

LEUCOENCEFALOPATIA AGUDA DIFUSA CAUSADA POR EXPOSICION A ORGANOFOSFORADOS

A. ROSSELLI, G. TORO, I. VERGARA, F. ESPINOSA,
R. HURTADO, M. RESTREPO

Se analizan dos casos, el primero un agricultor de 24 años dedicado durante tres años a fumigar con organofosforados del tipo Paratión y Tiometón, quien durante sus últimas tres semanas hizo un cuadro neurológico que clínicamente sugería una encefalopatía aguda. Fallece a la 5ª semana de hospitalización y el estudio post-mortem comprueba una leucoencefalopatía aguda difusa (LAD) cuyas lesiones predominan en el mesencéfalo y el puente. El segundo, un estudiante de 16 años, accidentalmente "rociado" con plaguicida, desarrolla inicialmente síntomas leves y fugaces de intoxicación aguda y cuatro días más tarde, en secuencia rápida, configura un cuadro

de LAD con signos de neuropatía óptica bilateral, alteraciones encefálicas, convulsiones generalizadas, trastornos de personalidad y mielopatía transversa. El LCR muestra elevación de proteínas y pleocitosis. Se obtiene una mejoría satisfactoria en dos semanas, lapso en el cual recibió prednisona.

Estos dos casos de LAD, demostrada por autopsia en uno de ellos y estrechamente relacionada con exposición a plaguicidas, son de acuerdo con la información de que disponemos, los primeros en los cuales tal acúmulo de elementos permite plantear una relación causa-efecto y al mismo tiempo suponer un mecanismo de acción tóxica hasta ahora inexplorado.

Dr. Andrés Rosselli Q.: Sección de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá; Dr. Gabriel Toro G.: Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional y Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud (INS), Bogotá; Dr. Ignacio Vergara G.: Sección de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá; Dr. Fernando Espinosa T.: Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá y Hospital Federico Lleras A., Ibagué; Dr. Raúl Hurtado V.: Hospital Federico Lleras A., Ibagué; Dr. Mauricio Restrepo T.: Médico Grupo Sanidad del Ambiente, Instituto Nacional de Salud (INS) Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Rosselli.

INTRODUCCION

La historia de los plaguicidas usados actualmente se inicia con el descubrimiento de las propiedades insecticidas de los compuestos organofosforados por Schrader en

1930 (1) y de las del DDT por Muller en 1939 (2). La comercialización internacional de los plaguicidas toma auge en el año de 1949 y en Colombia el consumo de estas sustancias alcanza niveles significativos hacia los años 1956 a 1958 (3), creciendo muy rápidamente hasta la actualidad cuando el país consume cerca del 65% de la totalidad de los plaguicidas utilizados en los países del Grupo Andino (4).

Ya en 1944 la Association of Economic Entomology en los Estados Unidos (2) reconoció la eficiencia de los plaguicidas para aumentar la productividad agrícola y para controlar enfermedades transmitidas por artrópodos pero advirtió los grandes riesgos ecológicos y para la salud humana que estas sustancias representaban, por lo menos potencialmente. Al pasar los años esta advertencia ha cobrado plena vigencia ya que son bien conocidos los estragos causados por los plaguicidas en el equilibrio ecológico de algunas zonas y los efectos tóxicos de muchos de ellos para los humanos. Entre los efectos adversos para la salud humana deben mencionarse la toxicidad aguda y los efectos de pequeñas dosis continuadas a largo plazo; los cuadros clínicos de la intoxicación aguda varían de acuerdo a las diferentes familias de plaguicidas y entre los efectos a largo plazo existe evidencia experimental sobre acción terato y carcinogénica (5).

En Colombia los plaguicidas han causado intoxicaciones colectivas graves como la de Chiquinquirá (6) con 165 intoxicados y 63 muertes, y la de Pasto con 400 afectados sin casos fatales (7). En época relativamente reciente se ha despertado gran interés por otro tipo de fenómenos tóxicos causados por los plaguicidas entre los cuales es notable el de alteraciones neurológicas luego de contacto con ellos, tanto en humanos como en animales. Indudablemente son los plaguicidas organofosforados (8) la familia que con mayor frecuencia se ha asociado a fenómenos de neurotoxicidad aunque existen informes menos frecuentes de cuadros neurológicos

causados por otro tipo de plaguicidas (9). Es preciso anotar que de las 17.000 toneladas de plaguicidas aplicadas en Colombia en 1977 (4) cerca del 40% corresponde a organofosforados cuyas características toxicológicas generales han sido revisadas ampliamente por Restrepo y Guerrero en este mismo número de Acta Médica Colombiana.

La neurotoxicidad de los compuestos organofosforados es conocida desde 1930 cuando, según Morgan (10), Smith describió en el sur de los Estados Unidos una epidemia de parálisis que afectó a miles de personas y que se ha conocido como "Ginger Jake" (parálisis del Ginger); su etiología fue la adulteración del licor "Jamaica Ginger" con un compuesto organofosforado, no plaguicida, el tri-orto-cresilfosfato (TOCP). Desde entonces se han informado no menos de 10 brotes epidémicos (11) de la misma índole entre los cuales debe mencionarse el de Marruecos en 1959 (12) debido a la adulteración con TOCP del aceite de oliva para consumo humano y que afectó a cerca de 10.000 personas. Además del TOCP, el organofosforado neurotóxico clásico, varios plaguicidas organofosforados han demostrado propiedades neurotóxicas (11), pese a lo cual los casos humanos informados han sido muy esporádicos. Experimentalmente están bien definidas las lesiones neurotóxicas por organofosforados (13) así mismo se han informado epizootias de las cuales tal vez la más conocida es la que afectó en 1971 unos 1.500 búfalos del delta del Nilo (14).

Aunque se va completando medio siglo desde cuando se inició la observación de efectos neurotóxicos consecutivos a la exposición a compuestos organofosforados, no hemos encontrado referencia a casos de leucoencefalopatía aguda difusa (15) comprobada en seres humanos como la que presentaron los dos casos, uno de ellos con estudio post-mortem, que constituyen la razón de este trabajo y que sugieren un mecanismo fisiopatogénico hasta ahora inexplorado.

PRESENTACION DE CASOS

Los pacientes fueron estudiados el primero en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá y el segundo en el Hospital Federico Lleras de Ibagué.

Caso No.1

Historia Clínica 754532 HSJD, Bogotá. Agricultor de 24 años, natural y procedente de Coyaima (Tolima). Ingresó el día 23 de noviembre de 1977 con antecedentes de ser aplicador habitual de plaguicidas, especialmente Paratión y Tiometón, que asperjaba con aplicador de espalda; 20 días antes de su ingreso presentó cefalea global, náuseas, mareos, adinamia, cambios de personalidad consistente en llanto fácil y reducción de su lenguaje y actividad; poco después apareció dificultad para sostenerse en pie y caminar, con contracturas generalizadas, síntomas que avanzaron con rapidez. El paciente fue llevado a dos hospitales locales y luego remitido al HSJD con los datos de afasia, rigidez e hipertonia de extremidades superiores, opistótonos espontáneo que no se modificaba con estímulos, ausencia de movimientos voluntarios e hiperreflexia y con LCR normal. Se sospechó tétanos o meningoencefalitis y recibió antibióticos (gentamicina y penicilina).

Al ingreso se encontró un paciente enflaquecido, desnutrido, afebril con conjuntivas congestivas, F. C. de 55 por minuto, F.R. de 20 por minuto y T.A. de 140/40. El examen neurológico mostró que permanecía despierto con los ojos abiertos pero incapaz de fijar la mirada y de obedecer órdenes, en mutismo completo (afásico), indiferente al medio pero reaccionando a estímulos dolorosos. Las pupilas eran iguales, perezosas a la luz y las papilas ópticas ligeramente pálidas. Los movimientos oculocéfálicos estaban presentes y no había movimientos de masticación ni de deglución espontáneos, la cara era simétrica. Presentaba contractura sostenida de las 4 extremidades, de apariencia espástica, más notable al lado izquierdo, con ausencia de movimientos espontáneos o planeados. Los estímulos dolorosos aumentaban las contracturas y había movimientos masivos mal organizados que no configuraban una postura especial. Los reflejos profundos estaban hiperactivos, simétricos, con reflejo palmomentoniano bilateral, reflejos abdominales abolidos y plantares ambiguos. Los movimientos respiratorios eran adecuados y no había rigidez nuchal.

Evolución: Inicialmente fue observado en la U.C.I. y por su estado nutricional, su dificultad para la deglución y las contracturas, se le practicó gastrostomía. Los síntomas se fueron incrementando paulatinamente y algunas veces presentó llanto, parpadeo espontáneo y algunos movimientos de miembros superiores. Después de la tercera semana aparecieron complicaciones infecciosas con fiebre,

flebitis de las extremidades, úlceras de presión, alteración de signos vitales y su estado de conciencia se deprimió hasta estupor y coma; falleciendo el 1° de enero de 1978 en estado séptico.

Exámenes paraclínicos: Cuadro hemático: leucocitosis de 16.300 con diferencial normal. Química sanguínea: glicemia 110 mg.%, nitrógeno ureico 19.8 mg.%, creatinina 0.8 mg.%, potasio 4.8 mEq/L y sodio 132 mEq/L. Parcial de orina normal y VDRL no reactiva. Líquido cefalorraquídeo dentro de límites normales; los estudios radiológicos de cráneo y tórax fueron normales. E.E.G. con lentificación generalizada del tipo delta y theta.

Autopsia (A 02/78): El cadáver es caquético, con atrofiaciones musculares generalizadas y úlceras de decúbito en regiones sacra y dorsal. El encéfalo pesaba 1.450 gramos, con leptomeninges normales y en la superficie de corte se observó un aspecto petequial a la altura del mesencéfalo, puente, medula oblonga y pedúnculos cerebelosos medios además de congestión marcada difusa del centro semioval. La imagen histopatológica correspondía a una leucoencefalopatía aguda difusa (LAD) cuyos componentes más visibles fueron edema, extravasación de eritrocitos y lesión del anillo mielínico perivenoso; el infiltrado de células redondas era moderado y no se reconoció necrosis en la pared venosa ni fue aparente la microtrombosis. No había tipo alguno de inclusión. Las alteraciones predominaban francamente a nivel del tallo cerebral y eran máximas en la protuberancia (Figuras 1-4).

Se demostró una severa atrofia neurogénica en varios grupos musculares que interpretamos consecutiva a lesión axonal (Figuras 5 y 6). En el resto de la autopsia no se encontraron lesiones significativas y el análisis del laboratorio de toxicología del Instituto de Medicina Legal (N° 0143) de enero 12 de 1978 en sangre y vísceras demostró trazas de compuestos de fósforo, probablemente resultante de la absorción de compuestos organofosforados.

En resumen se trataba de un joven agricultor de Coyaima quien estuvo expuesto a Paratión y Tiometón durante más de tres años e ingresó al hospital con síntomas de una encefalopatía aguda, bizarra, de difícil diagnóstico y caracterizada por mutismo, contracturas generalizadas, crisis de llanto, espasticidad y posteriormente alteración del estado de conciencia. La enfermedad fue de carácter progresivo y lo llevó a la muerte después de dos meses de evolución. La autopsia demostró una LAD con predominio de lesiones en el puente, pedúnculos cerebelosos y menores en el centro semioval.

Caso No. 2

Historia Clínica 51801 HFLLA, Ibagué. Estudiante de 16 años quien el 27 de junio de 1978 fue



Figura 1. Lesión petequial del tronco cerebral.

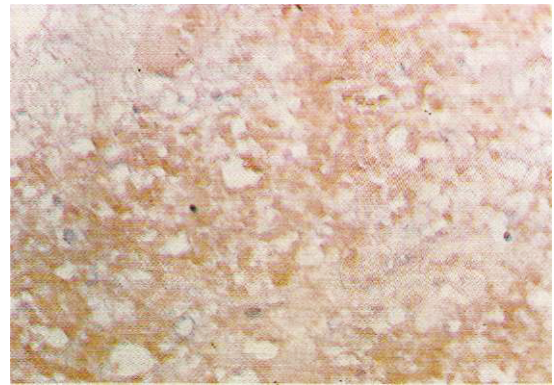


Figura 2. Petequia perivenosa. H&E400X.



Figura 3. Necrosis de la pared de la vena con extravasación de material como plasma. H&E250X.



Figura 4. Infiltrado perivenoso, denso por células redondas. H&E 250X.

accidentalmente "fumigado" por una avioneta mientras se hallaba junto con un tío suyo de 48 años reparando su vehículo en la carretera entre Ibagué y Alvarado (Tolima), en una zona de cultivos agroindustriales, donde se aplicaban profusamente organofosforados por aspersión aérea. Ambos presentaron momentos después náusea, cefalea, embotamiento y sensación vertiginosa; molestias que desaparecieron en el curso del día. A los cuatro días, el joven experimentó dolor sobre la órbita derecha con pérdida rápida de la visión por este ojo, fotofobia y sensación de ver anormalmente coloreados los objetos. Cuatro días más tarde se presentaron iguales fenómenos en el ojo izquierdo, por lo cual consultó al servicio de urgencia donde se comprobó marcada pérdida de la agudeza visual en ambos ojos, sobretodo en el derecho; el fondo de ojo mostró congestión venosa dudosa en el derecho, siendo el izquierdo normal. Los reflejos fotomotores y la tensión ocular se encontraron normales. Otros cuatro días más tarde tenía midriasis paralítica bilateral, amaurosis derecha, veía bultos con dificultad por el izquierdo y el fondo del ojo mostraba papilas congestivas. Tres días después, presentó disartria y una

crisis convulsiva generalizada luego de lo cual se le notó apático, desinteresado, con reducción en su iniciativa, y presentaba debilidad y parestesias de miembros inferiores y retención urinaria; por lo cual fue hospitalizado, 15 días después del comienzo de los síntomas.

Al examen de ingreso se encontró lúcido y bien orientado pero apático y desinteresado de su situación y de su ambiente. Había pérdida completa de la visión por el ojo derecho y por el izquierdo distinguía bultos sin discriminar detalles; el fondo de ojo mostró congestión papilar bilateral con desaparición de la excavación fisiológica, ingurgitación venosa y borramiento de los bordes. Sobre el lado derecho había una hemorragia peripapilar. Las pupilas estaban midriáticas, con respuesta fotomotora nula a la derecha y muy débil a la izquierda. El reflejo consensual indicaba bloqueo completo del segundo par derecho. Los movimientos extraoculares eran normales, el resto de pares también, lo mismo que la motilidad y los reflejos de miembros superiores y no había signos meníngeos; presentaba una paraparesia con marcha difícil, arrastrando los pies; los refle-



Figura 5. Es notoria la desigualdad en el diámetro de las fibras del músculo esquelético, algunas de las cuales apenas alcanzan las 15-20 micras aproximadamente. H&E100 X.

jos eran vivos, un poco más del lado derecho, tenía clonus rotuliano bilateral no sostenido, reflejos plantares ambiguos y abdominales ausentes. El examen de sensibilidad mostró hipoestesia a nivel de C7 con una banda de hiperestesia entre T 10 y T 12, siendo el déficit más notorio sobre el lado izquierdo. La sensibilidad profunda estaba disminuida en el miembro inferior derecho, tenía signo de Romberg bien definido y había retención urinaria.

Dos días después del ingreso, la mielografía fue normal, el LCR mostró 204 células por mm^3 y el cuadro hemático leucocitosis de 18.500 por mm^3 . Con la sospecha de una enfermedad desmielinizante de tipo multifocal, posiblemente inducida por plaguicidas organofosforados, se inició tratamiento con prednisona. La evolución fue satisfactoria con remisión casi completa de los síntomas en el curso de 10 días. Un segundo examen de LCR en julio 18, mostró 107 células (neutrófilos 40% y linfocitos 60%); glucosa de 60 mg.% y proteínas de 29.3 mg.%; los cultivos de LCR fueron negativos para gérmenes comunes a las 48 horas. Al salir del hospital presentaba mínima paresia del miembro inferior izquierdo, hiperreflexia de miembros inferiores y marcha normal. Los reflejos abdominales estaban disminuidos y el control de esfínteres era normal. Tenía disminución de la visión central por el ojo derecho, con incapacidad para leer letra de periódico y disestesias súbitas del raquis al flejar la cabeza (Signo de Lhermitte). En un último control practicado el 14 de agosto, mes y medio después del comienzo de su enfermedad, presentaba los mismos signos y no había atrofia papilar.

En resumen, se trata de un paciente de 16 años que hace un cuadro de desmielinización multifocal de evolución aguda, con signos de neuropatía óptica bilateral, mielopatía transversa y alteración encefálica, 4 días después de exposición a un plaguicida. El LCR mostró pleocitosis y el cuadro hemático leucocitosis. El paciente recibió corticoides y la sin-

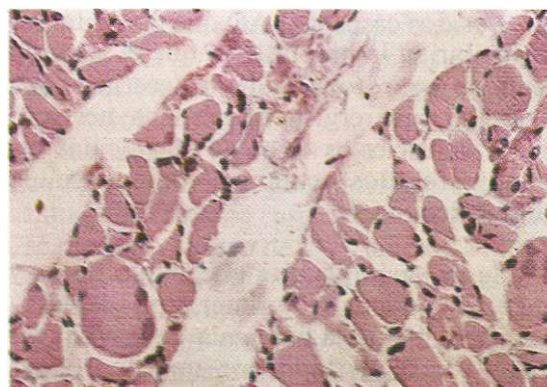


Figura 6. Mayor aumento de Figura 5. H&E250X.

tomatología remitió casi completamente en el curso de tres semanas. Es importante destacar que el tío del paciente que estuvo expuesto a los plaguicidas en circunstancias idénticas, desarrolló una semana después paraparesia con dificultad para el control de esfínteres, que desapareció espontáneamente a las dos semanas, sin necesidad de ser hospitalizado.

DISCUSION

Recientemente hemos revisado el cuadro clínico y patológico de la LAD (15) destacando que esta entidad tiene su autonomía patológica dentro de las encefalopatías agudas y sustentando la hipótesis fisiopatológica de que se trata de una reacción hiperérgica inespecífica del sistema nervioso a diversos estímulos antígenicos. Por otra parte, los conocimientos disponibles hasta ahora acerca de la neurotoxicidad de los compuestos organofosforados, derivados del estudio de brotes epidémicos y epizooticos, del informe de casos humanos aislados y de estudios experimentales, indican que pueden considerarse por lo menos dos tipos básicos de accidente neurotóxico; el primer tipo sería el causado por los compuestos de la serie del TOCP y algunos plaguicidas cuya fisiopatogenia y cuadro clínico están más o menos claramente establecidos y el segundo tipo causado por algunos plaguicidas organofosforados cuyo cuadro clínico difiere del anterior y cuyo mecanismo es desconocido hasta ahora.

Los dos casos de LAD que presentamos sustentarían la hipótesis de que el segundo tipo de neurotoxicidad obedecería a una reacción hiperérgica del sistema nervioso en la cual ciertos tipos de plaguicidas organofosforados actuarían como estímulo antigénico.

Se ha dicho ya que el ejemplo típico y más dramático del primer tipo de neurotoxicidad fue la epidemia de la "Ginger Jake", caracterizada por un cuadro paralítico debido a polineuropatía con lesión del nervio periférico. Estudios de patología en casos de sobrevivientes, 30 años después, han demostrado destrucción de las neuronas del asta anterior y de los tractos corticoespinales de la medula, además de destrucción de la mielina en los nervios periféricos y alteración axonal (10). El análisis juicioso de estos casos impide homologarlos a una neuropatía periférica. El cuadro clínico (9) aparece 8 a 14 días después del contacto con el tóxico y se manifiesta por parestesias, debilidad que es inicial y predominante en los miembros inferiores, ataxia y luego signos piramidales y espasticidad con atrofia muscular. Las perturbaciones sensitivas son mínimas o no se presentan. Las anteriores alteraciones son generalmente permanentes e irreversibles. El TOCP, usado habitualmente como solvente y plastificante, no es plaguicida ni inhibidor de la acetilcolinesterasa (9). En 1953 Bidstrup (16) informó parálisis en dos formuladores del plaguicida Mipafox, con características clínicas muy similares a las de la "Ginger Jake".

El segundo tipo de neurotoxicidad estaría ejemplificado por un caso recientemente informado por Fisher (17) con características típicas de un síndrome de Guillain-Barré causado por Merfos; el autor cita 5 casos revisados por Doull en los cuales se presentó parálisis flácida en 4 casos y ceguera cortical en uno. En Colombia, Correa y colaboradores (18) informaron una incidencia aumentada de síndrome de Guillain-Barré durante los años 66 y 67 en el Valle del Cauca y sospecharon

para estos casos una etiología tóxica, específicamente el contacto con plaguicidas, sin que en esa época tal hipótesis pudiera corroborarse o improbarse.

Entre los animales, ya se mencionó el brote del delta del Nilo causado por *Lep-tophos* (14) y por comunicación personal con campesinos del Tolima nos hemos enterado de la frecuencia con que se observa "renguear" a algunos animales especialmente las aves de corral, después de la aspersión aérea de plaguicidas.

Los estudios experimentales se han realizado principalmente con la serie del TOCP y sus análogos (11) los cuales producen en los animales un cuadro neurológico 8 a 14 días después de ser administrados, caracterizado por debilidad muscular que puede llegar hasta parálisis ocasionalmente irreversible. Las especies más susceptibles son la gallina y el gato; los pollitos no son susceptibles antes de los 50 días de edad. La lesión se ha descrito (13, 19) como fundamentalmente axonal comenzando por el extremo distal de las fibras más largas y de mayor diámetro y avanzado centrípetamente en un proceso que se ha denominado "dying back". Concomitantemente, hay una lesión secundaria de la vaina mielínica y de la célula de Schwann y las neuronas muestran cromatolisis central. Estas lesiones se observan en el extremo superior de los tractos largos ascendentes y en el inferior de los descendentes y nunca se han observado en niveles superiores a la medula oblonga. Este patrón degenerativo, según Cavanagh (19), es similar al que se observa en la esclerosis lateral amiotrófica y en la ataxia de Friedreich.

En cuanto al mecanismo de acción se ha asumido que estos tóxicos producen una alteración de la neurona que no le permite mantener la integridad de los axones largos (19). Johnson y Aldridge (8, 20) han postulado que un pre-requisito esencial para que se desarrolle la lesión es la fosforilación de una proteína del sistema nervioso ("proteína neurotóxica"); así al aplicar DFP, un organofosforado neurotóxico, se

debe fosforilar esta proteína. Efectivamente, al administrar DFP marcado con el isótopo F32 para ocupar los sitios de combinación de la proteína es posible observar que, si previamente se administra un organofosforado neurotóxico los sitios disponibles para el DFP disminuyen en forma muy marcada; por otra parte, si previamente se administra un organofosforado no neurotóxico los sitios para el DFP permanecen libres. Se pensó luego que la "proteína neurotóxica" pudiera ser una esterasa, lo cual efectivamente se demostró al encontrarle un sustrato, el fenilfenilacetato, un éster que es hidrolizado por la "proteína neurotóxica" y que compete con los organofosforados neurotóxicos por esta proteína, que entonces se ha denominado "esterasa neurotóxica". Esta actividad de esterasa se inhibe al administrar organofosforados neurotóxicos y se conserva con los no neurotóxicos; también es inhibida por los carbamatos y los compuestos sulfurados (20, 21) sin que se presente neurotoxicidad en estos casos e inclusive impidiendo que se presente al administrar simultáneamente un organofosforado neurotóxico.

De acuerdo a lo anterior, la génesis de la lesión neurológica depende de la inhibición de una esterasa ("esterasa neurotóxica") y de la naturaleza del grupo acilo que se liga al sitio activo de la enzima (8). Se ha logrado establecer en forma bastante exacta la relación entre la estructura química del organofosforado y su capacidad neurotóxica (8, 11, 22). Es claro que entre los organofosforados no todos los que tienen acción inhibidora de la acetilcolinesterasa son neurotóxicos y que no todos los neurotóxicos son inhibidores de la acetilcolinesterasa (20). Entre los inhibidores de la "esterasa neurotóxica" que se han estudiado figuran fosfatos, fosfonatos y fosforamidatos, algunos de ellos plaguicidas entre los que se pueden mencionar: Haloxon, EPN, DEF, DMPA, DFP, Sarin, Mipafoxy Leptophos (11, 13).

Existe un grupo de plaguicidas organofosforados que produce en los animales

una condición neurológica distinta a la que produce la serie del TOCP y sus análogos, que posiblemente comporta un mecanismo de acción diferente (11) y que puede ser asimilada al segundo tipo de neurotoxicidad que hemos considerado para los humanos. En este caso el cuadro paralítico se presenta dentro de las primeras 24 horas y los animales se recuperan completamente en el lapso de un mes; entre los plaguicidas que producen este tipo de neurotoxicidad se pueden mencionar: Temefos, Azinfosmetil, Coumafos, Crotoxifos, Cruformate, Dicapton, Dioxation, Disulfoton, Clorpirifos, Etion, Fention, Malation, Menazon, Metilparation, Metilcarbofention, Forato y Ronnel (11).

Resumiendo podríamos afirmar que tanto en los humanos como en los animales se han podido estudiar por lo menos dos tipos de neurotoxicidad causada por los compuestos organofosforados, uno cuyo mecanismo es bien conocido y se debe a la inhibición de una "esterasa neurotóxica" y el segundo que de acuerdo con nuestras observaciones puede ser debido a una reacción hiperérgica del sistema nervioso, en la cual el organo fosforado actuaría como estímulo antigénico. Como sin duda estas vasculomielinopatías de tipo LAD ofrecen el más difícil diagnóstico diferencial de las encefalitis virales agudas, resulta entonces útil, cuando menos, subrayar que a las formas de LAD que hemos podido observar en nuestro medio, sobre todo en la última década (15,24-26), es necesario agregar la que se presenta como consecuencia de la exposición a plaguicidas organofosforados.

SUMMARY

Two cases of acute disseminated leucoencephalopathy closely related to contact with organophosphorated pesticides are presented. The first case is that of a 24 year old male who during his last 3 years worked as pesticide aprayer (specially Parathion and Thiometon). He developed a clinical picture of acute encephalopathy, died in

the hospital, 8 weeks after the onset of the clinical manifestations and the post-mortem study showed a disseminated leucoencephalopathy. The second case is that of a 16 year old male student, accidentally sprayed with pesticide. Initially he developed very mild and transient symptoms of intoxication; four days later the patient showed a picture of bilateral optic neuritis, generalized seizures, mental changes and transverse myelopathy. The CSF showed increased protein content and a mild cellular reaction. The clinical picture of the patient improved in the course of the following two weeks being treated with prednisone.

As far as we know, these two cases of acute disseminated leucoencephalopathy, one proved by necropsy and very closely related with pesticides exposition, are the first reported in wich a direct relationship between acute disseminated leucoencephalopathy and pesticides can be postulated.

As an addendum, another two cases with the same features, a man and a woman, both 23 year old, are also analyzed, in one of them the post-mortem examination showed the typical histopathological changes of acute disseminated leucoencephalopathy.

ADDENDUM

Al entrar en prensa este trabajo, uno de nosotros (F.E.) tuvo oportunidad de observar dos casos más de LAD secundarios a la exposición a pesticidas organofosforados y organoclorados, uno de ellos fatal en el cual se practicó autopsia. En ambos los estudios toxicológicos comprobaron la presencia de pesticidas en sangre y en orina. Señalamos que estos dos casos con la comprobación toxicológica corroboran los planteamientos de la discusión anterior, sobre la neurotoxicidad de estas sustancias y muestran que si se piensa en este problema el estudio toxicológico aclara oportunamente el diagnóstico.

Caso No. 3

Historia clínica 065577 - HFLLA, Ibagué. Agricultor de 23 años, quien en el último mes trabajó como fumigador (bomba de espalda) de pes-

ticidas organofosforados y clorados. Fué remitido de Venadillo (Tol.) por presentar cuadro psicótico y confusional, crisis convulsivas, parálisis del hemicuerpo derecho y depresión de la conciencia, todos estos síntomas de 2 días de evolución. Diez días antes presentó un cuadro psicótico agudo con alteraciones neurológicas similares que fué tratado con atropina, diazepam y líquidos parenterales. Al ingreso en Abril 23/79 se encontró un paciente estuporoso, con T.A. 110/60, F.C.: 54/min., afebril; en el fondo de ojo se encontró palidez de la papila derecha. Presentaba hemiplejía y signo de Babinski izquierdos. En las horas siguientes se acentuó la depresión de conciencia, entró en coma y murió 34 hs. después del ingreso en paro cardiorrespiratorio. Recibió líquidos parenterales y Dexametasona intravenosa. Hb: 8.2grs.VSG 60mm./lh., LCR normal, inmunoelectroforesis de proteínas del LCR (INS N°1533) normal. El análisis cualitativo de pesticidas organofosforados y organoclorados por cromatografía en capa fina (INS N° 13767, 13768, 13769, 13770) para sangre y orina fue positivo así: POF: Paratión etílico y metílico, Malation, Diazinón y Vapona. POC: DDT y metabolitos, Toxafeno, Lindano, Heptacloro, Aldrín, Edrín y Dieldrin.

Clínicamente se diagnosticó como una reacción hiperérgica del SNC tipo LAD, secundaria a POF, lo cual se comprobó con el estudio post-mortem (A N° 15/79, HFLLA) con una imagen histopatológica similar a la del caso No. 1.

Caso No.4

Historia clínica 064819 - HFLLA, Ibagué. Mujer de 23 años previamente sana, que ingresó en Abril 1/79 procedente de Saldaña (Tol.) por cefalea, fosfenos, disminución de la visión y debilidad de los miembros inferiores que aparecieron en forma progresiva 5 días después de haberse bañado todo el cuerpo con agua de la alberca de su casa, la cual se había contaminado accidentalmente con Aldrín (pesticida organoclorado). Previamente no había tenido contacto con insecticidas. En el examen neurológico no se encontraron alteraciones del estado mental, tenía marcada disminución de la visión por ambos ojos, mayor por el izquierdo; en el fondo de ojo se observaron cambios degenerativos de la región macular y perimacular, las papilas ópticas eran normales. Había monoparesia del miembro inferior izquierdo y signo de Babinski bilateral. No presentaba alteraciones de sensibilidad, de esfínteres, ni del Sistema Nervioso Autónomo. Recibió prednisona 60mg.diarios que se redujo progresivamente. La cefalea mejoró 15 días después del ingreso, la marcha se normalizó al día 20 y la visión comenzó a mejorar el día 25 recuperando la visión periférica, persistiendo severo compromiso de la visión central. Fué dada de alta el día 35.

Entre los exámenes practicados se anota: leucocitosis de 17.500, VSG de 23mm./lh, LCR con pleocitosis a expensas de linfocitos, inmunoelectroforesis de proteínas del LCR normal (INS), actividad de Colinesterasa sanguínea normal. RX de tórax y cráneo simple normales. Tomografía cerebral con computador (TAC) normal. Un análisis cualitativo de pesticidas organoclorados por cromatografía en capa fina practicados en el INS (N° 13763, 13764 y 13765) en plasma y sangre mostró positividad para Aldrín y en orina fue positivo para Dieldrín, un metabolito del Aldrín.

Una agiorretinofluoresceinografía (practicada en la As. Col. de Diabetes) mostró severas alteraciones pigmentarias y atrofia neuroepitelial de la retina con mayor compromiso de las áreas maculares, de tipo agudo; no se observaron cambios en las papilas ópticas.

Se concluyó que la paciente presentó una LAD secundaria a intoxicación exógena por pesticida organoclorado (Aldrín) y lesiones retinianas del tipo epitelio pigmentopatía aguda por la misma causa.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Patología del Hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué, por facilitarnos el material de autopsia del caso N°. 3.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Juhl, E.: Deaths from Phosphotigmine Poisoning in Denmark. Danish Medical Bulletin 18: (Suppl 1) 1-112, 1971.
- 2.— Brooks, G. T.: Chlorinated Insecticides. Vol. I Technology and Application. CRC Press Inc. Cleveland, 1974.
- 3.— Ministerio de Agricultura (Colombia), Oficina de Planeamiento del Sector Agropecuario, OPSA. Insumos agropecuarios, pp. 31-59, 1976.
- 4.— Baute, O. Programa integrado de plaguicidas. Presentado al Taller de Plaguicidas, Neiva, Enero 1979. En mimeógrafo.
- 5.— Tomatis, L., Agthe, C., Bartsch, H., Huff, J., Montesano, R., Saracci, R., Walker, E. and Wilbourn, J.: Evaluation of the Monograph Program of the International Agency for Research on Cancer (1971-1977). Cancer Research 38: 877-885, 1978.
- 6.— Galán, R., Gómez, M., Velasco, F., Laverde de Fandiño, H. y Guerrero, E.: Investigación epidemiológica de la intoxicación alimenticia presentada en el municipio de Chiquinquirá. Tribuna Médica (Colombia) 34(9): 353-365, 1969.
- 7.— Instituto Nacional de Salud, Grupo Sanidad del Ambiente. Datos sin publicar.
- 8.— Aldridge, W. N. and Johnson, M. K.: Side Effects of Organophosphorus Compounds: Delayed Neurotoxicity. Bull. WHO 44: 277-288, 1971.
- 9.— Hopkins, A.: Toxic Neuropathy Due to Industrial Agents. In: Peripheral Neuropathy, pp. 1207-1226, Dyck, P.J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
- 10.— Morgan, J. P., Penovich, P.: Jamaica Ginger Paralysis. Arch. Neurol. 35: 530-532, 1978.
- 11.— Eto, M.: Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. CRC Press Inc., Cleveland, 1974.
- 12.— Smith, H. V. and Spalding, J.M.K.: Outbreak of Paralysis in Morocco Due to Ortho-cresyl-phosphate Poisoning. Lancet 2: 1019-1021, 1959.
- 13.— Johnson, M. K.: Delayed Neurotoxic Action of Some Organophosphorus Compounds. Brit. Med. Bull. 25: 231-235, 1969.
- 14.— Hamza, S.: Relationship between Depression of Blood Cholinesterase and Paralysis in Egyptian Buffaloes by an Organic Phosphorus Compound. Egypt. J. Vet. Sci. 10: 53-63, 1973.
- 15.— Toro, G., Vergara, I., Restrepo, M. y de Toro, G.: Leucoencefalopatía Aguda Difusa. Una forma de vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 15 casos. Acta Med. Col. 1: 93-104, 1976.
- 16.— Bidstrup, P. L., Bonnell, J. A. and Beckett, A. G.: Paralysis Following Poisoning by a New Organic Phosphorus Insecticide (Moipafox). Report of two cases. Brit. Med. J. 1: 1068-1072, 1953.
- 17.— Fisher, J. R.: Guillain-Barré Syndrome Following Organophosphate Poisoning. J.A.M.A. 238: 1950-1951, 1977.
- 18.— Correa, P., García, C. A., Sulianti, J. y Quiroga, A.: Poli-neuropatías periféricas agudas. Informe sobre su ocurrencia en forma epidémica. Ant. Med. (Colombia) 19: 337-351, 1969.
- 19.— Cavanagh, J. B.: Toxic Substances and the Nervous System. Brit. Med. Bull. 25: 268-273, 1969.
- 20.— Johnson, M. K.: Mechanism of Protection Against the Delayed Neurotoxic Effects of Organophosphorus Esters. Fed. Proc. 35: 73-74, 1976.
- 21.— Johnson, M. K. and Lauwerys, R.: Protection by Some Carbamates Against the Delayed Neurotoxic Effects of Diisopropylphosphofluoridate. Nature 222: 1066-1067, 1969.
- 22.— Johannsen, F. R., Wright, P. L., Gordon, D. E., Levinskas, G. K., Radue, R. W. and Graham, P. R.: Evaluation of Delayed Neurotoxicity and Dose Response Relationship of Phosphate Esters in the Adult Hen. Toxicol. Appl. Pharmacol. 41: 291-304, 1977.
- 23.— Abou-Doria, M. B. and Preissig, S.: Delayed Neurotoxicity of leptophos: Toxic Effects on the Nervous System of Hens. Toxicol. Appl. Pharmacol. 35: 269-282, 1976.
- 24.— Toro, G., de Onatra, S. y Sanin, L. H.: Encefalopatía malarica. Una forma de vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 19 casos. Acta Med. Col. 1: 173-184, 1976.
- 25.— Toro, G., Vergara, I. y Roman, G.: Neuroparalytic Accidents of Antirabies Vaccination with Suckling Mouse Brain Vaccine. Arch. Neurol. 34: 694-700, 1977.
- 26.— Toro, G. and Roman, G.: Cerebral Malaria. A Disseminated Vasculomyelinopathy. Arch. Neurol. 35: 271-275, 1978.