

NECROSIS CEREBRAL MASIVA DEL FETO  
EN CASOS DE ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

— **Dr. Franz Wenger.**

Jefe de la Cátedra de Anatomía Patológica.  
Facultad de Medicina.  
Universidad del Zulia,  
Maracaibo.

La epidemia de encefalitis equina venezolana (EEV) del año 1962, que afectó a un gran número de habitantes de poblaciones rurales del noroeste del Estado Zulia, Venezuela, naturalmente incluía entre las pacientes, a un grupo de mujeres en todas las fases del embarazo. Hasta el año 1963, fecha en que publicamos un trabajo al respecto<sup>20</sup>, no se conocían los efectos del virus sobre el feto en casos de enfermedad materna. Durante la epidemia referida, las manifestaciones clínicas fueron de carácter muy agudo, de pocos días de duración, pero de evolución benigna en los adultos. Las muertes ocurridas fueron de niños entre 2 y 10 años.

El virus de la EEV fue aislado por primera vez en 1939 por Kubes y Ríos<sup>12</sup>, como agente etiológico específico de una epizootia equina, especialmente en burros. En los años siguientes, se reportaron casos humanos esporádicos por infección accidental en laboratorio<sup>4,5</sup>. Para el hombre, la EEV natural fue considerada siempre como sumamente benigna, a tal punto que se pensó en utilizarla en el tratamiento de afecciones más severas<sup>18</sup>. En las dos décadas desde el descubrimiento del virus venezolano hubo varias epizootias menores en este país y entre los vecinos: Colombia<sup>13</sup>, Trinidad<sup>6</sup>, Brasil (citado por Carpio y col.<sup>4</sup>), etc, afectando principalmente caballos, mulas y burros; pero también ocurrieron casos humanos con una baja tasa de mortalidad. Algunos casos fueron denunciados a autoridades sanitarias (Negrete<sup>14</sup>), pero por falta de facilidades de laboratorios e investigación epidemiológica, la infección humana natural de encefalitis equina venezolana no fue comprobada.

Durante los tres últimos meses de 1962 se declaró una epizootia, seguida de una epidemia, de encefalitis equina venezolana en el Estado Zulia. Entre miles de casos humanos conoci-

dos, 389 se consideraron clínicamente como severos con clínica neurológica característica y hubo 44 casos fatales (Avilán<sup>7</sup>). El virus causante fue aislado e identificado por Sellers en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y posteriormente Fossaert<sup>9</sup> lo evidenció en 45 muestras de sangre, hisopado faríngeo y cerebro provenientes de pacientes en estado agudo. Los hallazgos de anatomía patológica en 16 casos fueron presentados y publicados por Wenger<sup>20, 21</sup>. Los aspectos clínicos y epidemiológicos fueron presentados por Castillo y Villalobos<sup>5</sup>. Entre los pacientes se encontraron mujeres en diferentes fases del embarazo algunas de las cuales tuvieron un cuadro clínico relativamente leve y de poca duración; y otras, aunque estuvieron en contacto con enfermos, no presentaron sintomatología. Cuando se practicó la autopsia a niños nacidos de mujeres provenientes de la zona epidémica, con manifestaciones de la enfermedad o sin ella, se encontraron graves lesiones del sistema nervioso central. En esta ocasión, se amplía la comunicación anterior sobre lesiones en el feto y se precisan mejor algunos conceptos.

Se conoce que el feto puede sufrir lesiones graves en enfermedades como rubeola, parotiditis, varicela, mononucleosis y poliomielitis (Miller<sup>13</sup>), en la toxoplasmosis y citomegalia. Tondury<sup>19</sup> hace una exposición sobre este tipo de lesiones, citando a Selzer, quien demostró en 1963, que la rubeola produce lesión en el embrión con producción de hemorragias y necrosis en diferentes partes. Según Tondury todos los virus, con excepción quizás de la vaccinia, pueden producir lesiones similares en el embrión, y él demostró esta observación, particularmente en casos de poliomielitis. Siegel y colaboradores<sup>17</sup> publicaron un estudio de la mortalidad fetal en rubeola, sarampión, parotiditis, varicela y hepatitis, durante el embarazo. En vista de que no se encuentran en la literatura casos de infección trasplacentaria del feto por encefalitis, la publicación de esta serie de casos debe ser de interés.

Los casos estudiados proceden del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Maracaibo, donde se practicó la autopsia a siete neonatos cuyas madres estuvieron en la zona epidémica durante el embarazo. Se observaron lesiones encefálicas fetales, que en su carácter y extensión eran

relacionables con la edad del embarazo en el momento de la exposición materna.

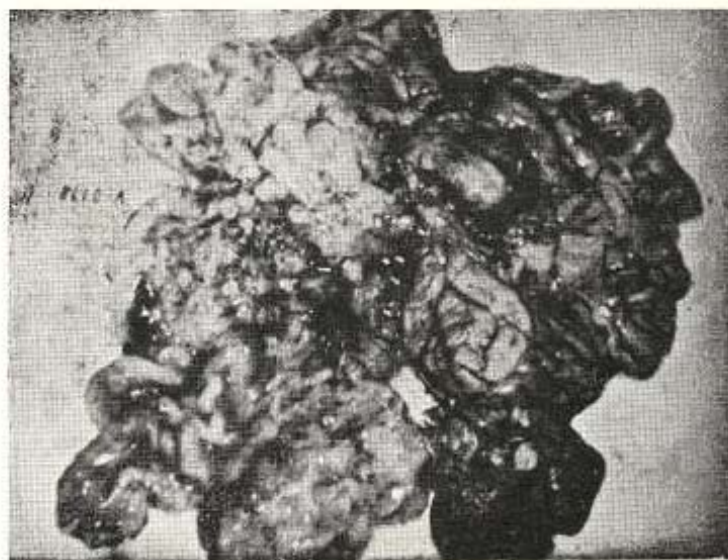
El cuadro N<sup>o</sup> 1 describe las lesiones fetales. En los primeros cuatro casos el intervalo entre encefalitis materna y parto era de 15 a 30 días, con niños a término que vivían entre 15 minutos y siete días, con sintomatología de disnea, bradicardia, insuficiencia respiratoria y convulsiones. En la autopsia se encontró reblandecimiento masivo, y a veces hemorrágico, de los hemisferios cerebrales; también reblandecimiento focal del cerebelo. El bulbo y la médula estaban normales. La masa encefálica era tan blanda, que era imposible recogerla como órgano formado y sólo se vaciaba como masa deforme sobre una bandeja. Microscópicamente se veía necrosis. Había infiltración difusa neutrofílica, eosinofílica y linfocitaria, necrosis vascular, trombosis y hemorragia (Figs. 1 al 4). En los casos de mayor intervalo había más necrosis que inflamación y se veía reacción a la presencia del tejido necrótico: células gránuloadiposas y proliferación vascular de las meninges (Figs. 5 y 6). Además se encontró bronconeumonía, atelectasia pulmonar y onfalitis. No describimos casos de enfermedad materna en el sexto y séptimo mes del embarazo, pero sí un caso en el quinto mes, uno en el cuarto y otro en el tercer mes; este último con muy precisa historia materna sobre infección clínica de EEV, de tipo neurológico grave pero transitorio. En los casos número 5 y 6, los hemisferios estaban transformados en quistes de paredes muy delgadas, de contenido sanguinolento, con conservación de los plexos coroideos y de los ganglios basales (rudimentarios); el caso N<sup>o</sup> 5, tenía suficiente tejido nervioso conservado como para vivir durante dos días con insuficiencia respiratoria; el sexto caso no era capaz de movimientos activos y sólo vivió mientras se le dió respiración artificial. Microscópicamente los rudimentos nerviosos estaban rodeados por tejido conjuntivo membranoso, sin conexiones aparentes, sin inflamación y con depósitos calcáreos. El caso N<sup>o</sup> 7, cuya madre sufrió la enfermedad en el tercer mes del embarazo, nunca había tenido movimientos fetales perceptibles a la madre; nació muerto en el octavo mes del embarazo, con microcefalia y microftalmía. La cavidad craneal estaba ocupada por membranas y líquido sanguinolento. Un resto del tejido nervioso se encontró sobre el techo orbitario. El bulbo y la fosa romboidea eran rudimentarios y la médula espinal medía 2 mm. de diámetro. El tejido nervioso poseía pocas células ganglionares; la reti-



Estudio microscópico del encéfalo	neovasis, células de infarctos, necrosis de quistes, vasos de rep, hemorragia	neovasis y hemorragia, infiltrados inflamatorios, necrosis	neovasis, hemorragia, proliferación vascular en estrías (tejido de granulación)	neovasis en las radiaciones, células gliales, células gliales glomerosas, vasos de las capas, con células gliales proliferadas	neovasis, células gliales, células gliales glomerosas, células gliales glomerosas, células gliales glomerosas, células gliales glomerosas
Estudio macroscópico del encéfalo	replacamiento anatómico total y hemorragias	replacamiento anatómico total y hemorragias	replacamiento anatómico total y hemorragias	replacamiento anatómico total y hemorragias	replacamiento anatómico total y hemorragias, de nervios en la corteza, de nervios y plexos, de nervios y plexos, de nervios y plexos
Cuadro de muerte	bronconeumonía	bronconeumonía	bronconeumonía	bronconeumonía	bronconeumonía
Clinica del recién nacido	diarrea, convulsiones, ictericia	diarrea, convulsiones, ictericia	diarrea, convulsiones, ictericia	diarrea, convulsiones, ictericia	diarrea, convulsiones, ictericia, ictericia, convulsiones, ictericia
Edad al morir	2 días	5 días	7 días	2 días	4 horas
Tipo de parto	eutócico	cuadro desproporcionado fetal	eutócico	eutócico	eutócico
Peso al nacer	2 800 grs.	2 500 grs.	2 700 grs.	3 050 grs.	3 350 grs.
Intervalo entre nacimiento y parto	2 semanas	1 mes	1 mes	4 meses	5 meses
Meses de gestación al producirse la necrosis	0 1/2	9	9	9	9
Filiación y número de gestos	E. C. 8600	Z. E. D. 8725	A. B. 8736	E. M. S. 8792	A. M. 11.513
Caso número	1	2	3	4	5
					6
					7

Cuadro I

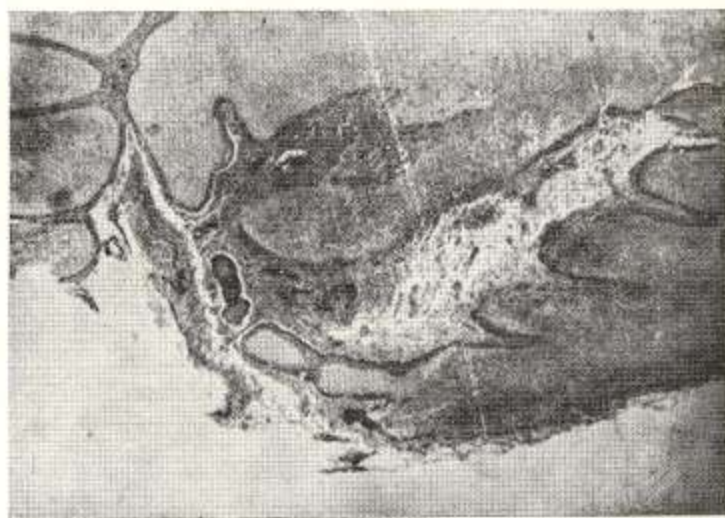
na conservaba su forma primitiva, compuesta de epitelio simple cúbico con fuerte pigmentación (Figs. 13 al 17). En vista de las lesiones tan graves, parece increíble que cuatro de nuestros casos vivieran de 2 a 7 días con síndrome clínico de anoxia del recién nacido.



**Fig. 1.** Caso N° 1 (dos semanas después de la enfermedad materna): Cerebro en gran parte necrótico y semilíquido, en el momento de la extracción.

No conocemos ninguna otra forma de necrosis cerebral que se parezca a la que aquí describimos. Hay necrosis cerebral extensa por infección con el virus de herpes simplex, especialmente en el lóbulo temporal del adulto [Aszkanazy y col.<sup>1</sup> y Bennet y col.<sup>2</sup>]. Hurst<sup>10</sup> producía necrosis masiva en la zona olfatoria de pequeños roedores por infección experimental con virus de las encefalitis equinas del tipo oeste y este. Otros tipos de infección intrauterina humana muestran también destrucción del tejido, pero en extensión mucho menor y con desarrollo posterior de un hidrocéfalo, con hipoplasia o aplasia del cuerpo calloso, o bien, con calcificaciones en el cerebro. Kass<sup>11</sup> describió un caso de hidrocéfalo congénito que vivió durante 8 semanas y en

cuya autopsia se encontraron los dos hemisferios transformados en grandes quistes; la madre había sufrido un ataque de hepatitis epidémica durante el 2º y 3º mes del embarazo.



**Fig. 2.** Caso N° 1 (aumento lupa): Cerebelo necrótico en la parte central; en el margen de la foto, bien conservado y con infiltración meníngea. El límite entre tejido necrótico y conservado, es preciso.

En la condición conocida en neuropatología como hidro-a-nencefalia, hay amplia necrosis cerebral en las partes fetales irrigadas por la arteria carótida interna, lo cual hace pensar en una trombosis vascular (Greenfield<sup>9</sup>), pero ni encontramos señales de la trombosis, excepto en los primeros casos muy agudos y de localización periférica, ni correspondía la distribución de las lesiones a la zona irrigada por la arteria carótida interna. No está comprobado que las lesiones sean debidas a acción directa del virus sobre el tejido cerebral del feto. Sin embargo, sea cual sea el mecanismo, la lesión es típica de la EEV. No hemos observado lesiones parecidas en varios cientos de autopsias de neonatos, ni antes ni después de la epidemia de encefalitis.

Las lesiones descritas corresponden a los casos de gravedad máxima, que evolucionaron hacia la muerte. Existen otros

casos de intensidad mediana que evolucionaron como microcéfalo e hidrocéfalo. Posteriormente en las zonas afectadas se estudiaron casos con trastornos mentales y nerviosos como secuelas de probable enfermedad *in útero*. Existe la posibilidad de que la exacerbación de la virulencia del virus que ocurrió en esta epidemia (Sellers<sup>16</sup>), sea responsable de la severidad de las lesiones fetales encontradas. La estrecha relación entre el momento de la enfermedad materna y el desarrollo de las lesiones fetales, indica, en forma indirecta, la etiología del proceso. Necrosis y reacción inflamatoria en los casos inmediatos, signos de reabsorción en los casos más distantes y desaparición completa del tejido necrótico en los casos más antiguas. Esta correlación y la falta de casos similares en nuestro material de autopsias al desaparecer la encefalitis, nos parece prueba suficiente de la etiología viral de los casos aquí presentados.



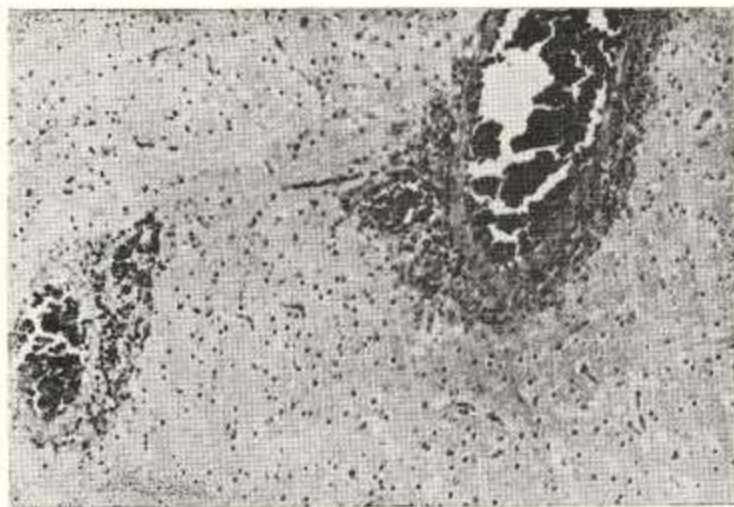
**Fig. 3. Caso N° 1: Necrosis vascular y hemorragia focal.**

#### RESUMEN

Se describen siete casos de lesiones cerebrales graves en fetos y recién nacidos cuyas madres, durante el embarazo, pade-



cieron EEV, o estuvieron expuestas a la enfermedad. Las que padecieron la enfermedad eran embarazadas entre el tercero y octavo mes. Las lesiones se caracterizan por necrosis extensa de los hemisferios, combinada con inflamación en los casos recientes, con necrosis y reabsorción del tejido necrótico en los casos un poco más antiguos, y con desaparición casi completa del tejido destruido en los casos más antiguos; formándose un cuadro parecido a la hidroanencefalia. Los niños, en su mayoría, nacieron vivos y a término y sobrevivían hasta una semana con signos de grave anoxia; uno nació sin cerebro, y el otro fue un mortinato. Como patogenia se sugiere la transmisión transplacentaria del virus, debido a un aumento de virulencia durante los pasajes sucesivos, rápidos y muy numerosos durante la epidemia.



**Fig. 4. Caso N° 1: Infiltración perivascular linfo y leucocitaria, demostrando el carácter no solamente necrotizante, sino inflamatorio de la lesión reciente: dos semanas de duración.**

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden 7 Faelle schwerer Hirnschaedigungen beschrieben in Foeten und Neugeborenen, deren Muetter eine schwere

Epidemie von Enzephalitis durch Venezuela-virus, waehrend der Schwangerschaft durchgemacht hatten.

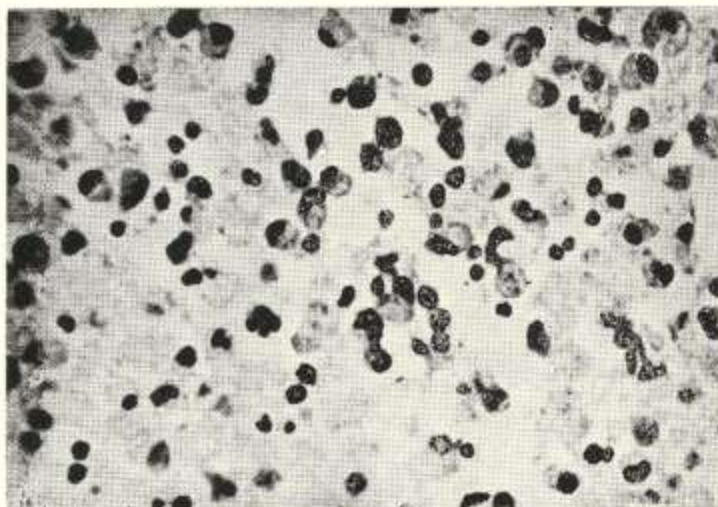


Fig. 5. Caso N° 3 (un mes después de la enfermedad materna): Células gránuloadiposas o sea macrófagos, fagocitando los residuos del tejido necrótico.

Diese akuten Erkrankungen fanden zwischen dem 3. und 8. Monat statt. Die frischesten Faelle zeigten weitgehende Nekrose de Hemisphaeren, mit akuter Entzuendung, in den dtwas aelteren Fallen wurde Nekrose und Resorption des nekrotischen Gewebes gesehen, waehrend in den aeltesten Faellen (Geburt 4-5 Monate nach der Krankheit), das zerstoerte Gewebe voellig resorbiert worden war, unter dem Bilde einer Hydranenzephalie.

Die meisten Kinder wurden lebend und reif geboren, lebten bis zu einer Woche, unter dem klinischen Bilde einer Anoxie; eines war bei der Geburt "dezerebriert", und eines war eine Totgeburt.

Anscheinend hatte eine trans-plazentaere infektion stattgefunden, was moeglich war, weil der Virus durch die zahlreichen schnellen Passagen waehrend der Epidemie seine Virulenz bedeutend erhoehrt hatte.



**Fig. 6. Caso N° 4 (un mes después de la enfermedad materna): Reabsorción del tejido necrótico.**



**Fig. 7. Caso N° 5 (cuatro meses después de la enfermedad materna): Las partes oscuras representan islotes de tejido nervioso, conservados y unidos apenas por membranas delgadas conjuntivas. Los plexos coroideos están muy bien conservados y quizás excesivamente proliferados.**





Fig. 8. Caso N° 5: Otra isla de tejido nervioso en medio de un tejido conjuntivo derivado aparentemente de la aracnoides.

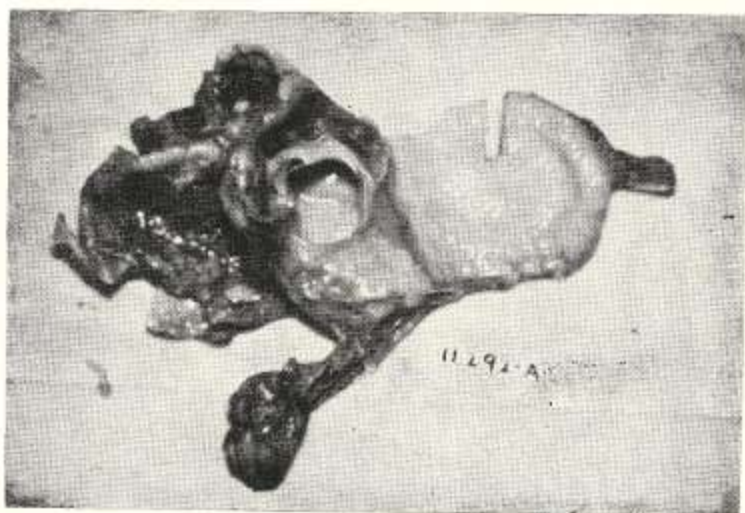


Fig. 9. Caso N° 6 (cinco meses después de la enfermedad materna): Masa deforme residual del cerebro. En un lado se observa una formación que recuerda el núcleo lenticular.



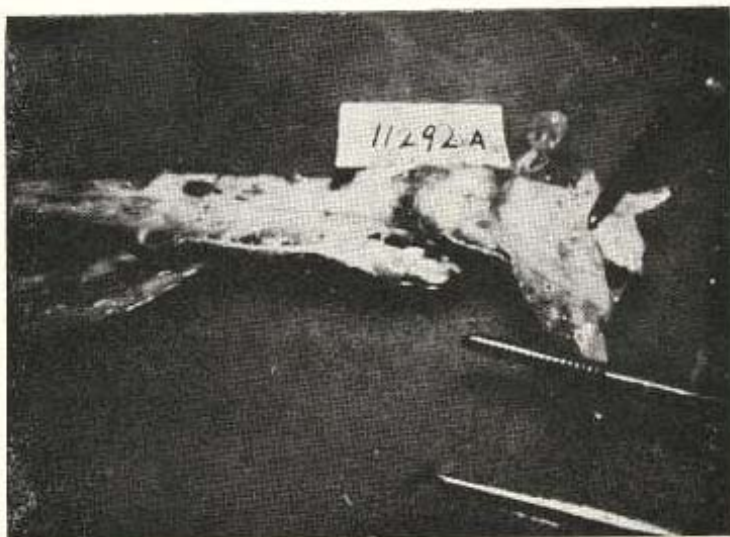


Fig. 10. Caso N° 6: Rudimento de médula espinal y oblongada; las pinzas indican los bordes naturales de la pieza que no tenía ninguna relación de continuidad con la pieza de la figura N° 9.

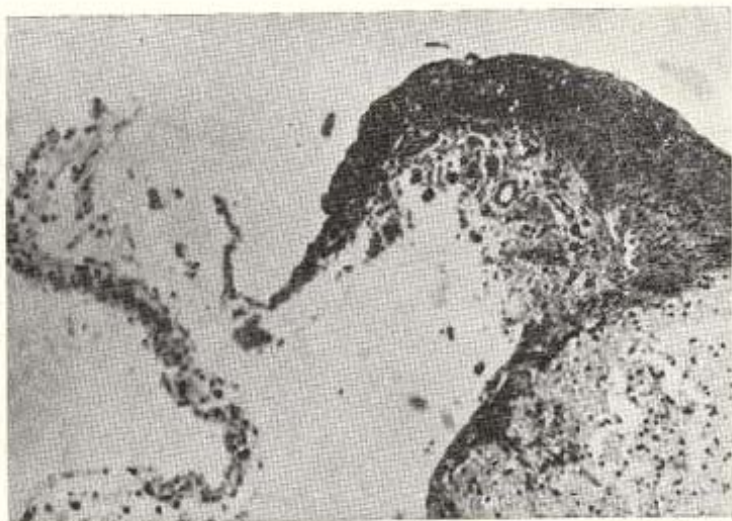


Fig. 11. Caso N° 6: Vista de conjunto de un residuo aislado de tejido nervioso que se adelgaza hacia un lado, terminando en una membrana conjuntiva.

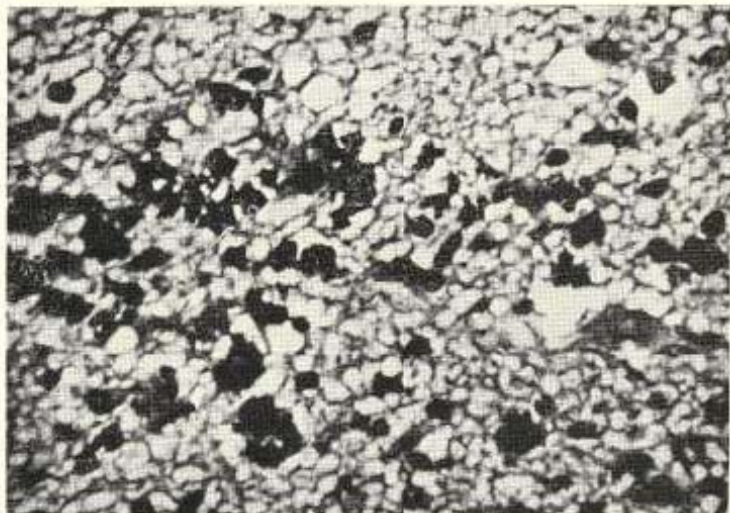


Fig. 12. Caso N° 6; Calcificaciones en el tejido nervioso residual.

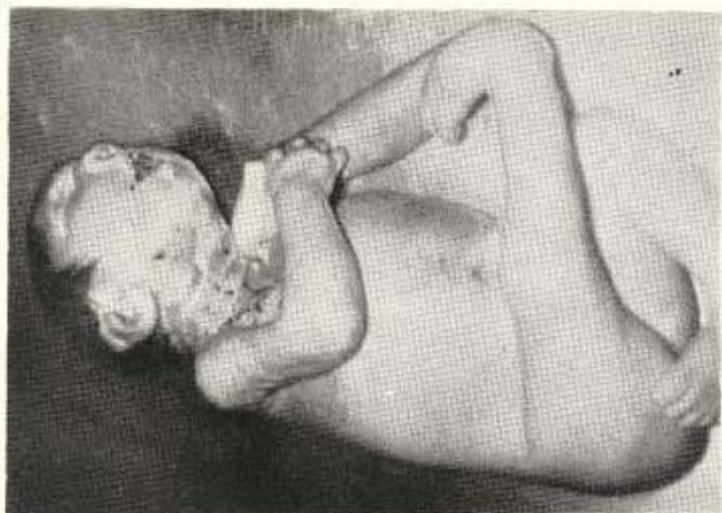


Fig. 13. Caso N° 7 (cinco meses después de la enfermedad materna, producida en el tercer mes del embarazo): Vista general del feto con contractura de las extremidades, microcéfalo y microftalmia.



Fig. 14. Caso N° 7: Apertura del cráneo con la cavidad vacía, excepto líquido, membranas y muy pequeños restos de tejido cerebral (flecha).

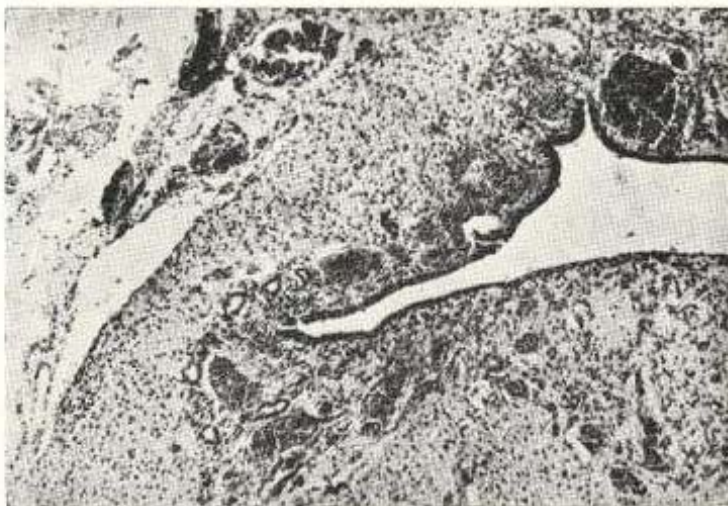


Fig. 15. Caso N° 7: Tejido cerebral residual; se observa la conservación del epéndimo.



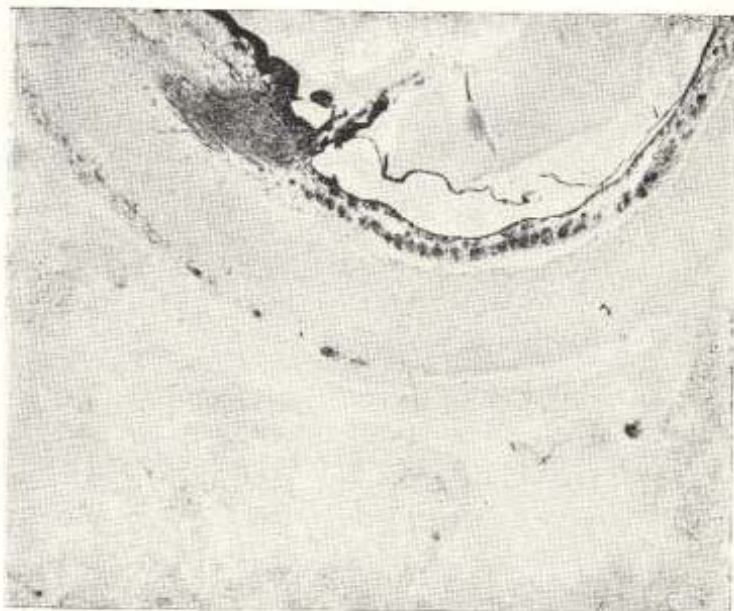


Fig. 16. Caso N 7: Vista parcial del globo ocular, observándose el fuerte desarrollo de la esclerótica y coroides, mientras que la retina está reducida a su forma primitiva, con dos hojas de células pigmentarias.

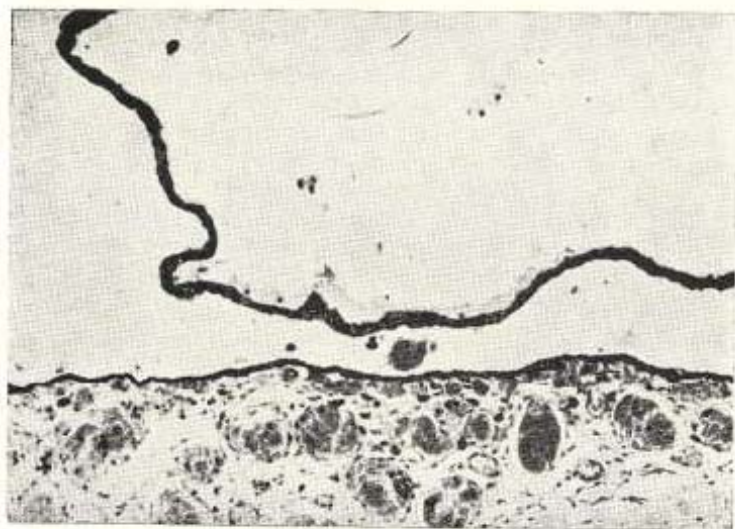


Fig. 17. Caso N 7: Retina y coroides a mayor aumento.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 ASZKANAZY, C.L.; TOM, M.I.; ZELDOVICZ, I.R. "Encephalitis presumably of viral origin associated with massive necrosis of the temporal lobe". *Exptl. Neurol.* 17: 565. 1938.
- 2 AVILAN, J. Symposium sobre Virología en la encefalitis equina venezolana. X Convención Anual de la ASOVAC. Caracas. 1963.
- 3 BENNETT, D. R.; ZURHEIM, G.M.; ROBERTS, T.S. "Acute necrotizing encephalitis". *Arch. Neurol.* 6: 22. 1962.
- 4 CARPIO, F.; MUSSGAY, M.; SATURNO, A. "Cuatro casos humanos de infección por el virus de la encefalitis equina venezolana". *Acta Cient. Viana.* 13: 90. 1962.
- 5 CASALS, J.; CURNEN, E.; THOMAS, L. "Venezuelan equine encephalomyelitis in man". *J. Exptl. Med.* 77: 521. 1943.
- 6 CASTILLO, C.; VILLALOBOS, J. (Por publicar).
- 7 FOSSAERT, H. Symposium sobre Virología en la encefalitis equina venezolana. X Convención Anual de la ASOVAC. Caracas. 1963.
- 8 GILYARD, R.T. "A clinical study of Venezuelan virus equine encephalomyelitis in Trinidad, B.W.L." *J. Am. Vet. Med. Ass.* 106: 267. 1945.
- 9 GREENFIELD, J.C. "Neuropathology". E. Arnold publisher. London. 1958.
- 10 HURST, E. "The histology of equine encephalomyelitis". *J. Exptl. Med.* 59: 529. 1934.
- 11 KASS, A. "Congenital hydrocephalus in a newborn infant; epidemic hepatitis in the mother in the second-third month of pregnancy". *Acta Pediat.* 40: 239. 1951.
- 12 KUBES, V.; RIOS, F.A. "The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela". *Science.* 90: 20. 1939.
- 13 MILLER, H.C. "Scope and incidence of congenital abnormalities". *Pediatrics.* 5: 320. 1950.
- 14 NEGRETTE, A. "Encefalitis epidémica". *Invest. Clin.* N° 1: 11. 1960.
- 15 SAN MARTIN, C.; GROOT, H.; OSORNO, E. "Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 3: 283. 1954.
- 16 SELLERS, R. Comunicación personal.
- 17 SIEGEL, M.; FUERST, H.; PERESS, N.S. "Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis". *New Eng. J. Med.* 274: 768. 1966.
- 18 TIGERTT, W.D.; CROSBY, W.H.; BERGE, T.O.; HOWIE, D. L.; KRESS, S.; DANGERFIELD, H.G.; BASS, J.W.; FRANK, W. "The virus of Venezuelan equine encephalomyelitis as an anti-neoplastic agent in man". *Cancer.* 15: 628. 1962.

- 19 TONDURY, G. "Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Virus". IV Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia. Buenos Aires. 1964.
  - 20 WENGER, F. "Encefalitis equina venezolana". Invest. Clin. N° 5: 67. 1963.
  - 21 WENGER, F. "Hallazgos de anatomía patológica en la reciente epidemia de encefalitis equina venezolana". Invest. Clin. N° 7: 21. 1963.
- 

"Pocas vocaciones tienen la importancia de la investigación científica en el bienestar de la humanidad, especialmente en las ciencias biológicas y médicas. Brallsford Robertson dijo: "El investigador es el guía y pionero de nuevas civilizaciones".

W. I. B. Beveridge  
*"El Arte de la Investigación Científica"*

"La jerarquía y el poderío de un país moderno se basan, en grado fundamental, en la investigación científica. Esta depende, en primer término, de la originalidad e inventiva de sus hombres de ciencia y luego de la capacidad y número de las personas dedicadas a tareas científicas. El verdadero capital científico y técnico de una nación está dado por la calidad de sus hombres de ciencia y por la intensidad de su trabajo".

Bernardo A. Houssay  
*"La Investigación Científica"*.