

Enfermedades Producidas Por Priones en los Animales.

Gustavo Farías R.,¹ Hernán Garces A.,¹ Julio Larenas H.,¹ Ana M. Ramirez K.,¹ y Claudio Lecocq P.^{1,2}

¹Departamento de Patología Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.

²Servicio Agrícola y Ganadero de Chile. Unidad de Patología Pecuaria. Financiado por: Proyecto FIV 12101401.9102.009. Dirección de Investigación Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Santa Rosa 11735, La Pintana. Casilla 2, correo 15, La Granja. e-mail: gfarias@uchile.cl

Resumen

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EETs) o enfermedades producidas por priones, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, de progresión lenta y fatales. Afectan tanto a los humanos como a los animales. Dentro de este grupo se encuentra la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), que se diagnosticó en Gran Bretaña y que posteriormente ha afectado a otros países. Esta patología ha causado gran impacto por el daño que ha provocado en la salud animal, en la economía y por su relevancia en la salud pública de estos países, al ser una enfermedad zoonótica. El agente etiológico de todas las EETs, se denomina “prión”, que corresponde a la forma alterada (PrP^{Sc}) de una proteína constitutiva de la membrana celular (PrP^C). La forma patológica es infecciosa, capaz de producir la enfermedad, extremadamente resistente al calor y a otros métodos tradicionales de esterilización, que son efectivos contra otros patógenos. Entre las características comunes de estas patologías, se incluyen su curso con un largo periodo de incubación, el que puede durar hasta 3 años, posterior a la exposición. Los signos clínicos aparecen después de este período, los animales afectados presentan signos neurológicos progresivos y cambios morfológicos degenerativos del sistema nervioso central, que terminan con la muerte del individuo. Las principales EETs en los animales, que se describen en este trabajo son: el scrapie de ovinos y caprinos, la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), la Encefalopatía Transmisible del Visón (ETV), la Enfermedad del Desgaste Crónico (EDC) en ciervos y alces y la Encefalopatía Espongiforme Felina (EEF).

Palabras clave: Prion, EETs, Scrapie, EEB, EDC, ETV, EEF.

1. Introducción

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs), también conocidas como enfermedades producidas por priones, corresponden a una de las patologías más intrigantes que afectan el sistema nervioso de los humanos y animales (Lasmezas, 2003; Sakudo e Ikuta, 2009). Las EETs corresponden a entidades neurodegenerativas de progresión lenta, con largos periodos de incubación que van entre los 2 a 10 años y siempre son fatales. Desarrollan características histopatológicas entre las que se incluyen: vacuolización neuronal y del neuropilo, astrogliosis y amiloidosis (Aguzzi *et al.*, 2008; Crozet *et al.*, 2008). Las cuales presentan un alto grado de similitud en

todas las especies afectadas (FAO, 2007; Ducrot *et al.*, 2008).

Se conocen distintas EETs que afectan a los animales entre estas el scrapie, la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), la Encefalopatía Transmisible del Visón (ETV), la Enfermedad del Desgaste Crónico (EDC), la Encefalopatía Espongiforme Felina (EEF). En los humanos destacan entre otras, la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y su variante (vECJ) (Vidal *et al.*, 2006; FAO, 2009; Monleón *et al.*, 2011).

Las EETs se desarrollan por mecanismos hereditarios, esporádicos o infecciosos. Las enfermedades producidas por priones han generado un gran impacto, después de la epidemia de la EEB y el surgimiento de

2la vECJ en el humano, relacionada con la ingesta de alimentos provenientes de vacas infectadas con EEB (Colchester y Colchester, 2005; Van Keulen *et al.*, 2008a; Dudas *et al.*, 2010).

En su presentación, se reconocen dos fases clínicas: una psíquica, con cambios de comportamiento y de temperamento, y otra orgánica, en la que se observan alteraciones motoras graves. En la actualidad aún no existe tratamiento, por lo que la prevención resulta fundamental (Lasmézas, 2003; Crozet *et al.*, 2008; Sakudo e Ikuta, 2009).

Las enfermedades producidas por priones, afectan a un amplio número de especies animales, que podrían aumentar al seguir desarrollándose investigaciones relacionadas con este tipo de enfermedades. A continuación se describen brevemente algunas de las EETs más importantes que afectan a los animales.

1.1. Scrapie

Es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central (SNC) de ovinos y caprinos (CRL, 2007; DEFRA, 2008; Terry *et al.*, 2011). El agente causal es una proteína infecciosa denominada prión, que se deposita formando placas amiloides en diferentes órganos, principalmente en el cerebro provocando así alteraciones en el SNC que llevan lentamente a la muerte (Aguzzi *et al.*, 2008; Farías *et al.*, 2009).

Aún cuando las lesiones de esta enfermedad están restringidas al SNC, la patogénesis de la infección implica un etapa primaria de replicación de los priones en los órganos linfoides, seguida de una fase neuroinvasiva (Lasmézas, 2003; González *et al.*, 2008). Así, una de las características más importantes de este tipo de enfermedades, es el tiempo que transcurre entre la exposición al agente infeccioso y la manifestación de los signos clínicos. Período que puede ser calculado en décadas para los síndromes humanos, pero puede ser tan corto como 1,5 años en la enfermedad iatrogénica (Belay *et al.*, 2004; Ducrot *et al.*, 2008; Velayos *et al.*, 2010).

Por otra parte, los rebaños infectados experimentan fuertes pérdidas en la producción, lo que afecta negativamente a la economía de los países que la presentan. Además, el scrapie también puede afectar a los países libres, en los cuales por ejemplo, limita de sobremanera las regiones de las cuales pueden

importar material genético de alta calidad, disminuyendo así su capacidad de mejoramiento genético (Jeffrey y González, 2007; Van Keulen *et al.*, 2008b; Monleón *et al.*, 2011).

Los períodos de incubación de la enfermedad son largos y los signos clínicos sólo se presentan poco antes de la muerte, esto impide realizar un diagnóstico temprano, entorpeciendo las acciones destinadas al control de los enfermos, exponiendo así a los animales sanos. Lo que implica un riesgo para la salud humana, por el posible consumo de animales que pudieran estar incubando la enfermedad (CRL, 2007; DEFRA, 2008).

El prión, agente causante de las EETs, corresponde a una partícula infecciosa de origen proteico que demostró ser resistente a los tratamientos para modificar a los ácidos nucleicos pero que, disminuye su infectividad cuando es sometido a tratamientos que hidrolizan las proteínas. Así cualquiera sea la vía por la que se produzcan las EETs, siempre involucra una modificación postraduccional en la proteína priónica (PrP) (Prusiner, 1998). La PrP celular (PrP^C) constitutiva de membrana, es la que se convierte en la isoforma patológica (PrP^{Sc}) o prion, a través de un proceso postraduccional en el cual una porción de la estructura secundaria es replegada en hoja β , pasando de un porcentaje normal de 3% a un 43% en la isoforma patológica. Este cambio estructural es acompañado de nuevas propiedades físico-químicas que le confieren a la PrP^{Sc} dos características que permiten diferenciarla de la PrP^C, como son la resistencia parcial a la digestión por proteasas y la insolubilidad (Prusiner, 1998; Aguzzi *et al.*, 2008).

La patogénesis de las enfermedades causadas por priones es un proceso dinámico, que puede dividirse en 3 etapas fundamentales: la infección y replicación periférica, la neuroinvasión y la neurodegeneración. El tropismo celular de los priones varía entre las especies, así son linfotrópicos en el scrapie, la EDC y la vECJ, pero lo son menos en la ECJ y la EEB. Las células hematopoyéticas transportan al prión desde el sitio de entrada hacia el sistema linforeticular (SLR), en donde se replica y acumula en tejidos como el bazo y linfonódulos, antes de que ocurra la neuroinvasión y la subsiguiente detección en el SNC (Aguzzi *et al.*, 2008; Van Keulen *et al.*, 2008b; Velayos *et al.*, 2010). La trasmigración se inicia desde las terminaciones nerviosas en el tejido linfóide a través de las vías neuroanatómicas hacia la médula espinal y el cerebro. Así, los priones ejercen su efecto destructivo exclusivamente en el SNC, sin inducir respuesta

febril, leucocitosis o respuesta inmune humoral. La causa precisa de la degeneración aún es poco entendida (Prusiner, 1998; Lasmézas, 2003; Van Keulen *et al.*, 2008a).

Aunque el scrapie se ha considerado una EET no patógena para el humano, la posibilidad de que el agente de la EEB sea transmitido a la oveja ya ha sido demostrada en condiciones experimentales, si a esto se le suma la relación directa entre la EEB y la vECJ, sí lo convierte en una amenaza potencial para la salud humana (Van Keulen *et al.*, 2008b; Monleón *et al.*, 2011). Aún cuando el scrapie se ha presentado en ovinos y caprinos europeos por décadas y se ha reportado su existencia en los últimos 200 años en cada continente donde se crían ovejas, su relevancia sólo se vio incrementada a partir de la década del 80^º, cuando se produce el desarrollo en el conocimiento, debido a la epidemia de EEB ocurrida en el Reino Unido, la que se relacionó con el consumo de alimento concentrado para vacunos fabricado con harina de carne y hueso (HCH) proveniente de ovejas y cabras contaminadas con scrapie. Además, del reconocimiento de la vECJ en el humano y su relación con la exposición al agente de la EEB, a través del consumo de alimentos cárneos contaminados con priones. Esta posibilidad se reafirmó al observar que los primeros casos de vECJ se restringieron casi exclusivamente al Reino Unido, lugar donde simultáneamente ocurría la epidemia de EEB (Colchester y Colchester, 2005; Vargas *et al.*, 2006; Jacobson *et al.*, 2010).

La mayoría de las manifestaciones clínicas del scrapie se presentan en animales entre los 2 a 5 años de edad. Entre los signos clínicos se describen, períodos de incubación de meses a años, episodios transitorios de cambios en el comportamiento, rasquido excesivo, pérdida de peso y lana, tremor, ataxia, postración y finalmente la muerte, entre los 2 a 12 meses después del inicio de los signos (Farías *et al.*, 2004; Vargas *et al.*, 2006; CRL, 2007; DEFRA, 2008).

La transmisión del scrapie ocurre principalmente por exposición oral, el prión que traspasa la pared intestinal, es amplificado en el tejido linfoide y nervioso asociado a intestino, para posteriormente ser transportado hacia el SNC a través de las fibras autónomas del nervio vago. Así se ha detectado la presencia de PrP^{Sc} en algunos tejidos linfoides a la edad de 14 meses, aproximadamente 6 meses antes del inicio de los signos clínicos, mientras que en SNC se encuentra a los 2,5 años (Vargas *et al.*, 2006;

González *et al.*, 2008; Farías *et al.*, 2009; Monleón *et al.*, 2011).

Las EETs se diagnostican por las características histopatológicas del SNC, las que incluyen cambios espongiiformes, gliosis astrocítica y placas amiloides. El examen neuropatológico *post mortem* del cerebro de animales y humanos, continúa siendo la técnica estándar para el diagnóstico de las EETs (Vidal *et al.*, 2006; Farías *et al.*, 2009; Sakudo e Ikuta, 2009). La inmunohistoquímica (IHQ) puede ser realizada para detectar el marcador específico de la enfermedad, la PrP^{Sc} *in situ*, así como también para determinar su distribución en el cerebro y en los tejidos linfoides. Además existe otro grupo de técnicas diagnósticas, realizadas *post mortem*, que se denominan técnicas moleculares y que permiten diferenciar la PrP^{Sc} de la PrP^C en muestras de cerebro, basándose en la resistencia que posee la primera frente a la acción de la proteinasa K, en combinación con la detección inmunológica del núcleo resistente o PrP27-30, a diferencia de la PrP^C que se degrada completamente (Grassi *et al.*, 2008; Farías *et al.*, 2009; Monleón *et al.*, 2011).

Sin embargo, el alto linfotropismo de algunas estirpes de priones, como las del scrapie, la EDC y la vECJ, ha sugerido el uso de la inmunohistoquímica para detectar la PrP^{Sc} en tejido linfoide antes de que se inicien las manifestaciones clínicas, permitiendo así realizar el diagnóstico preclínico (González *et al.*, 2008; Grassi *et al.*, 2008).

1.2. Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB).

El origen del primer caso de EEB se remonta a fines de 1984, al sur del Reino Unido en una vaca lechera que presentaba un comportamiento extraño y distinto del resto del rebaño y además, problemas de coordinación en sus movimientos. En 1985, 9 vacas más sufrían el mismo cuadro, con agresividad, hipersensibilidad y ataxia. Al estudiar los cerebros de estos animales, se encontró que el encéfalo tenía histológicamente la apariencia de una esponja, lo que coincidía con cerebros de ovinos con scrapie. Así, se diagnosticó la EEB como una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal (Novakofski *et al.*, 2005; Dudas *et al.*, 2011).

Esta enfermedad es una zoonosis, ya que el agente causal de la EEB es capaz de producir la vECJ en el humano y además, experimentalmente se ha demostrado su rápida diseminación a través de la vía

oral a ovinos y bovinos, siendo esta la ruta más probable de transmisión a los humanos, puesto que se sabe que un gran número de bovinos que incubaban la enfermedad ingresaron a la cadena alimentaria humana (Smith y Bradley, 2003; Colchester y Colchester, 2005; CRL, 2007). Desde que fue reconocida como una nueva entidad patológica en el Reino Unido, surge a nivel mundial como amenaza zoonosaria y de salud pública para todos los sistemas productivos destinados al consumo humano, lo que derivó en la adopción de medidas sanitarias a nivel mundial, con el fin de proteger la salud humana y animal (FAO, 2009; Dudas *et al.*, 2010). Así, en el Reino Unido se tomaron medidas extremas, como el sacrificio de animales infectados, además de la remoción de la cadena alimentaria para los humanos de las vísceras de bovinos que pudieran contener el prion como cerebro, médula espinal, tonsilas, bazo, timo, linfonódulos e intestino (Lasmézas, 2003). Puesto que como resultado del consumo de tejidos bovinos contaminados, se observaron EETs derivadas del prion de la EEB en humanos, primates, ungulados exóticos en cautiverio, felinos domésticos y salvajes (Vidal *et al.*, 2006; DEFRA, 2008; FAO, 2009).

El origen de esta enfermedad probablemente estaría en el reciclaje de tejidos ovinos que fueron utilizados en la alimentación de bovinos; específicamente en harina de carne y hueso (HCH), elaborada de rumiantes (ovinos y caprinos) enfermos. Debido a que en el Reino Unido el scrapie en ovinos y caprinos es endémico, se planteó la hipótesis más aceptada actualmente, de que los desechos de ovinos contaminados fueron la causa inicial de la EEB (Smith y Bradley, 2003; Ducrot *et al.*, 2008; Jacobson *et al.*, 2010).

El factor determinante en el surgimiento de esta enfermedad en los bovinos, se debió a la modificación que sufrió la elaboración de las HCH destinadas al consumo de rumiantes, a fines de la década de los 70', con la finalidad de reducir los costos de producción. Se supone que la disminución de la temperatura y de la presión, en el proceso de extracción de las grasas, permitió que el prion del scrapie sobreviviese y llegase a contaminar, a través del consumo de estas harinas, a los bovinos (Smith y Bradley, 2003; Johnson, 2005; Terry *et al.*, 2011). Posiblemente la EEB ya existía como una entidad distinta del scrapie antes de los cambios mencionados en el proceso y fueron éstos, los que permitieron la adaptación del prion en los bovinos, con lo cual la enfermedad se amplificó y originó el brote descrito, siendo la causa más importante, la resistencia del agente a la

inactivación por los procedimientos convencionales para microorganismos (Prince *et al.*, 2003; Ducrot *et al.*, 2008; Van Keulen *et al.*, 2008b).

A fines de 1987, se identificó que las HCH fueron el vehículo de la transmisión, a través de un estudio epidemiológico que incluyó a 200 animales afectados, como resultado se eliminaron otras etiologías y vehículos posibles exceptuando la alimentación, existiendo dos posibilidades para esta infección, las HCH y los sebos. La proposición de que las HCH fueron el vehículo primario de la infección, se basó en las propiedades físico-químicas del agente del scrapie, que hacían más probable que este se separara con la fracción proteica que con los sebos. Lo que además fue respaldado por la variación geográfica de la enfermedad, la cual se adaptaba más a la distribución y manipulación de las HCH (Novakofski *et al.*, 2005). Otra evidencia adicional, fue la mayor incidencia de la EEB en el ganado lechero más que en el de carne, lo que se mantuvo durante toda la epidemia, esto respaldado por el hecho que los terneros de lechería son sometidos rápidamente a alimentación con suplementos y concentrado que contiene HCH, mientras que los de carne, son alimentados hasta edad más avanzada de forma natural (Smith y Bradley, 2003; Jacobson *et al.*, 2010).

Así, la EEB se convierte en un problema mayor de salud pública y animal tras la epidemia que afectó al Reino Unido en la década siguiente, la que se extendió a lo largo de todo ese país (Lasmézas, 2003; Johnson, 2005). La exportación de ganado y de alimento concentrado, diseminó la enfermedad en Europa y otros países alrededor del mundo. Hasta que en 1988, los derivados de carcasas de rumiantes fueron prohibidos en la alimentación de bovinos en el Reino Unido (Johnson, 2005; Dudas *et al.*, 2010). Parece claro que la transmisión en el bovino es por ingestión de alimentos concentrados contaminados con priones. Sin embargo, la transmisión iatrogénica no puede descartarse del todo. Experimentalmente la EEB ha sido transmitida a diversas especies, entre ellas al ovino (CRL, 2007; Van Keulen *et al.*, 2008a; Jacobson *et al.*, 2010).

La EEB es una enfermedad neurológica progresiva, subaguda o crónica que implica grandes cambios en el estado mental del animal. Los animales afectados se presentan nerviosos y temblorosos, con hiperreactividad a los estímulos externos, características que determinan el nombre común de "vacas locas". Los cuales se observan en la mayoría del ganado afectado, el animal se aleja del grupo

estando en praderas o se rehúsa a entrar a la sala de ordeña y a ser ordeñados. Los primeros signos locomotores son: alteraciones del cuarto trasero en el desplazamiento, cambios que progresivamente se vuelven más notorios (CRL, 2007; FAO, 2009). Las características clínicas más importantes incluyen cambios en el comportamiento (aprehensión, miedo, sobresaltos excesivos o depresión), cambios sensitivos (hiperestesia o hiperreflexia, movimientos anormales como temores y mioclonías), cambios motores (ataxia locomotora con hipermetría, en los miembros posteriores) y problemas neurovegetativos como sialorrea, disminución de la rumia acompañada de bradicardia y alteración del ritmo cardíaco. Otros signos que pueden manifestarse son agresividad, rechinar de dientes, prurito con lamido o rasquidos, pérdida de la condición corporal (en el 75%) y disminución en la producción láctea (en el 50%). A diferencia del scrapie, el prurito no es un signo común de observar. Todas estas manifestaciones perduran en forma progresiva por varias semanas sin respuesta a tratamiento, terminando finalmente con la muerte (OIE, 2004; CRL, 2007; Ducrot *et al.*, 2008; Van Keulen *et al.*, 2008b; Dudas *et al.*, 2011).

La edad media de presentación para la infección natural es de 42 meses y su período de incubación varía entre 2 y 8 años, con un promedio de 4 a 5 años, por lo que, la enfermedad sólo se manifiesta en los bovinos adultos, aunque se han encontrado animales positivos de menor edad (22 meses). El curso clínico varía entre las 2 semanas y los 6 meses (Vidal *et al.*, 2006; Jeffrey y González, 2007; DEFRA, 2008).

El diagnóstico de la EEB se puede realizar a través de distintos métodos, como la observación de las características clínicas de la enfermedad, no obstante el examen histopatológico del SNC es lo más adecuado. Aun cuando a la observación macroscópica no se observan cambios aparentes, sin embargo al realizar el examen histopatológico, se observa una morfología no inflamatoria y particular, que se caracteriza por la vacuolización neuronal, también llamada cambio esponjiforme, la cual es simétrica y bilateral, tanto en los axones como en el cuerpo neuronal, la cual suele ir acompañada por astrogliosis y amiloidosis cerebral (OIE, 2004; Crozet *et al.*, 2008). La ubicación anatómica y la severidad de las lesiones cerebrales, son similares en la mayoría de los casos de EEB. Los cambios vacuolares son prominentes en el núcleo del tracto solitario (cerebelo, nervio glossofaríngeo), el núcleo del tracto espinal del 5° par craneano (cerebelo, nervio trigémino), núcleos vestibulares (médula, obex), sustancia gris central,

colículos rostrales (mesencéfalo) e hipotálamo (Novakofski *et al.*, 2005; Vidal *et al.*, 2006; Ducrot *et al.*, 2008; Sakudo e Ikura, 2009).

Para el diagnóstico definitivo es necesario realizar métodos de laboratorio con muestras de tejido nervioso, a través de pruebas inmunoenzimáticas, mientras que para obtener un diagnóstico confirmatorio la prueba a realizar es la inmunohistoquímica (González *et al.*, 2008; Grassi *et al.*, 2008; Farías *et al.*, 2009, Monleón *et al.*, 2011).

Puesto que en esta especie, la enfermedad preclínica no puede ser detectada, ya que los métodos de diagnóstico de laboratorio sólo pueden ser realizados *post mortem*. Para el trabajo en terreno resulta fundamental, el conocimiento a cabalidad de los signos clínicos y de los diferentes diagnósticos diferenciales con otras enfermedades como: rabia, cetosis, hipomagnesemia, intoxicaciones, listeriosis cerebral y otras encefalitis, así como neoplasias cerebrales, entre otras, que afectan al sistema nervioso o al músculo esquelético del ganado adulto (OIE, 2004; CRL, 2007; DEFRA, 2008).

1.3. Encefalopatía Transmisible del Visón (ETV).

Enfermedad poco frecuente, afecta el SNC de visones de criadero. El primer caso fue descrito el año 1947 en Estados Unidos, país que no volvió a presentar casos hasta el año 1960. Desde entonces se han descrito casos de manera esporádica en muchas regiones en donde se explotan estos animales, incluyendo además a Canadá, Finlandia, Alemania y a Repúblicas de la Antigua Unión Soviética. El brote más reciente, ocurrió en los Estados Unidos el año 1985 (Farías *et al.*, 2004; Johnson, 2005; FAO, 2007).

Se ha detectado en animales mayores de un año, pero no se ha comprobado si la transmisión es horizontal o vertical, por lo cual es clasificada como una enfermedad cerrada, es decir, que a diferencia del scrapie, no posee una vía natural de transmisión, excepto el canibalismo. Se afirma que la fuente de infección es exógena, siendo ésta los alimentos contaminados con priones, lo que indicaría que está relacionada con la ingestión de carne contaminada con priones, probablemente de ovinos afectados con scrapie (Lasmestas, 2003). Sin embargo, en el brote más reciente de 1985, no se evidenció que los visones fueran alimentados con subproductos de ovinos, pero si con los de origen bovino (Johnson, 2005; FAO, 2007). Puesto que en la alimentación, se incluyeron

restos de matadero y cadáveres de bovinos sin tratar, los que habrían estado contaminados con el prión surgiendo así la posibilidad que la EEB estuviera presente en los Estados Unidos (FAO, 2009; Dudas *et al.*, 2010; Terry *et al.*, 2011). Trabajos de laboratorio confirmaron el traspaso interespecie, estudios de inoculación intracerebral de la ETV en bovinos, demostraron similitud con la EEB en relación al período de incubación, signos clínicos y lesiones histopatológicas, sin embargo la distribución de las lesiones fue diferente a la observada en la EEB (FAO, 2007; Crozet *et al.*, 2008).

La ETV natural, presenta un largo período de incubación de entre 7 a 12 meses. El cuadro clínico puede durar entre 3 días a 6 semanas, con signos clínicos que poseen un inicio sutil y se caracterizan por ser de tipo nervioso. Con cambios de conducta, que incluyen aumento en la agresividad e hiperestesia la que progresa a ataxia, temores ocasionales o giros en círculos y mordisqueo compulsivo sobre sí mismos o sobre objetos, somnolencia con poca respuesta a estímulos externos y debilitamiento. Además, se ha demostrado una correlación entre el genotipo y la presentación de enfermedad (Fariás *et al.*, 2004; Jeffrey y González, 2007; FAO, 2009).

Al examen histopatológico, la característica más sobresaliente en el cerebro de los animales afectados, es la extensa vacuolización de la sustancia gris de la corteza, cuerpo estriado, cerebro medio y neuropilo. Además se observan los cambios espongiiformes clásicos de las EETs, la degeneración neuronal y astrocitosis. Las lesiones se desarrollan en la corteza, particularmente en la zona frontal, así como también en el cuerpo estriado, tálamo e hipotálamo. Sin embargo, mediante la utilización de bioensayos, se han encontrado bajas concentraciones infectivas en tejidos extraneurales como intestino, bazo y nódulos linfáticos mesentéricos (FAO, 2007; Crozet *et al.*, 2008).

1.4. Enfermedad del Desgaste Crónico (EDC).

Es una entidad neurodegenerativa debilitante que genera una pérdida de peso crónica y finalmente fatal, que afecta principalmente a ciervos y alces, pero también a ungulados domésticos y salvajes (Williams, 2005; Sigurdson, 2008; Sandberg *et al.*, 2010). Fue descrita por primera vez en 1967 en un ciervo mula en cautiverio en Colorado. Los hospederos naturales para la EDC son el ciervo (*Odocoileus hemionus*) y el alce (*Cervus elaphus nelsoni*) (Williams, 2005; Gilch *et*

al., 2011). Prácticamente todos los casos descritos, han sido de Norteamérica. Así, aún cuando los primeros reportes la catalogaron como una enfermedad rara y restringida geográficamente, estudios recientes avalan la presencia de la EDC entre animales salvajes y en cautiverio en a lo menos 14 estados de Estados Unidos y 2 provincias de Canadá, con una prevalencia sobre un 20% en algunas áreas endémicas (Sigurdson, 2008; Sandberg *et al.*, 2010). Estos descubrimientos, junto con otras consideraciones como la alta población de ciervos en los Estados Unidos (estimada en 22 millones) y el centenar de cazadores de estos animales, sumado al amplio consumo de carne de ciervos, remarcan el elevado riesgo de exposición de los humanos a la EDC (Sandberg *et al.*, 2010; Gilch *et al.*, 2011), por lo que se mantiene la posibilidad de que se trate de una zoonosis, ya que aún no está plenamente identificado ni su origen, ni su modo transmisión (FAO, 2007), más aún si se observa que a pesar de tratarse de una enfermedad de baja presentación, el número de casos aumenta anualmente (Johnson, 2005; FAO, 2009; Almberg *et al.*, 2011).

El período de incubación es de 2 a 4 años. Afecta a animales de entre los 2,5 a 7 años, aunque se ha reportado en animales de 17 meses y en otros con más de 15 años de edad (Belay *et al.*, 2004; Sigurdson, 2008; Almberg *et al.*, 2011). Las manifestaciones clínicas de la EDC incluyen la pérdida de peso progresivo por semanas o meses, apatía, depresión, ataxia y temores de la cabeza, deshidratación, caída de cabeza y orejas, inexpresividad facial, salivación excesiva, rechinar de dientes, dificultad para deglutir, dilatación esofágica y regurgitación con la consiguiente neumonía por aspiración. Además del cambio en el comportamiento, pierden el miedo a los humanos (Williams, 2005; Gilch *et al.*, 2011). Las alteraciones fisiológicas y de comportamiento terminal pueden incluir, polidipsia y poliuria, pérdida de la conciencia, mirada fija, alteración en la postura (ventroflexión de cabeza), caminar compulsivo e hiperexcitabilidad cuando son manipulados. Los afectados mueren después de no más de 12 meses desde el inicio del cuadro. La enfermedad es altamente transmisible entre ciervos y alces en cautiverio (Belay *et al.*, 2004; Sigurdson, 2008; Almberg *et al.*, 2011; Gilch *et al.*, 2011).

La forma en que la EDC se transmite, no se ha descrito en forma exacta, pero existe fuerte evidencia de que la enfermedad es contagiosa y transmitida vía horizontal directa entre los animales, lo que la asemeja más al scrapie que a la EEB. Aún cuando la

exposición indirecta a través del medio ambiente, incluyendo fuentes alimenticias como los pastos, agua y corrales contaminados con el prión, han servido como fuente de infección (Almberg *et al.*, 2011). La excreción por las heces del agente, se debe al depósito de la PrP^{Sc} a lo largo del tracto digestivo, en tonsilas, orofaringe y el tejido linfoide intestinal de los animales afectados (Williams, 2005; Gilch *et al.*, 2011).

Al examen *postmortem*, los ciervos con EDC clínica en etapa terminal se encuentran notablemente emaciados, con atrofia severa de la grasa, contenido ruminal espumoso mezclado con una gran cantidad de arena y grano, úlceras abomasales y omasales y con menor frecuencia neumonía por aspiración (FAO, 2007). Las lesiones histopatológicas características, se encuentran confinadas a la sustancia gris del SNC. El cambio espongiiforme es de ubicación simétrica y bilateral, particularmente se observa vacuolización intraneuronal y en el pericarion, degeneración y muerte neuronal, extensa espongiosis del neuropilo, hiperplasia e hipertrofia astrocítica y ocasionalmente placas amiloides (Williams, 2005; Almberg *et al.*, 2011). Las lesiones espongiiformes predominan en el tálamo, hipotálamo, mesencéfalo, puente y médula oblongada, como también en el bulbo olfatorio y la corteza. La lesión histopatológica más consistente a nivel cerebral es dentro del núcleo motor dorsal del nervio vago, el cual es el primer sitio de acumulación del prión (Sigurdson, 2008; Almberg *et al.*, 2011).

El diagnóstico diferencial, debe realizarse con la enfermedad hemorrágica epizootica, lengua azul, intoxicaciones y una enfermedad parasitaria meningeal. El diagnóstico definitivo, se logra con técnicas como la histopatología, el ELISA, el western blot, y la inmunohistoquímica, la cual es confirmatoria a partir de biopsias de tercer párpado y tonsilas (Williams, 2005; Gilch *et al.*, 2011).

1.5. Encefalopatía espongiiforme felina (EEF).

Fue descrita en un gato doméstico en el Reino Unido en 1990, siendo ésta la especie más afectada. Casos de una encefalopatía muy similar han sido descritos en otras especies felinas salvajes, entre las que se encuentran el puma, el cheeta, el ocelote y el tigre, todos estos casos se reportaron durante la epidemia de EEB. Sólo en 1994 se hizo oficial la existencia de esta nueva EET que afectaba a los felinos (Ryder *et al.*, 2001; FAO, 2009; Eiden *et al.*, 2010; Lezmi *et al.*, 2010).

Los gatos domésticos se presume adquirieron la enfermedad a través del alimento contaminado con tejido nervioso de bovinos infectados con EEB o en raciones comerciales contaminadas con priones bovinos (Hilbe *et al.*, 2009). Sin embargo, los perros no mostraron ser susceptibles a la infección (Johnson, 2005; FAO, 2007). En contraste, los grandes felidos salvajes que desarrollaron la EEF en los zoológicos del Reino Unido, fueron probablemente expuestos al agente de la EEB, al proveer dietas con carne cruda de bovinos que habrían incluido restos del SNC, en cráneos y vértebras como parte de la dieta (Hilbe *et al.*, 2009; Eiden *et al.*, 2010).

El cuadro clínico, se caracteriza por presentar signos nerviosos progresivos, con cambios conductuales (más tímidos o más agresivos), posteriormente presentan temores musculares, ataxia, hipermetría, sialorrea, dilatación pupilar sin respuesta a la luz e hiperestesia, especialmente al sonido o al tacto, finalizando invariablemente con la muerte (Ryder *et al.*, 2001). La edad de los afectados fluctúa entre los 4 a 9 años y su diagnóstico se ha logrado mediante la inmunohistoquímica, la cual ha revelado la presencia de proteína priónica en cerebro, cerebelo y médula espinal (FAO, 2007; FAO, 2009; Hilbe *et al.*, 2009). A través de estas técnicas inmunodiagnósticas se ha determinado que, al igual que en el scrapie, existe acumulación de PrP^{Sc} en tejidos periféricos, tanto linforeticular como del sistema nervioso autónomo (Eiden *et al.*, 2010; Lezmi *et al.*, 2010; Velayos *et al.*, 2010).

Los cambios histopatológicos se encuentran confinados al SNC y se caracterizan por la vacuolización de la sustancia gris del cerebro y la médula espinal, particularmente el núcleo geniculado medial del tálamo y el núcleo basal (Ryder *et al.*, 2001; Hilbe *et al.*, 2009). La importancia de esta enfermedad radica tanto en su origen como en el patrón de distribución de la PrP^{Sc}. Al igual que en la EEB, la vía de ingreso es la oral y estaría en el consumo de alimentos contaminados con priones bovinos. Sin embargo, la patogenia se presenta muy similar a la del scrapie, donde la distribución y acumulación de PrP^{Sc} también resultan ser muy importantes (Eiden *et al.*, 2010; Lezmi *et al.*, 2010).

2. Referencias

1. Aguzzi, A.; Sigurdson, C.; Heikenwaelder, M. 2008. Molecular mechanisms of prion

- pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 3:11-40.
2. Almborg, E.; Cross, P.; Johnson, C.; Heisey, D.; Richard, B. 2011. Modeling routes of chronic wasting disease transmission, environmental prion persistence promotes deer population decline and extinction. *Plos One* 6(5): 19896-19904.
 3. Belay, E.; Maddox, R.; Williams, E.; Miller, M.; Gambetti, P.; Schonberger, L. 2004. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerg. Infect. Dis.* 10 (6):977-984.
 4. Colchester, A.; Colchester, N. 2005. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. *Lancet*, 366 (9488):856-861.
 5. CRL. (European Community Reference Laboratory for Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE). 2007. Clinical signs of scrapie in sheep. [On line]. <<http://www.defra.gov.uk/corporate/vla/science/documents/science-scrapie-res.pdf>> [Consulta: 07 Abril 2011].
 6. Crozet, C.; Beranger, F.; Lehmann, S. 2008. Cellular pathogenesis in prion disease. *Vet. Res.* 39 (4): 1-14.
 7. DEFRA (Department for Environment Food and Rural Affairs). 2008. Animal health and welfare. BSE: Others TSEs- Scrapie. Clinical signs. [On line]. <<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/othertses/scrapie/index.html>> [Consulta: 09 mayo 2011]. 3 pp.
 8. Dudas, S.; Yang, J.; Graham, C.; Czub, M.; Mcallister, T.; Coulthart, M.; Czub, S. 2010. Molecular, Biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. *Plos One* 5(5): 10638-10646.
 9. Ducrot, C.; Arnold, M.; De Koeijer, A.; Heim, D.; Calavas, D. 2008. Review on the epidemiology and dynamics of BSE epidemics. *Vet. Res.* 39: 15-23.
 10. Eiden, M.; Hoffmann, C.; Balkema, A.; Muller, M.; Baumgartner, K.; Groschup, M. 2010. Biochemical and immunohistochemical characterization of feline spongiform encephalopathy in a German captive cheetah. *J. Gen. Virol.* 91: 2874-2883.
 11. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación). 2007. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Encefalopatía Espongiforme Bovina. [On line]. <<http://www.fao.org/regional/lamerica/prior/segalim/animal/eeb/eet/enfani.htm>> [consulta: 20-06-10]. 21pp.
 12. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación). 2009. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Zoonosis. [On line]. [<<http://www.zoonosis.unam.mx/index.php?option=com>> consulta: 20-03-11]. 10pp.
 13. Farías, G.; Núñez, P.; Padilla, D.; Goicoechea, J. 2004. Patologías producidas por priones. *Mon. Electr. Patol. Vet.* 1 (1):1-16.
 14. Farías, G.; Machuca, A.; Bravo, C.; Madariaga, M.; Jara, C.; Lecocq, C. 2009. Utilización de inmunoreacciones para detección de scrapie en óbex de ovinos provenientes de la XII Región de Chile. *Av. Cs. Vet.* 24(1-2): 49-55.
 15. Gilch, S.; Chitoor, N.; Taguchi, Y.; Stuart, M.; Jewell, J.; Schatzl, H. 2011. Chronic wasting disease. *Top. Curr. Chem.* (Article in press).
 16. González, L.; Dagleish, M.; Martin, S.; Dexter, G.; Steele, P.; Finlayson, J.; Jeffrey, M. 2008. Diagnosis of preclinical Scrapie in live sheep by the immunohistochemical examination rectal biopsias. *Vet. Rec.* 162 (13): 397-403.
 17. Grassi, J.; Maillet, S.; Simon, S.; Morel, N. 2008. Progress and limits of TSE diagnostic tools. *Vet. Res.* 39 (4): 33-40.
 18. Hilbe, M.; Soldati, G.; Zlinszky, K.; Wunderlin, S.; Ehrensperger, F. 2009. Immunohistochemical study of PrP(Sc) distribution in neural and extraneural tissues of two cats with feline spongiform encephalopathy. *BMC Vet. Res.* 5:11-17.
 19. Jacobson, K.; Lee, S.; Somerville, R.; Mckenzie, D.; Benson, C.; Pedersen, J. 2010. Molecular, Biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. *J. Environ. Qual.* 39(4): 1145-1152.

20. Jeffrey, M.; González, L. 2007. Classical sheep transmissible spongiform encephalopathies, pathogenesis, pathological phenotypes and clinical disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 33: 373-394.
21. Johnson, R. 2005. Prion Diseases. *Lancet*, 4: 635-642.
22. Lasmézas, C.I. 2003. The transmissible spongiform encephalopathies. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 22 (1): 23-26.
23. Lezmi, S.; Baron, T.; Bencsik, A. 2010. Is the presence of abnormal prion protein in renal glomeruli of feline species presenting with FSE authentic. *BMC Vet. Res.* 6: 41-47.
24. Monleón, E.; Garza M.; Sarasa, R.; Álvarez, J.; Bolea, R.; Monzón, M.; Vargas, A.; Badiola, J.; Acin, C. 2011. An assessment of the efficiency of PrPsc detection in rectal mucosa and third-eyelid biopsies from animals infected with scrapie. *Vet. Microbiol.* 147: 237-243.
25. Novakofski, J.; Brewer, M.; Mateus-Pinilla, N.; Killefer, J.; McCusker, R. 2005. Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy. *J. Anim. Sci.* 83(6): 1455-1476.
26. OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal). 2004. Manual of diagnostic test and vaccines for Terrestrial Animals. Volumes I and II, 5th Edition. 1178 pp.
27. Prince, M.; Bailey, J.; Barrowman, P.; Bishop, K.; Campbell, G.; Wood, J. 2003. Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 22(1): 37-60.
28. Prusiner, S. 1998. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95 (23): 13363-13383.
29. Ryder, S.; Wells, G.; Bradshaw, J.; Pearson, G. 2001. Inconsistent detection of PrP in extraneural tissues of cats with feline spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 148(14): 437-441.
30. Sakudo, A.; Ikuta, K. 2009. Prion protein functions and dysfunction in prion disease. *Curr. Med. Chem.* 16(3): 380-389.
31. Sandberg, M.; Al-Doujaily, H.; Sigurdson, C.; Glatzel, M.; O'malley, C.; Powell, C.; Asante, E.; Linehan, J.; Brandner, S.; Wadsworth, J.; Collinge, J. 2010. Chronic wasting disease prion are not transmissible to transgenic mice overexpressing human prion protein. *J. Gen. Virol.* 91(10): 2651-2657.
32. Sigurdson, C. 2008. A prion disease of cervids: chronic wasting disease. *Vet. Res.* 39(4): 41-52.
33. Smith, P.; Bradley, K. 2003. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology. *Br. Med. Bull.* 66: 185-198.
34. Terry, L.; Howells, L.; Bishop, K.; Baker, C.; Everest, S.; Thorne, L.; Maddison, B.; Gough, K. 2011. Detection of prion in the faeces of sheep naturally infected with classical scrapie. *Vet. Res.* 42(1): 65-70.
35. Van Keulen, L.; Bossers, A.; Van Zijderveld, F. 2008a. TSE pathogenesis in cattle and sheep. *Vet. Res.* 39 (4): 24-32.
36. Van Keulen, L.; Vromans, M.; Dolstra, C.; Bossers, A.; Van Zijderveld, F. 2008b. Pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in sheep. *Arch. Virol.* 153: 445-453.
37. Vargas, F.; Luján, L.; Bolea, R.; Monleón, E.; Martín-Burriel, I.; Fernández, A.; De Blas, I.; Badiola, J. 2006. Detection and clinical evolution of scrapie in sheep by 3rd Eyelid biopsy. *J. Vet. Inter. Med.* 20: 187-193.
38. Velayos, J.; Irujo, A.; Cuadrado-Tejedor, M.; Paternain, B.; Moleres, F.; Ferrer, V. 2010. Cellular prion protein in the central nervous system of mammals. *Anatomoclinical associations. Neurologia* 25(4): 228-233.
39. Vidal, E.; Márquez, M.; Tortosa, R.; Costa, C.; Serafín, A.; Pumarola, M. 2006. Immunohistochemical approach to the pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in its early stages. *J. Virol. Met.* 134: 15-29.
40. Williams, E. 2005. Chronic Wasting Disease. *Vet. Pathol.* 42: 530-549.

<http://www.fao.org>

<http://www.zoonosis.unam.mx>

<http://www.defra.gov.uk>