



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

"VIRUS LENTOS" Y SISTEMA NERVIOSO

Dr. Marco Antonio Soza M.

INTRODUCCION

Durante la última década, no menos de 30 enfermedades humanas se han relacionado con "infecciones virales lentas" como posible causa, incluyendo neoplasias, enfermedades autoinmunes y enfermedades congénitas. Sin embargo, en sólo cinco se ha podido demostrar esta etiología, y todas ellas son enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC).

Por alguna razón desconocida, el SNC es preferentemente comprometido por los virus lentos (34).

Sigurdson en 1954 creó el concepto de enfermedades por virus lentos al estudiar algunas enfermedades producidas en ovejas: maedi, visna y scrapie. Se caracterizan por un período de incubación muy largo, un curso lento y por afectar predominantemente un órgano: encéfalo en visna y scrapie y pulmón en maedi.

En 1959 Hadlow llamó la atención sobre la gran similitud clínica, neuropatológica y epidemiológica del scrapie de las ovejas con el Kuru, una degeneración cerebelosa subaguda. A la luz de estos hallazgos, varios au

tores como Gajdusek (premio Nobel de Medicina 1976 por sus contribuciones a este tema) a la cabeza, comenzaron a mirar las llamadas "enfermedades degenerativas del SNC" a la luz del concepto de virus lentos, para lo cual se diseñaron una serie de experiencias novedosas. Tanto la obtención del inóculo como su infección deberían ser muy rápidas y la observación del animal inoculado debía ser por lo menos durante 5 años (13). Raramente los virólogos observaban un animal inoculado por más de un año.

¿ Cómo las infecciones virales lentas producen enfermedad ?

Un virus está formado por un ácido nucleico, cubierto de una proteína llamada cápside. El conjunto se llama nucleocápside en que algunos virus está a su vez envuelto en una lipoproteína. Esta última es derivada de la membrana celular de la célula infectada. La proteína celular en el punto de salida del virus es reemplazada total o parcialmente por proteína viral específica. Así, aparecen nuevas propiedades antigénicas en virus y célula. La célula puede fusionarse con otras en el punto en que su pared se ha alterado (sincitios).

La vaina de mielina que recubre los axones permitiendo una mejor propagación del impulso nervioso, está formada por procesos de la célula de Schwann en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) o de la oligodendroglía en SNC. En SNP una célula de Schwann forma un segmento internodal, pero en SNC un oligodendroglía forma 30-50 segmentos internodales, por lo que la destrucción de una oligodendroglía resulta en una pérdida de mielina detectable.

La proteína básica de la mielina es el "factor encefalitogénico", el cual inyectado en condiciones especiales a animales de experimentación provoca una gran re

acción inflamatoria de la sustancia blanca asociada a desmielinización, cuadro llamado "encefalomielitis alérgica". Esta enfermedad, es mediada por inmunidad celular, ya que puede ser transferida de un animal a otro con linfocitos, pero no con suero. La producción de la enfermedad parece deberse a la aparición de autoanticuerpos anticerebro. El factor encefalitogénico es órgano específico pero no especie-específico. Se evita la aparición de la enfermedad si se administra previamente al animal, factor encefalitogénico con solución salina. Es probable que en esta reacción de supresión haya algún factor Ag-Ac involucrado. La reacción de hipersensibilidad retardada cutánea es la única que se correlaciona bien con el comienzo y grado de la enfermedad, lo que apoya aún más la posible participación de la inmunidad celular.

Se han reportado anticuerpos anticerebro en varias enfermedades humanas como esclerosis múltiple, Guillain Barré, ELA, neuromiopatía carcinomatosa, etc., lo cual sugiere participación de mecanismos autoinmunes en estas enfermedades. Este mecanismo explicaría el daño tardío del SNC después de la infección viral lenta.

El factor encefalitogénico puede no ser el antígeno en todos estos casos, ya que existen muchas proteínas únicas del SNC, las que a partir de una infección viral pueden quedar involucradas en reacciones autoinmunes. Al participar diferentes proteínas en este proceso, se explicaría la variabilidad de las lesiones observadas (29).

De esta manera, es posible que en enfermedades desmielinizantes provocadas por virus lentos se produzca una sensibilización del huésped contra la proteína de su mielina.

Después de esta introducción, analizaremos algunas de las enfermedades en que se ha demostrado una etio-

logía viral lenta, como también aquéllas en que se sospecha.

Además del scrapie, existen otras infecciones virales crónicas en animales que contribuyen a estimular la investigación en humanos. Visna es también una infección de SNC de ovejas producida por un RNA, virus que se ha podido cultivar, reproduciendo la enfermedad en animales sanos inoculados. La coriomeningitis linfocitaria de las ratas sugiere la participación activa de mecanismos inmunológicos en la producción de la signología. En la enfermedad aleuciana del visón, se encuentran anticuerpos Igm que indican la posible participación de complejos Ag-Ac autólogos. La encefalopatía del visón se asemeja mucho al scrapie, tanto en su patología como en la falta de respuesta humoral y celular.

Comenzaremos por 4 de estas enfermedades, agrupadas bajo la denominación de Encefalopatías Esponjosas Subagudas, por su aspecto patológico de degeneración neuronal vacuolar y gliosis. Son el scrapie y encefalopatía del visón en animales y el kuru y Creutzfeldt-Jakob en humanos.

Scrapie :

Enfermedad de las ovejas conocida en ciertos países de Europa desde el siglo XVIII, pensándose que era hereditaria hasta que en 1936 fue transmitida a animales sanos por inoculación con suspensión de cerebros enfermos (16). Los muchos nombres con que se denomina (scrapie, "rida", la treblante, etc.), reflejan algunas de las características más sobresalientes de la enfermedad: tendencia al rasquido contra objetos fijos, temblor, incoordinación. No todos los animales son igualmente susceptibles y casi no se ve en animales menores de 2 años, lo cual po

dría tener relación con la necesidad de que el período de incubación sea largo. Hay hiperexcitabilidad frente a estímulos en forma precoz, seguidos por temblor y ataxia, trastornos visuales y rasquido permanente (presumiblemente por prurito), llegando a perder la lana. Hablan de que también existe compromiso sensitivo. Lo más llamativo suele ser la alteración de la marcha en el sentido de la incoordinación. Puede haber signos que sugieren compromiso hipotalámico como polidipsia, falta en el control de la temperatura e inestabilidad cardiovascular. La enfermedad mata en algunos meses (30).

Aunque positivamente desde 1936 sabemos que la enfermedad es transmisible experimentalmente, no se conoce hasta el momento cuál es el mecanismo natural de transmisión. Existen algunas evidencias de que el suero o la sangre de los animales sería infectante, sugiriendo que el modo natural de transmisión sea por mordedura o a través de algún vector (30). Después de la inoculación experimental, el período de incubación varía de meses a años, dependiendo de la especie usada como también la vía y la dosis. Así como en ovejas el período de incubación va de 2 a 5 años, en ratas va de 4 a 6 meses. Por otra parte, la inoculación en visones produce una encefalopatía transmisible, de características patológicas idénticas al scrapie.

Las tentativas para demostrar respuesta inmunológica en esta enfermedad han fracasado y los exámenes de sangre y LCR no demuestran alteraciones (16).

Las alteraciones patológicas consisten fundamentalmente en una degeneración de neuronas, una vacuolización de éstas y una reacción astrocítica muy importante en ausencia de signos inflamatorios como infiltración perivascular. A la microscopía electrónica este estado esponjoso corresponde a edema y vacuolización predominante-

mente en las neuronas con indemnidad de la oligodendroglía. La membrana celular que rodea al citoplasma edematoso está a menudo alterada, encontrándose fragmentos de membrana acumulados en los sitios de ruptura. En estos sitios de ruptura se encuentra fusión de membranas adyacentes. Se han encontrado partículas de aspecto viral en algunas neuronas afectadas.

Experimentos de filtración revelan que las partículas logran atravesar filtros muy pequeños (47 nano micrones), obteniéndose proliferación en cultivos de tejido posteriormente. Curiosamente, el virus presenta una resistencia desusual, frente a los agentes físicos y químicos como radiaciones, calor, digestión con DNA, RNA y tripsina.

Kuru :

Cuando la administración australiana se adentró hacia las tierras altas de Nueva Guinea, sus componentes tuvieron la oportunidad de ver algunos nativos aquejados de "espasmos musculares irregulares", lo cual era atribuido por la gente de la región a efecto de hechicería. La enfermedad se llamaba Kuru, palabra que en el lenguaje nativo significaba "temblar de miedo". Por las características de la región la población se mantuvo completamente aislada del resto del mundo hasta mediados de este siglo, conservando una cultura comparable a la de la Edad de Piedra. Es la única región del mundo, aparentemente, donde se da la enfermedad.

En 1954 hubo autores que la atribuyeron a manifestaciones histéricas y sólo en 1957 se adjudicó a patología orgánica del SNC, como "un nuevo síndrome semejante a la parálisis agitante" (17). Había algo para pensar en determinismo genético: la ocurrencia de la enfermedad en regiones un poco más aisladas sólo en individuos genéticamente relacionados con los del centro. No se encontraron

elementos para pensar en una etiología infecciosa aguda : no había fiebre pleocitosis, aumento de proteína en el LCR, antecedente de enfermedad febril ni alteraciones neuropatológicas sugerentes de infección. El encontrar casos en pacientes que no eran caníbales, hizo desechar la posibilidad de que esta fuese la única forma de transmisión.

Por su mayor incidencia en mujeres que en hombres, ha llegado a alterar el índice entre los sexos a más de 2/1. Desde 1957, más de 2000 casos de han reportado y todos han muerto antes de 2 años. Sin embargo, la incidencia ha disminuido en los últimos años, de tal manera que en 1965 - 1966 muere sólo el 61 % de la cantidad que muere en 1957 - 1958 (22). En 1968 Hornabrook reporta 214 pacientes afectados de Kuru, estudiados durante 2 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres jóvenes, habiendo sólo 32 hombres que habían pasado la pubertad. Mujeres y niños tenían el ritual de comer vísceras y encéfalo semi-crudos de parientes fallecidos. Las manifestaciones clínicas eran bastante constantes. En promedio, la enfermedad dura alrededor de 1 año, con un rango que va de 4 meses a 2 años.

Comienza primero una alteración en la marcha, que es fundamentalmente atáxica, que puede precederse o no de cefalea y dolor en las piernas. Pronto se agrega ataxia de extremidades y temblor. Lentamente se desarrolla disartria, disfagia, movimientos involuntarios y deterioro moderado. Con frecuencia se encuentra hipotonía muscular y reflejos osteotendíneos vivos. La respuesta plantar es flexora. En general, no se encuentran trastornos sensitivos ni convulsiones. El curso es en general subagudo, terminando los pacientes absolutamente incapacitados e incontinentes. La causa de muerte, habitualmente es por escaras de decúbito infectadas. Los casos que los nativos atribuyen a remisiones, más bien parecen corresponden a

28 DIC 1966

diagnóstico equivocado. Los exámenes, tanto de sangre como de LCR no revelan alteraciones.

Los cambios morfológicos parecen restringirse sólo al SNC. Macroscópicamente, el cerebro tiene aspecto normal, aunque puede haber algo de atrofia frontal o cerebelosa. Microscópicamente se encuentra una encefalopatía esponjosa con degeneración vacuolar de neuronas y gliosis, en ausencia de infiltrado inflamatorio perivascular (30). Las alteraciones se encuentran en la sustancia gris y comprometen el cerebelo, puente, tálamos, ganglios basales, corteza cerebral y astas anteriores de la médula espinal. A la ultramicroscopía se han observado cuerpos de estructura microtubular semejantes a los observados en la enfermedad de Pick, pero cuya naturaleza es aún incierta.

Hadlow en 1959, llama la atención sobre la gran similitud, tanto clínica como patológica del Kuru con el Scrapie de las ovejas, sugiriéndose a partir de entonces que el Kuru pudiera ser también transmisible. Varios autores hicieron inoculaciones experimentales en animales que desechaban después del año de observación. Hasta que en 1966 Gajduseck obtiene, de inoculación de tejido cerebral afectado de Kuru a chimpancés, una enfermedad en este animal semejante al Kuru. De esta manera, esta enfermedad se constituyó en la primera "enfermedad degenerativa" del SNC humano transmitida experimentalmente (22). De 12 chimpancés inoculados inicialmente, todos hicieron enfermedad parecida al Kuru, después de 16 a 38 meses de la inoculación y mueren 4 a 9 meses después del comienzo. Uno hace la enfermedad 38 meses después de inoculado.

La patología del SNC de los animales enfermos es similar al Kuru del hombre, aunque el estado esponjoso es mucho más intenso. Esta mayor esponjosidad también ocurre en el scrapie experimental, comparado con el scrapie natural. También se observa un acortamiento del

período de incubación a medida que se transmite la enfermedad de chimpancé a chimpancé.

En monos afectados se ha encontrado una gran cantidad de cadenas virales propagable en cultivos de tejido, lo que dificulta extraordinariamente la identificación del agente causal, ya que se pueden encontrar una amplia gama de virus en tejidos que convencionalmente son estériles. Sin embargo, se ha obtenido enfermedad después de pasar el material inoculado a través de filtros de 220 nanomicrones. El virus mantiene sus propiedades infectantes después de almacenamiento a menos 70°C por varios meses o después de ser sometido a 80° de temperatura por 30 minutos. Asimismo, ha sido mantenido en cultivos de tejido de chimpancés afectados durante largo tiempo sin perder su virulencia para el chimpancé.

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob :

Descrita por primera vez en 1920. Constituye una enfermedad que afecta a pacientes en la edad media de la vida, caracterizada por una demencia acompañada de signos piramidales, extrapiramidales y a veces cerebelosos. Tiene un curso subagudo, llevando a la muerte en alrededor de 1 año (30, 18, 19, 10). Los casos familiares son raros (31), pero al menos una vez se ha descrito la ocurrencia en marido y mujer (32). La enfermedad comienza con molestias vagas, consistentes en ansiedad, astenia que después de algunas semanas se completa con la triada cortical, piramidal y extrapiramidal. Se aprecian sacudidas mioclónicas y convulsiones. Con frecuencia se encuentra atrofia muscular (10). Examen de sangre y orina son habitualmente normales. El EEG está casi siempre alterado, dando paroxismos de punta-onda sobre actividad de base lenta.

La variabilidad de los hallazgos patológicos en-

contrados ha motivado la diferenciación de la enfermedad en algunos subgrupos. Nevin (1960), presenta una serie de casos en que la mayoría tiene un estado esponjoso de la corteza cerebral junto a alteraciones vasculares, para los cuales prefiere el término de encefalopatía esponjosa subaguda. Brownell, en otro grupo de pacientes, encuentra estado esponjoso sin compromiso vascular, por lo cual los llama Creutzfeldt-Jakob genuinos (19). Pero Gibbs en un mismo paciente encuentra a la biopsia y a la necropsia los dos tipos de alteraciones, concluyendo que son la misma enfermedad.

Los hallazgos patológicos se localizan en corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, cerebelo, tronco y médula espinal. Estos consisten en un estado esponjoso de la sustancia gris asociado a intensa gliosis. Partículas que pueden corresponder a virus de variada forma y tamaño se han descrito, pero su significado es cuestionable.

En 1968 Gibbs y Gajduseck, entusiasmados por la transmisión existosa a animales del Kuru, inoculan material de biopsia obtenido de enfermos con Creutzfeldt-Jakob en un chimpancé, el cual a los 13 meses desarrolla una enfermedad neurológica progresiva y fatal. Hasta 1969, 6 animales habían hecho la enfermedad, 12 a 14 meses después de la inoculación, uno de ellos con material guardado a menos 70°C por 2 años.

El inóculo lo obtuvieron de 4 pacientes con Creutzfeldt-Jakob típico. Los monos hacen un cuadro clínico con temblor, ataxia, mioclonía, fasciculación, somnolencia, trastorno visual y demencia. Esta sintomatología progresó en 2 meses hacia la incapacidad total. La Anatomía Patológica mostró una encefalopatía esponjosa más acentuada que en los pacientes, pero muy similar a la que se ve en el scrapie, encefalopatía del visón y Kuru.

Posteriormente, en 1974 Duffy y cols. (35) reportan el primer caso de transmisión accidental de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de hombre a hombre por transplante de córnea. Bernoulli y cols. (36), en 1977 presentan dos pacientes en que se desarrolla la enfermedad 2 1/2 años respectivamente después de haber sido sometidos a exploraciones electroencefalográficas estereotáxicas mediante electrodos de plata. Estos electrodos habían sido previamente usados en un paciente con Creutzfeldt-Jakob demostrada y se habían esterilizados con alcohol 70 % y vapor de formaldehído. Considerando la edad de los pacientes (17 y 23 años: al parecer los casos de C-J más jóvenes que ha habido), la posibilidad conocida de transmisión y lo inadecuadas que resultan las técnicas de esterilización de rutina con alcohol y formaldehído para inactivar al virus de C-J, parece probable una inoculación a partir del primer paciente. El posible riesgo de transmisión quirúrgico o de contaminación del personal de necropsia había sido señalado ya en 1975 (36). Sólo en 1976 Gajdusek, demuestra que el agente causal del C-J es resistente al formaldehído (37).

Ciertos hechos recientes sugieren que Kuru y C-J pudieran ser la misma enfermedad, desarrollada en condiciones ambientales y genéticas diferentes. Un signo que se creía exclusivo del Kuru era la presencia en el cerebelo de "placas kuru", que ya se han encontrado en al menos 3 pacientes con C-J. Asimismo, Grabow y cols., al reportar en 1976 el caso de un paciente que contrae un C-J después de haber visitado las tierras de Nueva Guinea en que el Kuru es endémico (38).

Comparando ambas enfermedades y pensando en que la probable forma de transmisión natural del Kuru es por ingestión de cerebros de cadáveres contaminados, se investigó el hábito de comer cerebro de cerdo en pacientes con

C-J. Se encontró en un 50 % de los pacientes con C-J, el antecedente de comer habitualmente "sesos" (34).

Tanto el scrapie como el kuru y el Creutzfeldt-Jakob al parecer constituyen las únicas enfermedades en que el sistema hipotalámico neurohipófisis muestra una de generación espontánea (18). Varios autores opinan que los astrocitos serían primariamente sensibles y dañados y el daño neuronal pudiera ser secundario a éste. Para esto, se apoyan en que la reacción astrocítica en las 3 enfermedades revisadas es mucho mayor que la pérdida neuronal. Sin embargo, es necesario recordar que la pérdida de neuronas es muy difícil de evaluar sin conteo, ya que hasta un 40 % de pérdida puede pasar desapercibida (18).

Pero no sólo las encefalopatías esponjosas en humanos (kuru, Creutzfeldt-Jakob) son producidas por virus lentos. Existen otras en que el grado de comprobación es también satisfactorio: Panencefalitis esclerosante subaguda y Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Panencefalitis Esclerosante Subaguda : (SSPE)

Conocida desde hace bastante tiempo, ha recobrado gran interés por los últimos descubrimientos que se han hecho en cuanto a su patogenia. Para Zeeman (1) no menos de 5 veces ha sido definida con distintos nombres. Schilder (1924), presenta un caso como "encefalitis periaxialis difusa"; Bodechtel (1931), la llama "encefalitis difusa con inflamación esclerosante de la sustancia blanca hemisférica"; Dawson (1933), por encontrar inclusiones intranucleares a la microscopía de luz la bautiza como encefalitis a cuerpos de inclusión, pero curiosamente no describe la típica desmielinización ni gliosis de la sustancia blanca (1). Van Bogaert (1939), la llama "leucoen

cefalitis esclerosante subaguda". Pette y Dörung (1939), impresionados por el extenso compromiso del tejido cerebral usan el término "panencefalitis", que es el más aceptado en la actualidad.

Se presenta en niños en edad escolar (aunque se han descrito casos hasta los 21 años) de preferencia de sexo masculino y que en su mayoría tienen el antecedente de haber tenido sarampión en la infancia y a una edad más temprana que los niños de una población normal (10).

Clinicamente, se pueden distinguir 3 etapas:

1. Etapa de comienzo, que es insidioso, afebril con deterioro y alteraciones mentales que conducen a un menor rendimiento escolar en el curso de semanas o meses. Otra forma de comienzo es con incoordinación motora, dispraxia y alteraciones visuales.
2. En el curso de semanas o meses se instala la segunda etapa con desorientación, ceguera y sacudidas mioclónicas de 4 a 12 por segundo. Puede haber rigidez plástica y posturas anormales mantenidas como la de decorticación. Frente a estímulos dolorosos se evoca una débil respuesta de escape.
3. De lo anterior se pasa al coma con hipertonia muscular mantenida y alteraciones vegetativas.

El conjunto de etapas puede durar meses a años, siendo las infecciones intercurrentes la causa de muerte. El LCR puede ser normal o mostrar leve aumento de proteínas y células. En etapas 2 y 3 es habitual encontrar una curva de oro coloidal de tipo parético. Puede haber un aumento acentuado de la IgG en LCR, que al no ser constante aconseja hacer el examen en varios momentos de la evolución.

¿ Qué se sabe en cuanto a etiología??

El primer paso partió de la Anatomía Patológica con Dawson (1934), quien encuentra en un paciente cuerpos de inclusión dentro de los núcleos de neuronas y glía junto a inflamación perivascular, lo que le hace plantear la hipótesis viral. A semeja las partículas a las que se ven en encefalitis por herpes simple, zona y varicela. Inoculó suspensión de cerebro a varios animales, observándolos durante 6 meses, sin que ninguno cayera enfermo (4).

Posteriormente, otros autores encuentran evidencias circunstanciales que relacionan la Panencefalitis esclerosante subaguda con virus hepatitis infecciosa, post vaccinal coxsaki y polio atenuado.

Por otra parte, Bouteille demostró mediante microscopía electrónica la presencia de núcleos cápsides in distinguibles de las del virus sarampión, en cerebro de pacientes afectados con panencefalitis.

Pero en 1967, Connolly (2) y cols., estudian 3 pacientes con SSPE de los cuales 2 no tienen antecedentes de contacto con virus sarampión y encuentran niveles elevados de anticuerpos antiviral sarampión. Incluso, en uno de los pacientes, los títulos de anticuerpos aumentaron 16 veces durante el curso de la enfermedad. Este aumento no se acompañó de elevación de gama globulina séricas inespecíficas.

Este mismo autor (2) y otros posteriormente (3), realizaron tinciones específicas con Ac antisarampión mar cados con fluoresceína. Encontraron en varios pacientes (3 y 6 respectivamente) una muy buena correlación entre la ubicación del antígeno y las inclusiones demostrables a la microscopía.

Lennette usó también Ac fluorescente antivir~~us~~ distemper, no obteniendo tinción, con lo cual cree descartar la participación de este agente tan parecido al virus sarampión en la patogenia de la SSPE.

Pero esta respuesta tenía algunas características especiales:

1. Era una respuesta hiperinmune, en el sentido de que era mucho más importante que la que se veía asociada a una infección aguda por virus sarampión, siendo solamente comparable a la que se obtiene de animales experimentalmente hiperinmunes (4). Esto hizo pensar a Adels y Gajdusek que la estimulación antigénica debía ser lenta y continua, abriendo la posibilidad de que también participen mecanismos autoinmunes asociados.
2. Es frecuente encontrar niveles de anticuerpos en LCR superiores a los esperables para determinados valores de anticuerpos séricos (3) (por un sólo aumento de permeabilidad de la barrera hemato-encefálica). Este hecho induce a pensar que los Ac antivir~~us~~ sarampión serían producidos en el cerebro mismo. Esto está de acuerdo con los trabajos de Cutler (7), quien al estudiar la transferencia de IgG entre plasma y LCR en 2 pacientes con SSPE cree demostrar que existe síntesis de anticuerpos en el SNC de estos pacientes. Esto podría resultar de una infección viral relativamente restringida al encéfalo que estimula la migración de células plasmáticas hacia él y la producción de Ac contra el virus.
3. Aunque los pacientes con SSPE han tenido sarampión previamente, o al menos han sido vacunados, la presencia de anticuerpos no es anamnética. Berman y cols. (6)

estudiaron una población de 46 niños durante los siete años siguientes a un brote de sarampión. Comparan los títulos de Ac de estos niños con los de un paciente con SSPE, encontrando en este último valores muchos más elevados que cualquiera de los 46 controles.

El paso que seguía en forma obligada era tratar de aislar el virus. El fracaso sucesivo de los intentos de diversos investigadores en este sentido, podría deberse a que el virus existía en forma latente o defectuoso o bien que coexistía con algún factor inhibidor, como anticuerpos, o al interferon (4). Los anticuerpos al actuar durante largo tiempo podrían alterar el virus transformándolo en no infectante para otras células.

En 1969 varios autores (11) obtienen propagación del virus in vitro en células cerebrales provenientes de pacientes con SSPE. En estos cultivos se encontró antígenos de virus sarampión y núcleo cápsides virales. El mismo año Payne (11) logra cultivar y subcultivar hasta 19 veces células cerebrales de un paciente con SSPE, ya sea sólo o en co-cultivos de estas células cerebrales con células de riñón de mono. Los subcultivos mostraron tinción específica con inmunofluorescencia. Someten los cultivos a centrifugación y filtración, obteniendo un filtrado con capacidad infectante, ya que al inocularlo en cultivos de tejido producía alteraciones iguales a las de los cultivos infectados originales. La naturaleza del material infectante se demostró mediante sueros específicos.

Katz y cols. (12), tuvieron éxito por primera vez en producir en forma seriada una encefalitis subaguda en hurones, a quien inyectaron por vía intracerebral, tejido cerebral humano infectado con SSPE. El agente infectante fue mantenido después de pasajes sucesivos entre estos animales, mostrando un compromiso del SNC.

También han sido infectados, experimentalmente perros, hamsters, corderos y terneros (12). Estos 2 últimos hacen 1 cuadro de sacudidas mioclónicas, ataxia, disminución de la irritabilidad y ceguera, sólo si se infectan con material proveniente de cultivos de paciente con SSPE y no si se usa virus sarampión o distemper directamente.

Queda de esta manera demostrado en forma fehaciente que el virus sarampión tiene participación en la SSPE. Sin embargo, quedan hechos por aclarar. No se explica aún por qué un mismo virus puede producir una enfermedad aguda, como la encefalitis sarampionosa y otra de curso tan arrastrado como la SSPE. Pero Adams I.M. (5) piensa que las diferencias morfológicas son más aparentes que reales, ya que encuentra inclusiones intranucleares también en pacientes con encefalitis sarampionosa.

La enfermedad (SSPE) cae dentro de la denominación de enfermedad por virus lentos: enfermedad subaguda o crónica con período de incubación largo. Para algunos (8) esto se explicaría porque en pacientes con SSPE hay una falla en la complementación de la armazón viral, cosa que no sucede en casos de encefalitis sarampionosa.

Finalmente no está demostrado o descartada la participación concomitante de otros virus que han surgido recientemente (8), como tampoco la eventual influencia de elementos de autoinmunidad.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: (LMP)

Es una enfermedad desmielinizante subaguda del encéfalo, generalmente asociada a alguna enfermedad del sistema retículo endotelial, en que la respuesta inmunológica puede estar comprometida. La enfermedad de base,

en la mayoría de los casos, puede ser un proceso linfoproliferativo (leucemia linfática, Hodgkin, etc.), mieloproliferativo (leucemia mieloide aguda o crónica, policitemia vera) o granulomatoso (sarcoidosis, tuberculosis). Ocasionalmente (4 casos descritos hasta 1970), la enfermedad se presenta en forma aislada (34, 21). Habitualmente, la enfermedad sistémica ha estado presente por un tiempo prolongado antes de iniciarse el cuadro neurológico.

Se ve prácticamente sólo en adultos con mayor incidencia entre 50 y 60 años y más en hombres que en mujeres. El curso puede ser variable, pero en general transcurren 2 a 6 meses desde el comienzo de los síntomas hasta la muerte.

No existe un cuadro clínico específico de la LMP. Este varía según la localización preferente de las lesiones. Con mayor frecuencia se inicia con trastornos de personalidad, paresia de una extremidad o de un hemicuerpo, disartria, alteraciones visuales. Tanto los signos de tronco cerebral como los cerebelosos son raros. Pueden haber ocasionalmente movimientos anormales (coreoatetósicos) o un síndrome parkinsoniano. La médula espinal también puede afectarse, dando un cuadro de mielitis transversa.

Los exámenes de sangre y LCR no demuestran alteraciones. El EEG, aunque siendo inespecífico, ayuda al demostrar signos de compromiso encefálico difuso por lentitud con grado variable de asimetría (21). La patología nos demuestra múltiples áreas de desmielinización, en especial en hemisferios cerebrales, con grado variable de h filtración perivascular. Hay una hiperplasia de astrocitos que tienen forma anormales parecidos a una célula neoplásica. En oligodendrocitos afectados se encuentra casi siempre inclusiones intranucleares.

En 1965 varios autores han identificado los cuerpos de inclusión como compuestos de partículas virales, con características morfológicas iguales a los virus papova y en especial al polioma SV 40, que es un subgrupo del polioma. Padgett aisló el "I.C. virus" en cultivo de células cerebrales fetales, manteniéndolo durante un período prolongado. Este virus no parece relacionado con los previamente reconocidos del grupo polioma. Pero en 1972, Wiener y cols., (24) encuentran 2 cadenas virales similares al S.V. 40 en 2 pacientes con LMP que logran mantener en cultivos de tejidos. El que sean aglutinables con anticuerpos anti S.V. 40 como los estudios hechos con anticuerpos fluorescentes, los relacionan estrechamente a este virus (28). Llama la atención que el virus S.V.40 presenta una marcada tendencia a producir variados sarcomas y carcinomas en animales de experimentación (21,9). En LMP hay astrocitos gigantes con núcleos que tienen un número excesivo de cromosomas y mitosis anormales, dando aspecto de células neoplásicas (21). Por otra parte, se ha demostrado un estado de menor capacidad de respuesta inmunológica en pacientes con LMP.

En resumen, la LMP se ha constituido en la única enfermedad en que parece estar demostrada la presencia de infección viral en la oligodendroglía y en que el mecanismo de la desmielinización parece evidente: la destrucción de la oligodendroglía trae como consecuencia la desmielinización (ver introducción).

Finalmente, existe un grupo de enfermedades crónicas del SNC, en que hasta el momento sólo existe sospecha de infección viral lenta, faltando un grado variable de evidencias, para obtener la comprobación. Aquí están la esclerosis múltiple, ELA, Guillain Barré, enfermedad de Pick Alzheimer y demencia parkinsoniana entre otras.

Esclerosis Múltiple : (EM)

El mayor estímulo para estudiar la posibilidad de que sea provocada por un virus, nació de estudios epidemiológicos que la sugieren relacionada a exposición temprana en la vida (28). Es así como el riesgo que tiene una persona original de regiones con mayor incidencia de EM de enfermar, se mantiene si se va a vivir a una región con baja incidencia de EM después de la adolescencia. Tanto un período de incubación largo como un curso con remisiones no atentan contra la posibilidad viral (ej. herpes labial).

Un grupo de autores (28) inoculó ovejas provenientes de zonas en que el scrapie es endémico con tejido de un paciente con EM, obteniendo scrapie. Gibbs de inoculación en monos, no obtiene enfermedad, lo que tampoco constituye un serio escollo, ya que tanto los inóculos de LMP como SSPE tampoco han enfermado a monos.

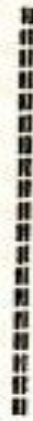
Varios laboratorios (alrededor de 20) (25, 27) han reportado que en pacientes con EM se encuentra en forma casi constante títulos elevados de AC antisarampión en forma leve, pero significativa. Además los pacientes tienen aumento de g.globulina en LCR. Field en 1972 (28) cree encontrar núcleo cápsides como los de los mixovirus en astrocitos de un caso de EM.

Field (27), estudiando niños con sarampión, encuentra que sus linfocitos presentan un aumento de reactividad frente al factor encefalitogénico, lo cual se mantiene por alrededor de 7 semanas. Piensa que si se supone que en EM hay un virus presente por mucho tiempo, éste podría aumentar la reactividad de los linfocitos frente al factor encefalitogénico, desencadenando un ataque autoinmune contra la propia mielina.

Chou (34) hace una interesante comparación. Sugiere que como en lues, la encefalitis sarampionosa, SSPE y EM pueden ser consideradas como infección por virus sarampión primaria, secundaria y terciaria respectivamente (Tabla N° 1).

En la actualidad, parece razonable especular que muchas otras de las "enfermedades degenerativas del SNC, como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencias de Pick y Alzheimer y muchas otras, pueden ser causadas por estos llamados "virus lentos".

	INFECCIÓN POR VIRUS SARAMPIÓN PRIMARIA	INFECCIÓN POR VIRUS SARAMPIÓN SECUNDARIA
Enfermedad	Encefalitis post sarampiónica	SSPE
Incubación	Aguda	Subaguda
Latencia	3 años a 1 mes	5 años
Patología	Inflamación perivascular Inclusiones (+)	Inflamación perivascular Hipertrófia est. Inclusiones (+)



INFECCION POR VIRUS SARAMPION DEL CEREBRO

	"PRIMARIA"	"SECUNDARIA"	"TERCIARIA"
Enfermedad	Encefalitis post sarampionosa	SSPE	EM
Evolución	Aguda	Subaguda	Crónica con remisiones.
Incubación	2 sem. a 1 mes	6 años	20 años
Edad	1a. década	1a. ó 2a. década	3a. y 4a. década
Patología	Desmielinización perivascular Inclusiones (±)	Inflamación perivascular Hipertrofia atrofíctica Inclusiones (+)	Desmielinización y gliosis en placas. Inflamación (+) Inclusión (-)

B I B L I O G R A F I A

1. ZEEMAN & KOLAR : Reflections on the etiology and pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis.
Neurology 18, Part 2 : 1-7, Jan. 1968.
2. CONNOLLY et al.: Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis.
Lancet 1 : 542-544, 1967.
3. LENNETTE et al.: Immunologic evidence of measles virus as an etiologic agent in SSPE.
Neurology 18, Part 2 : 21-27, Jan. 1968.
4. ADELS, GAJDUSEK et al.: Attempts to transmit SSPE and isolet a measles related agent, with a study of the immune response in patients and experimental animals.
Neurology 18, Part 2 : 30-51, Jan. 1968.
5. ADAMS I.M.: Clinical pathology of measles encephalitis and seculae.
Neurology 18, Part 2 : 52-57, Jan. 1968.
6. BERMAN et al.: Correlation of measles and SSPE.
Neurology 18, Part 2 : 91-94, Jan. 1968.
7. CUTLER et al.: Production of antibody by the central nervous system in subacute sclerosing panencephalitis.
Neurology 18, Part 2 : 124-132, Jan. 1968.
8. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 4-1974).
New Engl. J. of Med. 290 : 273-279, 1974.

9. ALVAREZ : Patogénesis viral. Generalidades sobre virus oncogénicos y virus lentos. Su relación con algunas enfermedades.
Salud Pública de México XII : 225-242, 1970.
10. Merritts Textbook of Neurology, 1973.
11. PAYNE et al.: Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with SSPE.
New Engl. J. of Med. 281 : 589, Sept. 1969.
12. THEIM et al.: Subacute sclerosing panencephalitis. Transmission of the virus to calves and lambs.
Arch. of Neurol. 27 : 540-548, Dec. 1972.
13. GAJDUSEK : Kuru in New Guinea and the origin of the National Institute of Neurologic Disease on Blindness (Monograph 2) Study of slow, latent and temperature virus infection of the nervous system of man.
N.I.N.D.B. Monograph N° 2 : 3-12, 1965.
14. GIBBS et al.: Viral characteristics of the scrapie a - gent in mice.
N.I.N.D.B. Monograph N° 2 : Slow latent and temperature virus infection, pp 195-202, 1965.
15. SEVER : The emergence of viruses as a cause of chronic neurologic disease.
Bol. Los Angeles Neurol. Soc. 36 : 55-57, 1971.
16. HORTA-BARBOSA : Chronic viral infections of the central nervous system.
JAMA 218 : 1185-1188, Nov. 22, 1971.
17. HORNABROOK : Kuru: a subacute cerebellar degeneration. The natural history and clinical features.
Brain 91 : 53-74, 1968.

18. BECK et al.: Creutzfeldt-Jakob disease. The neuropathology of a transmission experiment. *Brain* 92 : 699-716, 1969.
19. GIBBS-GAJDUSEK et al.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) transmission to the chimpanzee. *Science* 161 : 388-389, Jul. 1968.
20. GIBBS & GAJDUSEK : Infection as the etiology of spongiform encephalopathy. (C.J. Disease) *Science* 165 : 1023-1025, Sept. 1969.
21. BOLTON et al.: Primary progressive multifocal leucoencephalopathy. *Neurology* 21 : 72-77, Jan. 1971.
22. GAJDUSEK, ROGERS, GIBBS : Transmission experiments with Kuru in chimpanzees and the isolation of latent viruses from the explanted tissues of affected animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci* : 162 : 529-550, 1969.
23. WIENER et al.: Isolation of virus related to SV 40 from patients with PML. *New Engl. J. of Med.* 286 : 385-390, Febr. 1972.
24. MC GREGOR : Viral infection and multiple sclerosis. *Lancet* 1 : 490, March 1973.
25. Rubella antibody in multiple sclerosis. *Lancet* 1 : 996-997, May 1973.
26. TORREY et al.: Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet* 2 : 22-24, Jul. 1973.

27. FELD : Role of viral infection in etiology and pathogenesis of MS.
Lancet 1 : 295-297, 1.973.
28. WIENER et al.: Viral infections and demyelinating disease.
New Engl. J. of Med. 288 : 1103-1110, May 1973.
29. KIES et al.: Anti-brain antibodies.
N.I.N.D.B. Monograph N° 2 : Slow latent and temperate virus infections. pp 159-167, 1965.
30. LAMPERT et al.: Subacute spongiform virus encephalopathies.
Amer. J. of Pathol. 68 N° 3 : 626-646, Sept. 1.972.
31. LAGOS, GALVEZ, ROJAS : Degeneración córtica estrioespinal. Síndrome de Creutzfeldt-Jakob.
Neurocitugía 30 : 5-34, 1972.
32. SELLINGER et al.: Conjugal form of subacute spongiform encephalopathy (C-J disease).
Wien clin. Wochschr. 84 : 245-249, Yearbook of Neurology and Neurosurg. 1973.
33. RICHARDSON E.P.: Progressive multifocal leukoencephalopathy.
Handbook of Clinical Neurology 9 : 485, 1970.
Ed. Vinken & Bruyn.
34. CHOU S.M.: Slow viruses and degenerative brain diseases.
West Virginia Med. J. 70 : 173-179, 1974.

35. DUFFY P., WOLF J. et al.: Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease.
New Engl. J. of Med. 290 : 692-693, 1974.
36. BERNOULLI et al.: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery.
Lancet : 478-479, Febr. 1977.
37. GAJDUSEK, GIBBS : Survival of Creutzfeldt-Jakob disease virus in formal-fixed brain tissue.
New Engl. J. of Med. 294 : 553, 1976.
38. GRABOW et al.: A transmissible subacute spongiform encephalopathy in a visitor
Brain 99 : 637-658, 1976.
39. TOURNASI et al.: "Virus lens" et Systeme Nerveux.
Arch. Anat. Pathol. 20 : 229-242, 1.972.
40. WATTSE P.: Les "slow virus". A determinisme neurologique.
Pathol. Bial (Paris) 20 : 793-820, 1972.
41. LAMPERT, GAJDUSEK, GIBBS : Pathology of dendrites in subacute spongiform virus encephalopathies.
Adv. Neurol. 12 : 465-470, 1975.
42. CARTIER L., GALVEZ S.: Corpúsculos intranucleares en las neuronas de la substancia nigra. Estudio anatómico clínico de 11 casos de enfermedad de Jakob - Creutzfeldt.
Neurocirugía 35 : 5-24, 1977.

43. JOHNSON R.T., GIBBS C.J.: Koch's postulates and slow infections of the nervous system.
Arch. Neurol. 30 : 36-38, 1974.
44. VALENCIANO C.: Infecciones víricas lentas del sistema nervioso.
Rev. Son. Hig. Pub. 47 : 807-818, 1973.
45. HOTCHIN J.: Slow viruses and neurological damage.
Monogr. Lusnan. Genet. 6 : 172-181, 1972.

DRUGS AND THE LIVER : METABOLISM OF DRUGS IN THE
PATIENT WITH LIVER DISEASE

Dr. Luigi SANTORO L.