

Encefalopatías espongiformes transmisibles.

Primera parte, encefalopatías en animales y en humanos

Subtite. Aux. Med. Vet. Carlos **Cedillo-Peláez**,* M.C. Fernando **Constantino-Casas****

Dirección General de Sanidad. Sección de Veterinaria y Remonta. Ciudad de México.

RESUMEN

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades del sistema nervioso central que involucran a varias especies, incluyendo entidades en humanos, las cuales producen lesiones similares, con capacidad de transmisión de una especie a otra, causadas por un agente etiológico en común. Los agentes causales se han denominado por algunos autores como agentes “no convencionales”, mientras que otros los denominan como “priones”, lo que ha originado que a estas enfermedades también se les identifique como “enfermedades priónicas”. Este trabajo es el primero de dos partes, donde se realiza una revisión de la literatura de las EET que se presentan en animales y personas, dando una idea general de las implicaciones que originan este tipo de enfermedades.

Palabras clave: encefalopatías espongiformes, priones, medicina veterinaria.

Transmissible spongiform encephalopathies.

First part, encephalopathies in animals and humans

SUMMARY

The transmissible spongiform encephalopathies are a group of illnesses of the central nervous system that involves several species, including entities in humans, which generate similar lesions, with transmission capacity from one species to another, caused by an etiologic agent in common. The causal agents have been denominated by some authors like “non conventional agents”, while other denominate them as “prion”, originating that these illnesses are also identified as “prion diseases”. This work is the first of two parts, where a review of the literature about TSE is performed and they are presented in animals and people, giving a global idea of the implications that originate this kind of diseases.

Key words: Spongiform encephalopathies, prion, veterinary medicine.

Introducción

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades del sistema nervioso central que involucran a varias especies, incluyendo entidades en humanos, las cuales producen lesiones similares, con capacidad de transmisión de una especie a otra, causadas por un agente etiológico en común. Los agentes causales se han denominado por algunos autores como agentes “no convencionales”, mientras que otros los denominan como “priones”, lo que ha originado que a estas enfermedades también se les identifique como “enfermedades priónicas”.^{1,2}

La primera entidad que fue reconocida y estudiada para este grupo fue una antigua enfermedad de borregos llamada

“scrapie” por los pastores de ovejas, los cuales notaron que los animales afectados constantemente se frotaban contra diversos objetos, al grado de perder gran cantidad de lana.^{2,3}

Este trabajo es el primero de dos partes, donde se realiza una revisión de la literatura de las EET que se presentan en animales y humanos, dando una idea general de las implicaciones que originan este tipo de enfermedades. En la 2ª parte se describirá específicamente a la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), como ejemplo de este grupo de enfermedades, debido a la gran cantidad de información científica con la que se cuenta hoy en día, originada por la epidemia de la EEB en Inglaterra en décadas pasadas, surgiendo como una enfermedad emergente de importante impacto económico, sanitario y social, por su posible transmisión a los humanos.

* Laboratorio Químico Biológico, Sección de Veterinaria y Remonta, Dirección General de Sanidad, SDN.

** Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Correspondencia:

Subtite. Aux. M.V. Carlos Cedillo-Peláez

Laboratorio Químico Biológico, Campo Militar 1-A, Av. Conscripto s/n, Delegación Miguel Hidalgo. Teléfono 2122-1310, Ext. 6385.

Correo electrónico: z.carlos@mailcity.com

Recibido: Marzo 3, 2003.

Aceptado: Abril 2, 2003.

Agente causal

Todos los conceptos modernos del origen de las EET se basaron en trabajos tempranos sobre la enfermedad de scrapie. Por mucho tiempo no fue evidente que las enfermedades originaban cambios en el sistema nervioso, cuando se realizaron los primeros estudios patológicos sobre dicho sistema, solamente se informaba la vacuolización de neuronas en el tallo cerebral.⁴

En 1937, Bertrand y cols. fueron los primeros en realizar un estudio neuropatológico minucioso de la enfermedad y describieron otros cambios que no habían sido reportados anteriormente, como fue la degeneración del cerebelo y de la región supraóptica.⁴

En 1997, Stanley B. Prusiner fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de un nuevo principio biológico de infección denominado “*prion*”, el cual se asoció como el agente causal del grupo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central en los animales y el hombre, entre las cuales se conocen el “prurito lumbar” o scrapie, el kuru, la encefalopatía transmisible del visón (ETV), la enfermedad crónica desgastante de los cérvidos (ECD), la encefalopatía espongiforme felina (EEF), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (EGSS), el insomnio fatal familiar (IFF), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la EEB y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ).⁵

Los priones están constituidos por una glicoproteína anormalmente resistente a las proteasas, de forma fibrilar, de 4-6 por 100-500 nm, las cuales se logran evidenciar con microscopio electrónico al utilizar anticuerpos marcados con peroxidasa o con oro coloidal.⁶ Los priones son partículas infecciosas de naturaleza proteica que resisten la acción de la radiación ultravioleta, radiación ionizante, el calor, formol y otros desinfectantes químicos convencionales, los cuales destruyen los ácidos nucleicos. Esto sugiere que el agente de las EET no posee ningún ácido nucleico en su composición ni tampoco asociado a él.^{6,5}

En la actualidad, la mayoría de los investigadores coinciden con los trabajos de Prusiner, asociando como agentes etiológicos de la EET, al cambio en la forma de una proteína normalmente presente en el sistema nervioso central, llamada proteína priónica (PrP), que da lugar a una forma anormal llamada prion, cuya presencia produce una progresiva, uniforme y mortal destrucción del cerebro. El pasaje de la forma normal (PrP^C) a la patológica (PrP^{Sc}) es catalizada por la misma PrP^{Sc}, para lo cual basta una pequeña cantidad de ésta para provocar la transformación de toda la PrP^C en PrP^{Sc}.^{1-3,5}

La forma de transmisión de las EET es variable, en el caso de los humanos, el kuru parece transmitirse como una infección lenta, condicionado por el canibalismo. La ECJ en muy pocos casos se debe a la inoculación de priones, como está descrito a través de inyecciones de hormona de crecimiento, trasplante de córnea e implantación de electrodos cerebrales; la gran mayoría aparecen esporádicamente. El SGSS y las formas familiares

de la ECJ (10-15% de los casos) podrían ser heredados por un gen autosómico-dominante. Por lo cual, algunos autores manejan el concepto de tratarse de enfermedades de tipo infeccioso y genético al mismo tiempo.⁷

Características en común

Las EET presentan ciertas características en común:

1. Prolongado periodo de incubación que abarcan meses y hasta años.
2. Curso clínico de enfermedad neurológica debilitante y progresiva, de varias semanas a meses, la cual siempre es fatal.
3. Presencia de “fibrillas asociadas a scrapie” detectadas por microscopia electrónica (tinción negativa) de extractos de tejido cerebral proveniente de animales o personas afectadas por la enfermedad.
4. Cambios patológicos aparentemente confinados al sistema nervioso central.
5. Transmisión del agente por vía natural, experimental o ambas.
6. Falla del agente al causar o estimular una respuesta inmune por parte del hospedero.

Las lesiones histológicas presentes en estas enfermedades se restringen principalmente al sistema nervioso central, siendo comunes para todas las especies, incluyen: 1) degeneración neuronal con presencia de vacuolas en neuronas de sustancia gris, dando aspecto “espongiforme” al parénquima afectado; 2) hipertrofia y proliferación de astrocitos y 3) presencia de placas amiloideas.¹⁻³

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Existen EET específicas las cuales afectan a humanos y otras que se presentan en animales. La evidencia científica sugiere que la EEB ha cruzado la “barrera interespecies” y ha originado la nvECJ en humanos.¹

Las EET frecuentes en humanos son las siguientes:

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** Se manifiesta como una enfermedad de demencia presenil esporádica que afecta a los humanos. Presenta una incidencia anual de alrededor de una persona por un millón de habitantes. Aproximadamente 85% de los casos son esporádicos, sin una ruta de exposición conocida. Otro porcentaje de los casos tiene origen familiar y son asociados con la mutación de genes inherentes. Un discreto número de casos es el resultado de transmisión iatrogénica, los cuales se asocian con trasplantes de córnea, inyecciones de hormona de crecimiento contaminadas (contaminación pituitaria) y por electrodos cerebrales pobremente desinfectados.¹
- **Kuru.** Es una enfermedad de la tribu Fore en las tierras altas de Papua, Nueva Guinea. En 1966 se reprodujo por primera vez la enfermedad en un chimpancé, desarrollan-

do el síndrome 20 meses después de la inoculación intracerebral con tejido cerebral de un paciente que murió por la enfermedad. Se asocia que la infección se extendía a través de la práctica del canibalismo y la exposición a tejidos de alto riesgo como es el cerebro. Desde que esta costumbre fue descontinuada, la enfermedad, esencialmente, ha desaparecido.¹⁻⁴

- **Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.** Es una rara enfermedad familiar de los humanos causada por una mutación autosomal dominante inherente al gen PrP. Se presenta con una estimación anual de cinco casos por 100 millones de habitantes. La enfermedad se caracteriza por pérdida de la coordinación y demencia.²
- **Insomnia familiar fatal.** La IFF es un desorden humano extremadamente raro, caracterizado por dificultad por conciliar el sueño y perturbaciones del sistema nervioso autónomo. Se ha identificado una mutación inherente al gen PrP, como factor precipitante para esta enfermedad.²
- **Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** En el Reino Unido se han identificado 68 casos, entre definidos y probables, de la nVECJ, uno en Irlanda y dos en Francia, entre 1994 y abril del 2000. Al contrario de la esporádica ECJ, estos casos fueron únicos, al ser los pacientes más jóvenes de lo usual, con manifestación clínica diferente y casos desplegados de un nuevo perfil neuropatológico.

Las EET que se presentan en animales son las siguientes:¹

- **Scrapie.** Es la enfermedad prototipo de este grupo de enfermedades, fue reconocida por primera vez como una enfermedad de borregos en Gran Bretaña y otros países del oeste de Europa desde hace 250 años. El scrapie es una insidiosa enfermedad degenerativa que afecta el sistema nervioso central de borregos y cabras. La enfermedad también se denomina como *la tremblante* (del francés, tembloroso), *Traberkrankheit* (del alemán, enfermedad de trote) y *rida* (del islandés, ataxia o temor). El scrapie ha sido reportado mundialmente en regiones ganaderas de ovinos con algunas notables excepciones. Australia y Nueva Zelanda son países aceptados como libres de scrapie, a diferencia de Estados Unidos donde se le considera como una enfermedad endémica.^{1-3,6}
- **Encefalopatía espongiiforme bovina.** Fue originalmente identificada en Gran Bretaña, en 1986, pero se cree que existía desde principios de abril de 1985 (enfermedad de las vacas locas). Esta enfermedad ha sido subsecuentemente confirmada en bovinos de Irlanda del Norte, Islas del Canal, Islas de Man, República de Irlanda, Bélgica, Francia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal y Suiza

(hasta 1998). Asimismo, la EEB ha sido detectada en animales importados del Reino Unido a Canadá, Dinamarca, Islas Malvinas, Alemania, Italia y Omán. Los signos presentes en los bovinos incluyen cambios de comportamiento, de nerviosos a agresivos, postura anormal, marcha anormal, incoordinación, baja en la producción de leche, pérdida de la condición corporal y del apetito. El periodo clínico dura de dos semanas a seis meses, deteriorándose los animales progresivamente y mueren o tiene que practicárseles la eutanasia. En todos los casos, la enfermedad se presentó en animales adultos, con un rango de tres a 11 años, pero la mayoría de los animales desarrolló signología entre los tres y cinco años de edad.³

- **Enfermedad crónica-desgastante de los cérvidos.** Fue descrita por primera vez en 1980, confirmándose inicialmente en el venado bura y ciervo de las Rocallosas, los cuales se encontraban bajo condiciones de cautiverio en los EUA. Asimismo, la enfermedad se ha encontrado en cérvidos silvestres (venado bura, venado cola blanca y alce) en los estados de Colorado y Wyoming. La EDC ha sido diagnosticada en varios ranchos en los EUA y en un alce en Canadá. La enfermedad se caracteriza por emaciación, cambios en el comportamiento y excesiva salivación.^{1,6,8}
- **Encefalopatía transmisible del visón.** La ETV o del *mink* es una enfermedad poco frecuente descrita por primera vez en criaderos de esta especie animal en 1965. La enfermedad ha sido reportada en Canadá, Finlandia, Alemania, Rusia y Estados Unidos. El último caso reportado en los EUA fue en 1985, en el estado de Wisconsin. Se sugiere que la ETV es el resultado de la alimentación de productos provenientes de borregos infectados con scrapie. La signología clínica comprende incoordinación locomotora progresiva, excitabilidad y, posteriormente, somnolencia y convulsiones esporádicas. Los animales mueren transcurridas tres a ocho semanas de iniciar los primeros signos.^{1,2}
- **Encefalopatía espongiiforme felina.** Es una EET de presentación natural, reportada por primera vez en gatos domésticos en 1990. Más de 80 casos de la enfermedad han sido diagnosticados en el Reino Unido desde 1990. de igual forma, un caso de EEF ha sido identificado en Noruega y uno más en Liechtenstein. Los gatos que presentan la enfermedad manifiestan disturbios locomotores, cambios de comportamiento e hipersensibilidad a los movimientos repentinos o estrepitosos. Los hallazgos de investigaciones actuales sugieren que la enfermedad en los gatos se encuentra estrechamente ligada a la EEB.²
- **Encefalopatías espongiiformes en otros animales.** Desde 1980 se ha diagnosticado un número creciente de encefalopatías transmisibles en animales silvestres en cautiverio en zoológicos del Reino Unido, incluyendo familias de *bovidae* y *felidae*: antílope Nyala (*Tra-*

gelaphus angasi), antílope Eland (*Taurotragus oryx*), gran kudu (*Tragelaphus strepsiceros*), orix del Cabo (*Oryx gazella*), orix de Arabia (*Oryx leucoryx*), orix Cimitarra (*Oryx dammah*), bisonte (*Bison bison*), guepardo (*Acinonyx jubatus*), puma (*Felix concolor*), ocelote (*Felis pardales*) y tigre (*Pantera tigris*). En Alemania se informó de un caso de EET en avestruces (*Struthio camelus*), sin embargo, los resultados son discutibles, ya que algunos investigadores sugieren que pueda tratarse de una intoxicación o deficiencia nutricional, más que una EET, debido a diferentes estudios experimentales en gallinas, sin haber logrado la transmisión y desarrollo de la enfermedad en éstas.^{1,8}

EEB y ECJ:

Impacto en la salud pública

El 20 de marzo de 1996 se anunció en el Reino Unido la identificación de 10 casos de una nueva variante de la ECJ. Los pacientes identificados comenzaron a presentar la enfermedad entre 1994 y 1995. El seguimiento de los casos permitió describir las diferencias que había con la presentación clásica de la enfermedad:

- Los individuos afectados eran mucho más jóvenes que los pacientes clásicos con ECJ. Típicamente, los pacientes con la ECJ promedian alrededor de los 63 años de edad. El porcentaje de edad de los pacientes que presentaron la nueva variante era de 27.5 (16 a 42) años en promedio.
- El curso de la enfermedad en la nvECJ promediaba los 13 meses. La enfermedad clásica tiene un promedio de seis meses de duración.
- En los casos de la nvECJ, la actividad eléctrica electroencefalográfica en el cerebro no correspondía, o era esporádica, en comparación con la observada en la ECJ.
- Aunque la patología cerebral fue reconocible como ECJ, los patrones fueron diferentes en la forma esporádica, con grandes agregados de placas de proteína priónica.

En el estudio epidemiológico no se logró evidenciar un factor de riesgo común para los casos de la nvECJ. Todas las víctimas habían comido carne o productos cárnicos en los 10 años anteriores a la enfermedad, pero no se sabía si

habían comido material cerebral. Uno de los individuos afectados había sido vegetariano desde 1991. Al referir la ausencia de consumo de tejido cerebral, es posible que la exposición fuera a través de contaminación alimentaria o, probablemente, otra ruta periférica.¹

Conclusiones

Las EET son un grupo de enfermedades que comparten características entre sí, pero mantienen ciertas particularidades en cada especie.

Existen EET que afectan específicamente a personas y otras que afectan solamente a los animales. Recientemente, se ha dado a conocer evidencia científica que sugiere que la EEB bovina ha cruzado la “barrera interespecies” y originó la nvECJ en humanos.

Estas diferencias han dado la pauta para tratar de esclarecer la gran lista de dudas que conllevan este tipo de enfermedades, así como el desarrollo de nuevas investigaciones al respecto, que permitan realizar un diagnóstico oportuno “*in vivo*” o bien, estudios epidemiológicos enfocados a generar medidas sanitarias preventivas para la introducción de estas enfermedades en otros países, como puede ser el nuestro, así como investigaciones con respecto a la capacidad infecciosa con la que cuentan este tipo de agentes y su repercusión en la salud pública, entre otras investigaciones.

Referencias

1. Detwiler LA, Rubenstein R, Williams ES. Transmissible spongiform encephalopathies. *Emerging Diseases of Animals*. ASM Press; 2000, p. 131-59.
2. Jones TC, Hunt RD, King NW. Prions. In: *Veterinary Pathology*, 6th Ed. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins; 1997, p. 360-7.
3. McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF. *Thomson's special veterinary pathology*, 3rd Ed. St. Louis Missouri, USA: Mosby; 2001, p. 436-8.
4. Prusiner SB. Neuropathology of transmissible spongiform encephalopathies, in prion: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease. USA: Academia Press Inc.; 1987, p. 331-85.
5. Montaña JA, Mateos A. Encefalopatía espongiforme bovina. *Imag Vet* 2001; 1(4): 58-67.
6. Correa P. Enfermedad de las vacas locas, encefalopatía espongiforme de los bovinos. Folleto técnico Núm. 1 CENID-INIFAP-SAGARPA 2001.
7. Pardo FJ. *Anatomía Patológica*. Madrid, España: Mosby; 1997, p. 1251-2.
8. Gual SF. La encefalopatía espongiforme bovina y otras enfermedades provocadas por priones en animales silvestres. *Imag Vet* 2001; 1(4): 72-5.