

Investigación Clínica. N° 18. Págs. 39-64. Junio 1966

ENCEFALOPATIA NECROTIZANTE AGUDA HEMORRAGICA

— **Dr. Julio Borges Iturriza.**

Cátedra de Clínica Neurológica.
Hospital Universitario.
Caracas.

Desde los trabajos de Wernicke en 1881, el problema de las llamadas encefalitis hemorrágicas ha sido estudiado por muchos autores, sin que, hasta el momento, las diversas incógnitas que plantea su estudio, hayan podido ser aclaradas.

En 1891 - 92, Strümpell y sus discípulos (Leichenstern, 1892; Bückler, 1892) describen casos de "encefalitis agudas hemorrágicas primarias", que se presentaban como un proceso agudo infeccioso, sin relación evidente con otras enfermedades generales.

A. B. Baker, en 1935, hace una revisión general del problema y discute los diagnósticos diferenciales más importantes desde el punto de vista morfológico. En uno de sus casos logra transmitir la enfermedad al conejo por medio de inoculación intracerebral y señala un virus neurotrofo como posible agente etiológico de esta afección.

En el año de 1941, basándose en dos casos, Hurst individualiza con el nombre de "leucoencefalitis hemorrágica aguda", un síndrome anatomoclínico que considera no descrito anteriormente en la literatura médica mundial. En relación con este síndrome aparecen en el año de 1949, dos trabajos importantes. En el mes de enero, Adams, Cammermeyer y Denny-Brown, hacen un estudio crítico de la literatura en cuanto a la etiopatogenia del proceso. Afirman: "en el momento presente no estamos en favor de una etiología viral, por las características peculiares de las alteraciones morfológicas y por la imposibilidad de transmitir la enfermedad a las ratas. La posibilidad de que esta afección sea esencialmente una inflamación alérgica, no puede desecharse fácilmente". En el mes de septiembre, MacArdle, van Bogaert y Lhermitte hacen una revisión del problema y publican dos observaciones propias. Estos autores consideran que los ca-

sos estudiados por Baker "entran, desde el punto de vista his-topatológico, en el cuadro de las modificaciones no inflamatorias del neuroeje, que se observan en el curso de enfermedades infecciosas; pero no constituyen verdaderas encefalitis".

En 1950, Jacob, comunica tres casos con el nombre de "encefalopatía aguda hemorrágica primaria y hace resaltar la semejanza de ellos con los publicados por Strümpell. Llama la atención sobre el carácter esencialmente "ambivalente" del proceso; el cual, por una parte, se expresa como un "síndrome hemodinámico" y por la otra, como "diferentes estadios de un proceso inflamatorio".

En 1955, Dorothy Russell publica 2 observaciones que considera como formas de transición entre la leucoencefalitis aguda hemorrágica y la encefalomiелitis aguda diseminada. Tomando como punto de partida la publicación de Hurst de 1941, en la literatura médica mundial han sido publicados cuarenta y un casos de leucoencefalitis aguda hemorrágica comprobadas por anatomía patológica.

Hemos tenido la oportunidad de estudiar tanto desde el punto de vista clínico como morfológico dos casos, cuya ubicación nosológica dentro del grupo de las encefalitis hemorrágicas nos parece interesante discutir y al mismo tiempo revisar algunos conceptos que nos parecen básicos en el estudio de la patogenia de estos procesos tan complejos.

CASUÍSTICA.

Caso N° 1.— E.Y.G.T. Paciente femenino, de 32 años de edad, natural de Caracas. Tres meses antes de su ingreso presentó dolores a lo largo de la columna vertebral, especialmente en la región cérvico-dorsal, cefalea, anorexia y pérdida de peso. Acusaba igualmente febrículas y sudores nocturnos. Recibió tratamiento con esteroides con mejoría de la sintomatología clínica. Desde una semana antes de su ingreso al Hospital, la paciente se quejó de obstrucción nasal, tos seca y malestar general. La víspera de su ingreso, cuando se encontraba en la cama con malestar febril (que atribuyó a una gripe), presentó repentinamente pérdida del conocimiento, de lo cual no se recuperó y en el momento de ser admitida al Hospital (el 6-8-61; 24 horas más tarde) se encontraba en estado de coma. Previamente había sido

hospitalizada en una clínica privada por varias horas. Los familiares refieren que ella se quejó en forma imprecisa de "visión nublada" pocos días antes de la admisión. **Antecedentes.** Tuberculosis pulmonar catorce años antes, tratada en el Instituto Simón Rodríguez. Radioscopia pulmonar normal, un año antes de su ingreso. Crisis de constipación y diarrea, con deposiciones oscuras, por un período de tiempo que no se pudo precisar. Padre muerto de tuberculosis pulmonar. Menarquía a los 15 años, sin embarazos. Fumaba una cajetilla de cigarrillos al día. **Al examen de ingreso** se encuentra una paciente en coma que responde únicamente a estímulos dolorosos. Temperatura: 38,2°C; pulso: 100; respiraciones: 20. Cabeza: sin lesiones aparentes. Otitis externa bilateral. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible. Hígado y bazo no palpables. Examen ginecológico: negativo; con presencia de sangre menstrual. **Examen neurológico.** Pares craneanos: sin lesiones aparentes; fondo de ojo: normal; reflejo fotomotor y consensual: presentes. Rigidez de nuca: ausente. Tono muscular normal. Reflejos osteotendinosos: presentes y simétricos; reflejos plantares: en flexión; reflejos cutáneo-abdominales: ausentes. **Exámenes complementarios** Líquido céfalo-raquídeo: presión normal; células: cero; proteínas: 81 mgrs.%; glucosa: 105 mgrs.%; cloruros: 120 mgrs.%. Reserva alcalina: 44 volúmenes %. Cloruros plasmáticos: 106 meq/lit; sodio: 144 meq/lit; potasio: 3,9 meq/lit. Barbitúricos en orina: negativos. **7-8-61:** No se observan modificaciones en las condiciones de la paciente. Un observador encontró esbozo de Babinski bilateral y rigidez de nuca dudosa; pero estos hallazgos no se confirmaron posteriormente. Hematología: glóbulos rojos: 3.420.000; glóbulos blancos: 9.230; hemoglobina: 11,17 grs. %; hematócrito: 38, sedimentación: 24 mm.; hemograma: cayados: 4; segmentados: 77; linfocitos: 19. Tiempo de sangría: 1,39; tiempo de coagulación: 3,15. Urea: 40 mgrs.%; glucosa: 160 mgrs.%. Orina: proteínas positivas (+++); azúcares reductores: positivos (+); hemoglobina: + + + +; células epiteliales planas; leucocitos: no; glóbulos de pus: abundantes; glóbulos rojos presentes; cilindros: no; mucina: no; bacterias: abundantes. Heces: negativas; sangre oculta: negativa. Serología. negativa. **8-8-61:** Glicemia: 155 mgrs.%. Líquido céfalo-raquídeo: aspecto ligeramente turbio; color: ligeramente xantocrómico; células: 22, con predominio de linfocitos; proteínas: 496 mgrs.%; Pandey: + + + +; glucosa: 122 mgrs.%; cloruros: 155 meq/lit.

9-8-61: Continúa en coma febril; abundantes gleras. Fondo de ojo normal; no se observó desviación de rasgos; pupilas iguales; signo de Babinski: ausente; reflejo corneal: ausente. Hasta el momento la paciente venía recibiendo: Bristaciclina 100 mgrs. cada ocho horas y alimentación por sonda nasal. A partir de este día se comenzó terapia triple anti-TBC y ACTH, 40 unidades cada 12 horas y se llevó control de Benedict cada 4 horas del 9 al 11; siendo la mayoría de las veces azul y verde en algunas oportunidades. La tensión arterial se mantuvo en 12-10/9-6. Cuerpos cetónicos: positivos; acetona en sangre: negativa. Hematología: glóbulos rojos: 3.930.000; glóbulos blancos 8.750; hemoglobina: 11,35 grs.%; hematócrito: 38; sedimentación corregida: 42 mm. Hemograma: segmentados: 66; eosinófilos: 1; linfocitos: 32; monocitos: 1. Orina: proteínas: +; azúcares reductores: negativos; hemoglobina; negativa; linfocitos: presentes; glóbulos de pus: presentes; bacterias: abundantes. Cloro plasmático: 118 meq/lit; potasio: 4,1 meq/lit. **10-8-61:** Iguales condiciones. Síndrome febril de 40°C. Estertores en la base pulmonar izquierda. Imagen radiológica de condensación neumónica en base pulmonar derecha. Glicemia: 110 mgrs.%. Contenido gástrico por concentración: no se vieron BAAR. Hemocultivo: negativo. **11-8-61:** Reserva alcalina: 50 volúmenes %; cloruros plasmáticos: 123 meq/lit; sodio: 165 meq/lit; potasio: 3,3 meq/lit. Continúa la fiebre alta. Respiración irregular. Las condiciones generales empeoran paulativamente y la paciente muere el 12-8-61 a las 3 pm.

Departamento de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela. Dr. Armando Domínguez C. **Estudio histológico:** Bronconeumonía bilateral; bazo blando; petequias en pelvis renales; adenoma hepático; adenoma tiroideo. **Sistema nervioso: Examen macroscópico.** Al examen exterior del cerebro se observa edema generalizado, con las meninges de la base y de la convexidad delgadas y transparentes. Las circunvoluciones aplanadas y ensanchadas y los surcos superficiales borrados. No existía hernia del uncus; pero a nivel de las amígdalas cerebelosas se observó discreto surco de compresión. Los cortes vértico-transversales mostraron los centros semi-ovales discretamente ensanchados, presentando múltiples focos hemorrágicos, diseminados irregularmente; la mayoría de ellos pequeños como picaduras de pulga, pero en algunos sitios se hacen confluentes, especialmente a nivel de la cápsula interna y de los corpúsculos mamilares. El cuerpo calloso apa-

rece reblandecido en toda su extensión mostrando un aspecto hemorrágico. En los núcleos grises de la base se observan también lesiones hemorrágicas pequeñas, pero en menor número; y en la sustancia gris cortical, son sumamente escasos (Fig. 1).

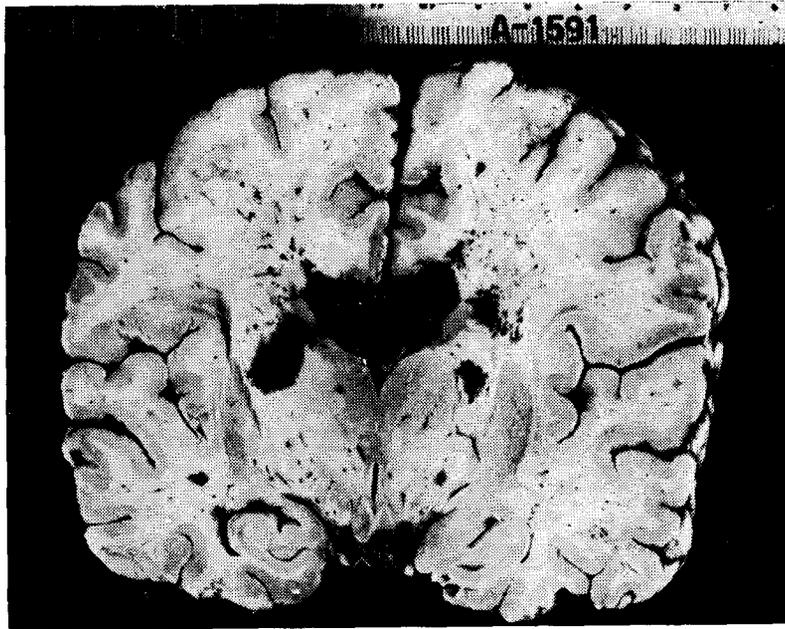


Fig. N° 1.

Los cortes vértico-transversales del cerebelo y del tallo encefálico, mostraron lesiones hemorrágicas similares en el techo del cuarto ventrículo y en las vecindades del acueducto de Silvio.

Examen microscópico. El estudio microscópico muestra, a nivel de las leptomeninges, marcada hiperemia con presencia de discretos infiltrados linfocitarios. Las lesiones parenquimatosas son mucho más intensas a nivel del cuerpo calloso y se caracterizan por extensas zonas de necrosis hemorrágica. En las partes más laterales del cuerpo calloso, en su unión con los centros semi-ovales, se aprecian múltiples focos hemorrágicos pequeños, perivasculariales y típicas hemorragias anulares (Fig. 2). Alrededor



Fig. N° 2.

de los vasos de pequeño y mediano calibre se observa abundante trasudación fibrinosa; la cual se puso en evidencia por el método de fucsina-Miller. En algunos sitios existe necrosis perivenosa con marcada reacción microglial en la periferia (Fig. 3). Se evidenció necrosis fibrinoide de la pared en algunos vasos sanguíneos y ciertas venas mostraron hinchazón del endotelio, trasudación plasmática y reacción proliferativa de la microglía en la vecindad (Fig. 4). Diseminados en toda la sustancia blanca de ambos hemisferios, se observaron pequeños nódulos microgliales; algunos de ellos centrados por un vaso. Se pudieron observar, además, escasos infiltrados linfocitarios perivasculares. En las coloraciones de mielina se evidenciaron focos de desmielinización perivenosa, que en algunos sitios tienden a confluir (Fig. 5). En las coloraciones de Bodian para las fibras nerviosas, aparecen lesiones en los cilindroejes, de intensidad variable. En algunos focos están relativamente conservados, mostrando engrosamientos segmentarios; mientras que en

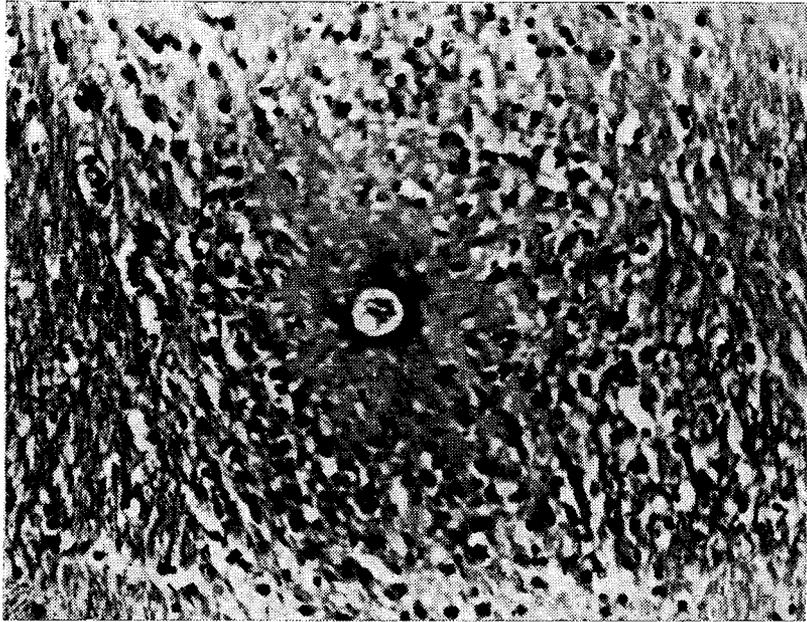


Fig. N° 3.

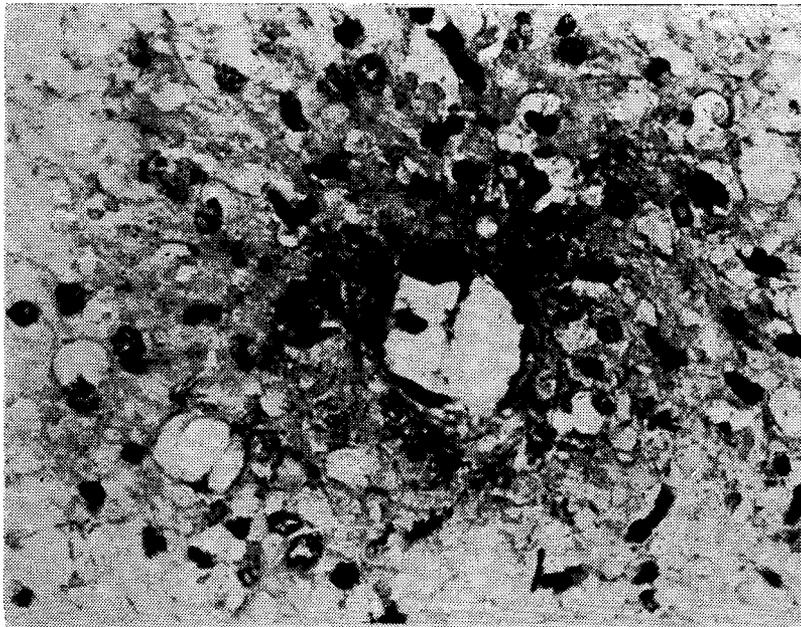


Fig. N° 4.

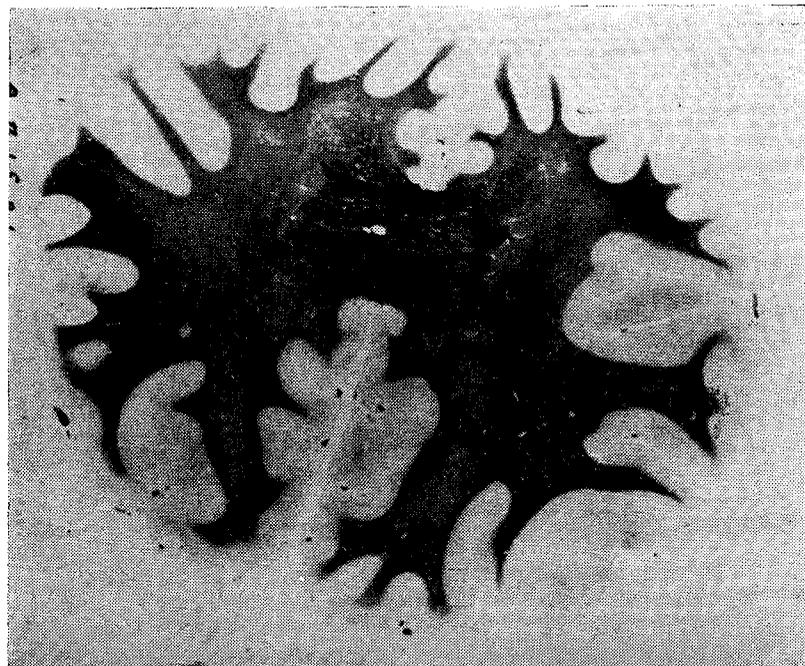


Fig. N° 5.

otros, el daño es más intenso, llegando a la fragmentación y a la desaparición de muchos de ellos (Fig. 6). En los focos de necrosis se observaron escasas células gránulo-adiposas y se notó la ausencia de proliferación astrocitaria. En los nodulillos microgliales, fue posible evidenciar algunos astrocitos del tipo hialino.

Caso N° 2.— M.H.H. Paciente masculino de 13 años de edad, natural de Barquisimeto, que ingresó al Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Caracas el 10-1-64 en coma profundo y con fiebre. Venía enviado del Hospital Central de Barquisimeto donde había ingresado en estado comatoso tres días antes. Antes del comienzo de la enfermedad, el niño se encontraba en aparente buen estado de salud y solamente se quejó de cefalea fronto-occipital durante el mes que precedió al inicio del coma. El día antes de su ingreso al Hospital de Barquisimeto, la cefalea se hizo muy intensa acompañándose de

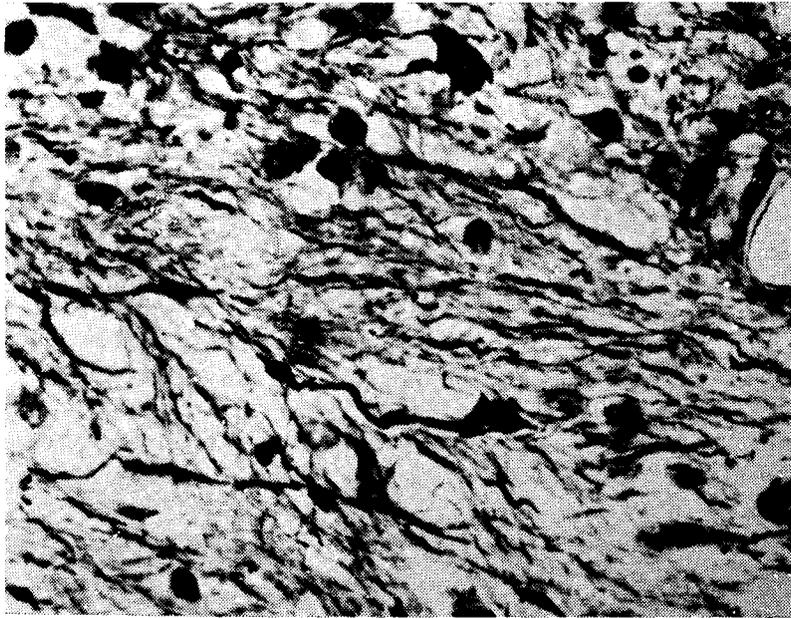


Fig. N° 6.

náuseas y vómitos. Poco tiempo después presentó convulsiones generalizadas seguidas de coma. Al examen físico en ese Hospital mostró una temperatura de 39°C., pulso de 120 por minuto y tensión arterial de 110/50. El paciente se encontraba en coma de grado mediano, con espasmo carpo-pedal y signos de Trousseau en ambas manos. **El examen general** mostró sólo taquicardia y algunos estertores bronquiales en ambos campos pulmonares. **El examen neurológico** reveló pupilas mióticas con respuesta fotomotora; fondo de ojo con bordes pupilares borrosos, sin hemorragias ni exudados; rasgos faciales simétricos, sin alteraciones en pares craneanos; no se encontró rigidez de nuca; presentaba movimientos involuntarios carfológicos en los miembros superiores y en los miembros inferiores se constató cierta hipertonía más acentuada en el derecho; los reflejos ósteotendinosos estaban presentes y simétricos y se encontró signo de Babinski izquierdo. Al ingreso al Departamento de Neurología el paciente se encontraba en estado de coma profundo, sin res-

puesta a los estímulos dolorosos y con ausencia bilateral del reflejo corneano. Las pupilas estaban midriáticas y sin respuesta a la luz; el fondo de ojo reveló únicamente una moderada ingurgitación venosa; en los miembros pudo constatarse una hipertonía general un poco cambiante; se apreció una tendencia a la flexión en los miembros superiores y ciertos indicios de paresia del miembro superior izquierdo. El paciente efectuaba constantes movimientos involuntarios con la mano derecha. Los reflejos ósteotendinosos estaban ausentes, excepto los patelares y la respuesta plantar era indiferente. No había rigidez de nuca; se observó cierta tendencia a mantener la cabeza desviada hacia la izquierda. La evolución del paciente fue desfavorable. La temperatura se mantuvo elevada y el coma profundo. El día segundo de su hospitalización falleció después de haber presentado contracciones tónicas. **Exámenes complementarios: 7-1-64** (Hospital de Barquisimeto). Glóbulos blancos: 17.050; neutrófilos: 79%; linfocitos: 20%; monocitos: 1%. Hematócrito: 43 mm. Velocidad de sedimentación, a la segunda hora: 64 mm.



Fig. N° 7.

Glicemia: 218 mgrs.%. Calcemia: 11,5 mgrs.%. Examen de orina: indicios de albúmina y glucosa. **10-1-64:** Se practicó una punción lumbar, dando salida a un líquido sanguinolento, con presión inicial de 300 mm. de agua. Glóbulos blancos: 13.800, con 4 cayados, 65 segmentados, 30 linfocitos y 1 monocito. Velocidad de sedimentación: 26 mm. en la segunda hora. Glóbulos rojos: 5.020.000; hemoglobina: 15; creatinina: 2,1 mgrs.%; sodio: 150 meq/lit.; cloro: 80 meq/lit.; potasio: 3,6 meq/lit. Una radiografía de tórax no mostró evidencia de enfermedad pulmonar. **Estudio Histológico** (Autopsia N° 2642): La autopsia general reveló congestión y edema pulmonar y congestión generalizada de las vísceras. **Sistema nervioso: Examen macroscópico:** Las leptomeninges de la base y de la convexidad aparecen discretamente turbias. A nivel de la convexidad, de ambos hemisferios, se observan pequeñas hemorragias en placa. Los vasos del Polígono de Willis eran de paredes delgadas, íntima lisa y luz permeable. Las circunvoluciones aplanadas y ensanchadas; los surcos superficiales y borrados. Se apreció marcada hernia

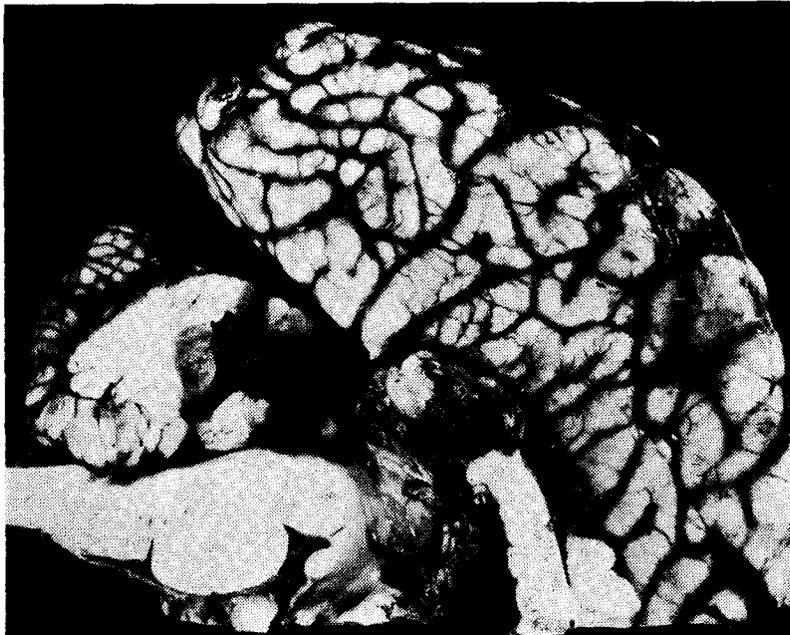


Fig. N° 8.

bilateral del uncus, pero no existía surco de compresión alrededor de las amígdalas cerebelosas. Los cortes vértico-transversales mostraron un extenso foco hemorrágico en el centro semi-oval del hemisferio derecho, que se abría en el sistema ventricular (Fig. 7). En la sustancia blanca de ambos hemisferios y en los núcleos basales, existían pequeños focos hemorrágicos puntiformes, diseminados irregularmente. A nivel del esplenium del cuerpo calloso y del fórnix, se apreciaba una extensa necrosis hemorrágica (Fig. 8). Los cortes del cerebelo y del tallo cerebral mostraron pequeños focos hemorrágicos diseminados. **Examen microscópico:** En las leptomeninges se observa marcada hiperemia, con presencia de hemorragias en placas y ausencia de infiltrados inflamatorios. En la sustancia blanca de ambos hemisferios existe marcada dilatación de las venas con trasudación plasmática y discretos infiitros perivenosos, formados preferentemente por linfocitos (Fig. 9). En algunos sitios existen zonas de necrosis perivenosas, hemorragias en anillos y hemorragias perivenosas focales (Fig. 10). Estas lesiones son más evidentes en

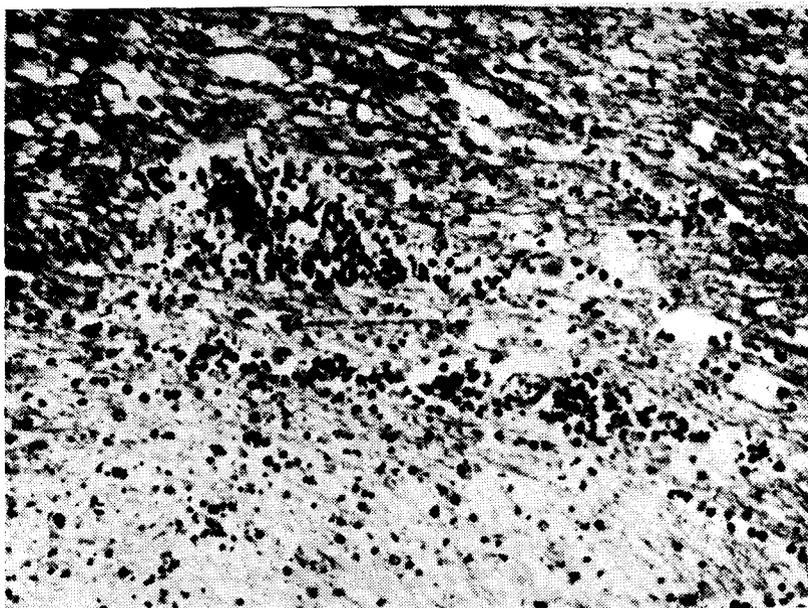


Fig. N° 9.



Fig. N° 10.

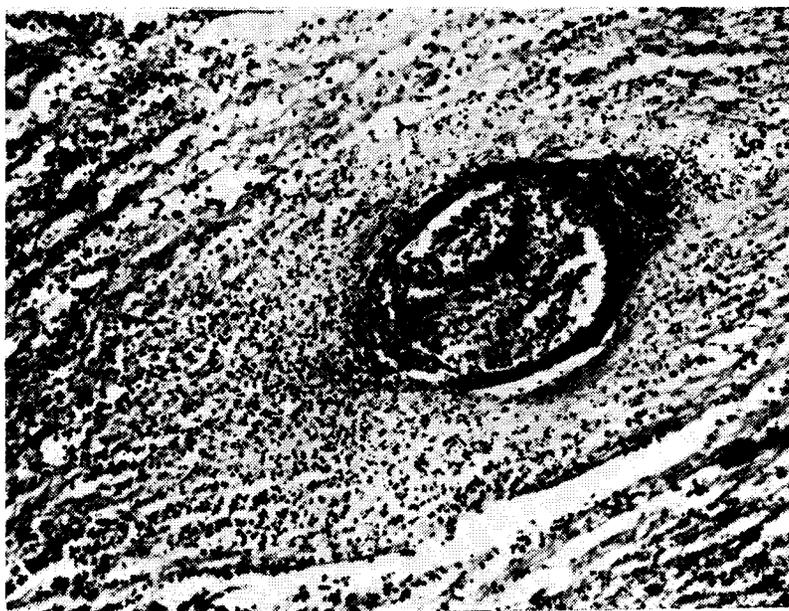


Fig. N° 11.

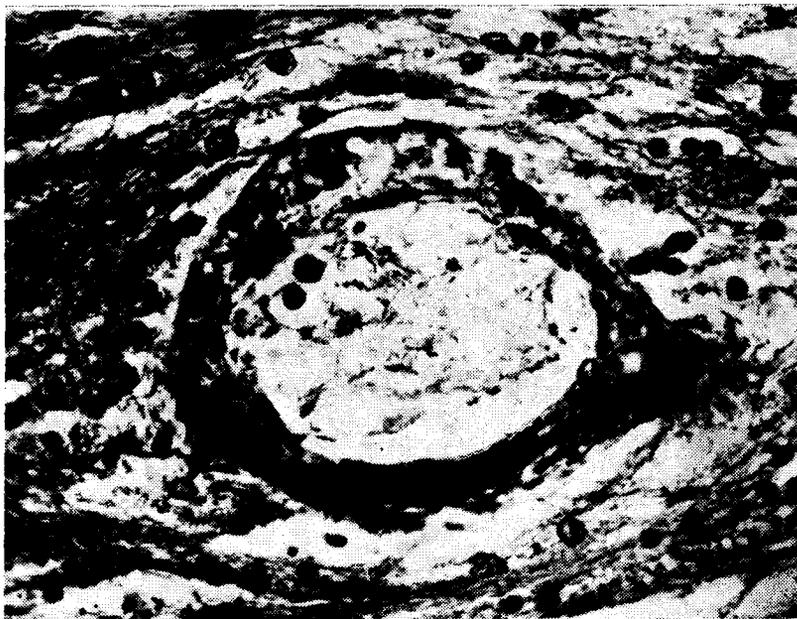


Fig. Nº 12.

el tercio posterior del cuerpo calloso y en las regiones periventriculares. A nivel del esplenium del cuerpo calloso se observan con mayor intensidad los infiltrados perivasculares, donde predominan los segmentados neutrófilos los cuales invaden de manera difusa el parénquima vecino (Fig. 11). A este nivel las lesiones tienden a confluir formando extensas zonas de necrosis con múltiples focos hemorrágicos. Muchos vasos presentan necrosis fibrinoide de la pared con leucodipédesis (Fig. 12) y discreta proliferación microglial perivascular. En las coloraciones para mielina se observan múltiples focos de desmielinización perivascular (Fig. 13), que en algunos sitios se hacen confluentes. Las coloraciones con la técnica de Bodian, muestran, en las zonas de necrosis, intensas lesiones de los cilindroejes, con fragmentación de algunos de ellos e hinchamientos segmentarios de los conservados. En algunos sitios, sólo es posible distinguir restos aislados de cilindroejes. Con las coloraciones para fibrina se com-

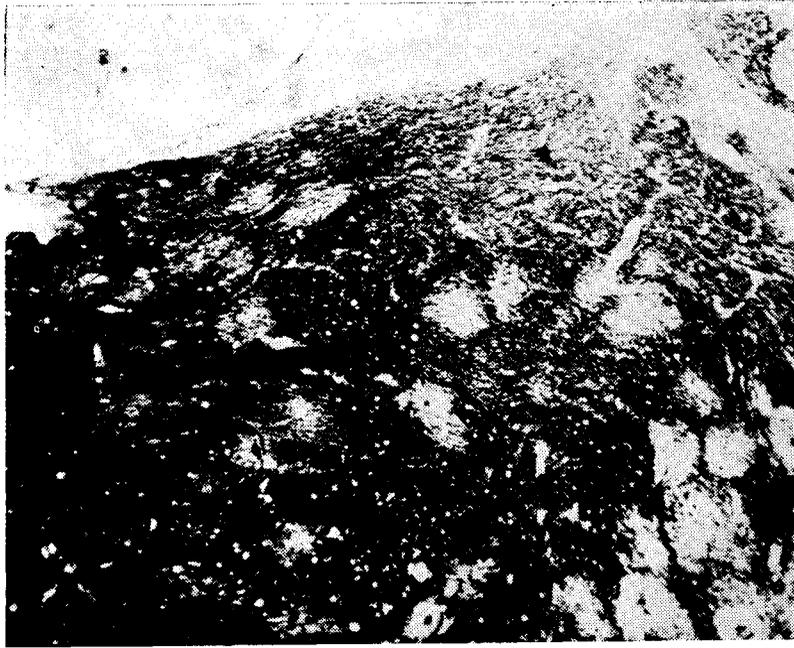


Fig. N° 13.

prueba que el trasudado plasmático es rico en fibrina. Las lesiones observadas a nivel del tallo encefálico y del cerebelo, consisten en marcada hiperemia venosa, con trasudación plasmática y discretos infiltrados linfocitarios perivasculares. Los vasos que participan en el proceso son, preferentemente, venas de mediano calibre y precapilares venosos, aunque en ciertos sitios están afectadas algunas arteriolas y arterias de mediano calibre. Se aprecian algunas trombosis vasculares en pequeñas arteriolas y vénulas. En el hemisferio cerebral derecho, alrededor del foco hemorrágico ya descrito, se observa marcada hiperemia con trasudación plasmática e infiltrados perivasculares formados por linfocitos y algunos polinucleares, con las características de las lesiones perifocales.

DISCUSION

Los cuadros encefalíticos agudos casi siempre constituyen un problema diagnóstico, tanto para el clínico como para el

anatomopatólogo. Su estudio, al mismo tiempo que sirve para conocer mejor este tipo especial de patología, plantea una serie de interrogantes, cuyas respuestas hacen necesario considerar y revisar algunos conceptos fisiopatológicos.

Nuestras observaciones constituyen los primeros casos de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica descritas en Venezuela. Su frecuencia es difícil de establecer actualmente, pero creemos que siempre deben ser tenidos en cuenta en el diagnóstico diferencial de procesos encefalíticos agudos. Desgraciadamente, un diagnóstico clínico seguro, es prácticamente imposible; siendo el anatomopatólogo el único capaz de clasificar nosológicamente el proceso. Al analizar los casos publicados, se pone en evidencia que la sintomatología clínica es bastante similar y ataca en general a personas jóvenes, la mayoría entre los 15 y los 30 años, en buen estado de salud aparente, sin que haya sido posible establecerse ningún antecedente de importancia que pueda ser relacionado como elemento etiológico del proceso. Igualmente los cultivos practicados y las investigaciones virales han resultado siempre negativas, no pudiéndose en ningún caso identificar un agente responsable.

Esquemáticamente podemos describir el cuadro clínico en la siguiente forma: una fase prodrómica con manifestaciones inespecíficas y de apariencia banal: síntomas de una afección respiratoria o gastrointestinal, malestar general, fiebre, cefalea, etc. En algunos casos se observa una mejoría clínica aparente ("convalecencia sin curación") antes de desarrollarse las manifestaciones neurológicas que, generalmente, se inician por una acentuación de la cefalea, somnolencia, estado estuporoso, fiebre alta, náuseas y vómitos, convulsiones, etc. Una vez instalado el cuadro, se comprueban como signos neurológicos de mayor importancia: rigidez de nuca, hemiparesia, coma progresivo, parálisis de los nervios craneales, trastornos sensitivos, convulsiones, etc. Todos los casos de encefalitis hemorrágica han muerto en coma.

Así que, esquemáticamente, pueden ser distinguidas varias etapas en la evolución clínica del proceso: la fase prodrómica, la fase de mejoría aparente y la fase neurológica; la cual ha sido dividida por Lander (1958), en un período precomatoso y un período comatoso. De acuerdo con la revisión practicada por Kulick (1960), la duración de la primera fase oscilaría entre uno

y diez días (promedio 5 días) y estuvo presente en 22 de los 25 casos de la literatura por él analizados; la duración promedio de la segunda fue de cuatro días y pudo constatarla únicamente en ocho de los casos; la fase neurológica puede durar desde horas hasta 16 días aproximadamente; pudiéndose decir que desde el comienzo de los signos neurológicos la duración media de la vida sería de cinco días y medio y en general, la evolución total de la enfermedad sería de dos a tres semanas, en promedio.

En nuestro primer caso, la paciente presentó una serie de molestias dolorosas en la columna vertebral, acompañadas de anorexia, cefalea y febrículas ocasionales, tres meses antes de la afección neurológica; que mejoraron con un tratamiento con esteroides. Es difícil considerar este cuadro como formando parte de la fase prodrómica y nos parece más correcto señalar como tal, las manifestaciones de obstrucción nasal, tos seca y malestar gripal que ocurrieron durante la semana que precedió a la instalación del coma. En el segundo caso no puede precisarse un período prodrómico y la única sintomatología previa es una cefalea fronto-occipital de un mes aproximadamente de duración en un joven, por lo demás, en buen estado de salud. La fase de mejoría aparente no existió en nuestros casos y el cuadro neurológico se inició en ambos en forma brusca, recordando las formas apoplectiformes mencionadas por Jacob.

Así, en el primer caso, cuya historia pudo tomarse con gran detalle, la paciente pasó en pocos minutos de un estado de normalidad aparente, desde el punto de vista mental, a un coma profundo.

El cuadro clínico de nuestros dos enfermos tiene como características clínicas comunes: un coma profundo durante el curso de la enfermedad, de comienzo brusco, con pocos signos de déficit neurológico.

En el primer caso, los reflejos se encontraron presentes y simétricos y no se apreciaron reflejos anormales ni alteración del tono muscular en ningún momento.

En el segundo caso, se comprobó únicamente una hipertonia generalizada cambiante y disminución de la motilidad del miembro superior izquierdo; los reflejos ósteotendinosos se fueron apagando en el curso de la enfermedad y la respuesta plan-

tar, que al principio era extensora en el pie izquierdo, al final se hizo indiferente. Probablemente el cuadro neurológico estuvo enmascarado por la profundidad del coma y por eso fue tan pobre en signos.

Es la única forma de explicar la ausencia de rigidez de nuca.

Las alteraciones pupilares del segundo caso quizás sean expresión de una lesión del tallo cerebral. Fiebre elevada se constató en ambos pacientes.

Cefalea, vómitos y convulsiones, fueron prominentes en el segundo de ellos.

Del análisis de nuestros casos, de la descripciones realizadas por los distintos autores que se han ocupado del estudio de la sintomatología clínica del grupo, probablemente no homogéneo, de las encefalitis hemorrágicas (incluyendo Wernike, 1881, Oppenheimer y Cassirer, 1907; Baker, 1935; Adams y col. 1949; Jacob, 1950; etc.), se llega a la conclusión de que no es posible delimitar un cuadro clínico característico de esta afección. La fase prodrómica inespecífica, cuando puede establecerse con precisión, tiene importancia diagnóstica; pero el período de estado es indistinguible de otros procesos encefalíticos agudos severos y prácticamente no puede diferenciarse de la encefalitis necrotizante aguda con corpúsculos de inclusión.

Quizás en la mayoría de estos procesos encefalíticos, no se puede desde el punto de vista clínico, sino establecerse el diagnóstico de "encefalitis aguda primaria"; siendo casi imposible, con los medios actuales de diagnóstico, clasificar el proceso en una forma más precisa. Las diversas encefalitis virales deben ser tomadas en cuenta para el diagnóstico diferencial. Las características clínicas de la enfermedad infecciosa asociada haría el diagnóstico en los casos de encefalitis parainfecciosas. Los procesos sépticos, como las encefalitis embólicometastásicas, las trombosis de los senos venosos, los abscesos cerebrales, etc., pueden prestarse a confusión y constituir problemas diagnósticos.

Por último, cuando el comienzo es brusco, sin un período prodrómico bien delimitado y sobre todo si se obtiene un lí-

quido xantocrómico o hemorrágico, como sucedió en nuestro segundo caso, el diagnóstico diferencial con una hemorragia subaracnoidea puede ser muy difícil.

En cuanto a los exámenes complementarios, hallamos al revisar la literatura, que en la mayoría de los casos de leucoencefalitis aguda hemorrágica se encuentra una leucocitosis con desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria. Este hecho se observó únicamente en nuestro segundo caso. En ambos se evidenció un aumento franco de la velocidad de sedimentación e igualmente, una hiperglicemia y glucosuria (con cuerpos cetónicos positivos, en el primer caso) durante toda la evolución de la enfermedad.

La ausencia de diabetes previa, hace sospechar la existencia de un mecanismo irritativo central.

La mayoría de los casos de leucoencefalitis aguda hemorrágica presentan en el examen del líquido céfalo-raquídeo, una franca pleocitosis, con predominio de segmentados; que en algunas oportunidades ha llegado hasta alcanzar 1.000 y 2.000 células (casos de Adams y col., 1949; Fowler y French 1949; Albridge, 1956; etc.). Aunque en minoría, existen casos con celularidad normal, como han sido descritos por Kenson y Russell, 1942; MacArdle y col., 1949; Steele y Haling, 1959, etc.

No creemos por tanto que la pleocitosis sea un dato decisivo en el diagnóstico diferencial de estos procesos. No se han observado modificaciones de la glucosa o de los cloruros, pero las proteínas totales se encuentran elevadas en la mayoría de los casos. En nuestro primer caso, en el cual no se comprobaron infiltraciones meníngeas importantes en el examen histopatológico, las células estaban discretamente elevadas pero las proteínas alcanzaron valores de 496 mgrs.%. La punción lumbar del segundo paciente reveló un líquido hemorrágico. No hemos encontrado en la literatura observaciones similares con líquido francamente hemorrágico, sino ocasionalmente presencia de eritrocitos, como ocurrió en el caso de Lopatin y Kaufman, 1959, con 500 glóbulos rojos. El cerebro de nuestro paciente mostró un extenso foco hemorrágico en el hemisferio derecho, verdaderamente excepcional en el cuadro histopatológico de las encefalitis hemorrágicas. Es nuestra impresión que las diversas alte-

raciones liquidianas reflejan, más que la enfermedad en sí, la extensión, carácter y distribución de las lesiones meníngeas y parenquimatosas.

La problemática que nos plantea el estudio morfológico de nuestros casos toca muy de cerca los conceptos básicos de inflamación y nos obliga a considerar lo que van Bogaert ha señalado como los límites entre los procesos inflamatorios y no inflamatorios.

En primer término debemos analizar la definición de complejo encefalítico, en el sentido dado al término por Nissl, Spielmeier y Spatz.

Para ellos el complejo o la reacción encefalítica estaría caracterizada fundamentalmente por su aparición espontánea, los infiltrados celulares constituidos por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos y determinadas alteraciones reactivas de la neuroglía (proliferación de la microglía, células en bastoncitos, etc.).

Las lesiones parenquimatosas casi siempre son secundarias, siendo en general cuantitativamente inferiores a las lesiones inflamatorias. Esta concepción del proceso inflamatorio es algo simplista, puesto que pueden presentarse variaciones de grado o intensidad de las alteraciones morfológicas, que se alejan de este esquema admitido como clásico; y en realidad, en la gama de formas de transición de las reacciones tisulares denominadas por Jacob como "glio-sero-hemorrágicas", es difícil muchas veces separar lo que se debe esencialmente a un trastorno hemodinámico de origen vascular primario. Es por ello que Jacob sostiene, como ya lo hemos mencionado antes, el concepto de "ambivalencia"; y señala los límites imprecisos que existen entre estos procesos, los cuales comprenden las reacciones glio-sero-hemorrágicas por una parte, hasta las encefalitis, donde las lesiones desmielinizantes aparecen en primer plano. No se trataría sino de "acentuación" de ciertas características morfológicas de un cuadro histopatológico, que por lo demás es idéntico en todos los casos. Insiste igualmente el autor en las dificultades que se presentan cuando se trata de establecer la etiopatogenia de un proceso, partiendo de las alteraciones morfológicas.

La experiencia ha demostrado que condiciones muy diversas (infecciones, inflamación, intoxicación, trastornos vasculares) pueden conducir a fin de cuentas a una modalidad reaccional muy similar en todas ellas. A este respecto los estudios sobre encéfalomielitis alérgica experimental realizados por Ferrero y Boizin (1934) han demostrado la existencia de formas transicionales desde el punto de vista morfológico dentro del mismo proceso "alérgico"; por lo cual los autores concluyen que las variaciones histopatológicas no pueden ser determinantes para caracterizar un cuadro nosológico.

Hurst en 1941; Adams, Cammermeyer y Denny-Brown, 1949; MacArdle, van Bogaert y F. Lhermitte, 1949, y otros, consideran como leucoencefalitis aguda hemorrágica, solamente aquellos casos que reúnen las características de "reacción encefalítica verdadera" señalada por Nissl, Spielmeyer y Spatz; es decir, aquellos casos que presentan un elemento inflamatorio primario y autónomo. Como características principales de la enfermedad desde el punto de vista morfológico, podemos enumerar las siguientes (Posthumus Meyjes, 1956): 1.—Las alteraciones son prácticamente limitadas a la sustancia blanca, predominando en uno de los dos hemisferios. Las lesiones se extienden al cuerpo caloso, la cápsula interna, el tallo cerebral y la sustancia blanca del cerebelo. 2.—Infiltrados perivasculares y parenquimatosos intensos, constituidos fundamentalmente por segmentados neutrófilos y en menor número por monocitos e histiocitos. Los infiltrados perivasculares son generalmente alrededor de los capilares y de las pequeñas venas. 3.—Edema extenso, de distribución difusa, rico en fibrina. 4.—Hemorragias petequiales, del tipo diapedético. En ciertos casos pueden observarse con frecuencia hemorragias en anillo, con un centro necrótico. 5.—Las alteraciones parenquimatosas son en general secundarias al proceso inflamatorio agudo. Puede observarse una moderada desmielinización perivascular; las alteraciones de los cilindro-ejes son discretas y puede apreciarse una proliferación intensa de la microglía y de la oligodendroglía. No se observan en general células gránulo-adiposas. 6.—En la mayoría de los casos se aprecian lesiones meningíticas en placa.

Nuestro primer caso presenta características del tipo de las reacciones glio-sero-hemorrágicas, con muy poca participación mesenquimática, en la forma de infiltrados celulares, pero con

una gran tendencia a la necrosis perivascular, que se hace confluyente y forman grandes zonas necróticas a nivel del cuerpo calloso. En este sentido se aparta de los criterios considerados como típicos de la leucoencefalitis aguda hemorrágica, en la cual el componente necrotizante es casi siempre perivascular y circunscrito. En nuestro segundo caso también existe la marcada tendencia a la necrosis con predilección por el cuerpo calloso, pero con abundantes infiltrados leucocitarios, perivasculares o difusos, y la presencia de trombos vasculares.

A pesar de algunas diferencias morfológicas, existen entre nuestros dos casos ciertas características comunes, que concuerdan especialmente a las alteraciones vasculares.

En ambos, el proceso vascular se caracteriza por las lesiones de los endotelios, por la intensa trasudación plasmática rica en fibrina y por la necrosis fibrinoide de la pared de los vasos. Esta alteración vascular parece jugar, en la patogenia del proceso, el papel más importante; y nos induce a creer que es el punto de partida del mecanismo patogenético. La necrosis de una arteriola con subsecuente ruptura, es posiblemente la causa del foco hemorrágico extenso que se observó en el hemisferio derecho del segundo caso. Este caso presenta ciertas características que lo acercan a la leucoencefalitis aguda hemorrágica, tipo Hurst, sobre todo en lo que respecta a los intensos infiltrados leucocitarios; pero se aleja de ellas por la localización, la marcada tendencia necrotizante y la extensión de las lesiones hemorrágicas.

Desde el punto de vista etiológico nos parece aventurado tomar una posición, puesto que, como ya lo hemos anotado, un mismo mecanismo patogenético puede obedecer a etiologías diversas.

Así: el estudio de la encefalitis equina venezolana, en casos con estudio virológico positivo en el sistema nervioso, muestra imágenes morfológicas en las cuales predomina el componente glio-seroso-hemorrágico.

Por otra parte, es conocido, que estas mismas reacciones tisulares puede ser desencadenadas por factores alérgicos, tóxicos, etc. Queremos señalar sin embargo, que las características generales de las lesiones observadas en nuestro material (que no recuerdan ninguno de los cuadros encefalíticos conocidos) y

las alteraciones vasculares con un componente exudativo tan importante, hacen que probablemente un mecanismo alérgico deba ser considerado en primer lugar.

Creemos que encasillar nuestros casos, de manera precisa, a una determinada entidad nosológica, es difícil; y por ello hemos preferido darle una denominación descriptiva, ya usada por Adams, Cammermeyer y Denny-Brown (1949): **encefalopatía necrotizante aguda**, con predilección por el cuerpo calloso.

Para terminar, queremos señalar una vez más la dificultad que representa tratar de delimitar entidades nosológicas en base de imágenes morfológicas, cuando se desconoce el mecanismo etiopatogénico responsable del proceso. La mayoría de los autores concuerdan en señalar un factor alérgico en la patogenia de la leucoencefalitis aguda hemorrágica y ha sido demostrado repetidas veces, la gran variabilidad que desde el punto de vista histopatológico pueden presentar los procesos alérgicos. Es por ello que nos parece difícil establecer criterios demasiado rígidos para el diagnóstico morfológico de esta afección y sin dejar de reconocer las características peculiares que nuestros casos poseen, no podemos descartar la posibilidad que ellos representen variaciones histopatológicas de un mismo cuadro fundamental. Siguiendo las ideas de Jacob respecto a la "ambivalencia" de estos procesos, habría que situarlos hacia el extremo donde predominan las lesiones vasculares y las alteraciones hemodinámicas.

R E S U M E N

Se describen dos casos de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, con lesiones predominantes en cuerpo calloso. El primero corresponde a una mujer de 32 años y el segundo a un joven de 13 años. En ambos, el cuadro clínico fue de comienzo brusco con las características de una encefalitis aguda primaria. Únicamente en el primero pudo establecerse un período prodrómico, de una semana de duración. Desde el punto de vista anatomopatológico, el primer caso presenta, fundamentalmente, reacciones tisulares del tipo glio-sero-hemorrágicas con escasos infiltrados inflamatorios; en el segundo, predominan las alteraciones vasculares con lesiones hemorrágicas ex-

tensas y un gran componente inflamatorio. Se revisa la literatura de los procesos encefalíticos hemorrágicos y se discute su etiopatogenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ADAMS, R. D.; CAMMERMEYER, J. and DENNY-BROWN, D. "Acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy". *J. Neuropath. and Exper. Neur.* 8: 1. 1959.
- ALBRIDGE, H. E. "Acute hemorrhagic leucoencephalitis". *Brit. Med. J.* 2: 807. 1956.
- BAKER, A. B. "Hemorrhagic Encephalitis". *Am. J. Path.* 11: 185. 1953.
- Von BOGAERT, L. "Handbuch der Speziellen pathologischen anatomie und Histologie". Dreizehnter Band/Zweiter Teil. Springer-Verlag, pp. 409-416. 1958.
- FERRARO, A. and ROIZIN, L. "Neuropathologic variations in experimental allergic encephalomyelitis". *J. Neuropath. and Exp. Neurol.* 13: 60. 1953.
- FERRARO, A. "Pathology of demyelinating diseases as an allergic reaction of the brain". *Arch. Neurol. and Psych.* 52: 443. 1944.
- HENSON, R. A. and USSEL, D. S. "Acute hemorrhagic leucoencephalitis. Report of a case". *Arch. Neurol. and Psychiat.* 54: 227. 1942.
- HURST, E. W. "Acute hemorrhagic leucoencephalitis: a previously undefined entity". *Med. J. Anat.* 28: 1. 1941.
- KABAT, E. A.; WOLF, A. and BEYER, A. E. "The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in Rh. Monkeys by infection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants". *J. Exp. Med.* 85: 117. 1947.
- JACOB, H. *Arch. Psych. Neurol.* 184: 522-544. 1950.
- KULICK, S. A. "Acute hemorrhagic leucoencephalitis. Report of a case and review of the literature". *Boston Med. Quart.* 11: 120. 1960.
- LANDER, H. "Acute hemorrhagic leucoencephalitis". *Aust. Ann. Med.* 7: 55. 1958.
- LHERMITTE, F. "Les Leucoencéphalitis". Flammarion. Paris. 1950.
- MAC. ARDLE, J.; von BOGAERT, L. et LHERMITTE, F. "La leuco-encéphalite hemorrhagique aigné". *Rev. Neurol.* 81: 709. 1949.
- PETERS, G. "Patología especial del Sistema Nervioso". S. A. E. T. A. Madrid. 1961.
- POSTHUMUS MEYJES, F. E. "L'encéphalite hemorrhagique aigné". *Rev. Neurol.* 95: 246. 1956.
- RUSSEL, D. S. "The nosological unity of acute hemorrhagic leucoencephalitis and acute disseminated encephalomyelitis" *Brain*, 78: 369. 1955.
-