

INFORME SOBRE L'ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA

Barcelona, 7 de març de 2001.

Aquest document ha estat elaborat pels serveis de l'**Unitat Operativa d'Higiene dels Aliments i Zoonosi** de l'Institut Municipal de Salut Pública per difondre informació i criteris sobre aquesta qüestió entre els professionals relacionats amb la salut pública a la ciutat. Inclou un resum del que es coneix sobre l'origen de la malaltia, les seves causes i mecanismes, com es diagnostica en el bestiar, i les mesures de protecció adoptades.

1. El que es coneix sobre l'origen de la malaltia

L'encefalopatia espongiforme bovina (en endavant EEB) és una malaltia nerviosa, crònica i letal, que va ser reconeguda com a tal i descrita el novembre de 1986 al Regne Unit. Es tractava d'una malaltia nova, que afectava als bovins, amb un període d'incubació força llarg (5 anys), amb la majoria dels casos situat en el rang de 4-6 anys. La similitud clínica i neuropatològica amb el scrapie (encefalopatia espongiforme de les ovelles) i les investigacions realitzades conclouen que probablement la barrera d'espècie va ser superada i l'agent causal del scrapie va afectar l'espècie bovina.

Es creu que la transmissió de l'oví al boví es va fer per via oral, a través del consum de pinsos que podien contenir farines de carn i ossos procedents d'ovins afectats per scrapie. Això s'havia fet sempre sense problemes, però a finals dels anys setanta es van modificar al Regne Unit els sistemes d'obtenció de farines de carn procedents d'animals morts o residus carnis (incloent ovins i caprins amb scrapie), eliminant l'extracció de les grasses amb solvents orgànics, i introduint processos continus de fabricació. Aquests canvis eliminaven les altes temperatures finals del procés (això probablement va fer disminuir l'efecte inactivant de l'agent causal de l'scrapie). D'altra banda el cens de bestiar oví al Regne Unit era molt elevat, i l'scrapie una malaltia endèmica (entre un 17-34 % de les granges afectades). Probablement la barrera d'espècie fos superada degut a que als pinsos va passar a haver-hi elevades dosis infectants. Un cop superada la barrera i amb els primers bovins afectats, la difusió ja va ser extremadament fàcil.

Tot i que inicialment es va creure com a poc probable la transmissió a l'home, el març de 1996 la Unitat de Vigilància Nacional de Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) al Regne Unit informa sobre una nova variant de CJD (en endavant ν CJD o ν CJD). La ν CJD és similar al clàssic esporàdic CJD, però apareix en individus més joves (edat mitjana: 29 anys; rang: 16-53 anys) i els seus EEG (electroencefalogrames) no coincideixen amb els típics de CJD. D'altra banda



el desenvolupament de la malaltia (13 mesos de mitja) és més llarg que els casos de CJD (4-6 mesos).

Les evidències científiques recollides al llarg dels anys recents indiquen que la CJD i la ν CJD són malalties causades per agents diferents, i que l'EEB i ν CJD probablement són causades pel mateix agent. Les persones probablement adquireixen la infecció després del consum de material contaminat amb l'agent causal de l'EEB, possiblement per via oral (a través del consum d'aliments).

2. Etiologia i patogènia de les Encefalopaties Espongiformes Transmissibles

Les Encefalopaties Espongiformes Transmissibles (EET) són malalties nervioses, cròniques i letals, associades a l'acumulació progressiva d'una proteïna cel·lular (PrP^c) en una isoforma patològica, anormalment plegada, insoluble i resistent a proteases. Poden comportar-se com una malaltia infecciosa, podent transmetre's horitzontalment entre individus de la mateixa espècie o diferents espècies. L'examen histològic de mostres d'encèfal revelen gliosis i vacuoles (d'aquí el nom "espongiforme").

En l'espècie humana es coneixen diverses EET (el kuru, CJD esporàdica, GSS o Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, ...) existint també, encara que en més baix percentatge, formes de transmissió hereditària (CJD familiar, FFI o Insomni Fatal Familiar). També en el regne animal estan descrites diverses EET, com l'scrapie, l'encefalopatia transmissible del visó, l'encefalopatia espongiforme felina, encefalopaties transmissibles en diverses espècies de zoològic...).

Sobre l'agent causal de les EET, s'han proposat diverses hipòtesis, que podríem englobar en dues grans classificacions:

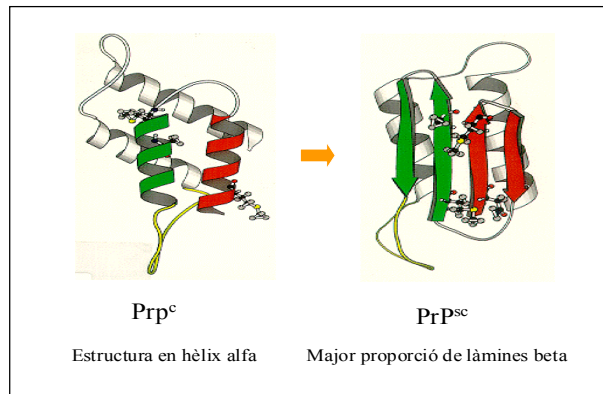
1. Aquelles que postulen la intervenció imprescindible d'un àcid nucleic en la replicació de l'agent causal (hipòtesis vírica, hipòtesi del "virino").
2. Aquelles que postulen la intervenció única d'una proteïna: la proteïna prió (l'anomenada "only protein hypothesis").

S'han postulat també hipòtesis mixtes, amb la participació activa d'una proteïna conjuntament amb un àcid nucleic (la hipòtesi de l'holoprió). Actualment, tot i que cap de les hipòtesis està desestimada, la més reconeguda és la hipòtesi de les partícules proteiques, ja que fins al moment no s'ha aconseguit demostrar la participació d'un àcid nucleic.

En tot cas, el que està ben demostrat és l'acumulació progressiva que es produeix en els organismes afectats per la malaltia d'una proteïna cel·lular anomenada PrP (proteïna priònica). Aquesta proteïna és codificada pel propi genoma de l'hoste. S'han identificat gens PrP en els cromosomes de totes les espècies susceptibles de contraure les EET. Així, per exemple, en l'home es troba en el braç curt del cromosoma 20.

S'acaba demostrant que PrP es troba present, de forma natural, en cèl·lules d'organismes sans. Existeix però una diferència important entre la PrP dels organismes sans (en endavant PrP_c: proteïna cel·lular) i la PrP dels afectats per una EET (en endavant PrP_{sc}: proteïna scrapie), tot i que es tracta de la mateixa proteïna (idèntica seqüència d'aminoàcids, codificades per el mateix gen):

- PrP_c és proteassa sensible. L'estructura tridimensional de la proteïna és sobretot en hèlix alfa (42% hèlix alfa i 3% en làmines beta).
- PrP_{sc} és proteassa resistent. La seva estructura tridimensional és diferent, presentant una gran proporció de làmines beta (43% làmines beta, 30% hèlix alfa).



La concentració de la forma patogènica PrP_{sc} en les cèl·lules s'incrementa progressivament amb l'evolució de la malaltia, arribant a acumular-se en forma de plaques amiloides extracel·lulars. El desenvolupament de la malaltia ve acompanyat per una pèrdua neuronal, la patogènesi i bases moleculars de la qual encara es desconeixen.

El mecanisme que dóna origen a la forma patogènica, així com la capacitat de PrP_{sc} d'acumular-se, constitueixen el nucli del debat actual. Es creu, per les investigacions realitzades, que PrP_{sc} és un derivat post-traduccionals de PrP_c. De fet, es desconeixen encara molts aspectes sobre la proteïna PrP: quin és el mecanisme de la neurotoxicitat de PrP_{sc}, quina és la funció de PrP_c, quin és el mecanisme d'infecció per via oral, com s'aconsegueix superar la barrera d'espècie...

Referent a la barrera d'espècie, aquesta radica sobretot en la seqüència d'aminoàcids de la PrP. La PrP de vaca i ovella difereixen només en 7 posicions, mentre que la de vaques i humans difereixen en més de 30 de les 254 posicions totals (sembla, doncs, poc probable la transmissió entre bòvids i humans). Estudis recents consideren que certes parts de la molècula de PrP són particularment importants per la barrera d'espècie. Encara que no s'ha pogut demostrar la possibilitat de transferència d'encefalopaties espongiformes de vaques a persones, tampoc hi ha evidències que garanteixin el contrari.

Sobre la possibilitat que les malalties pirenaïques estiguin relacionades amb desordres genètics, s'ha descobert que el gen humà de la proteïna PrP és polimòrfic al codon 129, podent codificar metionina o valina. S'ha vist que la homozigosi en aquesta posició aminoacídica d'aquesta proteïna predisposa a un individu a patir una CJD esporàdica. D'altra banda, i fins aquests moments, el 100% dels afectats per la nova variant CJD tenien un genotip Metionina/Metionina en la posició 129 de la proteïna PrP. De fet, el control genètic de l'scrapie en ovelles està ben documentat i se sap que polimorfismes

del gen de la PrP estan fortament associats a la susceptibilitat a l'scrapie (així, per exemple, ovelles que codifiquem una variant de PrP amb valina al còdon 136 són altament susceptibles a la infecció, experimental o natural, per scrapie). Els estudis realitzats en el camp de la genètica estan resultant crucials per al millor coneixement d'aquesta malaltia.

3. Diagnòstic clínic de l'Encefalopatia Espongiforme Bovina

El període d'incubació s'estima entre el 4-5 anys, podent-se presentar, però, a partir dels 18-20 mesos d'edat de l'animal. La incidència en el ramat sol ser molt baixa (d'1 a pocs animals).

La duració del quadre clínic pot anar de setmanes a mesos. És una patologia insidiosa, progressiva i sense resposta als tractaments. Els signes clínics típics són neurològics, però sovint es donen signes inespecífics (aprimament, descens de la producció lletera...). El diagnòstic clínic no sempre és evident.

Entre els signes neurològics es donen canvis de comportament i sensorials: por, aprehensió, nerviosisme en condicions familiars, l'animal s'espanta davant d'altres animals o persones, es resisteix al maneig, pot manifestar agressivitat, passivitat, hiperreacció als canvis de so, a la il·luminació, al tacte. Entre aquests signes neurològics també es produeixen alteracions motores, amb canvis posturals i en la marxa: cap baix, dors arquejat, terç posterior baix, separació anormal de les extremitats, balanceig lateral excessiu, caiguda del terç posterior. L'animal perd l'equilibri fàcilment, s'entrebanca, cau, incapacitat per aixecar-se...

Referent a les lesions microscòpiques que s'observen al sistema nerviós central, les principals són la vacuolització neuronal (i del neuropil) simètrica i bilateral, astrogliosi hipertròfica, degeneració i pèrdua de neurones i plaques amilodes (degut a l'acúmul de PrP_{sc}).

4. Les mesures de protecció adoptades

Les mesures cautelars adoptades davant l'EEB les podem englobar en 4 grans apartats:

A) Prohibició de l'ús de proteïnes animals en l'alimentació dels animals.

Ja a l'any 1994 va ser prohibit a nivell comunitari, com a mesura de protecció, la utilització de proteïnes derivades de teixits de mamífers en l'alimentació dels remugants. El novembre del 2000 el Comitè científic director recomana la prohibició temporal de l'ús de proteïnes animals en l'alimentació de tots els animals de granja mentre no es pugui descartar el risc de contaminació creuada del pinso per remugants amb altres pinsos destinats a altres animals i que possiblement podrien estar contaminats amb l'agent causant de l'EEB. Aquesta prohibició¹ s'ha adoptat, de moment, de manera temporal : des de l'1 de gener fins el 30 de juny del 2001.

¹ Decisió 2000/766 de 4 de desembre del 2000 relativa a determinades mesures de protecció front les EET i la utilització de proteïnes animals en l'alimentació animal.

B) Restricció de moviments de bestiar boví i productes derivats en els països on la presentació de la malaltia ha estat considerada d'epidèmia. En aquests moments les restriccions continuen afectant al Regne Unit, Portugal, Suïssa, Irlanda i França. En el cas de França i Irlanda es tracta d'una disposició normativa unilateral adoptada per Espanya i que únicament afecta al bestiar boví de reproducció o destinat a reproducció.

C) Programes de vigilància epidemiològica i control de la malaltia. El més recent en aquest aspecte és l'obligació a partir de l'1 de gener del 2001 de sotmetre a una de les proves ràpides de detecció tots els bovins de més de 30 mesos d'edat abans de ser lliurats al consum, així com el 100% del boví pertanyent a grups de risc (sacrificis d'urgència, sospita de patir qualsevol malaltia infecto-contagiosa, detecció de qualsevol anomalia en la inspecció ante-mortem...) amb independència que siguin adquirits a través d'un Pla d'adquisició per a la seva eliminació^{2, 3}.

D'altra banda s'estableix i regula el Programa Integral Coordinat de vigilància i control de les EET⁴, el qual contempla 4 punts d'actuació:

1. Programa de vigilància de les EET.
2. Programa de control de les substàncies utilitzades en l'alimentació dels animals.
3. Programa d'inspecció dels establiments de transformació de subproductes i animals morts.
4. Programa de control dels materials específics de risc.

D) Retirada dels Materials Específics de Risc de la cadena alimentària.

Es consideren Materials Específics de Risc (MER) aquells teixits que en el cas d'un animal afectat per la malaltia contenen una alta càrrega infectiva. Podríem definir-los com aquells teixits d'animals bovins, ovins i caprins en els que s'ha demostrat infectivitat en els animals infectats o induïts experimentalment. Els diferents nivells d'infectivitat reflexen un fenomen de graduació, no havent de considerar l'agent de l'EEB com a present o absent de determinats teixits.

L'avaluació del risc potencial de determinats teixits s'ha fet tenint en compte l'edat de l'animal i l'espècie. D'acord amb les recomanacions de Comitè científic director i les disposicions normatives adoptades⁵ fins a la data del present informe, actualment es considera MER i per tant es retiren sistemàticament de la cadena alimentària humana i animal, els següents teixits:

² Decisió 2000/764 de 29 de novembre relativa a la detecció de la EEB en bovins i que modifica la Decisió 98/272 relativa a la vigilància epidemiològica de les encefalopaties espongiformes transmissibles.

³ Reglament (CE) núm. 2777/2000 de 18 de desembre pel qual s'adopten mesures excepcionals de reforç al mercat de la carn de boví (desplegat a nivell estatal amb l'Ordre de 28 de desembre del 2000)

⁴ Reial Decret 3454/2000 de 22 de desembre pel qual s'estableix i regula el Programa Integral coordinat de vigilància i control de les EET.

⁵ Decisió 2000/418 de 29 de juny per la que es reglamenta l'ús dels MER en relació a les EET i es modifica la Decisió 94/474 i la seva posterior modificació (Decisió 2001/2). Reial Decret 1911/2000 que regula la destrucció dels MER (modificat en part pel Reial Decret 3454/2000)

- El crani, inclòs l'encèfal i els ulls, les amígdales, la medul·la espinal dels bovins de més de 12 mesos d'edat, així com els intestins, des del duodè fins al recte, dels bovins de totes les edats.
- El crani, inclosos l'encèfal i els ulls, les amígdales i la medul·la espinal dels ovins i caprins de més de 12 mesos d'edat, així com la melsa dels ovins i caprins de totes les edats.
- Són eliminats com a MER, també, els cadàvers de bovins, ovins i cabrum de qualsevol edat.

El Govern Central ha publicat el Reial Decret 221/2001, de 2 de març, pel qual es modifica el Reial Decret 1911/2000 de 24 de novembre, que regula la destrucció dels materials especificats de risc en relació amb les encefalopaties espongiformes transmissibles. Aquest Reial Decret que entrarà en vigor a partir de **l'1 d'abril de 2001**, està dictat en base als recents progressos en la investigació de l'EEB i al dictamen del Comitè Veterinari Permanent de 7 de febrer de 2001, que aconsellen incloure la columna vertebral de tots els bovins de més de dotze mesos com a MER.

Així doncs, es consideren MER a més dels materials descrits anteriorment, la columna vertebral, excloses les vèrtebres caudals i inclosos els ganglis radiculars posteriors.

Aquest material serà extret sota la supervisió de l'autoritat competent en els escorxadors. No obstant la comuna vertebral dels bovins de més de dotze mesos també podrà extreure's en sales de desfer i en els punts de venda al consumidor en la forma i els requisits que es determinin per reglament.

Aquestes mesures de protecció adoptades, amb el ben entès que en seguretat alimentària, com en qualsevol àmbit de la vida, el risc zero no existeix, permeten garantir que cap animal afectat per la malaltia pugui entrar a la cadena alimentària i que les carns que surten dels escorxadors autoritzats són aptes per al consum humà.