
Priones, infecciones y confusiones en las encefalopatías espongiiformes “trasmisibles”. Ciencia basada en la otra evidencia III. Revisión.

Fidias E. León-S.,^{1,2}, Catalina I. Rodríguez³ y Didier G. Prada³.

¹Unidad de Neurología Clínica y Neurociencias Aplicadas, Departamento de Medicina Interna y Ciencias Básicas Médicas, Universidad Industrial de Santander, ²Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Clínica & Restaurativa Computarizada NEURO.NET y ³Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. E-mail: feleones@uis.edu.co

Palabras clave: Priones, neurodegeneración, VIH, micotoxinas, neurotoxicología.

Resumen. Una serie de enfermedades de tipo neurológico, caracterizadas patológicamente por presentar espongiosis del sistema nervioso central incluye, en los humanos, a la Enfermedad de Creutzfeld-Jakob y la llamada nueva variante, el Kuru, el síndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker y el Insomnio Familiar Fatal, así como la enfermedad de las vacas locas y el Scrapie en animales. El agente etiológico de dichas entidades se ha considerado que corresponde a un agente unas veces con características transmisibles, otras con características hereditarias o en ocasiones con ambas cualidades, el cual no contiene ácidos nucleicos, no se filtra, no se inactiva, no se ha cultivado y no se ha podido ver al microscopio electrónico, llevando estos hechos a comparar estos “agentes” con los así llamados virus de computador. Sin embargo, y a pesar de casi medio siglo de investigación, no se ha logrado explicar claramente que, como y porque tales “agentes” aparecen en ciertos individuos y producen las patologías arriba anotadas. Por el contrario, durante todos estos años si se ha logrado documentar que dichas entidades agrupadas como amiloidosis transmisibles, enfermedades virales lentas, encefalopatías espongiiformes, demencias transmisibles o enfermedades priónicas, se presentan en individuos con ciertas alteraciones genéticas, sometidos a la acción de estresantes inmunológicos universales. La posibilidad de que los elementos llamados priones, sean la consecuencia y no la causa de estas patologías neurodegenerativas es cada vez mas fuerte, llevándonos a sugerir que estas enfermedades, tanto en humanos como

en animales, parecen tener otras etiologías diferentes a la priónica, dentro de las que sobresale una intoxicación sistemática, secundaria a la acción de los pesticidas y a la ingestión de diversas clases de micotoxinas provenientes de hongos de la familia *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*, principalmente, la cual es, desafortunadamente, aún muy poco comprendida, en esta moderna sociedad del conocimiento.

Prions, infections and confusions in the “transmissible” espongiform encephalopathies. The other evidence-based science III. Review.

Invest Clín 2000; 41(3);

Key words: Prions, neurodegeneration, HIV, mycotoxins, neurotoxicology.

Abstract. There are some neurological disorders with a pathological hallmark called espongiosis which include Creutzfeld-Jakob disease and its new variant, the Gertsman-Straussler-Scheinker Syndrome and the Fatal Familial Insomnia in humans; and Scrapie and Bovine Spongiform Encephalopathy, among others, in animals. The etiological agent has been considered either transmissible or hereditary or both. Curiously, this agent has no nucleic acids, is impossible to filter, is resistant to inactivation by chemical means, has not been cultured and is unobservable at electron microscopy. All of these facts have led to some researches to claim that these agents are similar to viruses appearing in computers. However, after almost fifty years of research, is still not possible to explain why and how such elements produce the diseases commented above. On the contrary, during these years have been possible to know that these entities called slow viral infections, transmissible amyloidosis, transmissible dementia, transmissible espongiform encephalopathies or prion diseases appear in individuals with genetical predispositions exposed to several worldwide immunological stressors. The possibility that prions are the consequence and not the cause of these diseases in animals and man is day by day more reliable, and supports the suggestion that a systematic intoxication due to pesticides as well as mycotoxin ingestion, produced mainly by different molds such as *Aspergillus*, *Penicillium* or *Fusarium*, seem to be the true etiology of these neurodegenerative disorders.

Recibido: 11-07-2000. Aceptado: 20-8-2000.

INTRODUCCIÓN

Un grupo de enfermedades con características clínico-patológicas similares que afectan al hombre como el Kuru, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), el Síndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker (GSSS) y el Insomnio Familiar Fatal (IFF) de un lado y, de otro lado, a ciertos animales como la Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) o enfermedad de las "vacas locas"; el Scrapie, que se presenta en ovejas y cabras y la Encefalopatía Transmisible del Visón, entre otras, han sido consideradas como poseedoras de una característica común: ser "Enfermedades Degenerativas Espongiformes" del sistema nervioso central (SNC) de origen desconocido o, en el mejor de los casos, producidas por virus lentos. Sin embargo, resulta muy curioso que este tipo de enfermedades sea en ocasiones de carácter transmisible, en otros casos de tipo hereditario o, mas aún, simultáneamente, aparezca de forma esporádica y heredada (1-82). Se ha intentado culpar como agente etiológico de estas enfermedades a una proteína común, de carácter aparentemente infeccioso, la cual se denominó "agente Prion" (60). Esta fue detectada por primera vez en ovejas y cabras que padecían Scrapie (36) y luego en las demás encefalopatías espongiformes (ENES) humanas. Dado que existen a la fecha otras posibilidades etiológicas que parecen explicar las inconsistencias encontradas en los estudios neuroinmunológicos, epidemiológicos, clíni-

cos y patológicos de las ENES, decidimos en este manuscrito realizar un análisis crítico de estas patologías, con el fin de discutir las discrepancias observadas en este tipo de cuadros clínicos y presentar otras posibilidades etiológicas para estas enigmáticas y desconcertantes entidades neurodegenerativas.

¿SON LOS PRIONES LOS AGENTES ETIO...LÓGICOS O...ILÓGICOS?

En 1939, Cuille y Chelle reportaron que el Scrapie podía ser transmitido por un posible agente infeccioso, el cual producía hallazgos inusuales en los animales de experimentación y en 1965, Gajdusek y cols, en estudios realizados en pacientes con Kuru decidieron denominar a este grupo de enfermedades como "infecciones virales lentas" (19). Este término resultó inconsistente, porque nunca se demostró la presencia de ADN o ARN en el supuesto agente infeccioso y, porque además, clínica y patológicamente tampoco había sustrato para considerarlos como infecciones virales (2). El término "lento", atribuido a la latencia prolongada en que supuestamente aparecía la enfermedad post-infección, nunca tuvo evidencia científica (34, 52). Posteriormente, Alpert y col sugirieron que el posible agente podría ser una proteína; poco tiempo después Griffith expuso la hipótesis denominada de "solo-proteínas" y, en 1982, Prusiner purificó el así llamado agente Scrapie, al cual llamó "Prion", partícula protei-

ca de carácter infeccioso la cual dió origen a la proteína priónica Scrapie (PrPsc), la forma modificada de una proteína celular priónica normal (PrPc) (60). Esta sustancia, está compuesta únicamente por proteínas y tiene un peso molecular de 30 a 35 KD (48). Se le atribuye su carácter infeccioso al cambio conformacional que realiza sobre la PrPc (60), ocasionando su acumulación en forma de placas amiloides que se pueden teñir con ácido peryódico de Schiff (PAS+) o con Rojo Congo (5, 72). La PrPc esta presente en muchas especies de mamíferos incluido el hombre, donde se codifica a partir del cromosoma 20, sin producir alteración alguna en el huésped.

La función de estos agentes Prion no ha sido aclarada, pero hacen parte de la superficie de la membrana neuronal (34); de las células de Purkinje, donde posiblemente prolonga su tiempo de vida (65); de la membrana plaquetaria (54) y también parecen estar implicados en la regulación del sueño (65). De otro lado, se ha visto que esta partícula se acumula, junto con otras proteínas, en fibras musculares vacuoladas y macrófagos de la miositis de cuerpos de inclusión, aparentemente como producto del aumento descontrolado de la síntesis proteica en estas células (83).

Su replicación hacia una isoforma patológica se realiza por mecanismos no muy claros, dentro de los cuales parecen intervenir la cooperatividad de contacto (5,47), un tercer compuesto denominado proteína

X (35) y ciertos cristales de crecimiento utilizados para su replicación *in vitro* (42). Los cambios conformacionales han sido atribuidos también a mutaciones o a inserciones de la secuencia genética que codifica la PrPc, como sucede en el GSSS, el IFF y en la forma familiar de la enfermedad de la ECJ (47). Esta alteración podría ser la causa o modificar un mecanismo de susceptibilidad que predisponga al individuo a padecer estas enfermedades (64). Dicha transformación y su posterior acumulación, aparecen con frecuencia de manera simultánea con la aparición de la enfermedad y de los cambios patológicos (59). Sin embargo, hay que recordar que la asociación de las ENES a los Priones no indica causalidad, tal como sucede también con el síndrome de inmunodeficiencia humana y su aparente asociación mas no-causalidad con el VIH o con la paraparesia espástica tropical y el HTLV-I (84). En este orden de ideas, por ejemplo, Langsbury, del Massachusetts Institute of Technology, cuando logró la transformación de la proteína priónica concluyó que "Es muy difícil eliminar la posibilidad de que algún material no detectable sea el que este causando la enfermedad". Además, este autor encontró que una proteína de la cebada puede alterar la forma de otras proteínas, de una manera similar a como lo hace el agente Prion e incluso, al utilizar la sustancia conocida como amiloide de un paciente con Alzheimer logró producir placas similares en un macaco (42). Estos últimos hechos lle-

varon a proponer la posible transmisibilidad de la enfermedad de Alzheimer (28).

Sin embargo, no está claro, si los Priones son los agentes etiológicos o el producto patológico del metabolismo celular alterado, pues no en todas las ocasiones hay relación directa entre exposición y enfermedad (85). Además, "resistencia a las proteasas de la PrP no debe utilizarse como un equivalente, *a priori*, con infectividad" (86). Causa admiración por lo tanto, ver como Gajdusek afirmó que, no importaba que estos agentes priónicos no cumplan con ninguno de los criterios científicamente aceptados para definir los agentes infecciosos, afirmando que "aunque los virus de computador no contengan ácidos nucleicos ni sean ácidos nucleicos... no ha impedido que los científicos en computadores llamen virus a estos elementos" (87); llevando estas "clarificaciones" a que algunos clínicos se hayan atrevido a implicar estos supuestos gérmenes cibernéticos de ser los causantes de episodios de entidades como la hiperreactividad bronquial en humanos (88); permitiéndonos, entonces, agrupar a estos supuestos gérmenes junto con los enigmáticos agentes retrovirales exógenos implicados en otras enfermedades humanas a los que hemos llamado los nuevos ViH: los Virus de la Imaginación Humana (89).

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES PRIÓNICAS EN HUMANOS

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

Esta enfermedad neurodegenerativa de aparición presenil, fue descrita por primera vez en 1920 por Creutzfeldt, en una mujer que curiosamente tenía 16 años de edad. Al año siguiente, Jakob describe cuatro casos más, uno de ellos con una no menos curiosa edad, nada presenil, de 35 años (60, 74). La incidencia en Estados Unidos es de 1 por cada 167.000 habitantes, en un subgrupo de la población entre los 70 y 74 años de edad, con una tasa de mortalidad de 0.9 muertes por millón de habitantes (30, 37). Dicha prevalencia, a nivel mundial, es alta en países como Eslovaquia (73) y curiosamente en judíos libios que viajan a Israel (2, 38), e inmigrantes a Francia provenientes del norte de Africa (2), lo cual sugiere un posible estímulo ambiental que predisponga o influya en el establecimiento clínico de la ECJ, de lo cual hablaremos posteriormente.

Su etiología es desconocida, pero ésta se atribuye principalmente al agente Prion (59, 60). La enfermedad aparece en forma esporádica en un 50% de los casos y familiar en otro 10 a 15% (21, 30, 45) y se argumenta su carácter infeccioso debido al reporte de transmisibilidad iatrogénica (38). Sin embargo, en la for-

ma esporádica y en la familiar no existen antecedentes de un contacto previo con el agente Prion (5).

Clínicamente, se dice que la ECJ se presenta por encima de los 60 años y en ocasiones, en etapas juveniles de la vida. El inicio es insidioso y la evolución es rápidamente progresiva, causando la muerte al cabo de, aproximadamente, cuatro meses de haberse iniciado el cuadro clínico. Se ha documentado, para los casos iatrogénicos, un período de "incubación" que puede ir desde pocos meses hasta unos veinte años (49). Se presenta con síntomas generales, trastornos del sueño y del apetito así como delirio, seguidos por cambios en el comportamiento, memoria, anomalías cerebelosas como ataxia y trastornos visuales. Luego, aparecen las mioclonías espontáneas o por estimulación externa, en miembros superiores e inferiores. También se presenta rigidez y crisis convulsivas con movimientos atetósicos o coreiformes y reflejos forzados de proyección de los labios, llevando finalmente al paciente a un estado de estupor, coma y muerte (2, 6). Curiosamente, se han reportado algunos casos, en los cuales, durante la enfermedad aparecen problemas respiratorios progresivos que pueden causar la muerte (6, 38, 70).

Desde el punto de vista patológico es común encontrar atrofia macroscópica del cerebro y cerebelo. A nivel microscópico existen tres hallazgos característicos, a saber: cambios espongiiformes, proliferación as-

trocítica y pérdida neuronal; también hay presencia de placas amiloides, producto de la acumulación de PrPsc, en las terminaciones dendríticas. Las lesiones se presentan generalmente en la sustancia gris del cerebro y del cerebelo, en el núcleo caudado, putamen y en las astas anteriores de la médula espinal (2, 38). Es posible encontrar el agente PrPsc en líquido cefaloraquídeo, pulmones, riñones, córnea, nódulos linfoides, bazo e hígado (21, 38) de estos individuos. Además, se encuentra en el hipocampo una disminución de receptores GABA-A junto con la disminución de la PrPc.

Su diagnóstico se realiza principalmente por medios electroencefalográficos en el 60% de los casos, donde se presentan crisis paroxísticas de ondas lentas de alto voltaje (73). La proteína 14-3-3 en el líquido cefaloraquídeo es también útil, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 99% (12, 31).

No hay tratamiento efectivo hasta la fecha, aunque la amantidina, anfotericina B y vidabirina han resultado benéficos en modelos animales y en algunos humanos (38). Un posible tratamiento que se creyó que prevendría su aparición, fue el emplear la delección genética de los codones que originan la PrPc, debido a que mostró buenos resultados en ratones, al no lograr reproducir la enfermedad (59, 71). Sin embargo, los estudios de Sakaguchi y cols, hechos en ratones libres de proteína priónica, demostraron cambios neurológicos similares a los observados en la ECJ y en la BSE, tales como

incoordinación en la marcha, temblor y espasmo en las patas traseras; además de alteraciones del ritmo circadiano y patrón del sueño, pérdida de la memoria, debilidad y muerte, lo cual hace sospechar que la pérdida de la PrPc sea la responsable de estas alteraciones, aún en ausencia del agente infeccioso (65). Se ha propuesto que la ausencia de la PrPc -normal- en humanos, es el mecanismo que conlleva a la aparición de crisis convulsivas y mioclonías en la ECJ; infortunadamente, el amplio desconocimiento de las demás funciones de estos agentes y de su interacción con los demás componentes celulares, haría demasiado riesgosa y ambiciosa la deleción genética como terapia preventiva en esta enfermedad. De cualquier forma y ante la impotencia médica que gira en torno al conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, se recomienda tener cuidado con el manejo del material biológico de dichos pacientes (21).

Nueva variante de ECJ

La descripción reciente de una nueva variante de ECJ (nvECJ) (82) en Francia y Gran Bretaña, ha causado preocupación a nivel mundial, ante la posible propagación de las ENES al hombre, como la BSE (79). Estas aparentes nuevas variantes se han descrito en pacientes entre los 16-39 años, con una evolución hacia la muerte, de aproximadamente 12 meses (79). Curiosamente, algunos de los pacientes con la nvECJ practicaban el vegetarianismo, mientras que en otros habían ante-

cedentes de consumo de carne de vaca más no de sus cerebros, ni habían estado en contacto directo con ganado enfermo, algo similar a lo ocurrido en pacientes con ECJ en la India. Algunos pacientes con la nvECJ tuvieron un cuadro clínico poco convencional con dolor constante en pies y en otro, dolor al tacto de cara y extremidades. Las lesiones se han visto más acentuadas en ganglios basales, tálamo, cerebelo y lóbulo occipital (7, 10, 79). Uno de ellos no presentó los cambios amiloides considerados característicos de esta entidad. Estos hechos no son, por lo tanto, concluyentes de una nvECJ porque la edad juvenil no es una característica nueva en esta entidad, debido a que las descripciones hechas a principios de siglo sobre ECJ ya mencionaban esto. Además, los cambios patológicos y la distribución de las lesiones tampoco muestran diferencias significativas; la clínica es inespecífica, muy similar al de otras ENES; su duración tampoco es significativamente diferente a la de los casos "típicos", ni lo es la causa de su muerte. Por lo tanto, no hay datos, ni hallazgos científicos concluyentes que expliquen de manera clara que ésta es realmente una nvECJ, así como tampoco hay datos concluyentes que demuestren la transmisión de la enfermedad a partir de bovinos enfermos. Entonces cabe preguntarse si estas patologías consideradas nuevas variantes están siendo utilizadas para fabricar una epidemia de ECJ, de la misma manera como se han fabricado otras epidemias como

el SIDA asociada al VIH (88, 89); o peor aún, se está creando pánico a nivel mundial sin ningún fundamento científico, utilizando el concepto de la posible transmisión, aun no demostrada, al hombre a partir del ganado, de una enfermedad mortal. El aumento en la incidencia de la enfermedad a partir de los años 90 radicaría en la importancia dada por los sistemas de vigilancia hacia la búsqueda y reporte de nuevos casos, más que al aumento en la prevalencia de la enfermedad. La posibilidad de que esta nvECJ sea realmente una intoxicación exógena, ha sido recientemente planteada, lo cual comentaremos mas adelante.

Kuru

Esta es una de las ENES más interesantes que se han descrito en este siglo, la cual se ha detectado exclusivamente en el grupo lingüístico Fore, de Papua, al este de Nueva Guinea. Fue la primera supuesta infección viral lenta que se reportó en humanos (20, 38), conociéndose al menos dos epidemias en dicha región; una hacia los años veinte, y otra hacia los años cincuenta (39), tiempo éste en el cual se inicio el estudio de esta enfermedad por parte de un pediatra, Carleton Gajdusek en 1957. Este grupo propuso la vía oral como medio de propagación de la enfermedad entre los miembros de la tribu, a través de supuestos rituales canibalísticos, practicados principalmente por mujeres y niños de ambos sexos, quienes resultaban siendo los más afectados (25). Además se propuso que la infección se

daría por contacto directo entre tejidos contaminados y abrasiones en la piel, conjuntivas y mucosas pero esto nunca llegó a demostrarse (21). Hadlow, por su parte, en 1959 comentó sobre las semejanzas entre el Kuru y el Scrapie y sugirió su carácter transmisible (38). En 1957 Gajdusek y su grupo, dijeron haber transmitido la enfermedad a chimpancés, luego de haberlos inoculado con extractos de cerebro de pacientes enfermos (20), pero nunca después de haber ingerido macerados de cerebro de dichos pacientes, tal como se planteó la transmisión de la enfermedad en los humanos, violando así uno de los postulados de Koch (63, 91-93).

Dentro de las características clínicas de la enfermedad se aprecia un inicio insidioso, en algunos casos, con pródromos que incluyen cefalea y dolor en miembros o articulaciones, varios meses antes de la aparición florida de la enfermedad. También se presenta disartria, demencia, signos de piramidalismo y extrapiramidalismo, temblor (la expresión "Kuru" significa temblor en el lenguaje de la tribu nativa), corea y atetosis, estrabismo, incontinencia y episodios bronconeumónicos e inclusive disfagia, falleciendo los pacientes por inanición, neumonía o insuficiencia respiratoria, en un período que oscila entre 3 y 12 meses después de la aparición de los primeros síntomas (38).

Entre los cambios patológicos, curiosamente, se aprecian signos de intoxicación a nivel del SNC (20). Hay también pérdida neuronal, pre-

dominantemente en la corteza cerebelosa, gliosis, cambios espongiiformes y presencia de placas PAS (+) que se denominaron placas de Kuru. Al igual que en la ECJ, ningún tratamiento evita la progresión de la enfermedad.

Síndrome de Gerstmann-Straussler - Scheinker (GSSS)

Fue descrita por primera vez de manera esporádica en 1936 (22) y a nivel familiar en 1960. En 1968 Gajdusek dijo haber demostrado su aparente carácter transmisible (57), y decimos aparente porque dicha transmisibilidad no ha sido lograda en todas las ocasiones.

Su carácter familiar se atribuye a mutaciones en la secuencia de la PrPc, primordialmente en pro-102-leu (32), pro-105-leu (35), ala-117-val (18), met-129-val (18), phe-198-ser (32), gln-217-arg (32) y a una inserción en el codón 144 (14).

Este raro desorden familiar, similar clínica y patológicamente a la ECJ y al Kuru, esta caracterizado clínicamente por ataxia cerebelosa en fases tempranas, demencia progresiva con pérdida de la memoria a corto plazo, movimientos oculares saltones, torpeza en la realización de actividades manuales, parkinsonismo y ausencia de reflejos en miembros inferiores en etapas posteriores junto con cuadros de psicosis, depresión severa y pérdida de peso (22, 23, 67). Se presenta usualmente entre los 30 y los 60 años y la enfermedad tiene una duración de dos a diez años luego de aparecer los primeros síntomas.

Histopatológicamente, se encuentran placas amiloides en todo el SNC, degeneración del tracto corticoespinal y espinocerebeloso y en menor proporción, cambios espongiiformes en la neocorteza con astrocitosis y gliosis en sustancia gris y blanca (76).

En otros estudios, Collinge y col (14) encontró casos familiares de GSSS con demencia atáxica sin los cambios neuropatológicos comentados anteriormente, confirmando el diagnóstico por las mutaciones genéticas antes nombradas. De acuerdo a esto, las enfermedades priónicas estarían sub-diagnosticadas y la prevalencia real sería mayor de la que se tiene actualmente (14), porque podrían estar siendo confundidas clínica y patológicamente con otras condiciones neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (28), aunque esto está aún por demostrarse.

Insomnio familiar fatal (IFF)

Llamada también demencia talámica selectiva, fue descrita inicialmente por Lugaresi, Medori y Gambetti (59). Es una rara enfermedad de tipo familiar, originada a partir de una mutación en asp-178-asp en el gen PRNP (58). El polimorfismo en el codon 129, el cual codifica la metionina, es el que determina el desarrollo del fenotipo clínico y neuropatológico del IFF. Se han identificado hasta ahora muy pocas familias portadoras de esta anomalía.

La edad de inicio oscila entre los 40 y 60 años. Las características principales son insomnio progresivo,

cambios en el ritmo circadiano de producción hormonal, entre ellas la de prolactina, hormona del crecimiento y melatonina, trastornos motores y leve a moderado deterioro cognoscitivo. Se presenta además astenia, visión borrosa, y episodios de adormecimiento. También cursa con episodios de fiebre, pulso acelerado, fluctuaciones en la presión arterial y sudoración inexplicable. Otros problemas pueden incluir ataxia, mioclonías en brazos y piernas, depresión y pérdida de la capacidad mental, signos bulbares y ocasionalmente episodios de apnea. La muerte sobreviene hasta un año después de iniciado el cuadro (40, 41).

Los hallazgos histopatológicos son similares a las demás ENES, con alteración marcada de los núcleos anteroventral y dorsomedial del tálamo, los cuales son la base de los desordenes autonómicos, endocrinos y de insomnio. Puede afectar con menor intensidad otros núcleos talámicos, la corteza cerebral, las olivas inferiores y el cerebelo, con pérdida de las células de Purkinje (41). Al igual que otras ENES, esta también se ha transmitido a modelos murinos por inoculación intracerebral (63).

Los pacientes pueden tener un periodo de vida más largo si se trata el insomnio, el cual en animales, demuestra ser letal (17). El gama hidroxibutirato es útil cuando el insomnio ha sido refractario a otros tratamientos, como barbitúricos y benzodiazepinas a altas dosis (40).

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORME PRIÓNICAS EN ANIMALES

Scrapie, BSE y ENES en otros animales

Las ENES también afectan a un grupo de animales y se presenta con cuadros clínicos similares a los descritos en humanos. Una de ellas, el Scrapie, descrita en Gran Bretaña en 1732, se presenta en ovejas y cabras pero ha retomado importancia al atribuírsele como causa de la epidemia de ENES en bovinos, las cuales han sido mas fuertemente asociadas con la aparición de la nvECJ, a partir de 1983 (4, 78). Sin embargo, nunca antes de la década de los ochenta, hubo propagación alguna de la enfermedad hacia otros animales y mucho menos hacia el hombre, a pesar de haber convivido mucho tiempo con ovejas aparentemente infectadas con esta enfermedad, lo cual deja serias dudas con respecto a su carácter transmisible.

Los animales con Scrapie presentan ataxia, temblor, inquietud, debilidad, sed e intenso prurito lumbar, falleciendo en el transcurso de 30 meses, usualmente con parálisis flácida (44). Inicialmente se pensó que esta entidad era únicamente de transmisión materna y luego se planteó su carácter transmisible (36, 65). Ridley y col. (64), afirman que no hay evidencia científica para confirmar tal transmisibilidad. La búsqueda de otra fuente infecciosa es la que lleva a investigar la presencia de PrPsc en microorganismos

habitantes en el alimento para las ovejas, sin lograr tampoco resultados significativos (80). Después se postuló la susceptibilidad genética, la cual asociada con la teoría infecciosa, haría que la PrPsc, transmitiera la enfermedad y produjera los cambios neurodegenerativos en los animales susceptibles, similares a los encontrados en Kuru y ECJ.

Se cuenta para su diagnóstico, además de los hallazgos histopatológicos, con la detección por inmunoensayo de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (31).

Curiosamente, hámsters tratados con anfotericina B, han presentado prolongación del tiempo de aparición de los signos clínicos; las razones que expliquen estos hechos permanecen aún por identificarse.

Otra de las ENES en animales se conoce como la "Enfermedad de las vacas locas" (BSE) la cual se manifiesta por ataxia, temblor, hiperestesia, agresividad, excitabilidad y finalmente imposibilidad para mantenerse en pie (72). Los hallazgos anatomopatológicos son los característicos de las ENES. Esta entidad tomó importancia mundial, debido a su aparición en el Reino Unido a partir de 1983, en forma endémica y alarmante, lo cual llevó al gobierno Británico a partir del año de 1988 a sacrificar todas las reses con signos de la enfermedad y a prohibir el consumo de triturados derivados de animales como alimento para ganado y otras especies, el cual presumiblemente, era la fuente de infección (4, 78). A pesar de estas medidas, se encuentra el pico máximo de inci-

dencia sólo hasta 1993, con disminución progresiva del número de casos a partir de esta fecha (82), el cual coincide con los cambios realizados en el método de procesamiento de estos triturados, lo cual según algunos, disminuiría su purificación (39). La tensión creada sobre la influencia en posibles brotes de ENES en humanos debido a la alta exposición a carnes de animales enfermos es muy controvertida, porque estos productos venían siendo utilizados desde hacía varias décadas sin producir enfermedad alguna.

Además coincidentemente, durante la época de esta aparente epidemia en Gran Bretaña, aparecieron ENES en otras cinco especies de animales exóticos, los cuales nacieron en siete zoológicos diferentes después de la reglamentación sobre la no-utilización de los triturados animales; curiosamente, tampoco había en ellos, evidencia de que sus progenitores estuvieran afectados por alguna de las ENES (64). Estos hechos han puesto en duda los dos mecanismos de transmisión, el materno y el alimentario, sugiriendo que otra causa, posiblemente de tipo ambiental, estuviera influyendo en el establecimiento clínico de esta enfermedad, los cuales comentaremos mas adelante (62).

En otros animales en los que se ha descrito este tipo de ENES son los visones, un mamífero norteamericano similar a la garduña, quien presenta clínica y patológicamente un cuadro indistinguible del Scrapie de las ovejas. Su causa, aunque desconocida, se atribuye al de con-

sumo de carne de ovejas con Scrapie y de morderse entre ellos mismos (20). La inoculación de extractos de cerebro ha transmitido la enfermedad a hámsters, ovejas, gatos y a los chimpancés, en quienes se ha desarrollado un cuadro indistinguible de la ECJ; sin embargo, estos experimentos no han sido concluyentes, ni se han podido repetir (64, 91, 92). Otros animales como alces, gatos y nyalas (*Tragelaphus angas*) han presentado cuadros de ENES similares a los descritos anteriormente, dejando mas preguntas que respuestas al asociárseles con los agentes Prion.

¿VIRUS “LENTOS” O TOXINAS “LENTAS”?

Como se ha podido apreciar a través de la presente discusión, no es posible establecer de manera concluyente la participación de germen alguno en la etiología de estas enfermedades, llamadas por algunos encefalopatías espongiiformes transmisibles, amiloidosis transmisibles, enfermedades priónicas, demencias transmisibles o enfermedades por virus lentos. Es claro que hasta ahora ninguno de los agentes implicados cumple con los postulados de Koch y, además, violan todos los principios del método científico (84,93). Por lo tanto, se hace mandatorio investigar otras posibilidades etiológicas que nos permitan enfocar de una manera mas adecuada este capítulo de las así llamadas enfermedades priónicas. Dentro de estas posibilidades, so-

bresalen las de tipo tóxico originadas, principalmente, por las alteraciones climáticas, ambientales e industriales que se han producido en los diferentes sitios donde estas aparentes enfermedades infecciosas, han sido detectadas. Dichos agentes externos, actuando sobre huéspedes genéticamente susceptibles, con deficiencia de ciertas enzimas que actúen en pasos críticos del metabolismo de dichos agentes serían algunos de los aspectos claves que en últimas, permitirían que se expresaran las ENES en humanos y animales, como veremos a continuación (94-95).

En el Kuru, prototipo de las inicialmente denominadas enfermedades virales lentas en los humanos, se ha encontrado por ejemplo, de manera consistente que las “epidemias” que han ocurrido de esta enfermedad se han producido durante episodios de neuromicotoxicosis (69, 94-95). Estas toxinas, originadas en alimentos mal almacenados, se concentran en productos como la *Ipa-moeba batata* y en la grasa del cerdo, alimentos de consumo muy frecuente en aquella región. Además, si se acepta el hecho de que los nativos de aquella región se alimentaban de los cadáveres de familiares que iban quedando en sus áreas de influencia, la posibilidad de que una neuromicotoxicosis hubiera sido la causante del origen y diseminación del Kuru por este medio quedaría reforzada por la siguiente descripción: “...Although human flesh was often cooked and eaten almost immediately after death, a favoured

method was first to bury the corpse, and then to exhume it *after days* when the flesh was *sufficiently decomposed* to be tasty" (96). (Las itálicas son de los autores, quienes se abstienen de hacer traducción libre de este párrafo al español, con el fin de evitarle perder el significado a lo expresado originalmente). Y estos alimentos, así descompuestos son fácil presa de ser contaminados por hongos toxigénicos. A estos hechos, se le suma la falta de higiene en el manejo y almacenamiento de los alimentos por parte de las mujeres y los niños de la tribu, lo que pudo determinar la mayor prevalencia de la enfermedad en estos grupos humanos, mientras que los hombres por tradición, usualmente consumían alimentos frescos (39).

Algo muy similar a lo observado en otra entidad relacionada con un aparente retrovirus exógeno asociado a un tipo de encefaloneuromielopatía tropical llamada paraparesia espástica (77, 97) y en la cual se han encontrado evidencias directas de la presencia de micotoxinas en los líquidos corporales de estos pacientes (98). De otro lado, la disminución en la prevalencia del Kuru a partir de los años 50's se atribuyó al cese del canibalismo en la tribu Fore, sin embargo este último hecho nunca llegó a comprobarse (98). En cambio, hacia esta época si se sabe que sobrevinieron cambios culturales, económicos y alimenticios debido a la occidentalización de la región, lo cual influyó en la higiene, recolección y almacenamiento de víveres y alimentos. Llama la aten-

ción, también, que hechos similares, como la llegada de enseres que modifiquen, de alguna manera, las costumbres de una cultura, como es el caso de la adquisición de neveras, llevó a que disminuyera la prevalencia de ciertas enfermedades como sucedió con la leucemia de células T en la franja de Gaza y la cual ha sido asociada a infecciones retrovirales en otras áreas geográficas (39). De notar, es el hecho de que Gadju-sek y col aceptaron que ellos nunca habían presenciado rituales canibalísticos, ni tenían certeza de ellos y que, además, la aparición de Kuru en aquella zona pudo ser mas bien secundario a la presencia de ECJ en la región (19). Es interesante ver entonces que, en esta última entidad, también se han encontrado fuertes inconsistencias entre la presencia de enfermedad y su relación con algún posible germen, lo que ha llevado a algunos investigadores a plantear que la ECJ tenga también un origen ambiental, encontrándose además, que pacientes intoxicados con litio pueden desarrollar un cuadro clínico y electroencefalográfico similar a la ECJ (101, 102).

Igualmente, se han detectado también "brotes" de ECJ en pacientes que viven cerca de fabricas de misiles, cuyos propelentes contienen sustancias inhibidores de la MAO, como el cuprizone, la cual produce claramente ENES en animales (103). Y son estas sustancias las que junto con organofosforados como el fosmet, TEPP, ometoato, mefosfolan, metidation y metiloxidemeton, -cuyo principio activo es el O,O-dimethyl

phosphorodithioate- se han asociado también con "brotes" de ECJ en diferentes lugares del mundo (105, 106) así como también con la nvECJ (103). Precisamente, es esta nvECJ la que ha causado mas preocupación mundial, de manera reciente, por haberse asociado a la posible ingesta de carne contaminada proveniente de ganado con BSE (92); sin embargo, como lo comentamos anteriormente, aún hasta individuos vegetarianos han desarrollado esta nvECJ sin haber tenido contacto con supuesta carne contaminada pero, al contrario, si han estado expuestos a la acción de tóxicos asociados con la ECJ, los cuales fueron empleados en aquellos sitios donde estos individuos laboraban (103, 104). En este último sentido, es mas que interesante ver como uno de los tóxicos antes mencionados, el Fosmet, produjo una aumento de los niveles de la PrPc, dependiente de la concentración de tóxico utilizado en células de neuroblastoma humano (105), reforzando así el concepto de que una agresión ambiental, actuando sobre estructuras orgánicas susceptibles genéticamente, pueden llevar al establecimiento clínico de los cuadros neurodegenerativos discutidos aquí.

Con respecto a la parte animal, la situación se hace aún mas interesante empezando por el prototipo de enfermedad viral lenta conocido como Scrapie. Esta enfermedad se ha visto que se desarrolla en ovejas que han resultado intoxicadas con cuprizone (oxaldihydrazone biscyclohexanone) (106), la cual progresa

a pesar de la administración de quelantes del cobre. La posibilidad de que esta sustancia afecte los mecanismos de limpieza que cumple la enzima superóxido-dismutasa de los radicales libres a nivel del SNC debe ser tenida en cuenta en futuras investigaciones (103-105). Igualmente, el cuprizone es un agonista serotoninérgico, inhibidor de la MAO, la que también es inhibida por diversas clases de micotoxinas (107-109). Mas interesante resultó el hecho de haberse encontrado un grupo de ovejas que desarrollaron Scrapie después de haber ingerido alimentos contaminados con micotoxinas, que alteran la respiración celular y la limpieza de radicales libres, provenientes principalmente del *Aspergillus clavatus* (68). Este hecho sumado a los cambios climáticos prevalentes en algunas de las regiones donde el Scrapie ha aparecido, y los cuales han colaborado con la producción de hongos toxígenos, hace a estas sustancias llamadas micotoxinas, firmes candidatas etiológicas de estas entidades clínicas.

Otra de las ENES que ha causado gran preocupación es la BSE pero, curiosamente, también esta entidad se ha encontrado asociada a una micotoxicosis, secundaria a trastornos climáticos con subsecuente producción de hongos toxígenos, en aquellos lugares donde se ha diagnosticado la BSE (110). Mas interesante resultó el hecho de detectarse la presencia de esta enfermedad en áreas donde se han utilizado una serie de pesticidas, del tipo organofosforados, los cua-

les fueron aplicados al ganado afectado por diversos tipos de gérmenes originados por las alteraciones climáticas propias de la zona (103-105). Un efecto sinérgico entre las micotoxinas y los organofosforados sumado al denominado efecto del "inocente espectador" entre estos tóxicos, podría estarse llevando a cabo en la génesis y establecimiento fisiopatológico clínico de ésta y otras ENES (110).

Otra entidad que en su momento fue el prototipo de las enfermedades virales lentas, es la conocida como visna-maedi (111). Análisis retrospectivos de las descripciones epidemiológicas, climáticas e históricas hechas en la región de Islandia, donde se describió esta entidad, han mostrado que esta patología también fue resultado de una micotoxicosis la cual, finalmente, se manifestó como lo que conocemos hoy como visna-maedi (111). Por ello, podemos afirmar que la etiología priónica, propuesta como agente causal de estas enfermedades neurodegenerativas deja grandes dudas (112), llegándose a encontrar demencia priónica sin priones y modelos animales que carecen de esta proteína, con alteraciones neurológicas similares a las ENES producidas aparentemente por dichos agentes, todo lo cual refuerza el concepto de que estamos luchando en contra de una nueva familia de VIH: los virus de la imaginación humana (89).

Finalmente, aunque no se ha logrado establecer realmente la trasmisibilidad de las ENES en humanos, ni en animales incluyendo la re-

cientemente publicitada enfermedad de las vacas locas; si se ha logrado "trasmistir" a la comunidad científica una gran cantidad de delirio colectivo, partiendo de esta última patología, quien presionada por fuerzas políticas y económicas de los gobiernos implicados, están llevando a los diferentes investigadores del mundo a experimentar una locura generalizada, con el fin de dar respuesta a tantas inquietudes que parecen descansar no sobre verdaderas evidencias científicas, sino sobre fundamentos mas laxos que la misma espuma del mar (113). Y el reciente editorial de la revista *Lancet* (114), donde se critica la manipulación de la información con respecto a estas patologías, es una muestra mas de la desinformación y pánico que se quiere trasmistir a la comunidad, científica y público en general con reportes sensacionalistas sobre estos temas, siendo este un detalle más, que obliga a la urgente necesidad de replantear la fisiopatología de estas enfermedades neurodegenerativas, ojalá antes de que termine el siglo XXI; permitiéndonos, todos estos aspectos, concluir este manuscrito con lo expresado por *Frank Tyger* quien afirma que: "escuchando ambos lados de una historia, usted se convencerá de que hay mas de una historia por ambos lados" (92).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Claudia Sanabria su colaboración durante la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAM J., CROW T.J., DUCHEN L.W., SCARAVALLI F., SPOKES E.: Familial cerebral amyloidosis and spongiform encephalopathy. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 1982; 45:37-45.
2. ADAMS R., MAURICE V.: The subacute spongiform encephalopathies. *Principles of Neurology*, 5^a ed. 1993: 658-659.
3. AGUZZI A.: Between cows and monkeys. *Nature* 1996; 381: 734-35.
4. ANDERSON R.M., DONNELLY C.A., FERGUSON N.M.: Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996; 382:779-788.
5. ANTHONY D.C., FROSCHE M.P., GIROLAMI U.: El SNC: Encefalopatías espongiiformes. En Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Eds. *Patología Estructural y Funcional*, 5^a ed, 1996: 1451-1452.
6. BARRETT R.: Demencia en adultos. *Clin Med Nort* 1972; 1:1409-1410.
7. BATEMAN D., HILTON D., LOVE S., ZEIDLER M., BECK J., COLLINGE J.: Sporadic CJD in a 18 year old in the UK. *Lancet*. 1995; 346:1156-1157.
8. BONIS N., MESTRE-FRANCES N., CHARNAY Y., TAGLIAVINI F.: Spontaneous spongiform encephalopathy in a young adult rhesus monkey. *Lancet* 1996; 348:55.
9. BRACHA R., ISAAC B-B.: Environmental and malignancies of the lymphatic system. En: Miller RW, eds. *Unusual occurrences as clues to cancer etiology*. Tokio: Japan Sci Soc Press 1998: 87-94.
10. BRITTON T.C., AL-SARRAJ S., SHAW C., CAMPBELL T., COLLINGE J.: Sporadic CJD in a 16 year old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155.
11. BUELLER H., FISHER M., LANG V.: Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992; 356: 577-582.
12. COLLINGE J.: New diagnostic tests for prion diseases. *N Eng J Med* 1996; 335:963-965.
13. COLLINGE J., BECK J., CAMPBELL T., ESTIBEIRO K., WILL R.: Prion protein gene analysis in a new variant cases of CJD. *Lancet* 1996; 348:56.
14. COLLINGE J., OWEN F., POULTER M.: Prion dementia without characteristic pathology. *Lancet* 1990; 336:7-9.
15. CHAZOT G., BROUSOLLE E., LAPRAS C.L., BLATTER T., AGUZZI A., KNOPP N.: New variant of CJD in a 26 year old french man. *Lancet* 1996; 347: 1181.
16. DEALLER S.F.: UK adults risk from eating beef. *Lancet* 1996; 347:195.
17. DELGADOREYES S.: The spectrum of prion pathology broadens-fatal familial insomnia. *Neurología* 1997; 25: 2006-2014.
18. OH-URA K.: Prion protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163:974.
19. GAJDUSEK D.C.: Unconventional viruses and the origin

- and disappearance of Kuru. *Science* 1997; 197:943-960.
20. GAJDUSEK D.C., ZIGAS V.: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of "Kuru" in the native population. *N Eng J Med* 1957; 257: 974-978.
 21. GAJDUSEK C., GIBBS C., ASHER D.M.: Precautions in medical care and in handling materials from patients with transmissible virus dementia (CJD). *N Eng J Med* 1977; 297:1253-1258.
 22. GERSTMANN J., STRAUSSLER E., SCHEINKER Y.: Ueber eine eigenartige hereditaere familiare erkrankung des zentral nervensystems. *Z. Ges Neurol Psychiat* 1936; 154:736-762.
 23. GHETTI B., FARLOW M.R., CONNEALLY M.P., AZZARELLI B., INIDIANAPOLIS I.N.: Familial GSS: Extending the clinical Spectrum. *Neurology* 1988; 28 (Suppl 1): 527:324.
 24. GIBBS C.J., AMYX H.L.: Oral transmission of Kuru, CJD and Scrapie to primates. *J Infect Dis* 1980; 142:205-208.
 25. GLASSE R.: Cannibalism in the Kuru región of New Guinea. *Trans New York Acad Sci* 1967; 29:748-754.
 26. GOLDFARB L.G.: Prion protein. *Lancet* 1991; 337: 425.
 27. GOLDGABER S.: Prion protein. *Exp Neurol* 1989; 106: 204.
 28. GOUDSMITH J., MORROW C., ASHER D., YANAGIHARA R., MASTER L., GIBBS C.J.: Evidence for and against the transmissibility of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1980; 30: 945-950.
 29. HADLOW W.J.: Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959; ii:289-290.
 30. HOLMAN R.C., KHAN A.S., KENT J., STRINE T.W., SCHONBERGER L.B.: Epidemiology of CJD in the U.S. 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; 14:174-181.
 31. HSICH G., KENNEY K., GIBBS C.J., LEE K., HARRINGTON M.G.: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Eng J Med* 1996; 335:924-930.
 32. HSIAO K.: Prion protein. *Nature* 1989; 338:342.
 33. HSIAO K.: Prion protein. *Nat Genet* 1992; 1:68.
 34. ILADIBA: Priones: Partículas infecciosas que desafían los postulados de la biología 1997; 11:6-9.
 35. KITAMOTO T.: Prion protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191:709.
 36. LASMEZAS C.I., DESLYS J-P., DEMALMAY R., ADJOU K.T., LAMOURY F., DORMONT D.: BSE transmission to macaques. *Nature* 1996; 381: 743-744.
 37. LAZZARA E.W.: Evaluation of suspected dementia. *N Eng J Med* 1996; 335:1997.
 38. LEHRICH J.R., TYLER K.L.: Infecciones lentas del sistema nervioso central. Mandell GL,

- Douglas GR, Bennett JE, eds. *Enfermedades infecciosas: principios y práctica*. Tomo II, 3 ed, 1991:809-813.
39. LEON-S F.E.: Kuru, Volcanes y virus lentos: no es la canción, es el cantante. *ABC* 1995; 2: 81-84.
 40. LUGARESI E., MEDORI R., MONTAGNA P.: Fatal Familial Insomnia and dysautonomia with selective degeneration of the thalamic nuclei. *N Eng J Med* 1986; 315:997-1003.
 41. LUGARESI E., MONTAGNA P.: Fatal Familial Insomnia a new prion disease. In: Kriger MH, Roth T and Dement W (eds). *Principles and practice of sleep medicine*, 2nd ed, Toronto: WB Saunders 1994:547-548.
 42. LUTWICK L.I.: Prion's Progress: Are you what you eat?. *Infect Med* 1996; 13: 1037-1053.
 43. MACKENZIE S.B.: *Scrapie, a really disgusting diseases. Sheep and goat encyclopaedia* 1987.
 44. MASTERS C.L., GAJDUSEK D.C., GIBBS C.J.: CJD virus isolations from the GSS, with and analysis of various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104:559-588.
 45. MASTERS C.L., GAJDUSEK D.C., GIBBS C.J.: The familial occurrence of Creutzfeldt Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain* 1981; 104:535-558.
 46. MASTRIANNI J.: Prion protein. *Neurology* 1996; 47:1305.
 47. McEWEN J.G.: Otros agentes infecciosos. En: Restrepo A, Robledo J, Bedoya V, Botero D, Leiderman E, Gómez C, Velez L, eds. *Enfermedades infecciosas Medellín*: CIB, 5 ed, 1996: 709-713.
 48. McPHERSON K.: CJD. *Lancet* 1996; 347:64-65.
 49. MIMS C.A., PLAYFAIR J.H., ROITT I.M., WACKELIN D., WILLIAMS R.: *Infecciones del SNC*. Microbiología Médica, Madrid: Mosby, 1ªed, 1995: 13-27.
 50. National cattlemen's beef association. *Scientific overview of transmissible spongiform encephalopathies*, August 1996.
 51. OMS: *Infecciones Virales del sistema nervioso central: Kuru*. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10ªrev, Washington DC, 1995; 554:335.
 52. PARDO C.: Virus no convencionales, priones, neurofilamentos y transporte axonal. *Neurología Col* 1986; 10:49-53.
 53. PEIFFER J.: GSS, atypical multiple sclerosis and carcinomas in a family of sheepbreeders. *Acta Neropath* 1982; 56:87-92.
 54. PERINI F., FRANGIONE B., PRELLI F.: Prion protein released by platelets. *Lancet* 1996; 347:1635-1636.
 55. PETERSON R.B., TABATON M., BERG L., SCHRANK B.: Analysis of the prion protein gene in

- thalamic dementia. *Neurology* 1992; 42:1859-1863.
56. PETERSON R., GAMBETTI P.: Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *Brit Med Bull* 1993; 49:980-994.
57. PIEDROLA-A G.: Virus e infecciones lentas. *Microbiología y Parasitología Médica*, 2^a ed. 1995: 716-721.
58. POCCHIARI M.: Prion protein. *Ann Neurol* 1993; 34:802.
59. PRUSINER S.B.: El prion en la patología. *Invest & Cienc* 1995:14-21.
60. PRUSINER S.B.: Prions and neurodegenerative diseases. *New Eng J Med* 1987; 317: 1571-1581.
61. REDER A.T., MEDNICK A.S., BROWN P.: Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia. *Neurology* 1995; 45:1068-1075.
62. RIDLEY R.M., BAKER H.F.: No maternal transmission?. *Nature* 1996; 384:17.
63. RIDLEY R.M., BAKER H.F.: Failure to transmit BSE to marmosets with ruminant derived meal. *Lancet* 1996; 348:56.
64. RIDLEY R.M., BAKER H.F.: The myth of maternal transmission of spongiform encephalopathy. *Br Med J* 1995; 311:1071-1075.
65. SAKAGUCHI S., KATAMINE S., NISHIDA N.: Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 1996; 380:528-531.
66. SMITH P.G.; COUSENS S.N.: Is the new variant of Creutzfeldt-Jacob from mad cows?. *Science* 1996; 273:748.
67. SEITELBERG F.: Strausler's disease. *Acta Neuropath* 1981; 7(suppl): 341-343.
68. SHLOSBERG A., ZADIKOV Y., PERL S., YAKOBSON B., VAROD Y., ELAD D.: *Aspergillus clavatus* as the probable cause of lethal mass neurotoxicosis in sheep. *Mycopathology* 1991; 114:35-39.
69. SHOENTAL R.: Kuru, mycotoxins and volcanic eruptions. *J Appl Toxicol* 1990; 10: 153.
70. SMITH P.E., ZEIDLER M., IRONSIDE J.W., ESTIBEIRO P., MOSS T.H.: CJD in a dairy farmer. *Lancet* 1995; 346: 898.
71. TELLING G.C.: Interactions between wild-type and mutant prion proteins modulate neurodegeneration in transgenic mice. *Genes Dev* 1996; 10: 1736-1750.
72. TORO G.: Demencia-priones y enfermedades priónicas. Referencia especial a las vacas locas. *Rev Acad Colomb Cienc* 1997; 21:229-236.
73. TYLER K.L.: Enfermedades del sistema nervioso producidas por virus y por priones. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison: Principles of Internal Medicine*, 13th

- ed, New York.: Mac Graw Hill 1994; 2660,2671-2672.
74. TYLER K.L.: Priones. En: Mandel GL, Douglas GR, Bennett JE, eds. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Practica*, tomo II, 3ra ed, 1991:1497-1500.
 75. VERDRAGER J.: CJD. *Lancet* 1996; 347:1704.
 76. VINTERS H.V.: GSS autopsy study of a familial case. *Ann Neurol* 1986; 20:540-543.
 77. KAYEMBE K., GOUBAU P., DESMYTER J., VLIETING R., CARLTON H.A.: Cluster of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Equator (Zaire): Ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psych* 1990; 53:4-10.
 78. WILESMITH J.W., RYAN J.B., ATKINSON M.J.: BSE epidemiological studies on the origin. *Vet Rec* 1991; 128:199-203.
 79. WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M.: A new variant of CJD in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-926.
 80. WISNIEWSKI H.K., SIGURDARSON S., RUBENSTEIN R., KASCSAK R., CARP R.: Mites as vectors for scrapie. *Lancet* 1996; 347:1114.
 81. YOUNG G.R.: CJD in a beef farmer. *Lancet* 1996; 348:610-611.
 82. ZEIDLER M., COUSENS S.N., VYNNYCKY E., WILL R.G., SMITH P.G.: Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; 385:197-200.
 83. ASKANAS V., ENGEL W.: Sporadic inclusion-body myositis and its similarities to Alzheimer disease brain. Recent approaches to diagnoses and pathogenesis, and relation to aging. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:389-405.
 84. LEON-S F.E., DE CASTRO COSTA C.M., GAFFGA N.: Discrepancy, coincidence or evidence in chronic idiopathic spastic paraparesis throughout the world. *Arq NeuroPsiq* 1997; 55(3-B):530-535.
 85. LIBERSKI P.P.: The Enigma of Slow Viruses. Facts and artefacts. *Archives of Virology*. New York: Springer-Verlag, 1993.
 86. AGUZZI A., WEISSMANN.: Prion research: the next frontiers. *Nature* 1997; 389:795-798.
 87. GAJDUSEK D.: The transmissible dementias and other brain disorders caused by unconventional viruses. Relationship of transmissible to nontransmissible amyloidosis of the brain. En: Kurstak E, Lipowski ZJ, Morozov PV, eds. *Virus, Immunity and Mental Disorders*. New York: Plenum 1987:3-22.
 88. MITCHELL P.: Computers: a sympathetic shoulder to cry on. *Lancet* 1999; 353: 9169
 89. ALFONSO H, LEON-S F.E.: Ciencia Basada en la Otra Evidencia I: VIH ¿mito o realidad? *Acta Med Cart* 1999; 6: 157-160.
 90. URIBE C.S.: El peligro de las vacas locas. *Acta Neurol Col* 1996; 12:156.
 91. KUMAR S.: Aetiology of CDJ in India is unknown. *Lancet* 1996; 347:1320.

92. PAPADOPULOS-ELEOPULOS E., TURNER V.F., PAPADIMITRIOU J.M., CAUSER D.: The isolation of HIV: Has it really been achieved? The case against. *Continuum* 1996; 4 (suppl): 1-24.
93. DUESBERG P., BOOKSHELF.: The enigma of the slow viruses. *Lancet* 1993; 342: 729.
94. DUESBERG P., SCHWARTZ J.R.: Latent viruses and mutated oncogenes: No evidence for pathogenicity. In: Cohn WE, Moldave K, eds. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*. San Diego: Academic Press 1992; 43:135-204.
95. LEON-S F.E.: La micotoxicosis humana es una perra vieja con nuevas mañas. *Neurociencias Col* 1998; 6:47-48.
96. LEON-S F.E.: Myelopathies, mycotoxins and molds in man. *Int J Environm Stud* 1997; 52:15-18.
97. LEON-S F.E., CARPINTERO M.I.: Neuromicotoxinas, Neuromicotoxicosis y Neuromicotoxicología. *Acta Med Col* 1996; 21:84-86.
98. STEADMAN L.B., MERBS Ch.F.: Kuru and Cannibalism?. *Am Anthropol* 1982; 84: 611-627.
99. LEON-S F.E.: Micotoxinas y la encefaloneuromielopatía Cubana. *Invest Clín* 1999; 40: 161-164.
100. LEON-S F.E., CARPINTERO M., GAFFA N., OCAMPO L., BAYONA J.: Mycotoxins in myelopathies of man. *Lancet* 1996; 348:1039.
101. DESLYS J-P., MARCE D., DORMONT D.: Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 1994; 75:23-27.
102. SMITH S.J.M., KOCEN R.S.: A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to Lithium toxicity. *J Neurol Neuros Psychiat* 1988; 51:120-123
103. PURDEY M.: The UK epidemic of BSE: Slow virus or chronic pesticide-initiated modification of the prion protein? Part 1. *Med Hypoth* 1996; 46:429-443.
104. PURDEY M.: The UK epidemic of BSE: Slow virus or chronic pesticide-initiated modification of the prion protein? Part 2. *Med Hypoth* 1996; 46:445-454.
105. GORDON I., ABDULLA E.M., CAMPBELL I.C., WHATLEY S.A.: Phosmet induces up-regulation of surface levels of the cellular prion protein. *Neuroreport* 1998; 9:1391-1395.
106. PATTISON I.H., JEBBET J.N.: Histopatological similarities between scrapie and cuprizone toxicity in mice. *Nature* 1971; 230:115-117.
107. PURDEY I.H.: High-dose exposure to systemic phosmet insecticide modifies the phosphatidylinositol anchor on the prion protein: the origins of new variant transmissible spongiform encephalopathies? *Med Hypoth* 1998; 59:91-111.

108. GANGULI S., HOTA D., GOEL R.K., ACHARYA S.B., BHAT-TACHARVA S.K.: Neuropharmacological studies on Fusarium toxins-I: Total toxin extract from Fusarium moniliforme. *Ind J Exp Biol* 1996; 34:408-417.
109. GANGULI S., HOTA D., GOEL R.K., ACHARYA S.B., BHAT-TACHARYA S.K.: Neuropharmacological studies on Fusarium toxins-III: Neurochemical investigations on total toxin extracts from F. moniliforme and F. Oxysporum. *Indian J Exp Biol* 1996; 34:531-534.
110. SCHOENTAL R.: Neuropathies, mycotoxins and volcanic eruptions. *Intern J Environm Stud* 1990; 36:133-136.
111. LEON-S F.E., ACEVEDO A.: El complejo de las tres "V": visna, virus y volcanes. *Neurociencias Col* 1998; 6:25-28.
112. McEWEN J.G.: Los priones o proteínas infecciosas. *Medicas UIS* 1998; 12:307-310.
113. ALFONSO H., LEON-S F.E., BROKATE A.M.: Ciencia basada en la otra evidencia, Parte II: Discrepancias e inconsistencias en los modelos epidemiológicos del SIDA. *Neurociencias Col* 1999; 7:53-57.
114. Editorial: The future for CVJ. *Lancet* 2000; 355:1567.