

3. ENCEFALOPATÍAS ESPONXIFORMES (EE) TRANSMISIBEIS NA ESPECIE HUMANA E RELACIÓN COA EE BOVINA

Xesús B. Otero Costas

3.1. INTRODUCCIÓN

As encefalopatías esponxiformes transmisibeis (EET) na especie humana forman un grupo de enfermidades documentadas clinicamente dende os anos vinte. Nesta época, Creutzfeldt publicou o caso dun paciente cunha rara demencia rapidamente progresiva e fatal. Jakob deu conta doutros cinco casos con certas características comúns e, posteriormente, déronse a coñecer máis casos de enfermidades semellantes, sendo aceptada a denominación de enfermidade de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Consideradas como formas de demencia pouco frecuentes non recibiron demasiada atención ata que no ano 1968 foi posíbel demostrar a transmisión experimental ao chimpancé

O carácter transmisíbel da enfermidade estimulou a investigación deste tipo de patoloxía que adquiriu un interese crecente pola rareza do seu axente causante. Propúxose como tal un certo tipo de virus (virus lentos), ou un virus de características diferentes aos coñecidos (virus non convencional), ou un axente non vírico (ATNC: axente transmisíbel non convencional). En 1997 sostíñanse varias hipóteses, das que é interesante facer referencia ás tres máis aceptadas. Segundo a primeira, o axente causante das EET sería unha proteína (prión) con capacidade para modifica-la conformación espacial e as propiedades de proteínas normais. Unha segunda hipótese propoñía un virus pequeno difícil de illar, e a terceira era partidaria dun virino (pequena molécula con capacidade para transmitir información), posíbelmente un ácido nucleico asociado a unha proteína propia do individuo infectado. Na actualidade admítase maioritariamente a primeira, de tal xeito que podemos falar de enfermidades priónicas (EP) ou EET

As EET adoptan distintas formas e variantes que poden quedar incluídas na relación do cadro 3.1.

Táboa 3.1. Formas e variantes das encefalopatías esponxiformes transmisibeis

Enfermidade de Creutzfeldt-Jakob Esporádica	ECJ esporádica
Enfermidade de Creutzfeldt-Jakob Familiar	ECJ familiar
Kuru	Kuru
Enfermidade de Creutzfeldt-Jakob Iatroxénica	ECJ iatroxénica
Nova variante da Enfermidade de Creutzfeldt-Jakob	nvECJ

3.2. ECJ ESPORÁDICA

Epidemioloxía. É unha enfermidade espallada por todo o mundo cunha incidencia entre 1 e 1,5 casos por millón de habitantes e ano (aproximadamente, cada ano, 40 casos en España e 3 en Galicia) que non ten variado, segundo estudos de longo



seguimento. Non presenta variación estacional e as investigacións epidemiolóxicas de factores de risco teñen sido negativas: dieta, relación con animais, relación con sangue e produtos animais, distribución xeográfica en relación con enfermidades priónicas animais, etc.

Causas. As causas posibles son a produción espontánea de isoformas da PrPc, ou ben mutacións no código xenético da mesma proteína. A PrPc é unha proteína normal, presente en varios tecidos do organismo, pero sobre todo na membrana das células nerviosas, nas que ten unha función probablemente relacionada co metabolismo do cobre e cos mecanismos de transmisión de información entre neuronas. Polas causas antes indicadas, produción de isoformas ou mutación, aparece unha proteína semellante, PrPsc, que é quen de se replicar transformando PrPc en PrPsc, o que da lugar a alteracións das células nerviosas que determinan a morte das mesmas.

Características clínicas. A ECJ esporádica presentase en persoas de máis de 50 anos; o 80% dos pacientes teñen entre 50 e 70 anos. A forma do comezo é variábel, de tal xeito que aproximadamente un tercio dos pacientes presentan fatiga, alteracións do sono e falta de apetito. Outra terceira parte presenta, como primeiros síntomas, perda da memoria, confusión e trastornos da conducta e, finalmente, outra terceira parte comeza sufrindo alteración dos movementos das extremidades, alteracións na fala e perda de forza nunha parte do corpo. Poucas semanas despois todos padecen trastornos cognitivos e espasmos musculares. Finalmente os pacientes chegan a un estado de acinesia (ausencia de movementos) que remata fatalmente. A duración media da enfermidade é de 5 meses, falecendo antes dos 12 meses o 80% dos pacientes.

Diagnóstico. Non hai signos de inflamación. Non se detectan anticorpos. O líquido cefalorraquídeo é normal agás a presenza da proteína 14-3-3. No electroencefalograma obsérvanse complexos de puntas periódicos. O diagnóstico definitivo é anatomopatolóxico postmortem: no sistema nervioso aparecen alteracións esponxiformes e perda neuronal con gliose. Os métodos inmunohistoquímicos poñen en evidencia a presenza da proteína PrPsc.

Risco de transmisión. Só se ten documentada experimentalmente mediante a inxección de homoxeneizados de cerebro, medula espiñal e ollo, resultando ineficaces os de pulmón, fígado, ril, bazo e ganglios linfáticos. A transmisión a primates conséguese con líquido cefalorraquídeo (LCR).

Parécenos de especial interese insistir en que os cuidadores de pacientes con ECJ esporádica non precisan adoptar precaucións especiais, agás no caso de obtención e manipulación de LCR. As prácticas de illamento, utilización de máscaras, etc., en medio hospitalario, só producen alarma innecesaria que dificulta a atención extrahospitalaria destes pacientes. Da mesma maneira non hai razóns para rexeitar a práctica de biopsias ou necropsias, neste caso coas medidas de prevención establecidas.

3.3. ECJ FAMILIAR

Entre o 10% e o 15% dos pacientes de ECJ teñen historia familiar que indica herdanza autosómica dominante. Nestes pacientes non se observan as alteracións electroencefalográficas típicas da ECJ e no 50% dos casos non se detecta a proteína 14-3-3 no LCR.



A causa ven determinada por diversas formas de mutación que dan lugar a fenotipos que teñen sido considerados como enfermidades diferentes. Así, a enfermidade de Gerstmann-Sträussler-Scheinker é autosómica dominante presentando ataxia cerebelosa (alteración dos movementos voluntarios) e paraparesia espática (debilidade motora con rixidez muscular). Ten un curso longo, entre 5 e 10 anos, con idade media de falecemento aos 48 anos. O insomnio familiar fatal é un fenotipo peculiar debido a unha mutación no xene da PrPc. Caracterízase por insomnio progresivo, alteracións vexetativas e demencia, levando a morte no prazo de 7 a 15 meses

3.4. KURU

Esta enfermidade foi descrita en individuos da etnia Fore en Papúa (Nova Guinea) na década dos 50 e foi a primeira encefalopatía esponxiforme da especie humana na que se demostrou a transmisibilidade. Suponse que a transmisión do kuru viña determinada polas prácticas de canibalismo ritual consistente no consumo de cerebros infectados que eran ofrecidos, especialmente, ás mulleres e aos nenos. A incidencia na etnia Fore chegaba ao 10%, cen veces máis que a da ECJ esporádica. A idade de aparición da enfermidade oscilaba entre os 5 e os 60 anos, e tiña unha duración media de 12 meses. O período de incubación pode chegar aos 30 anos. Os síntomas predominantes son a ataxia cerebelosa e os signos extrapiramidais (na lingua fore, kuru significa tremer de espanto). Co cese das prácticas rituais a enfermidade desapareceu gradualmente, non rexistrándose ningún caso novo entre os nados despois de 1959.

3.5. ECJ IATROXÉNICA

Dáselle este nome a ECJ producida polas intervencións médicas que, na aplicación de diferentes terapéuticas, teñen transmitido a enfermidade a diversos tipos de pacientes. Os casos mellor documentados son os seguintes.

En 1974 dáse conta dunha paciente que, 18 meses despois de recibir un transplante de córnea, desenvolveu a enfermidade; o donante faleceu de ECJ non diagnosticada previamente. Tres anos máis tarde dous pacientes xoves, sometidos á cirurxía da epilepsia na que se recolleu rexistro encefalográfico (EEG) estereotáxico tamén presentaron a enfermidade. O EEG estereotáxico é unha forma de rexistro da actividade cerebral que se leva a cabo implantando electrodos en forma de agulla no interior do cerebro. Os electrodos foran "esterilizados", antes do seu uso, con alcol ao 70% e vapor de formaldehído, técnica de desinfección que non produce maior efecto sobre o resistente prión causante da ECJ. Dous anos máis tarde os mesmos electrodos infectaron a un chimpancé.

Entre 1986 e 1996 foron recoñecidos máis de 80 casos de ECJ desenvolvida entre 16 meses e 17 anos despois da implantación neurocirúrxica de duramadre de cadáver. En case tódolos casos a procedencia era do mesmo fornecedor, dun país da Europa do leste. Finalmente, en 1985 foron dados a coñecer catro casos de pacientes con ECJ que, entre 4 e 15 anos antes, recibiran tratamento con hormona de crecemento (GH), obtida da glándula hipófise, situada na base do cerebro. Entre 1965 e 1985 adminístrouse GH humana a miles de nenos e adolescentes (8.000 só nos EE UU), o que deu lugar a máis de 100 casos de ECJ. O país con máis casos foi Francia, no que se viron afectados un 2,5% dos receptores, que presentaron un período de incubación medio de 8 anos. No Reino Unido resultaron afectados o 1% e nos EE UU o 0,2%. Estas diferentes porcentaxes de incidencia foron atribuídas á diferenza nas técnicas de extracción e manipulación da GH.



3.6. NOVA VARIANTE DA ECJ

Como consecuencia da epizootia de encefalopatía esponxiforme bovina (EEB), declarada no 1985, estableceuse no Reino Unido, no 1990, un plano nacional de vixilancia co obxecto de detectar a presenza de casos de ECJ que excederan a incidencia da presentación esporádica. No mesmo ano 1990 confirmáronse 15.000 casos de EEB e no 1992, 36.000, co que se chegou ao cumio, producíndose un descenso progresivo ata 1.800 animais positivos no ano 2000. Durante os tres primeiros anos de vixencia do plano de vixilancia non se detectou ningún caso unusual de encefalopatía humana, pero entre o 1994 e o 1997 deuse conta de 22 casos do que

Táboa 3.2. Características diferenciadoras da nvECJ en relación coa ECJ esporádica

	NvECJ	ECJ esporádica
Idade media de comezo (anos)	29 (rango 16-53)	60
Duración media (meses)	14 (rango 7-22)	5
Primeiros síntomas	Psiquiátricos Sensoriais	Demencia Mioclonías
Signos cerebelosos	100% dos pacientes	40% dos pacientes
Complexos periódicos de puntas (EEG)	0% dos pacientes	94% dos pacientes

hoxe se chama a nova variante da enfermidade de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ). Nos anos seguintes diagnosticáronse algo máis de vinte cada ano ata contabilizar a principios do 2001 un total de 98: 94 no Reino Unido, 3 na Francia e 1 na Irlanda.

A nvECJ presenta características que a diferencian da ECJ esporádica como son as indicadas na táboa 3.2.

Diferentes estudos de laboratorio levan á conclusión de que os axentes causantes da nvECJ e da EEB teñen unha orixe común. Os patróns de glicosilación do príon, ou proteína PrP^{sc}, e os estudos de susceptibilidade no rato indican que as características no tecido cerebral dos pacientes da nvECJ e dos animais con EEB son semellantes entre si e diferentes das que corresponden a ECJ esporádica e a ECJ iatroxénica. Isto indica que hai unha alta probabilidade, e de feito é xeralmente admitido, que a nvECJ é o resultado da inxestión de tecidos de animais afectados pola EEB. Sen embargo, como se pode deducir das formas de contaxio da ECJ non tódolos tecidos de animais contaminados teñen capacidade infectiva. No caso da EEB, só conteñen príon en abundancia, que supoña risco evidente, o cerebro, a medula espiñal, o ollo e a parte terminal do intestino delgado (íleo terminal). Estes son coñecidos como materiais específicos de risco (MER), entre os que se inclúen, por motivos de garantir a máxima seguridade, outros tecidos como as amígdalas e o timo

É importante ter en conta que na transmisión bovino-home da encefalopatía esponxiforme actúan tres factores: a) título ou cantidade de príon no material inxerido. b) lugar de entrada do príon no organismo humano. c) susceptibilidade do individuo, que depende das súas características xenéticas. Polo que atinxe a este último factor convén dicir que o 50%, ou mesmo unha maior porcentaxe da poboación, non é susceptible de adquirirla enfermidade. En canto ao lugar de entrada, o aparato dixestivo non é o máis adecuado para adquirirla enfermidade xa que o risco por esta vía é entre 40.000 e 100.000 veces menor que o da inxección directa no sistema nervioso. Finalmente o título alto de príon só se atopa no tecido nervioso do individuo afectado pola enfermidade que é onde hai proteína PrP^c que pode ser transformada en PrP^{sc} ou príon.



En definitiva, o risco de adquiri-la nvECJ por inxestión de tecidos de bovino é baixo e se non se utilizan os MER, é nulo. Téñase en conta que foi en 1989 cando se deixaron de utilizar, no Reino Unido, os sesos de bovino (que conteñen título alto de prión) na fabricación de hamburguesas, prebes e outros produtos de cociña industrial, e que o período de incubación da nvECJ, non determinado aínda, pode ser de ata 15 anos ou máis.

Os hábitos alimentarios de consumo de animais xoves, nos que aínda no caso de estaren contaminados o título de prión é baixo, teñen protexido eficazmente a unha boa parte da poboación. En todo caso non se pode desbota-la posibilidade de que no noso medio aparezan casos de nvECJ como consecuencia da inxestión de MER, hoxe retirados da cadea alimentaria, por parte de persoas susceptibeis. O consumo de animais maiores (máis de 24 meses de idade) e, especificamente os MER destes animais, que era posíbel tempo atrás, especialmente en produtos industriais, é a causa máis probábel de posíbeis casos de nvECJ.

Na actualidade non hai ningún tratamento que poda combater a nvECJ se ben hai que ter confianza en que investigacións en curso, que xa deron resultados experimentais positivos, estean dispoñíbeis a medio prazo. Un exemplo é o chamado "rompedor da folla beta" (beta-sheet breaker), que é unha proteína do tipo do prión con capacidade para modificar a este do mesmo xeito que o prión modifica a proteína normal PrPc.

3.7. CONCLUSIÓNS

A resposta social trala aparición da EEB en Galicia non pode ser considerada menos que en exceso alarmista e desproporcionada en relación co risco real en canto a saúde humana. Esta resposta parece evidente que é debida a unha información deficiente que é preciso corrixir. A tal efecto pódense facer, con rigor científico suficiente, as seguintes afirmacións.

- O risco derivado do consumo de carne de bovino, evitando os MER, é nulo.
- As medidas oficiais actualmente en vigor para que os MER non entren na cadea alimentaria son eficaces.
- O risco de adquiri-la nvECJ como consecuencia de entrada accidental de MER na cadea alimentaria é menor que o de intoxicación por cogomelos, picadura de abella ou afogamento por taponamento da vía respiratoria por un fragmento de alimento.

Non se pode, sen embargo, falar de risco nulo con semellante rigor se se fai referencia a prácticas de produción animal e vexetal relacionadas coa utilización de antibióticos, pesticidas, transxénicos, etc. Sería bo que a EEB fose unha lección proveitosa se serve para modificar políticas e prácticas agroalimentarias hoxe habituais

COMO CULTIVAR ALIMENTOS NATURAIS E DE CALIDADE



**AGROECOLOXÍA
NA GALIZA**
ADEGA CADERNOS Nº 4
(Pedidos ao Telf. 981 57 00 99)



Partindo da análise do impacto da agricultura convencional no meio, este caderno aborda tanto conceptos como criterios practicos para o manexo da horta e a agrogandeiría.