
La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la hemofilia: Evaluación del riesgo¹

Bruce Evatt, M.D.²

Introducción

Para las personas con hemofilia, el acceso a los hemoderivados es la esencia para una vida normal y activa. Sin estos productos, se enfrentarían a una vida de dolor crónico y mayores incapacidades. Desafortunadamente, aunque estos productos los mantienen con vida, no se encuentran libres de riesgo. Esto fue evidente durante la década de los años 80, cuando muchas personas fueron infectadas con el VIH a causa de los hemoderivados. Debido a la epidemia del SIDA, durante los últimos 10 años los gobiernos del mundo, las compañías que fabrican los hemoderivados y las personas con hemofilia han trabajado arduamente para mejorar la seguridad de los mismos. En muchos países, ahora se realizan pruebas y análisis de sangre para eliminar los virus.

A pesar del progreso para mantener seguro el abastecimiento de sangre, todavía existe la remota posibilidad que la sangre y los hemoderivados contengan sustancias infecciosas. Esto provoca gran intranquilidad en las personas con hemofilia porque tienen temor de contraer una enfermedad si continúan utilizándolos. Los tipos de infecciones que producen alarma se pueden clasificar en tres grupos: infecciones causadas por sustancias que pueden ser escrutinizadas e inactivadas, infecciones que pueden ser escrutinizadas pero no completamente inactivadas, e infecciones que no pueden ser ni escrutinizadas ni inactivadas. Los primeros dos grupos no causan

tanta preocupación porque la sangre infectada puede descartarse. No obstante, el tercer grupo alarma a las personas que reciben hemoderivados porque no existe suficiente información para saber si los mismos pueden causar serios problemas de salud.

Las afecciones tales como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la nueva variante de la ECJ (nvECJ) están clasificadas en el tercer grupo. La ECJ y la nvECJ son formas de encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSE [siglas en inglés]). Ellas destruyen el sistema nervioso central y eventualmente provocan la muerte. Las TSE tienen períodos prolongados de incubación, lo que significa que el individuo manifiesta síntomas años después de haber contraído la infección. No obstante, una vez que aparecen, es demasiado tarde para tratar la enfermedad y el deterioro es rápido. Se especula que las TSE son causadas por una sustancia conocida como prión, que es una proteína que se encuentra en las células. Se considera que el agente infeccioso de las TSE es una variación anormal de un prión normal. Los priones normales se encuentran en muchas partes del cuerpo, pero generalmente están localizados en el cerebro y en el sistema nervioso.

Las TSE afectan tanto a los animales como al hombre; se considera que la nvECJ es la forma humana de la Encefalopatía Espongiiforme Bovina (BSE [siglas en inglés]) o enfermedad de las "vacas locas" [1-4]. Los científicos

¹ El Tratamiento de la Hemofilia, Número 15. Federación Mundial de Hemofilia: 1999, revisada en el 2000.

² Hematologic Diseases Branch, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, E.U.A.

opinan que la BSE está relacionada a otra TSE, conocida como *scrapie*, que se afecta a las ovejas. Las TSE tales como la BSE, que infectan a otras especies animales y al hombre, podrían ser más infecciosas que el agente TSE vinculado con la ECJ clásica. Esta posibilidad preocupa seriamente a los funcionarios de salud pública en el Reino Unido por la influencia que la nvECJ pueda tener en el abastecimiento de sangre [5].

Las personas con hemofilia y los médicos confrontan diariamente artículos y sueltos de prensa acerca de la ECJ y la nvECJ que contienen frases tales como “agente desconocido,” “encontrada en la sangre,” “largo período de incubación,” y “riesgo desconocido para los receptores de sangre.” Debido a la epidemia del SIDA, estas frases engendran ansiedad así como demandas para determinar los riesgos. Para todos los grupos relacionados con la hemofilia, la pregunta que debe responderse es “¿La ECJ y la nvECJ en el hombre presentan un riesgo para las personas que reciben sangre o hemoderivados y si es así, cuál es el nivel del mismo?” Este artículo examinará algunos de los factores principales que determinan el nivel de riesgo y trataremos de ponerlos en perspectiva basándonos en los conocimientos actuales.

Vía de infección

Un factor para determinar el nivel de riesgo es la vía de infección, o cómo se transmite el agente infeccioso. El tipo más común de transmisión es ingiriendo tejidos infectados. El Kuru, una TSE que afecta al hombre, se transmitió entre los miembros de una tribu caníbal en Nueva Guinea después de ingerir los sesos de parientes muertos, y el *scrapie* puede transmitirse entre las ovejas después de comerse la placenta infectada [6-8]. La BSE fue transmitida a los rebaños de ganado a través de

alimentos que contenían carne u órganos de ovejas y ganado infectado con TSE [9-10]. Probablemente, los casos de la nvECJ que ocurrieron más tarde en el hombre fueron causados después de ingerir productos de este ganado infectado con la BSE [11-14]. Las personas pueden estar expuestas a las TSE si se introducen tejidos infectados directamente en el cerebro por medio de transplantes de órganos o tejidos cerca del mismo o por medio de instrumentos quirúrgicos contaminados. El material infectado también puede ser inyectado directamente en un músculo. No obstante, en el resto del mundo, sólo se han encontrado aproximadamente 100 casos de TSE en el hombre que han sido transmitidos por otras formas diferentes de la ingestión [15].

Para determinar cuál vía de infección es más peligrosa, necesitamos examinar el efecto que la misma tenga en el período de incubación de la enfermedad, es decir el lapso de tiempo que transcurre entre la infección y los síntomas visibles de la misma. La introducción de tejidos infectados directamente en el cerebro produce el período más corto de incubación, variando entre 15 a 20 meses. La inyección muscular de materiales infectados produce períodos de incubación que varían entre 5 a 30 años, quizás aún más. La Tabla 1 muestra los diferentes tipos de exposición y el período de tiempo antes que la enfermedad presente síntomas.

Los experimentos en animales apoyan lo que ha sido descubierto acerca de la enfermedad en el hombre. En los animales, las inyecciones de material infectado en el cerebro provocan la enfermedad de 10 a 100 veces más frecuentemente que las inyecciones del mismo tipo de material en el flujo sanguíneo [16].

Tabla 1: Influencia de la vía de infección en el período de incubación

Vía de infección	Cantidad de casos	Período de incubación (rango)
Introducción directa en el cerebro por		
1. instrumentos quirúrgicos contaminados	4	20 meses (15 – 28 meses)
2. sondas para EEG contaminadas	2	18 meses (16 – 20 meses)
Tejidos transplantados cerca del cerebro		
1. trasplantes de córnea	2	17 meses (16 – 18 meses)
2. trasplantes de dura madre	25	5.5 años (1.5 – 12 años)
Introducción muscular		
1. hormona de crecimiento humana	76	12 años (5 – 30 años)
2. gonadotropina	4	13 años (12 – 16 años)

Concentración del agente infeccioso en diferentes tipos de tejidos

Otro factor que debemos tomar en consideración cuando determinamos el riesgo, es el tipo de material infeccioso al cual está expuesta una persona. Los estudios en animales indican que algunos tipos de tejidos son más infecciosos que otros. Por ejemplo, se ha demostrado que el tejido infectado del sistema nervioso es más infeccioso que la sangre o los hemoderivados infectados. La Tabla 2 muestra los resultados de algunos de estos estudios [16-22]. (Por favor note que si bien los resultados son positivos, una cantidad igual o mayor de estudios no pudo demostrar estos efectos.)

En octubre de 1997, durante una reunión de la Administración de Alimentos y Drogas de los EUA, los investigadores presentaron algunos trabajos importantes. En estos estudios, los científicos examinaron la habilidad que tenía la sangre de ratas infectadas con la ECJ para producir la ECJ en ratas saludables. También separaron sangre de ratas infectadas en los productos usados para el tratamiento de la hemofilia e inyectaron a ratas saludables para observar si se desarrollaba la ECJ [23]. Los científicos descubrieron que el agente de la ECJ parecía estar presente en bajas cantidades en la

sangre y en algunos de los hemoderivados. Descubrieron que el crioprecipitado (el material básico para producir factor VIII) y las fracciones I, II y III de Cohn (las fracciones básicas de las inmunoglobulinas), podían transmitir la infección a las ratas saludables. Las fracciones IV y V (el material básico para el factor IX y la albúmina) no transmitieron la infección en estos experimentos. De las fracciones del plasma, el crioprecipitado obtuvo el nivel más alto de agentes de la ECJ. Entre los diferentes componentes de la sangre, los glóbulos rojos y blancos obtuvieron el nivel más alto del agente de la ECJ, de 10 a 100 veces más alto que el nivel en el plasma u otras fracciones de la sangre.

Si bien los resultados de estos estudios necesitan ser confirmados, sí sugieren que el material básico para la elaboración de los concentrados de factor VIII puede contener bajas cantidades del agente de la ECJ. Cada lote de concentrados se elabora de la sangre de 20,000 a 60,000 donantes. Aunque la ECJ es poco común, los científicos estiman que uno en cada 60,000 donantes podría estar infectado e ignorarlo, debido al largo período de incubación. Si esto es cierto, entonces posiblemente

Tabla 2: Infectividad de los componentes de la sangre humana y animal

Material	Procedencia de la inoculación	Ensayos en animales	Ruta de infección	# Positivo/ # Donantes
Material humano				
ECJ esporádica	capa leucocítica	Conejillo de indias/ hámster	cerebro	2/2
ECJ esporádica	sangre completa	Ratón	cerebro	1/3
ECJ esporádica	plasma (3x conc.)	Ratón	cerebro	1/1
Material animal				
Scrapie	suero de ovejas	Rata	cerebro	1/1
Scrapie	suero de ratas	Ratón	cerebro	1/1 (pool)
Scrapie	suero de ratones	Ratón	cerebro	1/1 (pool)
Scrapie	sangre completa de ratón	Ratón	cerebro	3/13
ECJ	capa leucocítica de conejillo de indias	conejillo de indias	cerebro, bajo la piel, muscular, peritoneo	10/28 (pares)
ECJ	capa leucocítica de ratón	Ratón	peritoneo	4/7 (pools)

la mayoría de los individuos que recibe tratamiento con concentrados de factor VIII a largo plazo ha estado expuesto a la enfermedad [24].

Estos resultados son alarmantes, pero es importante recordar que los experimentos en animales han demostrado que la sangre es una sustancia con un bajo nivel de infectividad de la ECJ, y la inyección de material infeccioso en el torrente sanguíneo es una vía de transmisión menos eficiente, resultando improbable una infección. También, posiblemente existe un nivel en el agente de la ECJ el cual no provoca infecciones. Es posible que un procesamiento adicional del crioprecipitado en concentrados de factor VIII reduzca aún más el nivel de infectividad y el riesgo de transmisión.

Factores genéticos

Los genes de las personas también afectan su predisposición a la infección con las TSE. Los genes controlan cómo se desarrollan los animales o los seres humanos. La información genética se encuentra en los cromosomas, que existen en

pares. Los estudios indican que las personas cuya información genética para la proteína prión normal es idéntica en ambos cromosomas tienen más posibilidades de desarrollar la ECJ y la nvECJ [25-27]. Las diferencias genéticas podrían estar relacionadas a la susceptibilidad y al período de incubación de la enfermedad.

Estudios sobre la transmisión de la ECJ por medio de la sangre

Los estudios de la transmisión de la ECJ a través de transfusiones de sangre o hemoderivados en el hombre, se han visto limitados debido al largo período de incubación de la enfermedad. Existen cuatro tipos de información disponible sobre transfusiones y donantes con la ECJ: reportes de casos, programas de vigilancia, estudios controlados de casos, y estudios conjuntos. Hasta la fecha, no se ha descubierto ningún caso de la ECJ causada por transfusiones. No obstante, es importante comprender los puntos fuertes y débiles de cada tipo de información.

Los reportes de casos, que son descripciones del caso médico de un paciente, han vinculado la ECJ tanto a la hormona de crecimiento como a los trasplantes de dura madre, que cubren la columna vertebral y el cerebro. La gran cantidad de casos y el hecho que este tratamiento sea poco común contribuyeron al descubrimiento de este vínculo. Las transfusiones de sangre, por otra parte, son muy comunes, lo que hace mucho más difícil establecer un vínculo con la ECJ. Sólo se han identificado tres reportes de posibles casos de contaminación con la ECJ después de transfusiones. Un paciente desarrolló la ECJ después de haber recibido un trasplante de hígado; cuatro personas en Australia desarrollaron la ECJ después de haber recibido transfusiones de sangre; y una persona en Canadá desarrolló la ECJ ocho meses después de haber recibido albúmina que había sido preparada de un pool de plasma que incluía a un donante con la ECJ [28-31]. En ninguno de estos casos se obtuvo suficiente información para asociar el contagio con la sangre o con el hemoderivado. Se puede esperar descubrir una cierta cantidad de casos de la ECJ en personas que reciben transfusiones de sangre debido a la gran cantidad de transfusiones que se administran. Sin más información, los científicos no pueden establecer un vínculo entre el uso de hemoderivados y la ECJ.

Los programas de vigilancia rastrean casos de la ECJ entre la población utilizando información extraída de los certificados de defunción y examinando tejidos de la autopsia de las personas que han usado hemoderivados durante muchos años. Los reportes de vigilancia han proporcionado alguna información sobre la transmisión de la ECJ por medio de la sangre o hemoderivados. El uso de sangre y hemoderivados ha aumentado sustancialmente en los últimos 40 años. Si la transmisión por la sangre fuera una causa principal de la ECJ, se esperaría ver un aumento en la cantidad de casos en los países donde existen programas de vigilancia. No obstante, la cantidad de casos ha permanecido constante en el mundo. La mayoría de los programas de vigilancia de la ECJ se inició hace sólo 10 a 20 años. Esto significa que un pequeño cambio en la cantidad de casos de ECJ

desde hace 40 años no puede ser fácilmente detectado. También, los certificados de defunción son efectivos sólo entre el 80% al 85% para indicar casos de la ECJ [32]. A no ser que los pacientes tengan características clínicas inusuales, tales como el comienzo a una edad temprana, o síntomas neurológicos poco comunes, podría ser muy difícil encontrar un vínculo. Desde mediados de la década de los 80, muchas personas con hemofilia han muerto con problemas en el sistema nervioso central, que se especuló eran secundarios al VIH. Si los médicos confunden la ECJ con los problemas relacionados al SIDA, se podría errar en la detección de casos de la ECJ.

Uno de los programas más grandes de vigilancia se encuentra en los Estados Unidos. Desde 1979 a 1994 la cantidad total de casos de ECJ y la cantidad de personas jóvenes con el padecimiento no ha aumentado y no existen casos reportados de personas con hemofilia u otros trastornos de la coagulación [33]. Desde 1983, los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC [siglas en inglés]) han examinado los cuerpos de 30 personas que murieron con síntomas de una enfermedad en el sistema nervioso. La mayoría de ellos tenía hemofilia severa y había recibido hemoderivados durante más de 15 años. No se descubrió ningún caso de la ECJ. Hallazgos similares fueron reportados por investigadores en el R.U. [35]. Las cantidades son todavía muy bajas para derivar una conclusión final. No obstante, la información sugiere que si la ECJ se transmite a través de los hemoderivados, es poco común y/o tiene un período de incubación sumamente prolongado.

En los estudios de control de casos, las personas que recibieron hemoderivados y desarrollaron la ECJ se comparan con personas que recibieron hemoderivados pero que no la desarrollaron. Se han realizado seis estudios de este tipo y ninguno ha detectado un vínculo entre las transfusiones de sangre, los hemoderivados y la ECJ [36-41]. Estos estudios sugieren que la transmisión por medio de transfusiones, si sucede, no es común. Un grupo de investigadores combinó información de tres de los estudios, consistente en 178 casos con ECJ y 333 casos en los cuales no se había desarrollado,

y no encontraron ningún vínculo entre la ECJ y las transfusiones de sangre [42]. La debilidad principal en estos estudios es que la ECJ es muy poco común en la población de donantes; sólo el 0.0016 % de unidades de sangre transfundida podrían transportar el agente de la ECJ. La falta de algún vínculo entre las transfusiones de sangre y la ECJ podría deberse al hecho que muy pocas personas que reciben transfusiones de sangre están expuestas al agente infeccioso.

Los estudios conjuntos examinan la cantidad de pacientes que desarrollan la ECJ después de recibir sangre de donantes infectados. Hasta la fecha, no se han descubierto casos de la ECJ, pero se destacan algunos resultados. En dos estudios, ningún receptor desarrolló la ECJ pero menos del 30% sobrevivió más de cinco años después de la transfusión [43]. Estos estudios apoyan la teoría que la transmisión por transfusiones de sangre es poco común. No obstante, los períodos de incubación no son suficientemente extensos para hacer definitivos los descubrimientos [31, 44]. En otro estudio, 76 de 101 personas que recibieron crioprecipitado entre 1979 y 1985 han sobrevivido al menos entre 11 a 17 años después de haber recibido hemoderivados infectados y ninguno ha desarrollado la ECJ [44].

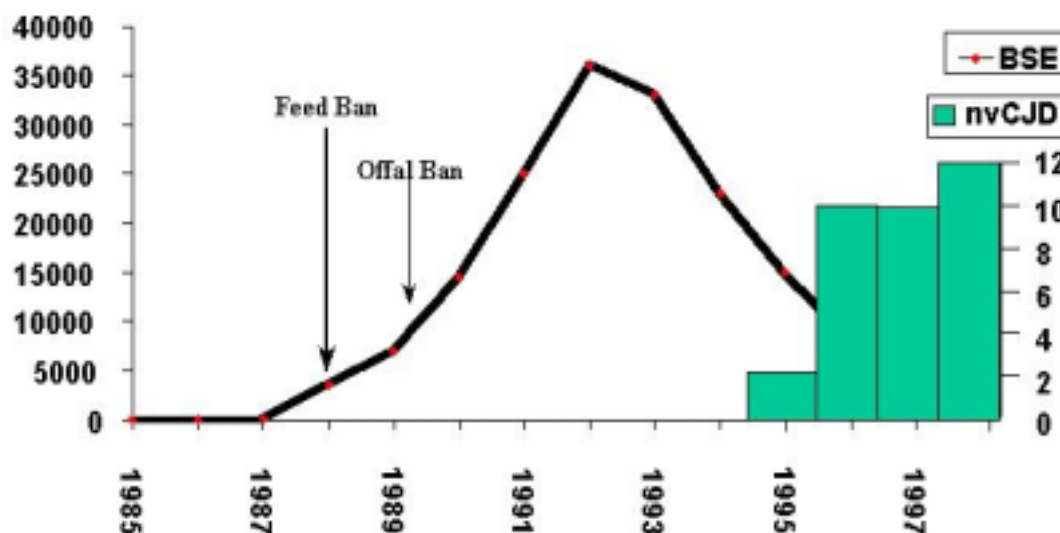
Todos estos estudios apoyan la idea que la transmisión de la ECJ por medio de transfusiones de sangre o hemoderivados es muy poco común si de veras existe. No obstante, debido a los cortos períodos de incubación mostrados en los estudios y la cantidad limitada de casos, nadie puede definitivamente afirmar que la transmisión no existe.

Encefalopatía Espongiforme Bovina y nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

En 1985, una cantidad de vacas lecheras en el Reino Unido desarrolló una enfermedad mortal caracterizada por síntomas inusuales de comportamiento anormal y agresivo y ataxia. Las autopsias de estas vacas mostraron manifestaciones parecida al scrapie en ovejas, y la enfermedad se denominó encefalopatía

espongiforme bovina [9-10]. La epidemia que siguió afectó a más de 170,000 vacas en más de 34,000 rebaños (Figura 1). Toda la evidencia epidemiológica apuntaba a una causa común, posiblemente a un suplemento alimentario elaborado de carne y huesos molidos elaborado por plantas comerciales. El ganado que había muerto debido a las infecciones iniciales fue usado por las plantas en los suplementos alimentarios propagando rápidamente de esta forma la enfermedad. La enfermedad se ha transmitido experimentalmente a una variedad de diferentes animales incluyendo primates no humanos y roedores de laboratorio por diferentes vías. La cantidad de ganado afectado comenzó a declinar después de una proscripción impuesta en 1998 sobre la alimentación con suplementos alimentarios derivados de rumiantes. En 1990 se estableció en el Reino Unido un programa de vigilancia para la ECJ, en parte debido a la preocupación de la transmisión cruzada de la BSE a otras especies. Gracias a este programa, entre 1994 y el presente se han detectado 38 casos de lo que ahora se conoce como nvECJ. Estos pacientes son más jóvenes que aquellos con la ECJ clásica, desarrollan cambios psiquiátricos y de comportamiento tempranos, y presentan parestesia y disestesia permanentes, seguidos de ataxia [45]. Todos habían comido carne antes de 1991, y se sugirió que la enfermedad era el resultado de la transmisión cruzada de la BSE a otras especies. Apoyando esta hipótesis, se encontraba la observación que ningún caso había aparecido antes de 1993; sólo un caso había aparecido fuera del R.U.; los casos ocurrieron después de la epidemia de la BSE; el prión de la nvECJ se parece al prión de la BSE; y los patrones patológicos vistos en la nvECJ y los ratones infectados con la BSE son similares uno al otro pero distintos a aquellos de la ECJ clásica [10-13].

La sospecha de transmisiones a seres humanos suscitó la posibilidad que la nvECJ podría ser transmitida más fácilmente que la ECJ clásica o que se puede encontrar en títulos mayores en los tejidos. Esta posibilidad ha provocado inquietudes acerca de la transmisión de nvECJ por sangre o hemoderivados. Se encuentra poca información disponible. Hasta la fecha, un estudio

Figura 1: BSE y nvECJ en el R.U.

retrospectivo de un Servicio de Transfusión ha identificado a 4 pacientes con la nvECJ quienes eran donantes de sangre conocidos en el Reino Unido. De 6 receptores conocidos de componentes de estas donaciones, ninguno ha desarrollado la nvECJ. No obstante, en el Reino Unido, se están practicando principios de precaución y las autoridades sanitarias implementaron una proscripción sobre el plasma de los donantes del R.U. para fraccionamiento de productos. Otros países están considerando una proscripción de precaución en los donantes del R.U.

Discusión

Basados en la información que ha sido recopilada hasta la fecha, es todavía difícil juzgar absolutamente el riesgo de contraer la ECJ por transfusiones de sangre. Es razonable concluir que un agente transmisible provoca la ECJ y que este agente está presente en títulos bajos en la sangre de personas o animales infectados. Posiblemente el agente se divide en el crioprecipitado y fracciones plasmáticas de inmunoglobulina durante los procedimientos de las fracciones de Cohn pero poco o nada se encuentra en las fracciones que eventualmente se utilizan para elaborar albúmina y concentrados de factor IX. Como se ha podido observar con otros agentes infecciosos, las pérdidas de títulos

infecciosos obtenidas con los procedimientos iniciales de fraccionamiento son posiblemente duplicadas por los procedimientos de fraccionamiento adicional utilizados en la elaboración. Las transfusiones o inyecciones intravenosas pueden ser una vía tan ineficiente para la transmisión de la ECJ que el bajo título de cualquier material infeccioso que se encuentre en la sangre o hemoderivados puede estar bajo el umbral para causar la enfermedad en los seres humanos. Las vías ineficientes de inoculación y el bajo título del material infeccioso posiblemente provocan períodos mayores de incubación antes de presentarse síntomas clínicos; de manera que con cualquier transmisión por sangre o hemoderivados, los tiempos de incubación mayores de 30 años podrían ser una posibilidad. Por los estudios clínicos y epidemiológicos actuales, la transmisión por sangre o hemoderivados pareciera ser una causa poco común o inexistente de casos actuales y pasados de la ECJ clásica en los seres humanos. Hasta la fecha, la ocurrencia de nvECJ está localizada en el R.U., y no se han identificado transmisiones debidas a transfusiones. Debido a que se encuentran disponibles pocos datos sobre este agente, continuará siendo una preocupación para los encargados de elaborar políticas sobre la salud pública. Puesto que los hemoderivados son indispensables para prevenir el riesgo inmediato

de muerte o morbilidad significativa en muchas condiciones clínicas, las decisiones terapéuticas deben ser tomadas después de sopesar el riesgo conocido en estas situaciones clínicas versus el riesgo teórico a largo plazo de la ocurrencia poco común de la ECJ. En la mayoría de los casos la respuesta es obvia. Debido a la dificultad de estudiar esta enfermedad con el nivel actual de métodos científicos de ensayos y los obstáculos de los métodos epidemiológicos actuales, la mejor defensa contra esta enfermedad y otras TSE sigue siendo una vigilancia continua, con estudios conjuntos e investigaciones de casos. Es también importante que cualquier nueva información referente a las investigaciones sobre la ECJ esté disponible tan pronto como sea posible tanto para el personal médico como para los pacientes que reciben hemoderivados.

Referencias

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek C, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-88.
2. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne 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.
3. Will, RG. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in the European Community. In: *Bovine Spongiform Encephalopathy: The BSE Dilemma*. Gibbs CJ Jr, ed. New York: Springer-Verlag, 1996; 364-74.
4. World Health Organization. Consultation on clinical and neuropathological characteristics of the new variant of CJD and other human and animal TSEs. Geneva: WHO, 1996.
5. Cousens SN, Bynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; 385(6613): 197-8.
6. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197(307): 943-60.
7. Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek DC. Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. *J Infectious Dis* 1980; 142(2): 205-8.
8. Hunter N. *Natural Transmission and Genetic Control of Susceptibility of Sheep to Scrapie*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol 172. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.
9. Wilesmith JW, Hoinville LJ, Ryan JB, Sayers AR. Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Veterinary Record* 1992; 130(10): 197-201.
10. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse ME, Watt CJ, Udy HJ, *et al*. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996; 382(6594): 779-88.
11. Bruce MR, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, *et al*. Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
12. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-50.
13. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy; epidemiologic studies. *Vet Rec* 1988; 123: 638-44.
14. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383(6602): 685-90.
15. Brown P, Gajdusek DC. *The Human Spongiform Encephalopathies: Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and the Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol. 172. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.

16. Kuroda Y, Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease in mice: persistent viremia and preferential replication of virus in low-density lymphocytes. *Infection Immunity* 1983; 41(1): 154-61.
17. Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis L. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. *Lancet* 1985; 2(8460): 896-97.
18. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985; 2(8463): 1074.
19. Tamai Y, Kojima H, Kitajima R, Taguchi F, Ohtani Y, Kawaguchi T, Miura S, Sato M, Ishihara Y. Demonstration of the transmissible agent in tissues from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *N Engl J Med* 1992; 327(9): 649.
20. Clarke MC, Haig DA. Presence of the transmissible agent of scrapie in the serum of affected mice and rats. *Vet Rec* 1967; 80(16): 504.
21. Dickinson AG, Fraser H. Modification of the pathogenesis of scrapie in mice in treatment of the agent. *Nature* 1969; 222(196): 892-3.
22. Manuelidis EE, Gorgacs EJ, Manuelidis L. Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 1978; 200(4345): 1069-71.
23. Meeting of the Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) Advisory Committee of the Federal Food and Drug Administration, Washington, DC, October 7, 1997. (Presentation of Robert F. Rohwer, Ph.D., University of Baltimore VA Medical Center, Baltimore, MD, and Paul Brown, M.D., National Institutes of Health, Bethesda, MD.)
24. Lynch TJ, Weistein MJ, Tankersley DL, Fratantoni JC, Finlayson JS. Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives. *Transfusion* 1996; 36(9): 770-5.
25. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, *et al.* Molecular bias of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39(6): 767-78.
26. Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, McCombie WR, Rubenstein R, Will RG, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 1994; 44(2): 291-3.
27. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 337: 1441-2.
28. Creange A, Gary F, Cesaro, Adle-Biasette H, Duvoux C, Cherqui D, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; 38: 269-72.
29. Klein R, Dumble LF. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 1993; 341: 768.
30. Collins S, Master CL. Iatrogenic and zoonotic Creutzfeldt-Jakob disease: The Australian perspective. *Med J Aust* 1996; 164: 598-602.
31. Ricketts MN, Cahsman NR, Stratton EE, Eisaadany S. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3: 155-63.
32. Davanipour Z, Smoak C, Bohr T, Sobel E, Liwnicz B, Chang S. Death Certificates: An efficient source of ascertainment of Creutzfeldt-Jakob disease cases. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 1-6.

33. Holman RC, Kahn AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 174-81.
34. Evatt B, Austin H, Barhart E. *et al.* Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion* 1998; 38: 817-20
35. Lee CA, Ironside JW, Bell JE, *et al.* Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophilic patients. *Thrombos Haemost* 1998. 80: 909-11.
36. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985; 35: 1483-86.
37. Will RG. Epidemiological surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 460-65.
38. Esmonde TFG, Will RG, Slattery JM, Knight R, Harries-Jones R, de Silva R, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341: 205-7.
39. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1113-19.
40. Esmonde TFG, Ireland BN, Will RG, Ironside J. Creutzfeldt-Jakob disease: A case-control study. *Neurology* 1994; 44: A193.
41. Kondo K, Kuroiwa Y. A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982; 11: 37-81.
42. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, Vanduijn CM. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease – a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46: 1287-91.
43. Heye N, Hensen S, Muller N. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1994; 343: 298-9.
44. Hearing Before the House Committee on Government Reform and Oversight, Subcommittee on Human Resources, 105th Congress, July 31, 1997. (Testimony of David Satcher, M.D., Ph.D., Director, The Centers for Disease Control and Prevention.)
45. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ*. 1997; 315(7105); 389-395.