

DEMENCIA - PRIONES Y ENFERMEDADES PRIONICAS

Referencia especial a las “vacas locas”

por

Gabriel Toro González*

Resumen

Toro-González, G.: Demencia-priones y enfermedades priónicas. Referencia especial a las “vacas locas” Rev. Acad. Colomb. Cienc. **21**(80): 229-236, 1997. ISSN 0370-3908.

Se describe la manera como D.C. Gajdusek apoyado en sus propias observaciones y en la propuesta de B. Sigurdsson considera para estas entidades una etiología “viral lenta”. Se afirma que hasta donde sabemos hoy la relación Demencia Prion se limita a la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y según recientes evidencias, muy especialmente a su variedad atípica.

El enfoque etiológico de este grupo de entidades cambia hacia los años 1982-84 cuando Stanley Prusiner introduce el concepto de Prion. Se describen de manera sucinta las entidades que actualmente se consideran de origen priónico haciendo especial referencia a la Encefalopatía espongiforme bovina, coloquialmente mencionada como “vacas locas”. Citando a Domich se plantea la posibilidad de una frecuencia mucho mayor de la conocida hasta ahora para este grupo de entidades.

Palabras claves: Priones, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Encefalopatía espongiforme bovina. “vacas locas”.

Abstract

Based on C. J. Gajdusek own observations and on B. Sigurdsson proposals, they described the slow virus etiology for these entities. We state that, as far as we know nowadays, the prion-demency relationship is limited to the Creutzfeldt-Jakob disease and according to recent evidence, especially to the atypical form. The etiological approach to these entities changed around 1982-1984 when Stanley Prusiner introduced the prion concept. The entities actually considered to be of prionic origin are succinctly described, paying special attention to bovine spongiform encephalitis, colloquially called as “crazy cows”. Citing Domich, there is the possibility of a greater frequency of these entities that what is known up to these present.

Key words: Prions, atypical form of Creutzfeldt-Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy (“crazy cows”).

* Neuropatólogo. Profesor Honorario, Universidad Nacional. Investigador Emérito, Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá.

La demencia con su amplio espectro médico y como problema de salud pública no es el propósito de este artículo y la sugerencia que plantea el título se refiere exclusivamente a la relación cada vez mejor documentada entre la Demencia de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y su variante el Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), con el Kuru y con las demás entidades que afectan ovinos, caprinos, bovinos y otros vertebrados y cuya etiología priónica es tema actualmente de efervescente controversia como puede deducirse por ejemplo de las siguientes muy autorizadas opiniones: "Algunos aspectos de la hipótesis Prion están cayendo en el contexto del pensamiento medieval" (Laura Manuelidis).

"La evidencia hacia la hipótesis Prion está logrando más y más solidez". (Charles Weissmann).

"Trajimos ya casi treinta años y nadie ha logrado todavía un sustituto para las proteínas" (Clarence J. Gibbs). Es también objeto de análisis un silencio apenas interrumpido en diciembre/96 que podría ser muy expresivo porque corresponde precisamente al descubridor de los priones Stanley Prusiner. Pese a todo, mi deseo de informar algunos hechos claros y otros motivo de debate sobre este novedoso tema sí es el objeto de esta breve comunicación.

El término "Enfermedades virales lentas" que utilizamos hasta hace poco, toda vez que hacíamos referencia al contenido de este artículo lo debemos al veterinario islandés Bjorn Sigurdsson quien lo propuso en 1954. Durante 30 años se fueron aproximando bajo este título varias enfermedades humanas y de otros vertebrados cuyo espectro clínico exhibe demasiada similitud y cuyos cambios neuropatológicos son fundamentalmente idénticos. La secuencia de eventos y la prolija y densa información acumulada por D.C. Gajdusek y su grupo durante este período y electivamente en su punto de partida, ha quedado consignada en este libro. *Kuru Early letters and Field. Notes from the collection of D. Carleton Gajdusek* -Edited by Judith Farquhar/D. Carleton Gajdusek. Raven Press, 1981. (fig 1) Y es por entonces cuando la terminología cambia y en vez de virus y viroides se habla de priones y también los términos Demencia viral transmisible y Encefalopatía espongiforme se han ido reemplazando por Enfermedades priónicas como vemos en la tabla 1, de cuyo contenido, sólo algunas entidades serán tratadas y apenas brevemente atendiendo la limitación de este espacio.

Scrapie

La enfermedad de las ovejas aparecida en Gran Bretaña en 1732 y que por el incesante rascado de los ani-

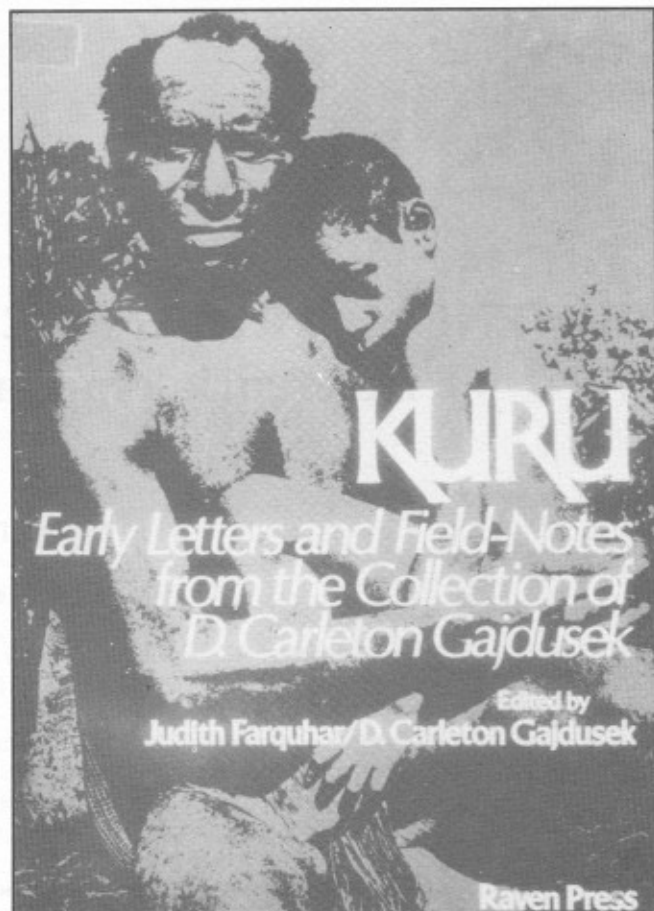


Figura 1. Carátula del libro que condensa la historia de los primeros años de investigación en Kuru (editado en 1981). Este ejemplo de búsqueda incansable es el punto de partida del estudio del grupo de entidades que durante tres décadas se denominaron Enfermedades virales lentas, la mayoría de ellas hoy consideradas priónicas.

males enfermos, científicos anglosajones denominan Scrapie desde el año 1900, se conocía antes como "tembladera ovina" (Tremblante du mouton) descrita por Teissier en 1810, pero su patología, enfatizando su marcadísimo cambio vacuolar a lo largo del neuroeje con gliosis y mínima o ninguna reacción inflamatoria, es descrita por Besnoit y Morel apenas en 1898.

Hacia 1755, la enfermedad estaba ocasionando notables pérdidas económicas al Reino Unido y su presencia en América se identifica primero en Michigan en 1942 y diez años más tarde en California causando en 1954 la muerte de 576 animales. Fuera de Inglaterra y Escocia se ha observado en Irlanda, Kenia, India, Sur Africa, Emiratos Arabes, Nueva Zelandia y en varios países de Europa Occidental.

Aunque durante un siglo se consideró un proceso hereditario **Cuillé** y **Chelle** lograron en 1936 su transmisión experimental de oveja a oveja y de oveja a cabra, **Chandler** en 1960 de oveja a ratón y luego **Marsh** y **Kimberlin** de oveja a hamster.

A la presencia de estructuras tubulo-fibrilares en todos los tejidos afectados por Scrapie, denominadas SAF (Scrapie Associated Fibrils-fibrillas asociadas a Scrapie) se ha sumado la comprobación del potencial infeccioso de estos elementos, que hoy se sabe contienen amiloide y su estructura básica es proteica.

La muy estrecha semejanza entre las SAF del Scrapie y las placas amiloides del Kuru, de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y del Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker es sin duda el hecho que más ha aglutinado el criterio de homologación y unificación de entidades que hasta hace poco parecían tan distantes. El paso más largo hacia un enfoque unicista de este grupo de entidades fue aportado por **Stanley Prusiner** y su grupo cuando descubren a partir de 1982 que en todas ellas es posible identificar la estructura que denominan Prion o proteína priónica (PrP) y de ellas la primera aislada la PrPsc (proteína priónica scrapie) con un peso molecular de 33 a 35 KD.

En sus palabras los PRIONES son partículas proteicas infecciosas, carentes de ADN y ARN y por ello resistentes a la inactivación por procedimientos que modifican los ácidos nucleicos pero en cambio sensibles a los métodos disponibles para degradar proteínas; su codificación está a cargo de genes localizados en cromosomas de la célula huésped. Tal como sucede en las SAF del Scrapie las agrupaciones de priones de las demás entidades citadas en la Tabla 1 son positivas a la tinción con rojo congo y dan birrefringencia verde a la luz polarizada como lo hace el amiloide y su presencia es el único elemento objetivo para confirmar que tenemos en frente una entidad tipo Prion; con la ventaja de conservar idéntica su estructura cuando por ejemplo una de las entidades que afectan seres humanos se reproduce en el animal de experimentación.

En Scrapie después de cambios de conducta que pueden ser sutiles o mostrar excesivo nerviosismo y de disminución de la actividad motora, su cuadro clínico se limita a ataxia, prurito y temblor; manifestaciones no sólo semejantes a las del bovino con Encefalopatía espongi-forme sino también a las observadas en pacientes de Kuru y Creutzfeldt como fue puntualizado desde 1959 por **Hadlow** y por **Klatzo**.

Tabla 1. Enfermedades de etiología priónica de vertebrados varios

Enfermedad	Hospedero
Scrapie	Ovejas y cabras
Encefalopatía espongi-forme bovina	Ganado bovino
Encefalopatía del vison	Vison
E. Caquetizante (venado y alce)	Venado y alce
Encefalopatía espongi-forme felina	Gatos
Encefalopatía unglada exótica	Nyala, gran kudu
Enfermedades humanas	
Kuru	
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)	
Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)	
Insomnio familiar fatal (IFF)	
Miopatía con cuerpos de inclusión	

Encefalopatía espongi-forme bovina (EEB)

La EEB aparecida por primera vez en 1985 en el Reino Unido es desde el punto de vista clínico y por su patología idéntica al Scrapie pero en bovinos, cuyo comportamiento ("pseudoneurótico") les ha valido su calificativo de "vacas locas". Ese comportamiento del animal atáxico y tembloroso incluye excitabilidad, agresividad, hiperestesia y finalmente imposibilidad para sostenerse en pie y para marchar. Muy significativos hechos en varios zoológicos ingleses precedieron la identificación de la EEB, el primero de ellos fue la muerte de un nyala unglado salvaje africano en Marwell cerca de Winchester, luego fallecen tres bisontes americanos en el Zoo de Londres y a los cuales se suma una serie de antílopes, alces, oryx y un grupo de unglados salvajes huéspedes de estos zoológicos. La autopsia de estos animales comprobó una encefalopatía espongi-forme. Todos estos animales estaban recibiendo desde 1981 alimentos que incluían proteínas provenientes de ovejas afectadas de Scrapie; por idéntica razón se ha considerado que la enfermedad ha pasado de la oveja al bovino. Se ha demostrado que la inoculación intracerebral de extractos de tejido nervioso transmite la EEB a otros vacunos, ovejas, conejos, ratones y más recientemente a marmosa y a primates. La preocupación de un posible riesgo para la salud humana a través de la carne crece aún más por la eventualidad de

que el material contaminado se utilice en la elaboración de productos lácteos o incluso en la industria farmacéutica para consumo humano y veterinario. La descripción en 1996 de once pacientes en el Reino Unido afectados por una variedad atípica de ECJ, muy jóvenes y con aparente contacto con bovinos afectados de encefalopatía espongiiforme de predominio occipital y talámico, aumenta el desasosiego.

El daño a la economía puede medirse ahora con base en 160.000 casos fatales comprobados de más de cinco mil granjas contaminadas con 75% de rebaños infectados, ocasionando semanalmente el sacrificio de 300 a 400 animales enfermos y la amenaza de tener que eliminar el 50% de los bovinos británicos, unos seis millones de cabezas.

Kuru

El KURU es entre las enfermedades humanas hoy relacionadas con etiología priónica la primera convertida en un modelo experimental. Descubierta en 1511 por el navegante portugués Antonio De Abreu esperó cuatro siglos y medio, hasta 1954-55 para ser objeto de una investigación ejemplo para la biomedicina iniciada hace ya 40 años por **DC. Gajdusek y Vincent Zigas** en las regiones de Okapa y Kainantu en la Nueva Guinea. (fig. 2) Kuru en dialecto Fore significa tiritar o sea temblar y esto en un paciente atáxico simula estrechamente lo descrito en Scrapie y en EEB. En 1966 **Gibbs, Gajdusek y Alpers** lograron reproducir en chimpancé su patología que a semejanza de Scrapie y EEB consiste en extensa vacuolización (fig.3), gliosis, mínimo o ausente infiltrado



Figura 2. Aldea del grupo lingüístico Fore en la Nueva Guinea una de las áreas donde el Kuru probó en el pasado su capacidad devastadora (cortesía de D.C. Gajdusek).

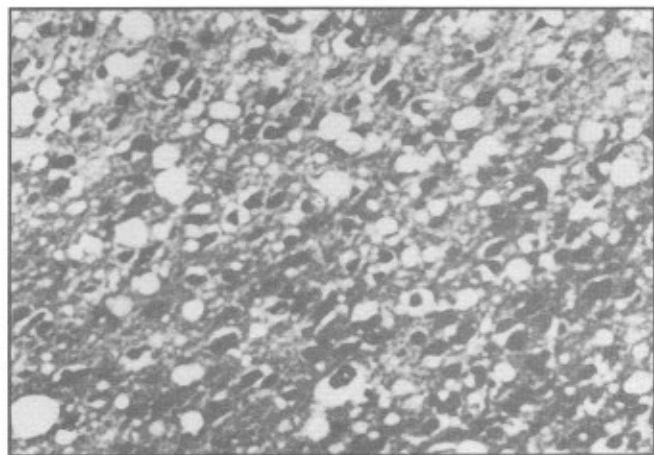


Figura 3. Aspecto clásico del cambio esponjiforme. Esta imagen es sensiblemente idéntica si se trata de un paciente con Kuru o con demencia de Creutzfeldt-Jakob y cuando vemos el cerebro de una oveja con Scrapie, de un visón con encefalopatía de este tipo o el de una "vaca loca" (cortesía de D.C. Gajdusek).

inflamatorio y por supuesto las placas amiloides que hoy se sabe son conglomerados priónicos.

Afectó principalmente niños y mujeres, consecuencia de algunos matices del canibalismo practicado por estos grupos étnicos; el abandono de estos hábitos a partir de las recomendaciones de **Glasse** en 1966 está logrando la desaparición de esta enfermedad.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

El conocimiento de una relación entre priones y demencia se limita hoy a lo comprobado en la ECJ y en su variante conocida como Síndrome de Gerstmann Straüssler-Scheinker (G.S.S.) puesto que carecemos de argumentos para aproximar a esta etiología la enfermedad de Alzheimer, y por supuesto las demencias de origen vascular.

Creutzfeldt hace en 1920 la primera descripción, un año después **Jakob** la complementa analizando cuatro casos y apenas en 1968 **Kirshbaum** en su libro hace una primera revisión universal del problema, coincidentalmente el mismo año cuando **Gajdusek** y su grupo logran reproducir en chimpancé no sólo la ataxia y otras manifestaciones clínicas sino sobretodo su patología homologable a lo observado en Kuru, vacuolización (cambio esponjiforme), gliosis y placas amiloides (priones).

La primera evidencia de transmisibilidad entre seres humanos la comunicaron **Ph. Duffy** et al en 1974 a través

de un trasplante de córnea y al que siguieron muchos otros casos entre los cuales tuvo particular difusión el de dos jóvenes de apenas 17 y 21 años que adquirieron la enfermedad tras el implante de electrodos que antes estuvieron en el cerebro de un paciente con esta demencia y han sido numerosos los casos informados por injerto de duramadre.

Esta enfermedad descrita inicialmente bajo el término de "pseudoesclerosis espástica", es esencialmente una profunda demencia, rápidamente progresiva, asociada con ataxia y mioclonías. Sin embargo, el cuadro clínico puede ser muy variable pues existe degeneración cortico-estriato-cerebelo-espinal. Se presenta casi siempre en personas mayores de 40 años, iniciándose con cambios del afecto y el comportamiento, defectos de la memoria, del juicio y de la crítica, dificultades visuales, distorsión de las imágenes y frecuentemente alucinaciones y cuadros francamente delirantes. El deterioro es muy rápidamente progresivo y conduce a una profunda demencia en muy corto tiempo, algunos meses hasta 1-2 años. Aparecen igualmente, sacudidas mioclónicas inicialmente focales y que luego se generalizan, alteraciones motoras, incluyendo espasticidad, a veces signos de lesión de neurona motora inferior, ataxia, temblores de los dedos, disartria y signos extrapiramidales cambios que progresan finalmente hasta el estupor y el coma. El electroencefalograma muestra brotes paroxísticos y periódicos de actividad lenta o de puntas de alto voltaje contrastando con un ritmo de base progresivamente más plano y lento. El líquido cefalorraquídeo es normal en general así como los exámenes de sangre. Existen estrechas semejanzas clínicas y patológicas entre esta entidad y el Kuru, entre ellas la más notable es la vacuolización o estado esponjoso de las regiones afectadas en el neuroeje, aspecto que les ha valido durante mucho tiempo la denominación de "encefalopatías esponjiformes".

Considerada inicialmente como una entidad de extrema rareza, pues hasta 1968 en la citada revisión universal sólo habían 150 casos, en la actualidad cada año se identifican no menos de 200 casos nuevos en EE.UU. con una prevalencia de 2-3 casos por millón. En Francia se diagnosticaron 170 casos fatales en la década pasada; la entidad ha sido descrita igualmente en Latinoamérica y particularmente en Chile y Colombia, aunque su verdadera frecuencia en esta región del planeta se desconoce. Se considera que en todo el mundo no menos de 5000 casos están bien documentados 15% de ellos de carácter familiar; unos muy pocos fueron iatrogénicos a través de hormona de crecimiento. En el cerebro de la ECJ es muy prominente la atrofia que predomina en la corteza cerebral

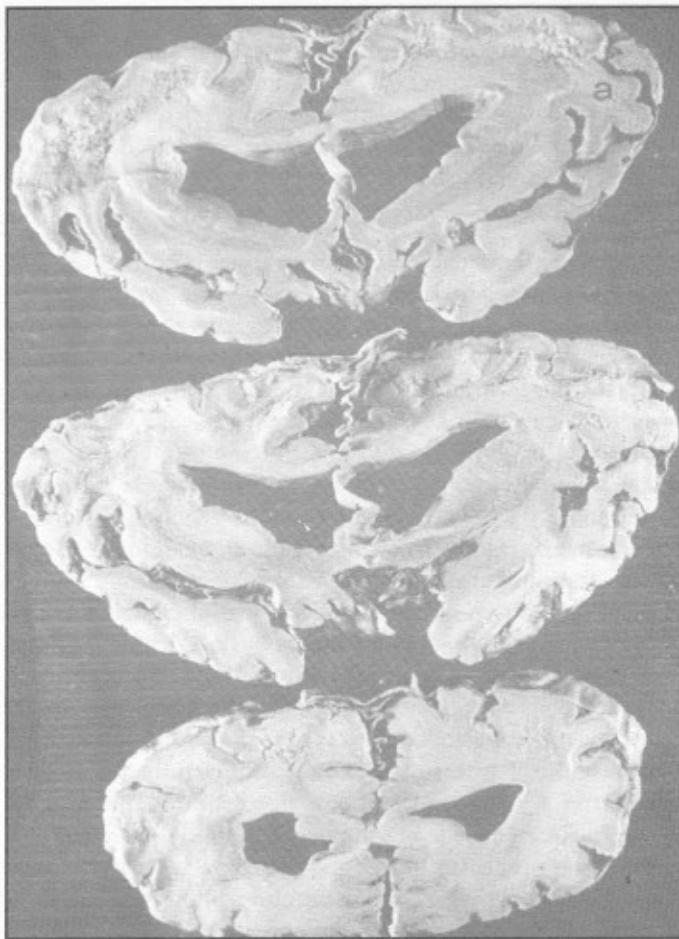


Figura 4a. Enfermedad de Crutzfeldt-Jakob en un hombre de 60 años de Cartagena de Indias. Tras tres años de evolución la atrofia cerebral es muy severa pero pudo notarse simétricamente del volumen ventricular atribuible a la pérdida de masa, la cual lo mismo que la marcadísima la atrofia cerebelosa se aprecian bien en la fig. 4b perteneciente al mismo paciente.

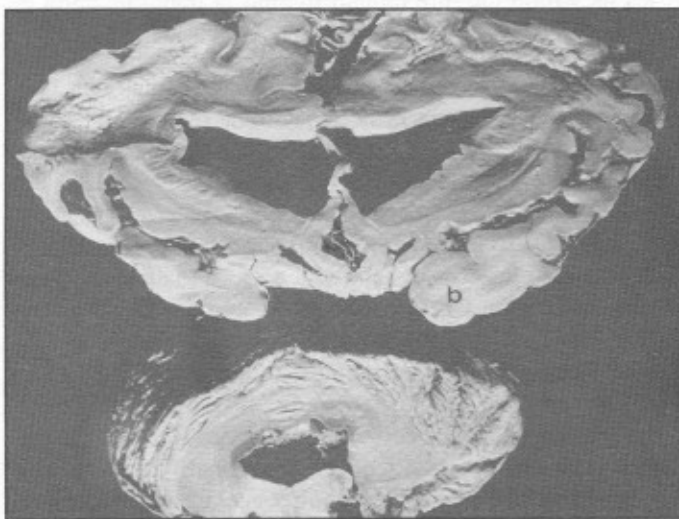


Figura 5. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en un hombre de 65 años de santafé de Bogotá con una evolución de casi cinco años. La atrofia es mayor que en el caso anterior y visiblemente generalizada. Con la colaboración de DC. Gajdusek en el NIH se inoculó tejido nervioso de este caso a algunos primates pero no se logró reproducir la enfermedad, tal vez por la muy prolongada fijación en formalina previa a la preparación del inóculo.

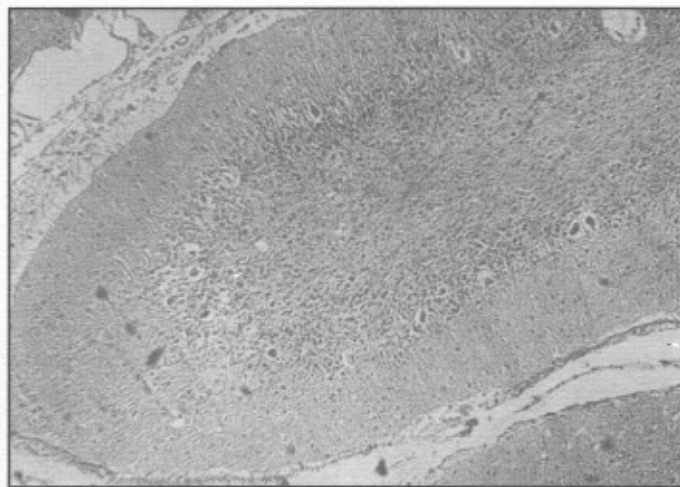


Figura 6. Una folia cerebelosa que muestra la desaparición casi total de la capa de células granulosas en el mismo paciente de la fig. 4 H&E. 100 x aprox.

← **Figura 4b.** Nótese el aumento simétrico del volumen ventricular y la muy severa atrofia cerebelosa.

occipitoparietal y en la corteza cerebelosa (fig. 4a. y 4b.) generalizándose en casos de evolución más prologanda (fig.5), alternando con la transformación esponjosa, a veces existe un total barrido de las células de la capa granulosa del cerebelo (fig.6) con marcada proliferación astrogial y ausencia total de cambios inflamatorios. La entidad no tiene tratamiento lo cual sumado a su probada transmisión entre seres humanos ha llevado a partir de 1977 a fijar normas para su manejo. Estas precauciones se basan en el hecho de que su agente etiológico transmisible resiste altas temperaturas, los rayos ultravioletas, el alcohol de 70%, larga permanencia en formaldehído al 10% y el autoclave por menos de una hora. Se recomienda el manejo muy cuidadoso de la sangre, líquido cefalorraquídeo, los diferentes tejidos y de igual manera equipos e instrumentos como agujas y jeringas entre otros. Todos ellos deben ser descartados o sometidos a reesterilización con inmersión en solución 1 normal de hidróxido de sodio. El personal médico y paramédico debe cuidarse de la exposición a saliva, respiración, secreciones y excretas, debe lavarse con agua, jabón o detergente y evitar cepillado pues cualquier pequeña solución de continuidad en piel podría tener riesgos. Debe enfatizarse que no sólo el sistema nervioso, sino por el contrario todos los órganos y tejidos se consideran potencialmente infectantes y por lo tanto no aptos para trasplante ni para la docencia en las escuelas de medicina. Muy significativo es el hecho de haber sido estas mismas normas las bases para el manejo de los riesgos que ofrece el SIDA.

Cabe enfatizar que la mayor preocupación actual es aclarar y cuantificar la posible relación aparentemente existente entre EEB y la forma atípica de Enfermedad de Creutzfeldt, observada hasta ahora en doce pacientes, once de ellos del Reino Unido.

Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

Se acepta actualmente como una variedad de la ECJ y se conoce desde 1936 cuando fue por primera vez descrito en una familia austriaca. Sus semejanzas con la ECJ no se discuten pero tampoco se desconocen las siguientes diferencias: a) La mayoría de casos tienen carácter familiar, b) Casi todos son pacientes entre 35 y 55 años de edad, c) Hasta ahora se ha visto evolucionar en un lapso de 2 a 10 años, d) Signos de lesión cerebelosa anteceden a las manifestaciones de demencia, e) Su patología asocia varios tipos de placas en corteza cerebral, aún más numerosas en corteza cerebelosa a degeneración del tracto espinocerebeloso.

Experimentalmente la patología de este síndrome es idéntica a la descrita antes en ECJ, su PrP es codificada en

un gen del cromosoma 20 y sus mutaciones Prolina a Leucina, Alanina a Valina y Fenil Alanina a Serina son codificadas respectivamente por los codones 102, 117 y 198.

Ultimamente suele incluirse como priónica la denominada **DEMENCIA TALAMICA** que se acompaña de insomnio progresivo, disautonomía y alteraciones motoras. Particularmente ha llamado la atención en varias familias italianas sin lazo familiar comprobado, la presencia del cuadro conocido desde 1985 como **INSOMNIO FAMILIAR FATAL** ; individuos con una mutación en el codón 178 del cromosoma 20 y su patología es una extensa lesión en los núcleos anteroventral y dorsomedial del tálamo.

Muy preocupante es la comunicación hecha por **L.Domich** en 1996 cuando textualmente dice: "Los expertos señalan que la verdadera incidencia de las enfermedades priónicas podría ser 250 veces mayor que la aceptada oficialmente hasta ahora".

Bibliografía

- Chandler RL.** 1961. Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet*. 1: 1378-1379
- Cuillé J. & PL. Chelle.** La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *C R Acad Sci (Paris)* 936; 203: 1552-1554.
- Domich L.** 1996. Patologías tipo prión. *Rev Neurol (Barc)* 24 (131): 785-802
- Duffy Ph. et al.** 1974. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J Med.* 291: 692
- Gajdusek DC. & CJ.Gibbs, Jr.** 1971. Transmission of two severe (subacute) spongiforme encephalopathy of man, kuru and CJD to new world monkey. *Nature.* 230: 180-191
- Gajdusek DC., et al.** 1977. Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia, Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J. Med.* 297: 1253-1258
- Gajdusek DC., Gibbs & M. Alpers.** 1966. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzes. *Nature.* 209: 794-796
- Gibbs CJ., et al.** 1968. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiforme encephalopathy): transmission to the chimpanze. *Science.* 161: 388-389
- Gibbs CJ. & D.C. Gajdusek.** 1973. Experimental subacute spongiform encephalopathies in primates and other animals. *Science.* 82: 67-68
- Gibbs CJ., Masters, Cl. & Gajdusek.** 1979. Bibliography of Creutzfeldt-Jakob disease. *NIH Publ. No., 79 Washington.* 1979
- Hadlow W.** 1959. Scrapie and Kuru. *Lancet* 1. 1097: 289-290
- Hadlow W., SB. Prusiner, RC. Kennedy & RE.Race.** 1980. Brain tissue from persons dying of Creutzfeldt-Jakob causes scrapie-like encephalopathy in goats. *Ann Neurol.* 8: 628-671
- Klatzo I., DC. Gajdusek & V. Zigas.** 1959. Pathology of Kuru. *Lab Invest.* 8:799-847

- Liberski PP, R. Yanagihara, GAH Wells, CJ. Gibbs & D.C. Gajdusek.** 1992. Comparative ultrastructural neuropathology of Naturally occurring bovine spongiform encephalopathy and experimentally induced scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease *J Comp Path.* 106: 361-381
- Liberski PP, R. Yanagihara, GAH Wells, CJ. Gibbs & DC. Gajdusek.** 1992. Ultrastructural Pathology of axons and myelin in experimental scrapie in hamsters and Bovine Spongiform Encephalopathy in cattle and a comparison with the Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comp Path.* 106: 383-398
- Prusiner SB.** 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 216: 136-144
- Prusiner SB. & KK. Hsiao.** 1994. Human prion diseases. *Ann Neurol.* 35: 385-395
- Prusiner SB.,** 1996. Molecular Biology and Pathogenesis of prion diseases. *TIBS* 21. December. p. 482-487
- Sigurdsson, B.** 1954. Rida., a chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J.* 110: 341-354
- Weissman, C.** 1991, The prion's progress. *Nature.* 349:569-571
- Zigas, V. & DC. Gajdusek.** 1957. Kuru-clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the eastern highlands of Australian New Guinea. *Med J Aust.* 2: 745.