

REVISTA DE NEURO - PSIQUIATRIA

Lima, Perú

Marzo, 1988

T. LI. N° 1

Revista de Neuro-Psiquiatría, 51: 1 - 16, 1988

ENFERMEDADES NEUROLOGICAS CRONICAS DE ORIGEN VIRAL

Por *LUIS TRELLES**

R E S U M E N

A fines de 1988 se conmemora el centenario de la fundación del Instituto Pasteur. En homenaje a este gran investigador francés el autor hace una revisión de la patología viral crónica. Se examina, a la luz de los más recientes datos bibliográficos, las enfermedades virales de evolución lenta. Entre ellas la panencefalitis esclerosante subaguda, la mielopatía asociada al HTLV-I, el complejo demencial del SIDA y las encefalopatías espongiiformes.

S U M M A R Y

In homage to the centennial of the Pasteur Institute the author makes an up to date revision of the chronic viral infections of the nervous system. Special emphasis is given on subacute sclerosing panencephalitis, retroviral infections and spongiform encephalopathies.

PALABRAS-CLAVE: Patología viral del SNC, virus lentos, SIDA, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatías espongiiformes.

KEY WORDS : Chronic viral infections of CNS, slow virus, AIDS, subacute sclerosing panencephalitis, spongiform encephalopathies.

* Profesor Asociado de Neurología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

A fines de 1988 se conmemora el centenario de la fundación del Instituto "Pasteur", creado por suscripción pública en homenaje a Luis PASTEUR. Casi habían transcurrido 100 años desde la introducción de la vacuna por JENNER a fines del siglo XVIII.

Aunque son muchos los investigadores que han contribuido al progreso de la medicina en el campo de la infección, quisiera que el lector me permitiese mencionar aquí, sólo a estos dos grandes científicos, para recordar a todos aquellos que han intervenido en la lucha contra las enfermedades infecciosas. En los años 60 estaba sólidamente anclada la idea que pronto las erradicaríamos (lo que aparentemente ha ocurrido con la viruela) o que por lo menos las controlaríamos.

El primer traspíe en este hermoso "edificio", vino en 1966, con la transmisión al mono de una enfermedad neurológica degenerativa; el *Kuru* (GAJDUSEK, et al.¹) y poco tiempo después con la de la *demencia de Creutzfeldt-Jakob* (GIBBS, et al.²) por el mismo grupo de investigadores. El mundo, por lo menos el no especializado, vio con asombro que enfermedades, supuestamente degenerativas, eran transmisibles y que su agente causal no podía identificarse (lo que no se ha hecho hasta ahora), generalizándose el término poco feliz de virus lento. En realidad, estos hallazgos no hacían más que confirmar el concepto de infecciones lentas, propuesto en 1954 por el islandés Bjorn SIGURDSSON³.

En los años 70 se consideraba las infecciones lentas virales, interesantes desde un punto de vista biológico, pero no muy importantes desde el punto de vista sanitarista, pues eran raras. Este estado de cosas ha cambiado con la descripción del SIDA (ver para la cronología de las investigaciones GALLO y MONTAGNIER, 1987⁴) y el hallazgo de una serie de retrovirus humanos, responsables de enfermedades crónicas. Estas enfermedades están en vías de convertirse en uno de los más grandes flagelos a los que se ha enfrentado el hombre. Así, a dos siglos de JENNER, a uno de PASTEUR y a medio de FLEMMING, nos enfrentamos nuevamente a microorganismos, frente a los que nos sentimos desamparados.

DEFINICIONES

Como señala R. JOHNSON (1982⁵) es necesario distinguir entre una enfermedad crónica y una infección crónica. La secuela de una poliomielitis o de una infección aguda fetal (rubeola por ejemplo) es una enfermedad crónica, pero no una infección crónica. Inversamente hay infecciones persistentes que se producen sin que ocurra una enfermedad, lo que puede suceder en algunas infecciones por retrovirus, por adenovirus o por el virus de la hepatitis. Por otro lado una enfermedad crónica puede estar asociada a una infección crónica; los síntomas se incrementan poco a poco por dos mecanismos: sea por un aumento de la cantidad del virus y su difusión; sea por la recrudescencia intermitente del virus que provoca una acumulación de lesiones que simula una enfermedad progresiva.

El término infección lenta fue introducido en 1954 por SIGURDSSON. Sus estudios en enfermedades del carnero, fundamentalmente el *scrapie* y el *visna*, lo llevaron a formular el concepto de infecciones lentas "como el de procesos patológicos progresivos, causados por un agente que permanece clínicamente silencioso durante un largo período de incubación, de meses o años y luego produce una enfermedad crónica que evoluciona lentamente y termina usualmente en una afección seria o en la muerte".

El *scrapie* es una enfermedad crónica de la oveja que afecta la sustancia gris del encéfalo, principalmente el cerebelo, los núcleos ponto-bulbares, el mesencéfalo y el diencéfalo. Se caracteriza por una pérdida de neuronas, una gliosis y una vacuolización (BECK et al. 1964⁶) a las que se suma el depósito de unas fibrillas llamadas fibrillas asociadas al *scrapie* (MERZ et al., 1981⁷). No se encuentran signos inflamatorios clínicos o patológicos. El *visna* es también una afección de los ovinos. Contrariamente al *scrapie*, es una alteración inflamatoria que afecta al cerebro, en el que se produce una desmielinización (JOHNSON, 1982). Como el *scrapie*, es crónica. Ambas entidades representan los dos tipos de infecciones lentas conocidas y a las que se agrupa en aquellas debidas a agentes convencionales (de las que el *visna* es el prototipo) y en aquellas debidas a agentes no convencionales (de las que el *scrapie* es el prototipo). Las primeras, son causadas por virus que producen en el laboratorio infecciones citopáticas agudas. Se trata del virus del sarampión, agente etiológico de las panencefalitis esclerosante subaguda; del virus de la rubeola, responsable de la panencefalitis progresiva de la rubeola y de los virus papova (sobretudo el JC), que causan la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Junto a estos virus deben incluirse dos retrovirus: el HTLV-I, agente etiológico de la paraparesia espástica tropical y el HIV, retrovirus responsable del SIDA, cuyo material genético tiene una importante cantidad de secuencias homólogas con el virus del *visna* (GONDA et al., 1985⁹, CHIU et al., 1985⁹, Ho et al., 1987¹⁰).

Las infecciones lentas debidas a agentes no convencionales son similares al *scrapie*, tanto desde el punto de vista anatomopatológico (aspecto degenerativo), como por el hecho que a pesar de ser transmisibles, hasta ahora no se ha podido aislar su agente causal. En el hombre, están representadas por el *Kuru*, la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* y el *síndrome de Gerstmann-Straussler*.

Antes de describir estos dos grupos de enfermedades recordaremos brevemente las infecciones virales que producen lesiones encefálicas fetales.

ENFERMEDADES NEUROLOGICAS CRONICAS CAUSADAS POR INFECCIONES AGUDAS DEL FETO O DEL RECIEN NACIDO

Una serie de virus, aunque sólo nos referiremos al de la rubeola y al citomegalovirus, son capaces de producir alteraciones en el feto. Los mecanismos son diversos: infección de la placenta, encefalitis fetal, daño cromosómico, infección selectiva de una población neuronal.

EL SINDROME CONGENITO DE LA RUBEOLA

Se produce habitualmente por infección del embrión durante el primer trimestre del embarazo. Desde el punto de vista neurológico causa una encefalitis, que conduce a una microcefalia, con retardo mental, déficit motor, a veces autismo. Se asocian cataratas, micro-oftalmia, sordera, malformaciones cardíacas, corioretinitis, glaucoma.

EL CITOMEGALOVIRUS

El virus de inclusión citomegálica es la causa más común de infección fetal. Aproximadamente 1% de los nacidos muestra evidencia de infección por el virus. De ellos menos del 5% desarrolla la enfermedad de inclusión citomegálica clásica, pero un 20% presentan sordera o debilidad mental (JOHNSON, 1982).

INFECCIONES LENTAS CAUSADAS POR VIRUS CONVENCIONALES

LA PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Esta enfermedad ha sido descrita por diferentes autores, bajo distintos nombres: DAWSON, (1934¹¹): encefalitis subaguda de inclusión; PETTE Y DORING, (1939¹²), panencefalitis nodular; VAN BOGAERT, (1945¹³): leucoencefalitis esclerosante subaguda. BREENFIELD, en 1950¹⁴, demostró que representaba una sola entidad, para la que se ha reservado un nombre derivado de las descripciones clásicas: Panencefalitis Esclerosante Subaguda (PES).

1) *Etiología*

La enfermedad es causada por el virus del sarampión, como se ha podido comprobar luego de numerosos estudios. BOUTEILLE y col. (1965¹⁵) demostraron la presencia de partículas virales semejantes al virus del sarampión en las células nerviosas y en la glía de los enfermos. CONNOLLY et al. (1967¹⁶) pusieron en evidencia una gran elevación de anticuerpos, séricos y licuorales, contra el virus del sarampión en los pacientes con PES. Finalmente, varios grupos de investigadores (HORTA-BARBOSA et al., 1969¹⁷; PAYNE et al., 1969¹⁸) fueron capaces de recuperar el virus del sarampión, empleando el cocultivo de células cerebrales con células permisivas.

Se pudo demostrar así que la panencefalitis esclerosante subaguda se presentaba como una rara complicación (1 en 1 millón) de un sarampión totalmente banal, que había sobrevenido varios años antes y del que el paciente había curado. La única particularidad era estadística: los pacientes con PES habían enfermado de sarampión a una edad más joven que los que no desarrollan la complicación. La edad del paciente, el inóculo viral y tal vez una supresión inmune transitoria

en el momento de la infección son factores importantes en el desarrollo posterior de la enfermedad (GRIFFITH, 1985¹⁹).

El hallazgo del virus permitió su estudio exhaustivo. Se pudo así mostrar que sus características ultraestructurales son similares a las del virus del sarampión. Sin embargo, el virus de la PES no produce una de las proteínas del virus normal: la proteína M (matriz). En efecto, los pacientes con la enfermedad no crean anticuerpos contra esta proteína (mientras que los anticuerpos contra las otras proteínas virales sí están presentes) y los estudios en el cerebro de pacientes afectados de PES muestra la ausencia de la proteína M. Investigaciones recientes han mostrado que la ausencia de la proteína M obedecería a varios mecanismos. El más frecuente parece ser la producción de un ARN m, para la proteína M, defectuoso, que no puede ser traducido (CARTER et al., 1983²⁰). En otros casos se ha encontrado que el ARN m es traducido, pero que la proteína M que se forma es muy inestable, lo que conduce a su rápida degradación postraducción (SHEPPARD et al., 1985²¹). Ambos mecanismos se deben a probables mutaciones en el gen que codifica para la proteína M (SHEPPARD y cols., 1985). Esta proteína es indispensable para el ensamblaje del virus. Sin ella, las diferentes partes del virus no pueden ser integradas y el virus no puede germinar y salir de la célula produciendo su lisis. Por lo tanto permanece en el interior de la célula, expresando pocos antígenos y transmitiéndose lentamente de neurona en neurona. En efecto en condiciones normales el virus del sarampión se multiplica explotando el aparato metabólico celular, de tal manera que las nucleocápsides se acumulan en el citoplasma alineándose debajo de la membrana celular. Las glucoproteínas, que forman parte de la membrana viral (que rodea a la nucleocápside), se disponen por fuera alrededor de la nucleocápside. La proteína M es indispensable para que las glucoproteínas se inserten en la nucleocápside, formándose el virioide normal. Los virioides salen de la célula por exocitosis (gemación) y la célula se lisa. La ausencia de proteína M en el "mutante de la PES" no permite el ensamblaje y la gemación, por lo que no hay lisis celular, ni salida del virus fuera de la neurona (el virus acumulándose lentamente y transmitiéndose de célula a célula). No se sabe que es lo que condiciona la mutación aunque varias hipótesis se han adelantado. Una primera posibilidad es que el virus penetre en el cerebro, en el curso de un sarampión banal con excepción de la juventud del enfermo. En él, las condiciones de replicación viral no son buenas produciéndose una restricción de la síntesis de proteínas virales, particularmente de la proteína M, lo que favorece la persistencia de una infección crónica. Una alternativa a esta hipótesis es aquella que propone que la mutación del virus se produce favorecida por una alteración inmunitaria que no lo puede erradicar. A favor de esta hipótesis se halla el hallazgo de FOURNIER et al., (1985²²), quienes han encontrado en los pacientes con PES una enorme cantidad de linfocitos circulantes (70 a 90%) que contienen el ARN del virus del sarampión. Los controles, representados por adultos y niños seropositivos, sólo tenían entre el 0.5 al 10% de linfocitos portadores del ARN viral. Para los autores mencionados la presencia del virus en las células mononucleadas

circulantes está estrechamente relacionada con la infección del sistema nervioso central.

2) *El cuadro clínico y anatomopatológico*

El PES es una enfermedad del niño. En efecto, el 70% de los casos sobreviven antes de los 11 años y el 90% antes de los 17 años. El cuadro clínico evoluciona en varios estadios: comienza por alteraciones del comportamiento y una disminución del rendimiento intelectual, visible en los logros escolares. Sigue una fase caracterizada por la presencia de mioclonias, responsables de una torpeza manual y de caídas, instalándose lentamente un síndrome piramidal, una espasticidad, movimientos anormales y crisis convulsivas. La fase terminal está representada por un estado de coma con rigidez de descerebración y alteraciones del tronco cerebral.

Los exámenes auxiliares ponen en evidencia: una elevación de los anticuerpos contra el sarampión en la sangre y en el LCR. Este último muestra una ausencia de células, pero un incremento desmesurado de las inmunoglobulinas G, con una distribución oligoclonal. El EEG es característico.

El examen histopatológico arroja una desmielinización inflamatoria de toda la sustancia blanca, con gliosis y presencia de inclusiones intracelulares en las neuronas, que se encuentran disminuidas en número (BROWNELL y TOMLINSON, 1984²⁴).

3) *Tratamiento*

No existe un tratamiento de la enfermedad, siendo lo más efectivo la prevención del sarampión por la vacuna atenuada. En efecto, luego de la vacunación, la incidencia de PES es 9 veces menor que después de la infección natural.

LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Desde el estudio pionero de GREGG (1941²⁴) se sabe que la rubeola puede producir una infección intrauterina, con persistencia del virus durante los primeros años de vida. Entre los años 1974 y 1975 se identificaron casos de una encefalitis crónica, que surgía muchos años después de una infección por el virus de la rubeola, habitualmente congénita (LEBON y LYON 1974²⁵; TOWNSEND et al., 1975²⁶). En 1975 CREMER et al.,²⁷ aislaron el virus de la rubeola del cerebro de uno de éstos pacientes.

1) *Cuadro clínico y neuropatología*

La enfermedad comienza en la segunda década, en niños que han sufrido una rubeola congénita, de la que guardan estigmas. Raramente aparece en per-

sonas que tuvieron la infección después del nacimiento. Lentamente se instala un deterioro intelectual, ataxia y crisis convulsivas. La muerte sobreviene en un franco cuadro demencial.

Los exámenes auxiliares en sangre y en el LCR son positivos para la rubeola. La electroforesis del LCR muestra un aumento oligoclonal de las inmunoglobulinas G. El EEG es anormal, pero no se encuentra las ondas características de la PES.

El examen histopatológico muestra: la presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares de células redondas, depósitos de material PAS positivo alrededor de los vasos y pérdida de neuronas, sobre todo en el cerebelo.

Se desconoce la razón de la persistencia del virus en algunos cerebros durante tantos años y más aún la causa de su reactivación. Diversas hipótesis se han esgrimido, pero ninguna parece satisfactoria. La enfermedad no tiene tratamiento.

LA LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, que se presenta en personas que sufren una depresión inmunitaria. Habitualmente surge como la complicación de un linfoma, de una leucemia linfocítica crónica, de un mieloma múltiple, de una tuberculosis, de una sarcoidosis, del SIDA o en el curso de un tratamiento inmunodepresor.

El cuadro clínico consiste en una demencia de instalación progresiva, con alteraciones visuales de origen cortical, ataxia, espasticidad y alteraciones sensitivas. El examen neuropatológico muestra: focos de desmielinización, rodeados de oligodendrocitos agrandados y que contienen inclusiones intranucleares. En las áreas de desmielinización se encuentran astrocitos gigantes y distorsionados. ZURHEIN y CHOU²⁸ en 1964, demostraron que los oligodendrocitos contienen partículas de virus papova, el que desde entonces ha sido aislado de los cerebros afectados por la enfermedad. Los papova virus son microorganismos con una alta potencialidad endógena, demostrada en numerosas especies animales. La subfamilia más conocida es la de los papiloma, responsables de las verrugas. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es causada por la subfamilia de los polioma, entre los que el más frecuente es el virus JC. Estos virus son oportunistas e infectan el sistema nervioso de personas inmunodeprimidas. Producen una infección de los oligodendrocitos, lo que conlleva una desmielinización (pues es la célula formadora de la mielina central) y transformaciones en los astrocitos, que adquieren un aspecto monstruoso.

El interés de la enfermedad es sobre todo biológico y experimental, en el sentido que es la primera enfermedad desmielinizante humana causada por un virus. Ofrece, junto con el *visna* en los animales, la oportunidad de suponer que la esclerosis en placas pueda tener un origen viral. En efecto, la esclerosis en placas es una enfermedad desmielinizante, muy frecuente en los países desarro-

llados (Europa y EE.UU.), cuya causa desafía hasta ahora a los investigadores. Desde el descubrimiento de las infecciones lentas y de sus agentes etiológicos varias veces se les ha atribuido un rol en ella.

INFECCIONES CRONICAS DEBIDAS A RETROVIRUS

Hasta hace unos años los retrovirus constituían un grupo de virus ARN parásitos del animal de gran importancia biológica y molecular, pero que representaban una rareza para el mundo médico. En los años 70 (BALTIMORE, 1970²⁹; TEMIN y MIZUTANI, 1970³⁰) se había reconocido que los virus llamados virus de la leucemia, del ARN al ADN, lo que era posible gracias a la presencia de una enzima, la transcriptasa reversa, que transforma el ARN en ADN. El ADN así formado es incorporado al material genético de la célula parasitada, desde donde dirige la transcripción de ARN mensajeros, que producen las proteínas virales. Estas infecciones son habitualmente crónicas y probablemente pueden permanecer latentes en muchos individuos (el ADN viral incorporado al ADN celular puede permanecer silencioso en un estado llamado provirus). El *visna*, que constituye en el animal el prototipo de una de las formas de infección lenta del sistema nervioso central, es un retrovirus. Este sólo hecho bastaba para prever su importancia. Pero nadie a mediados de los años 70 podía imaginar el revuelo que iban a provocar en el mundo.

GALLO et al. en 1978 (WONG-STAAAL, F. y GALLO, R., 1985³¹; GALLO R., 1986³²) describían el primer retrovirus humano, con un tropismo positivo para los linfocitos T. Actualmente se le conoce con el nombre de HTLV-I y se sabe que produce una leucemia: la leucemia/linfoma T del adulto. Muy recientemente se lo ha asociado a una enfermedad neurológica crónica: la paraparesia espástica tropical (VERNANT et al., 1985³³; OSAME et al., 1986³⁴) y es por esta razón que lo estudiamos aquí.

El segundo retrovirus humano que nos interesa ha sido llamado de diferentes maneras: LAV, HTLV-III, HIV (BARRE-SINOUSI et al., 1983³⁵; GALLO, R. 1987³⁶). Es el agente etiológico del SIDA, enfermedad en el curso de la cual se desarrolla con mucha frecuencia una encefalopatía de evolución progresiva. (Para una revisión de la literatura ver TRELLES, L. 1987³⁷). En estos pacientes se puede aislar el virus del cerebro (PAMAROLE-SUNE et al., 1987³⁸; GENDELMAN et al., 1988³⁹).

En realidad existen dos grandes grupos de retrovirus humanos (BRODER, 1988⁴⁰). Al primer grupo pertenecen el HTLV-I, el HTLV-II (que no ha sido todavía asociado a ninguna enfermedad), el HTLV-V (relacionado con la micosis fungoides Tac negativa). Estos virus producen transformaciones en los linfocitos (por lo que deben de clasificarse como oncovirus). El segundo grupo está representado por el HIV-I, causa del SIDA y el HIV-II, agente etiológico de una enfermedad inmunodeficiente menos grave. Este segundo grupo pertenece probablemente a la subfamilia de los lentivirus, a la que también pertenece el

virus del *visna*. Recientemente se ha podido demostrar, por el análisis de la secuencia de los nucleótidos del gen viral, que el virus del *visna* y el HIV-I guardan similitudes. Como veremos más adelante, se ha pretendido encontrar semejanzas entre un putativo agente del *scrapie* (el prototipo animal de las infecciones crónicas nerviosas degenerativas) y el virus del SIDA.

Algunos autores (KOPROWSKI et al., 1985⁴¹; HAUSER et al., 1986⁴²; OHTA et al., 1986⁴³) han encontrado en algunos casos de esclerosis en placas la presencia de anticuerpos contra retrovirus, tanto en el LCR como en el suero. Los anticuerpos estarían dirigidos contra un retrovirus humano parecido a los que se han señalado más arriba, pero que sería un microorganismo diferente, no identificado. Estos hallazgos no han sido siempre confirmados y deben ser vistos todavía con ojo crítico (ver KARPAS et al., 1986⁴⁴ y ROMAN, G. 1987⁴⁵).

Los virus que hemos descrito tienen un tropismo predilecto, pero no exclusivo, por los linfocitos T4, sobre todo los auxiliares (helper). Los oncovirus (HTLV-I) los transforman en células inmortales, aunque también producen una depresión inmunitaria, mucho menor que la del SIDA. El HIV es citopático, por lo que produce una depresión inmunitaria severa (SIDA), al destruir a los linfocitos T4 auxiliares tan importantes en toda respuesta inmunitaria. Ambos virus son neurotrópicos, habiéndose encontrado antígeno viral en los astrocitos y las neuronas de los ganglios basales (POMAROLA-SUNE et al., 1987), así como en los macrófagos y las células multinucleadas intracerebrales. Podría ser que el virus penetrase al encéfalo, en las células redondas (linfocitos o monocitos) invasoras del sistema nervioso central. Los retrovirus humanos son agentes que han sido llamados transreguladores. Esto quiere decir que ejercen su acción a través de un mecanismo llamado transactuante (que actúa a través de). Las modificaciones que ejercen sobre las células que parasitan las hacen a través de una proteína (o varias) que actúan sobre el genoma de la célula huésped alterando toda su actividad y produciendo, en el caso del HTLV-I, células neoplásicas. En efecto, poseen un gen llamado Tat, que produce la proteína transactuante, la que se acumula en el núcleo de la célula parasitada y regula la transcripción de los ARN virales; sobre todo aquellos que son producidos por el TRL del genoma viral (WONG STAAL et al., 1985⁴⁶; SODROSKI et al., 1985⁴⁷). El aislamiento de esta proteína y la búsqueda de agentes inactivantes podría ser un paso importante en el tratamiento de algunas de las enfermedades que causan.

Estos agentes se transmiten sexualmente, por transfusiones y por el uso indebido de agujas para inyectarse habitualmente drogas.

1) *La paraparesia espática tropical y la mielopatía asociada al HTLV-I*

Desde hace tiempo se sabe que en los países tropicales las paraplejias o paraparesias puras o casi puras, de evolución crónica, son muy frecuentes. Nuestro país no escapa a este hecho. Un grupo francés demostró en 1985 (GESSAIN et al., 1985) gran prevalencia de la infección por HTLV-I en martiniqueses, afectos de

la paraparesia espástica tropical. Desde entonces esta asociación se ha comprobado en numerosas zonas del mundo: Caribe, sureste de los EE.UU., Colombia, Perú etc. (JONHSON, R. 1987⁴⁶; JONHSON et al., 1988⁴⁹; TRELLES et al., 1987⁵⁰; RODGERS-JONHSON et al., 1985⁵¹; ROMAN, 1988⁵²; ZANINOVIC et al., 1988⁵³). En el Japón existe una región, la prefectura de Kagoshima, en la que la leucemia T del adulto es muy frecuente. OSAMA et al. (1986) han descrito en esta zona una paraparesia de evolución crónica asociada a la infección por el mismo virus. La han denominado la mielopatía asociada al HTLV-I. Ambas enfermedades parecen ser la misma, pero no existe la certeza absoluta que ambos virus sean idénticos. Para algunos el virus de la paraparesia espástica tropical no es el virus HTLV-I, identificado por GALLO sino un agente muy parecido.

El cuadro clínico consiste en la instalación muy lenta de una paraparesia espástica, con aumento de los reflejos osteotendinosos en miembros inferiores y con frecuencia en los superiores. Hay un signo de Babinski y clonus. Se pueden encontrar disestesias en las plantas de los pies y alteraciones esfinterianas vesicales. El único examen de laboratorio importante es el del LCR, en el que se puede demostrar una pleocitosis linfocitaria moderada y un aumento, oligoclonal a veces, de las inmunoglobulinas G. Tanto en el suero como en el LCR se encuentran anticuerpos contra el virus HTLV-I, el que puede aislarse de los linfocitos, si es adecuadamente cultivado.

Si asumimos que los casos descritos hace años, en las zonas endémicas, responden a la misma etiología, se puede suponer que los hallazgos anatomopatológicos son los mismos que en los casos actuales. Asumiendo que esta hipótesis es correcta el cuadro histológico de la enfermedad se caracterizaría: por un infiltrado inflamatorio perivascular de células redondas, sobre todo de la leptomeninge y una desmielinización de la vía piramidal en la médula y en menor grado en los cordones posteriores y otras vías ascendentes.

En ocasiones se puede asociar una polineuropatía periférica, en la que se encuentra una disminución de la velocidad de conducción, la que es confirmada con el estudio biopsico.

2) *El complejo demencial del SIDA o encefalitis subaguda con células gigantes.*

Casi dos tercios de los enfermos con SIDA presentan una demencia, que se correlaciona con la presencia del virus en el cerebro (NAVIA et al., 1986⁵⁴).

La alteración consiste en un deterioro progresivo, que comienza habitualmente con alteraciones de la memoria y una dificultad para concentrarse. Poco a poco se instalan signos motores, como una ataxia y una debilidad en los miembros inferiores. El cuadro termina en una severa demencia, mutismo, paraplejía, incontinencia y a veces mioclonías. En el LCR se encuentra una elevación de las proteínas (con una frecuente distribución oligoclonal de las inmunoglobulinas) y a veces una pleiocitosis moderada. El TAC muestra una atrofia cortical con dilatación ventricular y a veces atenuación de la sustancia blanca.

El examen neuropatológico (NAVIA et al., 1985⁵⁵; PETITO et al., 1986⁵⁶) pone en evidencia una desmielinización del centro oval. En los casos más graves se encuentran infiltrados perivasculares de células redondas y células multinucleadas. A veces hay formación de vacuolas en la sustancia blanca. Se desconoce el mecanismo por el que el virus produce las lesiones cerebrales. Tal vez los monocitos parasitados secreten alguna sustancia mielinoclástica (JOHNSON 1988⁵⁷).

3) *La mielopatía vacuolar asociada al SIDA*

Aproximadamente 1/3 de los pacientes, con el complejo demencial, desarrolla una mielopatía, que consiste en una ataxia sensitiva con una parálisis de miembros inferiores y Babinski. El examen anatomopatológico demuestra una desmielinización de la sustancia blanca medular, a nivel de los cordones pósterolaterales, con formación de vacuolas (PETITO et al.,⁵⁸).

Vale la pena recordar que el virus produce una inmunodepresión, que favorece la aparición de infecciones oportunistas en el sistema nervioso central. Las más frecuentes son: por citomégalo virus, toxoplasmosis, criptococosis, herpes I, leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por otro lado se han descrito también neuropatías periféricas y neoplasias.

INFECCIONES LENTAS CAUSADAS POR AGENTES NO CONVENCIONALES

Un grupo de enfermedades, consideradas como degenerativas hasta la primera mitad de los años 60, son en realidad transmisibles. Se trata del *Kuru*, de la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*, del *síndrome de Gerstmann-Straussler*, que junto con el *scrapie* de la oveja constituyen las encefalopatías espongiiformes subagudas. Estas enfermedades se caracterizan por un curso progresivo, que conduce invariablemente a la muerte y por alteraciones neuropatológicas comunes: pérdida de neuronas, vacuolización del neurópilo (lo que le da un aspecto espongioso), proliferación astrocitaria y depósito de unas fibrillas, llamadas fibrillas asociadas al *scrapie* por haber sido descritas en el *scrapie* experimental (MERZ y cols., 1981). Las semejanzas histológicas entre estas afecciones son, dicho sea de paso, las que condujeron a sospechar su transmisibilidad. CUILLE y CHELLE (1936⁵⁹) habían demostrado que el *scrapie* podía transmitirse. HADLOW (1959⁶⁰) señaló el parecido entre el *Kuru* y el *scrapie* y KLATZO et al.,⁶¹ en el mismo año, mostraron la semejanza entre el *Kuru* y el *Creutzfeldt-Jakob*. En 1966 el *Kuru* fue transmitido al chimpancé y en 1968 el *Creutzfeldt-Jakob*. Se introducía en patología humana el concepto de infección lenta y se abrió paso a un gran número de investigaciones, infructuosas, para demostrar que una serie de enfermedades degenerativas son de origen viral. En efecto, las más frecuentes de las dolencias degenerativas del sistema nervioso central, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica, no han podido ser transmitidas al animal.

En esta sección sólo describiremos la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*. El *síndrome de Gerstmann-Straussler* es una variante atáxica, el *scrapie* consiste en una ataxia que conduce a la muerte de la oveja en menos de 10 meses y el *Kuru* es también una ataxia progresiva, que sólo se ha encontrado entre la población Fore de Nueva Zelanda y que probablemente está relacionada con la práctica del canibalismo.

LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Afecta por lo general a individuos entre los 40 y los 60 años. Se halla distribuida en todo el mundo y tiene una incidencia anual de 1/1 millón de habitantes (JOHNSON, 1982). El período de incubación oscila entre algunos meses y dos años y medio. Típicamente se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva, que se acompaña de signos piramidales y extrapiramidales, el más evocador de los cuales está representado por movimientos mioclónicos. Siendo una enfermedad proteiforme, se han descrito diversas formas clínicas, de las que dispensaremos al lector. Según éstas, los signos histopatológicos predominarán en una u otra región del cerebro, mostrando siempre lo que es constante en todas las encefalopatías virales: estado esponjoso, severa pérdida neuronal, enorme gliosis. Recientemente se ha señalado que también son visibles las fibrillas asociadas al *scrapie* (ROHWER, 1984⁵²).

El agente etiológico

Aunque pueden existir diferencias entre los microorganismos causantes de las diferentes encefalopatías espongiiformes, existen argumentos para pensar que las diferencias son pequeñas y se puede hablar de un agente causal. Este ha resistido a los análisis más penetrantes y hasta ahora no ha podido ser identificado. Se ha pensado que puede ser un virus con una estructura filamentosa como los virus de los vegetales (ROHWER, 1984). Otros han sugerido que se trata de un viroide (DIENER, 1972⁶³). Los viroides son los elementos de multiplicación autónoma más pequeños que se conocen. Están representados por una simple cadena de ARN sin cápside. Habitualmente son parásitos de los vegetales.

En el año 1982 PRUSINER^{64 65}, introdujo el concepto de Prion, para designar al agente etiológico de las encefalopatías espongiiformes. Consideraba este autor (ver BOCKMAN et al., 1985⁶⁶) que se trataba de una proteína muy resistente a la inactivación y que carecía de ácido nucléico. Como es de suponer esta hipótesis, que contraría el dogma de WATSON y CRICK que la información va siempre de los ácidos nucléicos a las proteínas, levantó y continúa levantando vientos de protesta entre numerosos estudiosos. El agente fue llamado Prion por partícula proteinéica infecciosa. De él se pudo aislar y purificar una proteína: la PrP 27 30 que parece vincularse siempre con las fibrillas asociadas al *scrapie*, que como ya hemos señalado, están presentes en todos los casos de encefalopatía espongiiforme. ROHWE (1984) propuso que el agente de la encefalopatía espongiiforme era

estas fibrillas, de las que la proteína PrP 27 30 sería un constituyente. Como los virus animales no tienen este aspecto, pero los vegetales sí lo tienen, pensó que se trataba de un tipo especial de virus animal. Luego de la publicación de la hipótesis de ROHWE, los Prion sufrieron nuevos ataques provenientes de hallazgos en el laboratorio y que parecían eliminarlos como agentes causales de las encefalopatías espongiiformes y de otras enfermedades como la de Alzheimer. Se demostró que los anticuerpos contra la proteína PrP 27 30 no reaccionan contra el amiloide que puede encontrarse en la enfermedad de Alzheimer, ni contra ninguno de los organitos que le son característicos. No solamente se alejó de su dominio la demencia senil, sino que el ataque fue llevado a su propio territorio. En efecto varios grupos (CHESEBRO et al., 1985⁶⁷, BASLER et al., 1986⁶⁸, LIAO et al., 1986⁶⁹) encontraron que la proteína PrP 27 30 se halla presente en los organismos normales, tanto en el hombre como en los animales. Un ARN m se encuentra en el tejido nervioso y en otros tejidos, en iguales cantidades en los animales y en los infectados. El gen PrP se transcribe tanto en los animales sanos como en los enfermos en cantidades iguales. La proteína es codificada por un sólo gen, que en el hombre se encuentra en el cromosoma 20 y en el ratón en el 2 (SPARKES et al., 1986⁷⁰).

La historia de los Prion parecía, con estos hallazgos, terminada. Pensar así era no contar con el equipo de PRUSINER, quienes acaban de mostrar dos hechos. Primero (MEYER et al., 1986⁷¹) encontraron que la proteína presenta diferencias según que provenga de animales sanos o enfermos. Segundo, CARLSON et al. (1986⁷²) demostraron que el gen de la PrP 27 está en relación con un gen que determina la susceptibilidad del animal al agente infeccioso. Según al hallele que poseen, en ese locus, los ratones tienen un período de incubación más o menos largo. Se desconoce si el gen del que depende el período de incubación es el mismo o está muy próximo al de la proteína PrP 27. El reestreno de los Prion comienza pues de manera muy prometedora.

Por otro lado y para no quedar en falta, ya hay quien ha descrito homologías entre las secuencias del gen de la PrP 27 30 y una parte del genoma del HIV (HASELTINE y PATARCA, 1986⁷³); y ya se ha encontrado, en pacientes muertos con una encefalopatía del SIDA, estructuras semejantes a las fibrillas asociadas al *scrapie* (GOLDWATER et al., 1985⁷⁴).

Por lo expuesto podemos intuir que el próximo episodio de esta apasionante búsqueda de la verdad está muy cercano. ¿Cuál será su guión?

R E S U M E

Il y a 100 ans l'Institut Pasteur était fondé. En hommage a cette institution et a Louis Pasteur, l'auteur fait une révision sur les maladies virales chroniques, qui ont recue un regain d'importance avec la découverte des affections rétrovirales: le complexe démentiel du SIDA et la myélopathie associée au virus HTLV-I (la paraplégie spastique tropicale).

ZUSAMMENFASSUNG

1888 wurde das Institut Pasteur gegründet. Anlässlich seines ersten Existenzjahrhunderts studiert der Verfasser die viral-chronische Pathologie, anhand der neuen Entdeckungen und internationalen Beiträgen. Die verschiedenen Formen der Pathologie werden dargestellt.

BIBLIOGRAFIA

1. GAJDUSEK, D.C., GIBBS, C.J. & ASHER, D.M. (1966): "Experimental transmission of Kuru like syndrome to chimpanzees", *Nature*, 209: 794-796.— 2. GIBBS, C.J. jr. GAJDUSEK, D.C., ASHER, D.M. et al. (1968): "Creutzfeldt Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee", *Science*, 161: 388-389.— 3. SIGURDSSON, B. (1954): "Rida: a chronic encephalitis or sheep. With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics", *Br. Vet. J.*, 110: 341-354.— 4. GALLO, R. & MONTAGNIER, L. (1987): "The chronology of AIDS research. Commentary", *Nature*, 326: 435-436.— 5. JOHNSON, R.T. (1982): *Viral infections of the nervous system*, Raven Press, New York.— 6. BECK, E., DANIEL, P.M. & PARRY, H.B. (1964): "Degeneration of the cerebellar and hypothalamoneurohypophysial systems in sheep with scrapie, and its relationship to human system degenerations", *Brain*, 87: 153-176.— 7. MERZ, P.A., SOMERVILLE, R.A., WISNIESKI, H.M., ICBAL, K. (1981): "Abnormal fibrils from scrapie infected brain", *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 54: 63-74.— 8. GONDA, M.A., WONG-STAAAL, E., GALLO, R.O., CLEMENS, J.E., NARAYAN, O., GILDEN, R.V. (1985): "Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogen lentivirus", *Science*, 227: 173-177.— 9. CHIU, I.M., YANIV, A., DAHLBERG, J.E. et al. (1985): "Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses", *Nature*, 317: 366-368.— 10. HO, D.D., POMERANTZ, R.J., KAPLAN, J.C. (1987): "Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus", *N. Eng. J. Med.*, 317: 278-286.— 11. DAWSON, J.R. (1934): "Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis", *Arch. Neurol. Psychiatry*, 31: 685-700.— 12. PETTE, H. & DORING, G. (1939): "Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis Japonica", *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 149: 7-44.— 13. VAN BOGART, L. (1945): "Une leucoencephalite sclerosante subaigue", *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry*, 8: 101-120.— 14. GREENFIELD, J.G. (1950): "Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade", *Brain* 73: 141-166.— 15. BOUTEILLE, M., FONTAINE, C. VEDRENNE, C.L., DELARUE, J. (1965): "Sur un cas d'encephalite subaigue a inclusions. Etude anatomo clinique et structurale", *Rev. Neurol.*, 118: 454-458.— 16. CONNOLLY, J.H., ALLEN, I.V., HURWITZ, L.J., LITTLE, A.J.A., SWALLOW, M.W., DERMOTT, E., THOMSON, D. (1967): "Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis", *Lancet*, 1: 542-544.— 17. HORTA-BARBOSA, L., EUCCILLO, D.A., SEVER, J.L., ZEMAN, W. (1969): "Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of measles virus from a brain biopsy", *Nature*: 221: 974.— 18. PAYNE, F.E., BAUBLIS, J.V., HADASHI, H.H., (1969): "Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis", *N. Eng. J. Med.*, 281: 585-589.— 19. GRIFFITH, J.E. (1985): "Subacute sclerosing panencephalitis and lymphocytes". *N. Eng. J. Med.*, 131: 952-954.— 20. CARTER, M.J., WILLCOCKS, M.M., MEULENTER, V. (1983): "Defective translation of measles virus matrix protein in subacute sclerosing panencephalitis cell line", *Nature*, 305: 153-155.— 21. STIEPPARD, R.D., BORSTEIN, M.B., UDEM,

- S.A., (1985): "Measles virus matrix protein synthesized in a subacute sclerosing panencephalitis cell line", *Science*, 228: 1219-1221.— 22. FOURNIER, J.G., TARDIEU, M., LEBON, P. ROBAIN, O., PONSOT, G., ROZEMBLAT, S., BOUTEILLE, M. (1985): "Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral blood and brain perivascular infiltrates or patients with subacute sclerosing panencephalitis", *N. Eng. J. Med.*, 313: 910-915.— 23. BROWNELL, B. & TOMLINSON, A.H. (1984): *Virus infections of the central nervous system*. En *Neuropathology*, J.H. Adams, J.A.N. Corsellis, L.W. Duchon (eds.), Greenfield's págs. 260-303, John Wiley and Sons, New York.— 24. GREGG, N.M. (1941): "Congenital cataract following German measles in mother", *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.*, 3: 35-46.— 25. LEBON, P. & LYON, G. (1974): "Non-congenital rubella encephalitis", *Lancet*, 2: 468.— 26. TOWNSEND, J.J., BARINGER, J.R. WOLINSKY, J.S., MALAMUD, N., MEDNICK, J.O., PANITCH, H.S., SCOTT R., A.I., OSHIRO, L.S., CREMER, N.E. (1975): "Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella", *N. Engl. J. Med.*, 299: 990-993.— 27. CREMER, N.E., OSHIRO, L.S., WEIL, M.L., LENNETTE, E.H., IATABASHI, H. H., CARNAY, L. (1975): "Isolation of rubella virus from brain in chronic progressive panencephalitis", *J. Gen. Virol.*, 29: 143-153.— 28. ZUREIN, G.M. & CHOU, S.M. (1965): "Particles resembling papovaviruses in human cerebral demyelinating disease", *Science*, 148: 1477-1479.— 29. BALTIMORE, D. (1970): "RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses", *Nature*, 228: 1209-1211.— 30. TEMIO, H.M. & MIZUTANI, S. (1970): "RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus", *Nature*, 226: 1211-1213.— 31. WONG-STAAAL, F. & GALLO, R. (1985): "Human T-lymphotropic retroviruses", *Nature*, 317: 395-403.— 32. GALLO, R. (1986): "The first human retrovirus", *Scientific American*, 255: 78-88.— 33. GESSAINT, A., VERNANT, J.C., MAURS, L., BARIN, F., GOUT, O., CALENDER, A. (1985): "Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis", *The Lancet*, 2: 407-409.— 34. OSAME, M., USUKU, K., IZUMO, S. et al. (1986): "HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity", *The Lancet* 1: 1031-1032.— 35. BARRE-SINOUSI, F., CHERMANN, J.C., MONTAGNIER, L. et al. (1983): "Isolation of a retrovirus from a patient at a risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)", *Science*, 220: 868-871.— 36. GALLO, R. (1987): "The AIDS virus", *Scientific American*, 256: 38-48.— 37. TRELLES, L. (1987): "Neuropatología del SIDA: una revisión", *Rev. de Neuro-Psiquiatría*, 50: 4-11.— 38. PAMAROLE-SUNE, T., NAVIA, B.A., CORDON-CARDO, C. et al. (1987): "HIV antigen in the brain of patients with the AIDS Dementia complex", *Ann. Neurol.*, 21: 490-496.— 39. GENDELMAN, H.E., LEONARD, J.M., DUTKO, F.J. et al. (1988): "Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection in the central nervous system", *Ann. Neurol.*, 23: 78-81.— 40. BRODER, S. (1988): "Pathogenic human retroviruses", *N. Engl. J. Med.*, 318: 243-245.— 41. KOPROWSKI, H. DE FREITAS, E., HARPER, M. et al. (1985): "Multiple sclerosis and human T-lymphotropic retroviruses", *Nature*, 318: 154-160.— 42. HAUSER, S.L., AUBERT, C., BURKS, J.S. et al (1986): "Analysis of human T-lymphotropic sequences in multiple sclerosis tissue", *Nature*, 322: 176-177.— 43. OHTA, M., OHTA, K., MORI, F. et al. (1986): "Sera from patients with multiple sclerosis react with human T cell lymphotropic virus-I gag proteins but not env proteins western blotting analysis", *The Journal of Immunology*, 137: 3440-3443.— 44. KARPAS, A., KAMPE, U., SIDEN, A. et al. (1986): "Lack of evidence for involvement of known human retroviruses in multiple sclerosis", *Nature*, 322: 177-178.— 45. ROMAN, G. (1987): "Retrovirus-associated myelopathies", *Arch. Neurol.*, 44: 659-663.— 46. WONG STAAAL, F., SALAHUDDIN, S.Z., POPOVIC, M., ARYA, S.M., GALLO, R. (1985): "Trans-Acting transcriptional regulation of human T-cell leukemia virus type III long terminal repeat", *Science*, 227: 171-173.— 47. SODROSKI, J., ROSEN, C., CHUN GOH, W., HASELTINE, W. (1985): "A transcriptional activator protein encoded by the x-lor region of the human T-cell leukemia

- virus", *Science*, 228: 1430-1434.— 48. JOHNSON, R. (1987): "Myelopathies and retroviral infections", *Ann. Neurol.*, 21: 113-116.— 49. JOHNSON, R., GRIFFIN, D., ARREGUI, A. *et al.* (1988): "Spastic paraparesis and HTLV-I infection in Peru", *Ann. Neurol.*, 23: 151-155.— 50. TRELLES, L., ALTAMIRANO, J., CASTRO, C. *et al.* (1987): "La paraparesia espástica tropical: a propósito de un caso", *Rev. de Neuro-Psiquiatría*, 50: 147-153.— 51. RODGERS-JOHNSON, P., GAJDUSEK, D.C., ZANINOVIC, V. *et al.* (1985): "HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis", *Lancet*, 2: 1247-1248.— 52. ROMAN, C. (1986): "The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis", *Ann. Neurol.*, 23: 113-120.— 53. ZANINOVIC, V., ARANGO, C., BIOJO, R. *et al.* (1988): "Tropical spastic paraparesis in Colombia", *Ann. Neurol.*, 23: 127-132.— 54. NAVIA, B.A., CHO, E.S., PETITO, C.K., PRICE, R.W. (1986): "The AIDS dementia complex: I, clinical features", *Ann. Neurol.*, 19: 517-524.— 55. NAVIA, B.A., CHO, E.S., PETITO, C.K., PRICE, G.W. (1986): "The AIDS dementia complex: II Neuropathology", *Ann Neurol.* 19: 525-535.— 56. PETITO, C.K., CHO, E.S., LEMANN, W., NAVIA, B.A., PRICE, R.W., (1986): "Neuropathology of acquire immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review", *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 45: 635-646.— 57. JOHNSON, R. (1988): comunicación personal.— 58. PETITO, C.K., NAVIA, B.A., CHO, E.S., *et al.* (1985): "Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome", *N. Eng. J. Med.*, 312: 874-878.— 59. CUILLE, J. & CHELLE, P.L. (1936): "Pathologie animale: la maladie dite tremblante du mouton est elle inoculable", *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 203: 1552-1554.— 60. HADLOW, W.J. (1959): "Scrapie and Kuru", *Lancet*, 2: 289-290.— 61. KLATZO, I., GAJDUSEK, D.C., & ZIGAS, V. (1959): "Pathology of Kuru", *Lab. Invest.*, 8: 799-847.— 62. ROHWER, R.G. (1984): "Scrapie associated fibrils", *Lancet*, II: 36.— 63. DIENER, T.O. (1972): "Is the scrapie agent a viroid?", *Nature*, 235: 218-219.— 64. PRUSINER, S.B. (1982): "Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie", *Science*, 216: 136-144.— 65. PRUSINER, S.B. (1984): "Prions", *Scientific American*, 251: 48-57.— 66. BOCKMAN, J.M., KINGSBURY, D.T., MCKINLEY, M.P. *et al.* (1985): "Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains", *N. Eng. J. Med.* 312: 73-78.— 67. CHESEBRO, B., RACE, R., WEHRLY, K. *et al.* (1985): "Identification of scrapie prion protein-specific RNA in scrapie-infected and uninfected brain", *Nature*, 315: 331-333.— 68. BASLER, K., OESCH, B., SCOTT, M. *et al.* (1986): "Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the chromosomal gene", *Cell*, 46: 417-428.— 69. LIAO, Y.C.J., LEO, R.V., CLAWSON, G.A., SMUCKLER, E.A. (1985): "Human prion protein DNA: molecular cloning chromosomal mapping and biological implicatins", *Science*, 233: 364-367.— 70. SPARKES, R.S., SIMON, M., COHN, V.H., *et al.* (1986): "Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 7358-7362.— 71. MEYER, R.K., MCKINLEY, M.P., BOWMAN, K.A., *et al.* (1986): "Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 2310-2314.— 72. CARLSON, G.A., KINGSBURY, K.T., GOODMAN, P.A. *et al.* (1986): "Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes", *Cell*, 46: 503-511.— 73. HASELTINE, W.A., & PATARCA, R. (1986): "AIDS virus and scrapie agent share protein", *Nature*, 323: 115-116.— 74. GOLDWATER, P.N., SYNEK, B.J.L., KOELMEYER, T.D., SCOTT, P.J. (1985): "Structures resembling scrapie-associated fibrils in AIDS encephalopathy", *Lancet*, II: 447-448.