

## **Necrosis cerebral masiva del feto en casos de Encefalitis equina Venezolana.**

*Franz Wenger.*

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

**Resumen.** Se describen siete casos de lesiones cerebrales graves en fetos y recién nacidos cuyas madres, durante el embarazo, padecieron 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.

**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. 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", un 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 erhoecht hatte.

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 (20), 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 Rios (12), 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 (4, 5). 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 (18). En las dos décadas desde el descubrimiento del virus venezolano hubo varias epizootias menores en este país y entre los vecinos: Colombia (15), Trinidad (8), Brasil (citado por Carpio y col (4)), 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 (Negrette,

14), 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 conocidos, 389 se consideraron clínicamente como severos con clínica neurológica característica y hubo 44 casos fatales (Avilán, 2). El virus causante fue aislado e identificado por Sellers en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y posteriormente Fossaert (7) lo evidenció en 45 muestras de sangre, hisopado faringeo y cerebro provenientes de pacientes en estado agudo. Los hallazgos de anatomía patológica en 16 casos fueron presentados y publicados por Wenger (20, 21). Los aspectos clínicos y epidemiológicos fueron presentados por Castillo y Villalobos (6). 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, 13), en la toxoplasmosis y citomegalia. Tondury (19) 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 (17) 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 No 1 describe las lesiones fetales. En los primeros cuatro casos el intervalo entre encefali-

tis 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 deformable sobre una bandeja. Microscópicamente se veía necrosis. Había infiltración difusa neutrofilica, 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 granuloadiposas 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; éste 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 No. 5, tenía suficiente tejido

CUADRO 1

Estudio microscópico del encéfalo	necrosis, infiltración, inflamación, necrosis de paredes vasculares, trombosís.	Necrosis y hemorragia, infiltrados linfocitarios perivascularares.	necrosis, numerosas células gránulo adiposas.	necrosis, hemorragia, proliferación vascular en meninges (tejido de granulación)	tejido conjuntivo con células gránulo adiposas; islotes de tejido nervioso.	neuroglia en los rudimentos tisulares; pocas células ganglionares; retina en dos capas, con células pigmentadas.
Estudio macroscópico del encéfalo	reblandecimiento encefálico total y hemorragias.	reblandecimiento cerebral masivo y focal cerebeloso.	reblandecimiento cerebral masivo.	reblandecimiento cerebral masivo, hemorragia.	hemisferios como quistes; ganglios basales rudimentarios.	sólo membranas; tejido nervioso en bulbo; médula: 2 mm de espesor.
Causa de muerte	bronconeumonía.	bronconeumonía.	bronconeumonía.	atelectasia pulmonar.	atelectasia pulmonar, bronconeumonía.	mortinato.
Clinica del recién nacido	disnea, convulsiones.	disnea, septicemia, onfalitis.	disnea, onfalitis.	anoxia grave, ictericia.	sin movimientos activos, arreflexia osteotendinosa.	prematuro; microftalmia.
Edad al morir	2 días.	5 días.	7 días.	15 minutos.	2 días.	mortinato.
Tipo de parto	eutócico.	cesárea, desproporción fetopélvica.	podálica.	eutócico.	eutócico.	eutócico.
Peso al nacer	2.800 g.	2.500 g.	2.700 g.	3.050 g.	3.200 g.	1.400 g.
Intervalo entre encefalitis y parto	2 semanas.	1 mes.	1 mes.	1 mes.	4 meses.	5 meses.
Meses de gestación al producirse la encefalitis	8 1/2	8	8	8	5	3
Filiación y número de autopsia	E.C. 8610	J.E.B. 8725	A.B. 8736	E.M.S. 8792	J.G. 10513	I.E.C. 10754
Caso número	1	2	3	4	5	6
						7

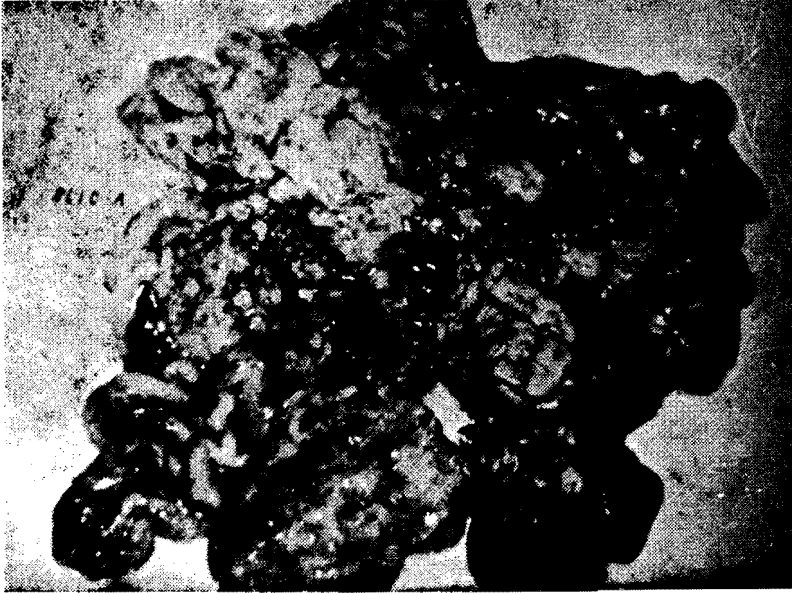


Fig. 1. Caso No. 1 (dos semanas después de la enfermedad materna): Cerebro en gran parte necrótico y semilíquido, en el momento de la extracción.



Fig. 2. Caso No. 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.

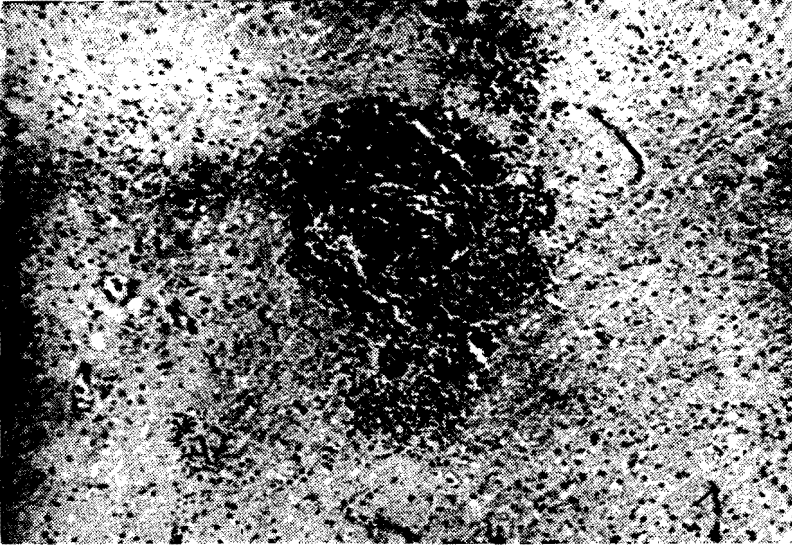


Fig. 3. Caso No. 1: Necrosis vascular y hemorragia focal.

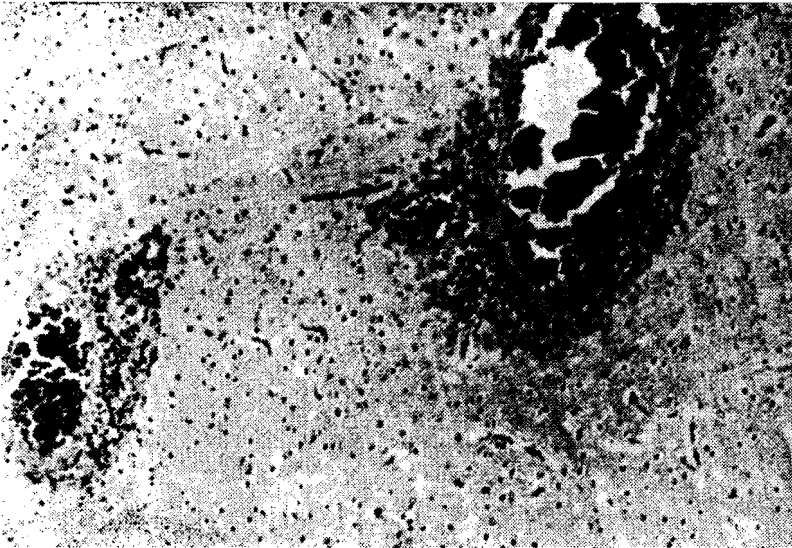


Fig. 4. Caso No. 1: Infiltración perivascular linfo y leucocitaria, demostrando el carácter no solamente necrotizante, sino inflamatorio de la lesión reciente: dos semanas de duración.

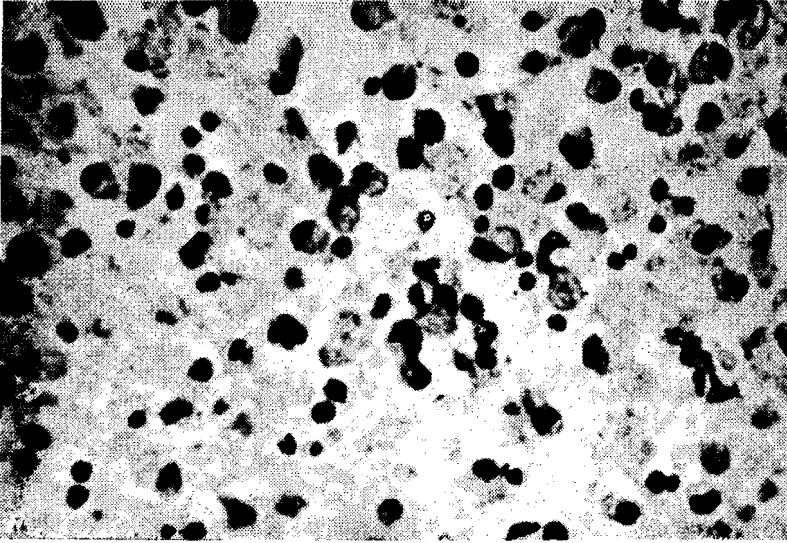


Fig. 5. Caso No. 3 (un mes después de la enfermedad materna): Células granuloadiposas o sea macrófagos, fagocitando los residuos del tejido necrótico.

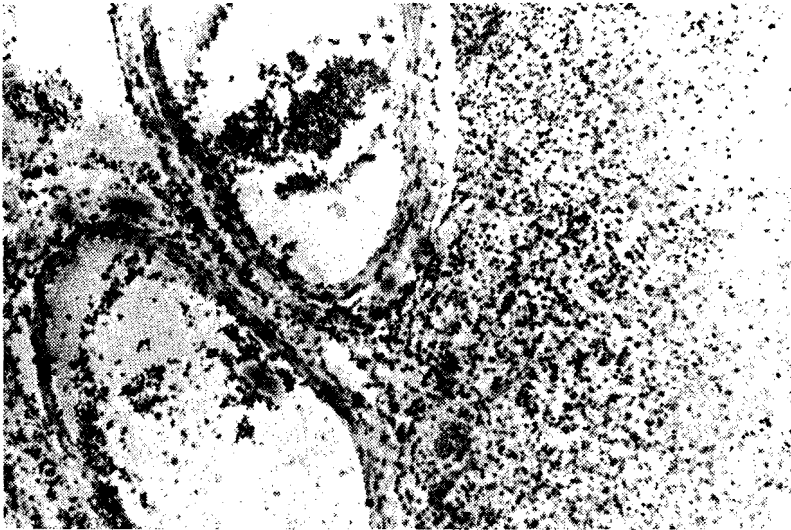


Fig. 6. Caso No. 4 (un mes después de la enfermedad materna): Reabsorción del tejido necrótico.

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 membra-



Fig. 7. Caso No. 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 exclusivamente proliferados.

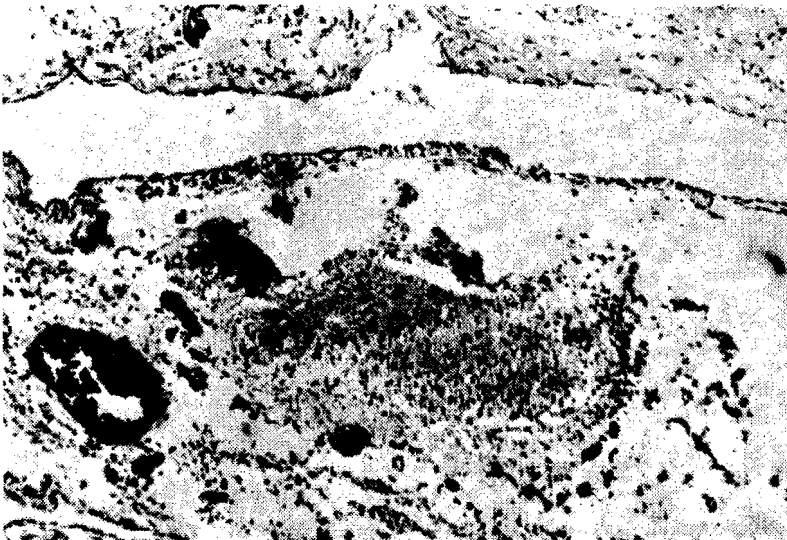


Fig. 8. Caso No. 5: Otra isla de tejido nervioso en medio de un tejido conjuntivo derivado aparentemente de la aracnoides.



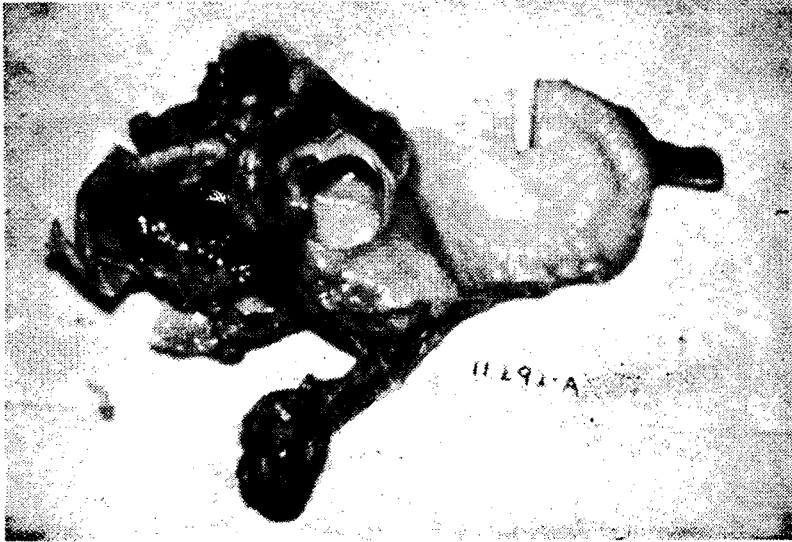


Fig. 9. Caso No. 6 (cinco meses después de la enfermedad materna): Masa deforme residual del cerebro. En un lado se observa una formación que recuerda el núcleo lenticular



Fig. 10. Caso No. 6: Rudimento de la 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 No. 9.

noso, sin conexiones aparentes, sin inflamación y con depósitos calcáreos. El caso No. 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 mi-



Fig. 11. Caso No. 6: Vista de conjunto de un residuo aislado de tejido nervioso que adelgaza hacia un lado, terminando en una membrana conjuntiva.

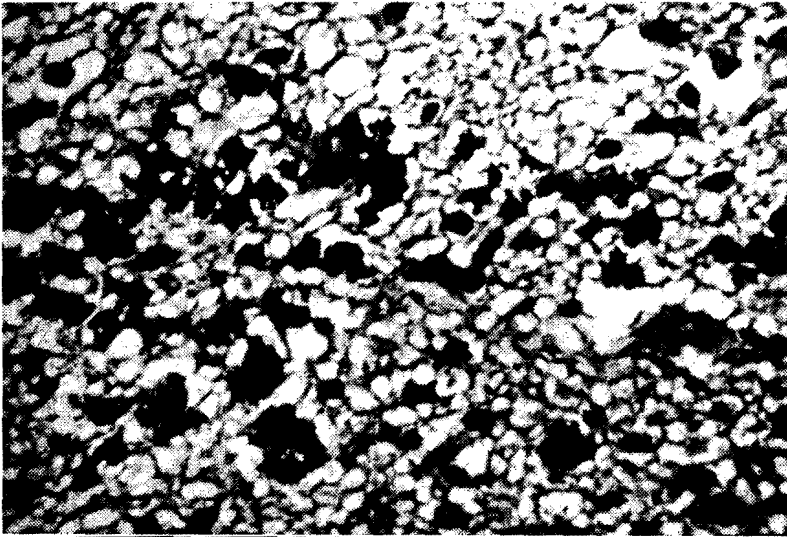


Fig. 12. Caso No. 6. Calcificaciones en el tejido nervioso residual.

crocefalia 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 media 2 mm. de diámetro. El tejido nervioso poseía células ganglionares; la retina conservaba su forma primitiva,



Fig. 13. Caso No. 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 No. 7: Apertura del cráneo con la cavidad vacía, excepto líquido, membranas y muy pequeños restos de tejido cerebral (flecha).

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.

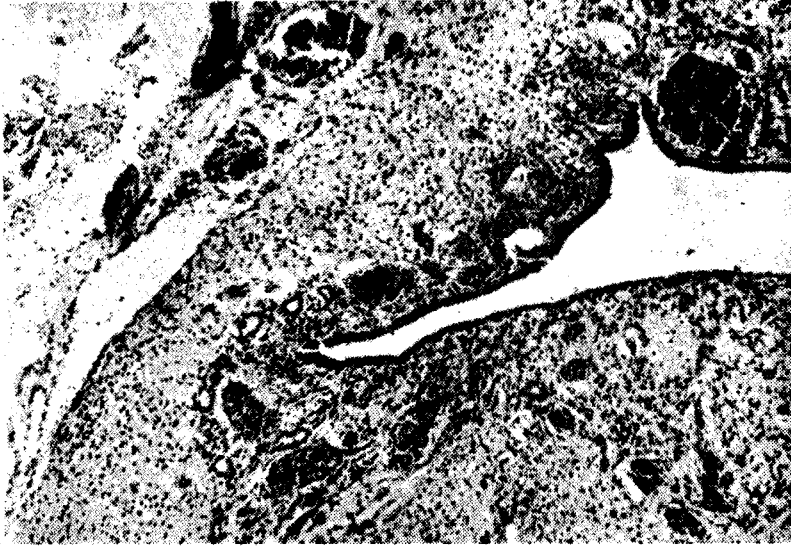


Fig. 15. Caso No. 7: Tejido cerebral residual; se observa la conservación del epéndimo.

No conocemos ninguna otra forma de necrosis cerebral que se parezca a la que aquí describimos. Hay necrosis cerebral extensa por infección del virus de herpes simplex, especialmente en el lóbulo temporal del adulto (Aszkanazy y col., 1 y Bennet y col. 3). Hurst (10) 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 hidrocefalo, con hipoplasia o aplasia del cuerpo calloso, o bien, con calcificaciones en el cerebro. Kass (11) describió un caso de hidrocefalo que vivió durante 8 semanas y en cuya autopsia se encontraron los dos hemisferios transformados en grandes quistes, la ma-

dre había sufrido un ataque de hepatitis epidémica durante el 2o y 3o mes del embarazo.

En la condición conocida en neuropatología como hidro-anencefalia, hay amplia necrosis cerebral en las partes fetales irrigadas por la arteria carótida interna, la cual hace pensar en una trombosis vascular (Greenfield (9), 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

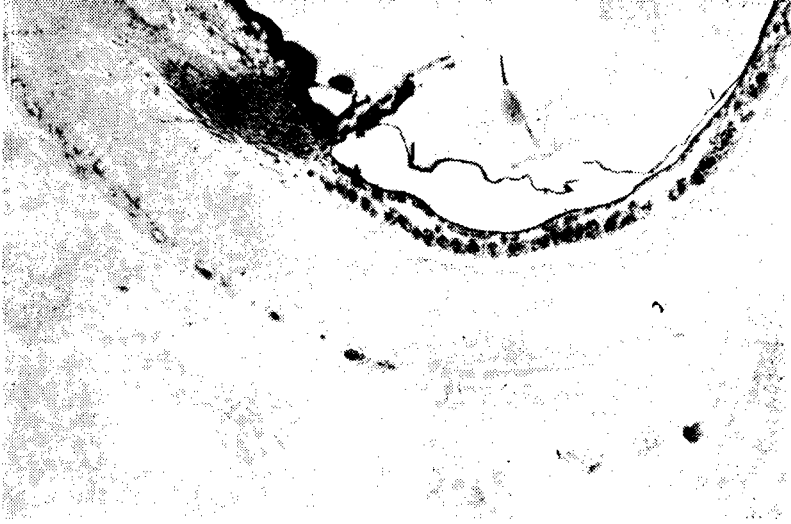


Fig. 16. Caso No. 7: Vista parcial del globo ocular, observándose el fuerte desarrollo de la esclerótica y coroides, mientras que la retina está reducida a su forma primitiva, con dos hojas de células pigmentarias.



Fig. 17. Caso No. 7: Retina y coroides a mayor aumento.

antes ni después de la epidemia de la encefalitis.

Las lesiones descritas corresponden a los casos de gravedad má-

xima, 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, 16), 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 antiguos. 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.

#### 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 Vlna* 13:90, 1962.
- 5- CASALS J., CURNERN 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.I. *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 Paediat* 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 Clín* No. 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 H.: Comunicación personal.
- 17- SIEGEL M., FUERST H., PERESS N.S.: Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chicken pox 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 antineoplastic agent in man. *Cancer* 15:628, 1962.
- 19- TONDURY G.: Gefaehrdung des menschlichen keimlings durch virus. IV Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia. Buenos AIRES. 1964.
- 20- WENGER F.: Encefalitis equina venezolana. *Invest Clín* No. 5: 67, 1963.
- 21- WENGER F.: Hallazgos de anatomía patología en la reciente epidemia de encefalitis equina venezolana. *Invest Clín* 7:21, 1963.