

# A Encefalopatia Espongiforme Bovina e o Homem

JORGE SANTOS SILVA, NORBERTO TEIXEIRA SANTOS

Serviço de Pediatria — Hospital de S. João. Porto

## Resumo

O aparecimento da Encefalopatia Espongiforme Bovina (ESB) demonstrou a importância do conhecimento epidemiológico da Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ). A ESB é uma nova doença do gado bovino, registada desde 1985 no Reino Unido onde terá surgido e é mais frequente. Estudos epidemiológicos demonstraram que houve exposição de gado a um agente «Scrapie-like» na ração composta de carne e osso de origem ruminante. As medidas sanitárias instituídas pelas autoridades Britânicas tem aparentemente defendido a Saúde Pública e levado à diminuição de casos de ESB localmente. Em relação à DCJ há vasta informação epidemiológica desde a sua transmissão experimental ao primata em 1968. A transmissão caso a caso como mecanismo causal é praticamente excluído, excepto no raro caso iatrogenico, havendo também poucos dados que sugeriram uma fonte ambiental.

**Palavras-chave:** Encefalopatia espongiforme bovina, doença de Creutzfeldt-Jacob.

## Summary

The occurrence of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) has reinforced the importance of having established the epidemiological characteristics of Creutzfeldt-Jacob disease (CJD). BSE is a new disease of cattle, with the first clinical case occurring in 1985 in the UK where it still is most common. Epidemiological studies have shown that were exposed to a Scrapie-like agent in ruminant derived feed in the form of meat and bone meal. The bans set up by the British authorities have led to a decline of BSE cases and probable Human health protection. Extensive information on the epidemiology of CJD has accumulated since its experimental transmission to primates in 1968. Case to case transmission has been virtually excluded as a causative mechanism, except in rare iatrogenic cases, and there is little evidence to suggest an environmental source.

**Key-words:** Bovine spongiform encephalopathy, Creutzfeldt-Jacob disease.

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (ESB) e seus possíveis riscos para o Homem são actualmente assunto de discussão. A sua possível relação com a Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) no Homem tem despertado o interesse de investigadores e políticos, sendo frequentemente abordada na comunicação social, inclusivé com conselhos de não ingestão de carne de vaca pelas crianças. Ambas as doenças pertencem ao grupo das encefalopatias espongiformes, que também inclui o Kuru no Homem e o Scrapie no carneiro. Caracterizadas por períodos de incubação longos, doença progressiva com alterações patológicas isoladas do sistema nervoso central e invariavelmente fatal <sup>(1)</sup>.

O modelo experimental utilizado tem sido o agente do Scrapie que, exibindo propriedades estruturais víricas, é menor que os vírus até hoje conhecidos e resistente à maioria dos agentes víricidas, incluindo o calor, as nucleases, as radiações ionizantes e antissépticos como o álcool, o éter ou o formaldéido. É um agente replicante sem *core* de ácidos nucleicos, cápsula proteica, invólucro lipídico ou outras propriedades víricas, não existindo resposta imune ou inflamatória do hospedeiro. Utiliza-se o termo prion (partícula infecciosa proteica) para descrever este agente que alguns investigadores creem representar uma nova classe de microrganismos <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>. Trabalhos recentes propõem no entanto que, o prion (PrP) seja uma forma pós-traslacional modificada

de uma glicoproteína do hospedeiro (PrPc), designada PrPSc. A função celular normal do PrPc é no entanto desconhecida. Assim o PrPSc adquirido por inoculação ou mutação do PrPc, interage com PrPc promovendo a sua conversão em PrPSc que se deposita na forma de amiloide. Postulão assim, que estas doenças neurodegenerativas poderam dever-se, pelo menos em parte, a esta perda de função d PrP <sup>(5)</sup>.

O Scrapie no carneiro é uma doença relativamente comum, conhecida há dois séculos e aparentemente sem consequências para o Homem. Pelo contrário a ESB ou vulgo «doença das vacas loucas» é uma doença nova, tendo o primeiro caso sido reconhecido em Abril de 1985 no Reino Unido, onde é mais comum, sendo praticamente sempre possível relacionar-lhe os casos registados noutros países <sup>(6)</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstraram que a ESB está relacionada com a exposição do gado bovino a um agente «Scrapie-like» na ração composta com osso e carne de origem ruminante <sup>(7)</sup>. Como não houve alterações bio-morfológicas do gado bovino, o que parece ter ocorrido desde o início dos anos oitenta, foi um aumento da sua exposição a estes agentes <sup>(8)</sup>. A hipótese de transmissão materna, paterna ou horizontal como ocorre no carneiro, não parece provável. A infecção é adquirida no vitelo produzindo doença clínica após período de incubação de 4-5 anos (idade média na altura do abate - 2 anos). Foi isolado o homólogo bovino do prion Scrapie em cérebros de animais com clínica confirmada de ESB <sup>(9)</sup> e realizada experimentalmente a transmissão de doença «Scrapie-like» no rato <sup>(10)</sup>, carneiro, porco

e gado bovino <sup>(11)</sup> por inoculação parenteral de material cerebral destes. No Scrapie os tecidos linforeticulares são infeciosos precocemente e o cérebro apenas com o surgimento da clínica, mas na ESB ainda só foi demonstrado infeciosidade do cérebro e medula espinal de animais com clínica <sup>(3)</sup>.

Desde 1985 têm-se registado o aparecimento de encefalopatia espongiforme noutras espécies animais, praticamente todas em cativeiro, como em jardins zoológicos e expostas ao mesmo tipo de fonte alimentar contaminada. Em 1990 surge, também no Reino Unido, o primeiro caso natural de encefalite espongiforme felina no gato doméstico. Embora ainda não tenha sido possível provar, a distribuição e ocorrência temporal sugerem contaminação de fonte alimentar pelo agente da ESB <sup>(12)</sup>.

Em 1988 foi instituída no Reino Unido a proibição de utilização de proteína de origem ruminante na fabricação de rações, assim como a proibição de utilização pelo Homem em 1989 e, por qualquer outra espécie em 1990, de certos produtos bovinos, nomeadamente cérebro, espinal medula, timo, amígdalas, baço e intestino de gado com mais de seis meses de idade. As autoridades creem com estas medidas, assim como com a destruição de gado clinicamente suspeito e a não utilização do seu leite, poderem ter o controle na propagação de ESB e consequente salvaguarda da Saúde Pública. No entanto, mantém-se, para o Homem, o potencial risco a longo prazo da possibilidade do agente da ESB ser de uma estirpe diferente da causal no Scrapie. Se o agente teve como origem o carneiro, pode-se ter alterado na passagem da «barreira de espécie» de tal modo que poderá ter aumentado (ou diminuído) a sua patogenicidade para o Homem.

A Doença de Creutzfeldt-Jakob é uma doença degenerativa e progressiva caracterizada por demência, ataxia e sinais referentes ao envolvimento piramidal e extrapiramidal. Habitualmente ocorre na quinta e sexta década de vida <sup>(1)</sup>. Trabalhos epidemiológicos demonstraram tratar-se de uma doença rara e geograficamente dispersa, pondo de parte a transmissão caso a caso como mecanismo de propagação, excepto nos raros casos iatrogénicos ocorridos com hormona de crescimento humana, material médico-cirúrgico contaminada e transplante de córnea e duramater <sup>(13)</sup>. Demonstrou-se que o agente de transmissão responsável por estas situações é isento de ácidos nucleicos, tratando-se provavelmente de uma proteína auto-replicante <sup>(14, 15)</sup>.

Os casos familiares conhecidos, de aparente transmissão dominante, estão relacionados com a presença de mutações do gene prion e não com a transmissão por contacto ou vertical de qualquer agente. A identificação de famílias afectadas, com ramos em diferentes países sem contacto possível entre indivíduos, é um dado importante a favor da hipótese de mutação do gene prion como responsável e não apenas de susceptibilidade genética <sup>(14)</sup>.

Com os conhecimentos adquiridos tornou-se pouco verossímil o relacionamento da DCJ com o Scrapie através da dieta ou exposição profissional, dado a grande disparidade nas suas distribuições e registo de DCJ em vegetarianos. A hipótese de mutação espontânea como responsável pela DCJ não é apoiada pelo característico aumento linear de incidência com a idade, pois ocorre rápido decréscimo desta após os setenta anos de idade (15, 16). Assim torna-se importante no Homem a procura de determinantes de susceptibilidade à doença.

Com base em dados clínicos e epidemiológicos da DCJ, disponíveis no Reino Unido desde 1970, é possível afirmar que

não houve alteração significativa na sua incidência desde o aparecimento da ESB. As suas características clínicas e distribuição geográfica mantiveram-se imutáveis, pelo menos até esta altura <sup>(14, 15)</sup>. No entanto, o período de incubação no Kuru e DCJ iatrogénico, indicam-nos ainda ser necessário alguns anos para que se possa confirmar esta situação e excluir por completo a hipótese de mudança.

Embora não exista consenso quanto ao risco potencial da ESB para o Homem, a hipótese do agente causal ser o mesmo do Scrapie no carneiro é aceite como muito provável. Como referimos este agente demonstrou na natureza e em laboratório a capacidade para atravessar a «barreira de espécie», o que nos parece justificar no mínimo prudência. Como não existem normas locais específicas em relação a este assunto abordemos as atitudes possíveis a curto prazo. A prevenção da entrada na cadeia alimentar de animais suspeitos ou o seu leite, assim como o desaconselhamento da ingestão de cérebro, espinal medula, timo, amígdalas, baço e intestino bovino será provavelmente recomendável, dado ter sido demonstrado a sua infeciosidade mesmo em animais ainda assintomáticos. No entanto, a salvaguarda da Saúde Pública a longo prazo, passa pelo controle e eliminação da ESB. As medidas instituídas no Reino Unido parecem contar com sucesso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Griffith J F. Slow viruses affecting the CNS. In: Oski F. Principles and Practice of Pediatrics. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Company, 1994.
2. Ozel M, Diringner H. Small virus-like structure in fractions from Scrapie hamster brain. *Lancet* 1994; 343: 894-95.
3. Bradley R, Wilesmith J W. Epidemiology and control of Bovine Spongiform Encephalopathy. *Br Med Bull* 1993; 49: 392-959.
4. Will R G. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993; 49: 960-970.
5. Collinge J, Whittington M, Sidle K, Smith C, Palmer M, Clarke A, Jefferys J. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370: 295-297.
6. Wells G, Scott A, Johnson C, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-420.
7. Wilesmith J W, Ryan JBM, Atkinson M J. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Vet Rec* 1991; 128: 199-203.
8. Gibbs J C, Safar J, Ceroni M DiMartino A, Clark W, Hourrigan J. Experimental transmission of scrapie to cattle. *Lancet* 1990; 335: 1275.
9. Hope J, Reekie L J, Hunter N, et al. Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie associated protein. *Nature* 1988; 336: 390-392.
10. Fraser H, McConnell I, Wells G, Dawson M. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec* 1988; 123: 472.
11. Dawson M, Wells G, Parker B. Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. *Vet Rec* 1990; 126: 112-113.
12. Wyatt J, Pearson G, Smeardon T. Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet Rec* 1990; 126: 513.
13. Brown P, Preece MA, Will RG. «Friendly fire» in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24-27.
14. Will RG. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993; 49: 960-970.
15. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek D, Cataigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37: 895-904.
16. Will RG, Matthews WB, Smith PG, Hudson C. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England Wales 1970-1979: epidemiology. *J Neurol Neurosurg* 1986; 49: 749-755.

Correspondência: Jorge Santos Silva  
Serviço de Pediatria  
Hospital de S. João - Porto