. Brown P, Bradley R. 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathies. *BMJ* 1998; 317:1688-1692.
  10. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New Engl J Med* 1998; 339:1994-2004.
  11. Berría MI. Reconocimiento académico de la existencia de los priones. *Medicina* (Buenos Aires) 1997; 57:755-757.
  12. Collinge J. Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Human Mol Genet* 1997; 6:1699-1705.
  13. Deslys JP, Marce D, Dormont D. Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 1994; 75:23-27.
  14. Safar J, Wille H, Itri V, Groth D, Serban H, Torchia MM, Cohen FE, Prusiner SB. Eight prion strains (PrP<sup>Sc</sup>) molecules with different conformations. *Nature Med* 1998; 4:1157-1165.
  15. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Ann Rev Neurosci* 2001; 24:519-550.
  16. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278:245-251.
  17. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JB. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123:638-644.
  18. The Phillips Report on BSE and vCJD. *Lancet* 2000; 356:1535.
  19. Wells GAH, Wilesmith JW. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol* 1995; 5:91-103.
  20. Ashraf H. BSE inquiry uncovers a "peculiarly British disaster". *Lancet* 2000; 356:1579-1580.
  21. Wells GAH, McGill IS. Recently described scrapie-like encephalopathies of animals: case definitions. *Res Vet Sci* 1992; 53:1-10.
  22. Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2001; 322:841-844.
  23. Balter M. Tracking the human fallout from "mad cow disease". *Science* 2000; 289:1452-1454.
  24. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ* 1997; 315:389-397.
  25. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406:583-584.
  26. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Hage-naars TJ, Anderson RM. Epidemiological determinants of the pattern and magnitude of the vCJD epidemic in Great Britain. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 265:2443-2452.
  27. Verity CM, Nicoll A, Will RG, Devereux G, Stellitano L. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: a national surveillance study. *Lancet* 2000; 356:1224-1227.
  28. Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, Ironside JW, Will RG, Knight RS. Use of 14.3.3. and other brain specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70:744-748.
  29. Sol-Caubel I, Castela F, Brousse V, Faivre L, Guignonis V, Thiries G, Billette de Villemeur T. Prion diseases in pediatrics. *Arch Pediatr* 1999; 6:293-301.
  30. Whitley RH, Mac Donald N, Asher DM. American Academy of Pediatrics. Technical report: transmissible spongiform encephalopathies. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2000; 106: 1160-1165.
  31. Lorains JW, Henry C, Agbamu DA, Rossi M, Bishop M, Will RG, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient. *Lancet* 2001; 357:339-340.
  32. Cousens S, Smith PG, Wared H, Everington D, Knight RS, Zeidler M, Stewart G, Smith-Bathgate EAB, Macleod M-A, Mackenzie J, Will RG. Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain, 1994-2000. *Lancet* 2001; 357:1002-1007.
  33. Wells GA, Hawkins SA, Green RB, Austin AR, Dexter I, Spencer YI, Chaplin MJ, Stack MJ, Dawson M. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Vet Rec* 1998; 142:103-106.
  34. Ashraf A. UK investigators put forward theory for vCJD cluster. *Lancet* 2001; 357:937.
  35. Brown P, Preece M, Braudel JP, Sato T, Mc Shane L, Zerr I, Fletcher AQ, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob at the millenium. *Neurology* 2000; 55:1075-1085.
  36. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406:583-584.
  37. Hill AF, Joiner S, Linehan J, Desbruslais M, Lantos PL, Collinge J. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10248-10253.
  38. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A. A retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; 355:1963-1964.
  39. Bolton DC. Prions and proteins: distinguishing between conformations. *Lancet* 2001; 358:164-165.
  40. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001; 358:208-209.
  41. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in



- variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001; 358:171-180.
42. Maissen M, Roeckl C, Parizek P, Schwarz HP, Aguzzi A. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 2000; 408:479-483.
  43. Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z, Halimi M, Abraham I, Gabizon R. A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and human affected with prion diseases. *J Biol Chem* 2001; 276:31479-31482.
  44. Brown P. BSE and transmission through blood. *Lancet* 2000; 356:955-956.
  45. Will RG, Zeidler M, Stewart G, Macleod M-A, Ironside JW, Cousens S, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJE, Knight RSG. The diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47:575-582.
  46. Foster PR. Prions and blood products. *Ann Med* 2000; 32:501-513.
  47. Mitka M. Blood groups differ on donor deferral. *JAMA* 2001; 285:1694-1695.
  48. Schiermeier Q. Testing times for BSE. *Nature* 2001; 409:658-659.
  49. Aguzzi A. Blood simple prion diagnostics. *Nature Med* 2001; 7:289-290.
  50. Thompson C. In search of a cure for CJD. *Nature* 2001; 409:660-661.
  51. Love R. Old drugs to treat new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2001; 358:563.
  52. Taratuto A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la "vaca loca". *Bol Soc Neurol Arg* 2001; mayo:6-8.
  53. Brown P. Afterthoughts about bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:598-600.
  54. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:6-16.
  55. Gavaghan H. Report flag hazards of risk assessment. *Science* 2000; 290:911-913.
  56. MacKnight C. Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1726-1731.
  57. Soto C, Saborio G. Prions: disease propagation and disease therapy by conformational transmission. *Trends Mol Med* 2001; 7:109-114.
  58. Aguzzi A, Heppner FL. Pathogenesis of prion diseases: a progress report. *Cell Death Differ* 2000; 7:889-902.
  59. Prusiner SB. Shatuck Lecture-Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344:1516-1526.
  60. Carrell RW, Lomas DA. Conformational diseases. *Lancet* 1997; 350:134-138.
  61. Caughey B. Transmissible spongiform encephalopathies, amiloidoses and yeast prions: Common threads? *Nature Med* 2000; 6:751-754.
  62. Sjögren M. ERDF transcripts and diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2001; 357:2069.
  63. Ironside JW, Seilhan D, Head MW, Hauw JJ. Investigation of prion diseases. *Curr Top Pathol* 2001; 95:179-205.
  64. Anonymous. Tragedy of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 353:939.