

LEUCOENCEFALOPATIA AGUDA DIFUSA

UNA FORMA DE VASCULOMIELINOPATIA DISEMINADA

ESTUDIO DE 15 CASOS

G. TORO, I. VERGARA, M. RESTREPO, G. DE TORO

INTRODUCCION

La Leucoencefalopatía Aguda Difusa (LAD), una de las múltiples formas de reacción hiperérgica del sistema nervioso, ha sido objeto durante aproximadamente un siglo de una muy variada nomenclatura que tal vez ha contribuido negativamente a la comprensión de un proceso nosológicamente delimitable tanto desde el punto de vista histopatológico como clínico.

Es equivalente el hecho de utilizar 5 ó más nombres diferentes para designar la misma encefalitis como ha ocurrido con la Panencefalitis Esclerosante Subaguda (PEESA) debida al virus

del sarampión y la circunstancia de utilizar 13 y más nombres para citar la forma encefálica más usual de vasculomielinopatía diseminada. En la Tabla 1 consignamos las denominaciones que han logrado mayor difusión y a las que se han referido Baker (1), Hurst (2) y Poser (3).

El concepto de Vasculomielinopatía Diseminada, introducido a la literatura de las neurociencias en 1969 por Charles M. Poser (3), es un enfoque esencialmente histopatológico y más aún anatómico porque ubica a nivel de la unidad vena-mielina la lesión fundamental de un proceso con muy amplio espectro morfológico y que a nivel encefálico tiene en la LAD su más clásica expresión.

El anterior planteamiento claramente unicista de la alteración neuropatológica tiene aplicación práctica porque desde el punto de vista clínico existe igualmente una unidad definida y esquematizable en uno o varios síndromes.

En los 15 casos, motivo del presente estudio, se puede observar que los hallazgos histopatológicos de la LAD permiten ya con el microscopio de luz un diagnóstico diferencial preciso con cualesquiera de las formas de encefalitis virales y además tiene un cuadro que la define como entidad nosológica aún en ausencia de datos clínicos. Es raro que la LAD alcance o sobrepase las dos

Trabajo Interinstitucional con la colaboración del Instituto Nacional de Salud, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional e ICSS, Bogotá.

Dr. Gabriel Toro G.: Miembro del Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud y Profesor Asociado de Patología (Neuropatología), Fac. Med. U. Nal., Bogotá; Dr. Ignacio Vergara G. Profesor Asociado y Jefe de la Sección de Neurología, Centro Hospitalario San Juan de Dios, Fac. Med. - U. Nal. Bogotá; Dr. Mauricio Restrepo T.: Becario. Instituto Nacional de Salud (1975), Interno Rotatorio, Fac. Med. U. Nal. (1976), Bogotá; Dra. Gladys de Toro: Miembro del Grupo de Patología, Clínica San Pedro Claver, ICSS, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Toro.

Tabla 2. *Casísticas*

CASO	IDENTIF.	ANTECEDENTES RECIENTES	CUADRO INICIAL (Evol.)	CUADRO NEUROLOGICO INICIAL	TIPO DE EVOLUCION	DURACION TOTAL	L C R	DIAGNOSTICOS CLINICOS	OTROS EXAMENES
1	Mujer 19 años H. C. 271504 HSJD A 41-63	Obesidad Trastornos menstruales.	Cefalea, vómito, fiebre, Astenia 6 días "	Estupor S. Hipertensión endocraneana. S. Piramidal bilateral S. de Tronco (?)	Coma e IRA* en 12 horas Crisis convulsivas generalizadas durante las cuales fallece.	7 días	N. S. P.	Encefalitis?	
2	Mujer 25 años H. C. 403290 HSJD A 302-65	Sarampión 15 días antes	Cefalea, vómito, ataxia 9 días Temblor intencional 4 días Vértigo Regurgitación nasal de los alimentos " " Confusión mental	Obnubilación S. Hipertensión endocraneana. F. de O: Papiledema inicial S. Piramidal bilateral S. Cerebeloso S. de Tronco (pontico-bulbar)	Coma a las 24 horas Respiración periódica Descerebración. Gangrena isquémica distal en dedos y artejos. Hipotonía, shock, muerte.	13 días	N. S. P.	Encefalitis post-sarampiónica? Lesión expansiva fosa posterior?	Arteriografía carotídea der.: neovascularización (?) en territorio cerebral media VSG: 41 mm/1 H.
3	Hombre 25 años H. C. 478991 HSJD A 290-67	Oligofrenia, desnutrición. Anemia ferropénica Parasitismo intestinal: Uncinaria, Ascaris y tricocefalos Ingestión de 1.5 gr. de Tiabendazol 5 días antes.	Cefalea, vómito Negativismo, anorexia 3 días Coma 12 horas Crisis convulsivas Dificultad respiratoria "	Coma S. Hipertensión endocraneana. F. de O: papiledema OD Crisis de descerebración S. Piramidal bilateral S. de Tronco (mesencefálico)	Coma e IRA* a las 24 horas Descerebración; Crancotomía frontoparietal der.: edema cerebral; fallece al terminar la cirugía.	6 días	N. S. P.	S. Hipertensión endocraneana Glioma hemisferio derecho	Arteriografía carotídea der.: Cerebr. ant. en bayoneta, depresión cereb. media, vascularización anormal en fase capilar. Hb: 7.6 gr. Hto. 27% Hb: 7.6 gr. Hto. 27%
4	Mujer 25 años H. C. 471704 HSJD A 179-67	No hay datos	Cefalea, vómito Somnolencia 3 días "	Somnolencia-Confusión mental. S. Hipertensión endocraneana. Papiledema bilateral S. Piramidal bilateral	Crancotomía parietal der. al 2o. Día: edema cerebral, recuperación conciencia a las 24 horas Coma - descerebración a las 48 horas IRA* y muerte al 3er. día postop.	8 días	N. S. P.	S. Hipertensión endocraneana Pseudotumor Cerebri.	Arteriografía carotídea der.: cereb. ant. desviada y media hacia arriba. Vascularización anormal frontal post.
5	Hombre 30 años H. C. 538900 HSJD A 172-69	No hay datos	Obnubilación Disartria sin datos	Obnubilación S. Hipertensión endocraneana F. de O: ingurgitación venosa. Arreflexia generalizada. Hipotonía	Coma a las 72 horas Descerebración al 5o. día. IRA* y asistencia respirat. x 5 días Bronconeumonía, convulsiones.	? 12 días hospital	Xant. ↑ Prot.	ACV Hemorrágico Hemorragia sub-aracnoidea	EEG: lentificado en forma global
6	Hombre 65 años H. C. 590416 HSJD A 02-71	Sin antecedentes de importancia	Vómito, diarrea, fiebre. Temblor de MSI Confusión, disartria 24 horas 4 días 3 "	Estupor Afasia (?) S. Piramidal derecho	Coma a las 48 horas, rigidez muscular y S. Piramidal bilateral. Neumonía izq. y paro cardiopulmonario al 6o. día.	11 días	Xant. Pandy +	ACV Hemorrágico	ECG: isquemia sub-epicárdica de cara anteroseptal
7	Mujer 30 años H. C. (?) HSJD A 209-72	Coletistocolecolitis y pancreatitis 2 meses antes, infección urinaria 2 meses antes, colitis amebiana 1 m. antes y colestecotomía 2 días antes.	Estupor al 2o. día postoperatorio	Estupor	Coma a las 24 horas Crisis convulsivas generalizadas. Paro cardiopulmonario al 2o. día.	2 días	Prot. ↑ Cel. ↑	No se hizo diagnóstico neurológico.	

8	Hombre 22 años H. C. 676444 HSJD A 409-73	No hay datos	Cefalea, fiebre Infección resp. aguda Anorexia, vómito 24 horas	8 días	Confusión mental a las 12 h. S. Hipertensión endocraneana. S. Piramidal derecho S. de Tronco (póntico)	Coma a las 24 horas IRA* y S. piramidal bilat. Paro cardioresp. y muerte al 3er. día.	11 días	N. S. P.	Lesión expansiva intracranial? Encefalitis viral?	
9	Hombre 33 años H. C. 673925 HSJD A 123-74	Coletitis 3 meses antes, colecistectomía 26 días antes, sepsis post-operat. 12 días antes. (ictericia y fiebre)	Estupor al 26º post-operatorio. Dificultad respiratoria	24 horas	Estupor S. Piramidal bilateral	Coma profundo a las 12 horas Músculos parálisis lq. Shock, oliguria, paro respiratorio y muerte a los 3 días.	3 días	Xant. Prot. Cel.	Sepsis Meningoencefalitis ACV embólico?	EEG: lentificado con actividad delta generalizada de alto voltaje
10	Hombre 15 años H. C. (?) HMC A 110-63	Contacto con animales silvestres, no hay otro antecedente.	Cefalea severa	1 día	Coma a las 24 horas S. Meningeo S. Hipertensión endocraneana. IRA *	Coma profundo a las 24 horas. IRA* y asistencia respiratoria. Paro cardioresp. al 3er. día.	3 días	Pres.	Encefalitis viral (Rabia)	
11	Mujer 16 años H. C. 105254 HMC A 172-65	Colitis ambiana 3 semanas antes. Ingestión de Glicobiazol 3 semanas y Enterovioformo 2 semanas antes (dosis?) Oialgia, fiebre 8 días antes.	Cefalea Vómito, confusión mental Crisis convulsivas adversivas y subincomas	15 días 2 " 12 horas 12 horas	Coma Deserebración S. Piramidal bilateral Dificultad respiratoria	Coma profundo-deserebración a los 5 días IRA* y asistencia respiratoria. Bajas tensionales. Paro cardioresp. y muerte	20 días	Pres. Prot.	Encefalitis viral Encefalopatía tóxica aguda	EEG: lentificación global
12	Hombre 28 años H. C. 171734 HMC A 91-69	Se desconocen	Cefalea y mareos Confusión mental	5 días 1 "	Coma S. Hipertensión endocraneana	No hay datos Muere en paro cardioresp. a las 10 horas de hospitalización.	5 días	N. S. P.	Encefalitis rábica?	
13	Hombre 27 años H. C. 777701 CSFC-ICSS A 19-72	No hay antecedentes de importancia	Cefalea, vómito, fiebre. Dolor de garganta Lumbalgia	? ?	Coma S. Meningeo S. Piramidal derecho	Coma y dificultad respiratoria. Prapismo intermitente, varios paros respiratorios, fallece al 2o. día.	?	Pres. Prot. Leuc.	Meningoencefalitis de etiología desconocida.	
14	Hombre 27 años H. C. 513441 CSFC-ICSS A 41-72	Artropatía crónica Ingestión droga no identificada 15 días antes.	Cefalea, fiebre, agresividad Depresión de conciencia	5 días 1 día	Petequias, equimosis, febril Estupor S. Hipertensión endocraneana. F. de O. papiledema bilateral	Coma a las 24 horas, hipotonía. Persisten fiebre y petequias. Paro cardioresp. y muerte al 8o. día.	13 días	Normal	Encefalitis viral (Rabia) Embolia grasa? CID**?	Arteriografía carotídea lq.: Normal. T. de coagulación 11 min. T. de protrombina 16", 46%. Fibrinógeno 195 Plaquetas 105.000.
15	Hombre 26 años H. C. 716026 HSJD A 145-75	Glomerulonefritis crónica e IRC. Hemodilisis crónicas en 11 oportunidades, la última 2 meses antes	ICC+IRC++(creatinina 15 mg) Hipertensión arterial (22/13) TBC pulmonar tratada con Isoniazia Sonnolencia		Depresión de conciencia Sonnolencia Varios exámenes, neurológicos sin otro hallazgo anormal	Edema pulmonar agudo a las 48 horas y muerte sin alteración neurológica aparente	2 días	N. S. P.	No se hizo diagnóstico neurológico. Glomerulonefritis crónica	Creatinina 15 mg. Acidosis metabólica Anemia ferropénica
										* IRA: Insuficiencia respiratoria aguda + ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva ** CID: Coagulación intravascular diseminada ++ IRC: Insuficiencia renal crónica

Tabla 1 HISTORIA Y SINONIMIA

1885	Strumpell	Encefalitis Aguda Hemorrágica no Supurativa
1902	Staussler	Encefalitis Aguda Hemorrágica
1905	Schmidt	Púrpura Cerebral
1925	Brown & Symmers	Encefalitis Serosa Aguda
1928	Grinker & Stone	Encefalitis Tóxica Aguda
1935	Baker	Encefalitis Hemorrágica
1941	Hurst	Leucoencefalitis Hemorrágica Aguda
1944	Margulis & Soloviev	Meningoencefalitis Aguda Primaria Hemorrágica
1957	Stephens	Leucoencefalitis Hemorrágica
1961	Lyon, Dodge & Adams	Encefalopatías Agudas de Origen Oscuro
1966	Seitelberger	Encefalopatía Congestiva-edematosa
1969	Poser	Vasculomielinopatías Diseminadas
1975	Hart & Earle	Encefalitis Hemorrágica y Perivenosa

semanas de evolución y sólo para estos casos un diagnóstico clínico diferencial, a veces difícil, surgiría con encefalitis virales de curso muy agudo como la rábica y la herpética.

MATERIAL Y METODOS

Estos 15 casos fueron estudiados en los hospitales San Juan de Dios, Militar Central y Clínica San Pedro Claver en Bogotá y son los únicos que en el lapso 1961 - 1976 llenan todos los criterios sobre LAD fijados en este estudio. Se excluyen las Leucoencefalopatías post-vacunales y las asociadas a *P. falciparum* que hemos estudiado separadamente (4, 5) y cuadros con alguna semejanza clínica pero en los cuales una etiología diferente pudo demostrarse por el estudio histopatológico. Se analizan la historia clínica, datos de laboratorio incluyendo LCR en 6 casos, EEG en 2, angiografía carotídea en 4 y estudio post-mortem completo en la totalidad; la información obtenida se resume en las Tablas 2 - 7. Como la correlación ha sido planteada inicialmente en sentido clínico-patológico hemos revisado las 15.000 necropsias practicadas hasta la fecha, en los 3 centros hospitalarios.

RESULTADOS

La Leucoencefalopatía Aguda Difusa se presentó con mayor frecuencia en la tercera década de la vida (10 casos) y en el sexo masculino (10 casos). Entre los antecedentes de este grupo de pacientes se encontró en una ocasión el sarampión, la obesidad acompañada por trastornos

menstruales e infección respiratoria alta; ingestión de antiparasitarios en 2 casos, colecistopatía y cirugía reciente de vías biliares en 2 casos y hemodiálisis crónica por insuficiencia renal de larga data en una oportunidad; en 7 de los pacientes no pudo establecerse ningún antecedente de importancia. La Tabla 2 presenta en forma sucinta la historia de los 15 casos y la Tabla 3 resume el cuadro clínico caracterizado en general por iniciarse con cefalea y vómito (10 casos) como manifestaciones de un síndrome de hipertensión endocraneana de evolución muy aguda que suele acompañarse de depresión del estado de conciencia y que progresa rápidamente al coma. En 9 de los casos se asoció un síndrome piramidal uni o bilateral y en 4 se evidenció un síndrome del tallo cerebral. En 9 casos se presentó insuficiencia respiratoria aguda y 5 evolucionaron a un cuadro de descerebración. El promedio de evolución total fué de 8 días, siendo el máximo de 20, en un solo caso, y el mínimo de 2 días.

El estudio de LCR demostró aumento de la presión inicial en los 2 casos en que fue medida, xantocromía en 3 casos, pleocitosis en 2 casos y eritrocitos en 3, las proteínas fueron elevadas en todos los casos como está consignado en la Tabla 4. De los 4 casos a los cuales se practicó arteriografía carotídea, uno no tenía cambios y los restantes mostraron desplazamiento de los vasos sugestivos de lesión expansiva lo cual determinó la craneotomía practicada a 2 casos. La Tabla 5 consigna los diagnósticos clínicos que consistieron principalmente en diversos tipos de encefalitis

Tabla 3 Cuadro Clínico de L. A. D.

Síntomas	No. de Casos	Evolución	Examen Neurológico Inicial	No. de Casos	Tipo de Evolución	No. de Casos
Cefalea	10	6 d.	Depresión de conciencia	10	Coma	14
Vómito	8	4 d.	Síndrome de hipertensión endocraneana	9	Insuficiencia Respiratoria Aguda	9
Confusión mental	7	2 d.	Coma	5	Descerebración	5
Fiebre	5	5 d.	Síndrome de tronco cerebral	4	Crisis Convulsivas Generalizadas	3
Crisis Convulsivas	2	12 hs.	Síndrome piramidal unilateral	5	Respiración periódica	2
Dificultad respiratoria	2	12 hs.	Síndrome piramidal bilateral	4	Síndrome meníngeo	1
					Shock	2
DURACION PROMEDIO DE LA ENFERMEDAD: Prehospitalización 4 días						
Hospitalización 4 días						
Total 8 días						

Tabla 4 L C R (Practicado en 6 casos)

Caso No.	Presión mm H ₂ O	Aspecto	Proteínas mgr. %	Glucosa mgr. %	Eritr./mm ³	C I T O L O G I A			
						Leucoc./mm ³	Polimorf.	Linfocitos	
5	—	xant.	254	58.5	—	—	—	—	—
6	—	xant.	—	94.5	20 Estr.	—	—	—	—
7	—	Crist.	330	5.5	—	2	—	—	—
9	—	xant.	620→560	64→207	[125 Norm. 37 Estr.	230→70	58→60 %	42→40 %	—
11	330	—	355	73		5	—	—	—
13	400	—	61	90	31	167	96 %	4 %	—

Tabla 5 Diagnósticos Clínicos

Inicial	Final	Caso No.
Encefalitis (Etiología ?)	Encefalitis (Etiología ?)	1 - 10 - 13
Encefalitis Post-sarampionosa	Lesión expansiva fosa post.	2
Ruptura de aneurisma	Absceso cerebral	3
Lesión expansiva intracraneal	Lesión expansiva intracraneal	4 - 8
Intoxicación exógena	ACV Hemorrágico	5
ACV Hemorrágico	ACV Hemorrágico	6
Meningoencefalitis (Etiología ?)	Meningoencefalitis (Etiología ?)	9
Encefalitis (Viral ?)	Encefalopatía tóxica aguda	11
Encefalitis rábica	Encefalitis rábica	12 - 14
Sin diagnóstico Neurológico	Sin diagnóstico Neurológico	7 - 15

pero también accidentes cerebrovasculares y aún masas expansivas. El tratamiento por lo demás fué eminentemente sintomático.

Las Tablas 6 y 7 que compendian los hallazgos neuropatológicos macro y microscópicos indican que 9 de los 15 encéfalos tenían un peso

superior a los 1.350 gr., en 3 oportunidades sobrepasando los 1.500 gr. y con un promedio de 1.357 gr. El edema y la imagen petequiral son los datos macroscópicos de mayor interés. La lesión, usualmente muy difusa en el centro semioval (Figura 1), ocasionalmente y en estrecha

Tabla 6 - Hallazgos Neuropatológicos - A: Macroscópicos *

CASO No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Promedio
Peso del Encéfalo	1.275	1.135	1.375	1.430	1.490	1.230	1.340	1.520	1.270	1.525	1.220	1.400	1.500	?	1.290	1.375
																Total
Edema																8
Imagen Petequial																11
Compromiso Focal																8
Compromiso Difuso																8

*Ningún encéfalo fué normal al examen macroscópico



Hallazgo Positivo

Tabla 7 - Hallazgos Neuropatológicos - B: Microscópicos

CASO No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
A. Vasculopatía																
Edema Perivascular																5
Extravasación de Plasma																5
Hiperplasia Endotelial																3
Microtrombosis Hialina																7
Necrosis de la pared venosa																8
Hemorragia Peri-vascular																8
B. Mielinoclasia																
Desmielinización Perivascular																10
Gliosis Reactiva																4
C. Reacción Inflamatoria																
Predominio de Polimorfonucleares																6
Predominio de Células Redondas																9



Hallazgo positivo

relación con el cuadro clínico, predominó en un hemisferio (Figura 2) o mostró predilección por las fibras comisurales del cuerpo calloso (Figura 3), por fibras capsulares (Figura 4), por la vía piramidal a nivel mesencefálico (Figura 5) o por

diferentes niveles del tallo cerebral (Figura 3). Los resultados del estudio microscópico (Tabla 7), que compendian el cuadro de Vasculomielinopatía, se comentan luego.



Figura 1 - Aspecto petequial difuso con compromiso simétrico del centro semioval y que incluye las fibras comisurales del cuerpo calloso (Caso 12).

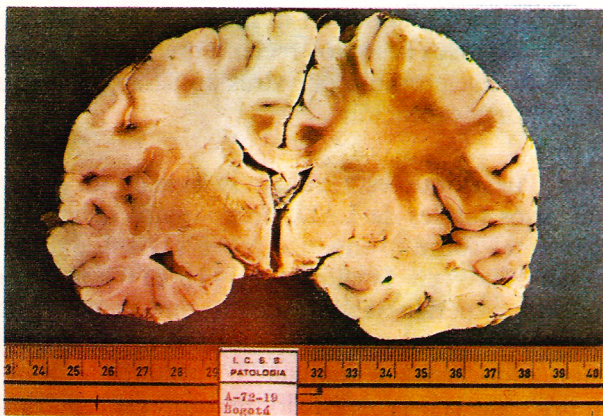


Figura 2 - Aspecto edematoso y hemorrágico del centro semioval con claro predominio en el hemisferio derecho (Caso 13)

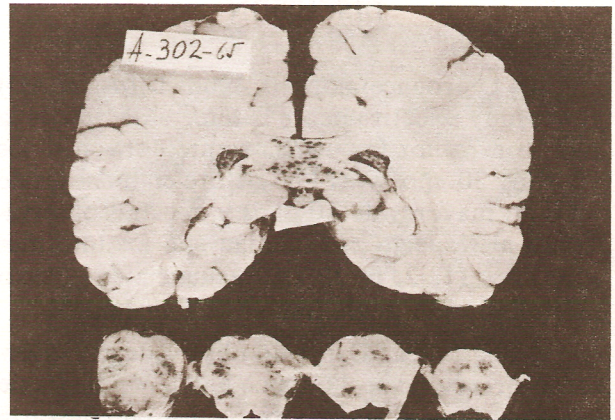


Figura 3 - Lesión petequial selectiva a la parte central del cuerpo calloso y que compromete severamente mesencéfalo, puente y médula oblonga (Caso 2)

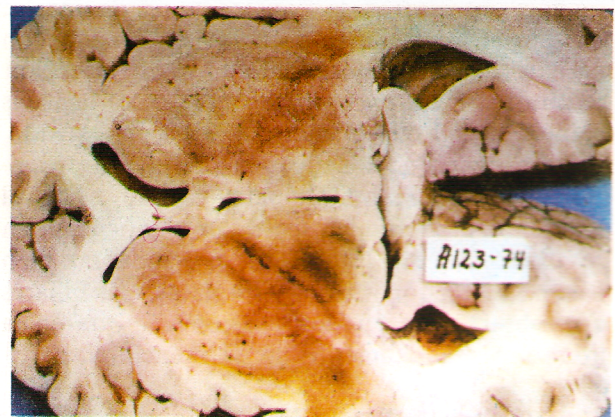


Figura 4 - Edema, Congestión y necrosis que afecta selectiva y simétricamente las fibras capsulares (Caso 9).



Figura 5 - Lesión petequial de la vía piramidal a nivel mesencefálico (Caso 5).

DISCUSION

La Leucoencefalopatía Aguda Difusa (LAD) afecta muy selectivamente la tercera década de la vida, con menor frecuencia se presenta entre los 10 y los 20 años y casi no ocurre en menores de 10 ó en mayores de 30 años y nuestras observaciones al respecto concuerdan con los informes anteriores (1, 2, 6, 7). La frecuencia en el sexo masculino es el doble que en el femenino.

Aunque la LAD ha sido observada por diversos autores como hecho único e independiente de cualquier otro proceso morboso, ésto no descarta la existencia de un factor que comportándose como antígeno despierte la reacción hiperérgica y que puede ser variable: toxina, droga, bacteria, vacuna, entre otros. Los antecedentes de nuestra serie, que especialmente en lo relacionado con ingestión de o exposición a tóxicos, infección respiratoria aguda y procesos infecto-contagiosos coinciden con observaciones previas (1, 2, 6-11), aunque aparecen asociados a la LAD con frecuencia significativa, no ha sido posible hasta el momento comprender si juegan algún papel en su etiología; esta situación es válida también para las colecistopatías y la cirugía de vías biliares que observamos en dos ocasiones y que en la literatura prácticamente no se mencionan.

El examen de laboratorio más útil es el del LCR (Tabla 4) que muestra un aumento de proteínas, frecuentemente muy considerable, alcanzando ocasionalmente cifras de medio gramo y aún mayores; su citología puede ser normal pero la pleocitosis es frecuente a base de polimorfonucleares, de linfocitos o de ambos (6, 7, 9). Cuando se presentan xantocromía y eritrocitos en el LCR es usual demostrar en el estudio post-mortem un componente hemorrágico notorio como en los casos 6 y 9. En ningún caso se practicó al líquido cefalorraquídeo estudio electro o inmunoelectroforético y los pocos datos disponibles indican aumento de la IgG (12).

Si se miran comparativamente las casuísticas descritas previamente (1, 2, 6, 7, 9) y la nuestra, resulta ser común denominador la dificultad que ha ofrecido el diagnóstico clínico y la Tabla 5 muestra la frecuencia con que se piensa en encefalitis, meningoencefalitis, incluso accidentes cerebro-vasculares y aún en tumores, lo cual podría implicar desde luego un esquema de tratamiento inadecuado.

Clínicamente la enfermedad comienza por cefalea, vómito y confusión mental, con menor frecuencia fiebre, crisis convulsivas y dificultad respiratoria. En los casos más graves es muy notoria la depresión del estado de conciencia y la instalación en horas de un síndrome de hipertensión endocraneana que progresa rápidamente al coma. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes hacen un síndrome del tallo cerebral o un síndrome piramidal usualmente simétrico y hemos encontrado que en estos las lesiones histopatológicas predominan o son selectivas del tallo cerebral. Después del coma, la insuficiencia respiratoria aguda y la descerebración son los eventos sobresalientes en la evolución de los casos más severos de LAD. En estos 15 casos fatales la evolución promedia pre-hospitalización fue de 4 días y la hospitalaria de igual duración o sea una evolución total de una semana, pero advertimos que la mayoría de estos pacientes a las 48 horas de hospitalizados o antes estaban comatosos y recibían cuidado intensivo, El total de nuestros casos en concordancia con la literatura (1,2, 6-9) presentaron el cuadro de hipertensión endocraneana rápidamente progresiva. Todo lo anterior nos permite afirmar que también desde el punto de vista clínico, la Leucoencefalopatía Aguda Difusa puede diferenciarse de cualesquiera de las encefalitis virales incluso las de evolución más rápida como serían la rábica, la herpética y los pocos casos descritos recientemente de Panencefalitis Esclerosante por virus de Sarampión con muy corta evolución.

Puesto que este trabajo se basa en un grupo de casos fatales de LAD, no podemos sacar conclusiones sobre pronóstico. pero sí hemos verificado tanto en la literatura (13-21) como en nuestra experiencia y aceptando que a este grupo pertenece la tal vez mal denominada "hipertensión endocraneana benigna" o "pseudotumor cerebri", que la mayoría de los pacientes sobreviven; especialmente para este grupo un diagnóstico acertado y oportuno podría mejorar el pronóstico. Hasta el momento el tratamiento "antiedema"



Figura 6 - Necrosis de la pared venosa con salida de leucocitos a través de la misma. H. & E. 400 X (Caso 9).

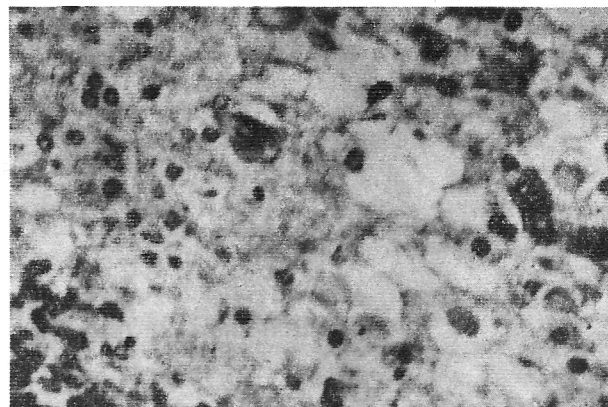


Figura 8 - Microtrombo hialino, edema y desmielinización perivenosa en el mismo caso de la Figura 6. H. & E. 250 X.



Figura 7 - Aspecto petequial (Antigua "Púrpura Cerebri"). H. & E. 100 X (Caso 12).

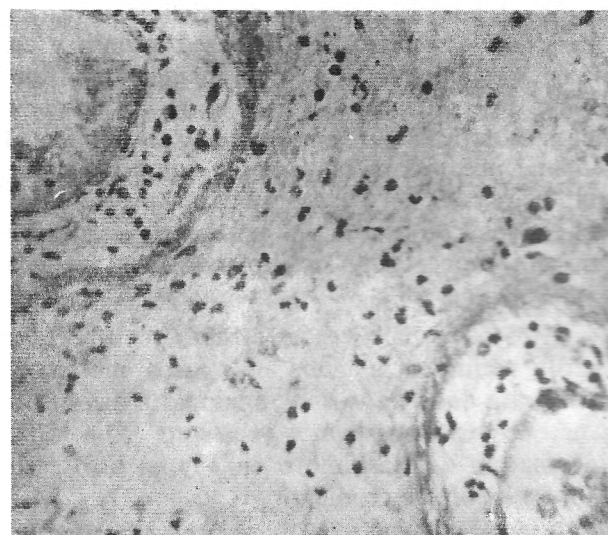
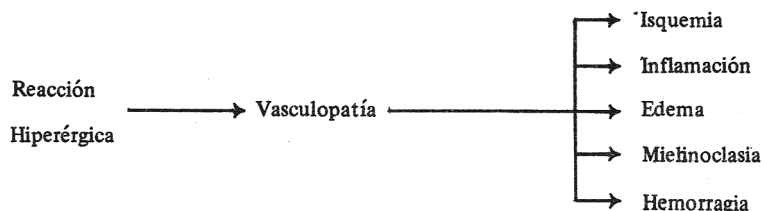


Figura 9 - Infiltrado celular en el espacio perivenoso H & E. 250 X.

y la respiración asistida son los únicos elementos disponibles para el manejo de un paciente con severa Leucoencefalopatía Aguda Difusa.

Sin relación con el factor desencadenante, que es posible demostrar a veces, la imagen histopatológica de la LAD consta básicamente de 3 elementos: A. Vasculopatía, B— Mielinoclasia y C— Reacción inflamatoria. La vasculopatía comprende a su vez edema, extravasación de plasma,

hiperplasia endotelial, microtrombosis hialina, necrosis de la pared venosa (Figura 6) y hemorragia perivascular (Figura 7). En un solo encéfalo es posible encontrar uno, dos, tres o todos los elementos. En cuanto a la mielinoclasia un caso dado puede mostrar sólo la desmielinización perivenosa o sumar a ésta algún grado de gliosis reactiva (Figura 8). Es muy variable la intensidad de la reacción inflamatoria y en varios de nuestros casos fue mínima o inexistente (Figura 9).



Gráfica 1—Tomada de: *Disseminated Vasculomyelinopathy*. — Charles M. Poser.

La Tabla 7 muestra también como los casos 9 y 13 tenían todas las alteraciones que se han enumerado y como en los demás unas veces prima el edema, otras la desmielinización, en ocasiones la necrosis de la pared venosa y en otras la microtrombosis o la hemorragia; con mucha frecuencia observamos en el mismo campo microscópico un componente, isquémico al lado de una lesión francamente hemorrágica, lo que plantearía en base puramente morfológica la necesidad de usar varios nombres al examinar uno de los cortes y mucho más en el análisis total del neuroeje.

Los otros hallazgos al estudio post-mortem fueron neumopatía aguda en 7 casos, metamorfosis grasa del hígado en 4, angiopatía distal con gangrena digital de manos y pies en 1, tiroiditis linfomatosa de Hashimoto en 1 y en otro caso glomerulonefritis crónica.

Una gran contribución del trabajo de Poser (3) es permitir al patólogo un criterio muy unicista que le ayuda a mirar estos cambios como una unidad histopatológica aunque su etiología pueda ser múltiple y aunque sean múltiples también los elementos en el campo microscópico lo que posiblemente obedezca en primer término a una forma de reacción por parte del huésped.

Hemos visto un cuadro neuropatológico no diferenciable del que estamos describiendo al estudiar el SNC de 11 necropsias de pacientes con formas diversas de reacción neuromuscular post-vacunación antirrábica preparada según la técnica de Fuenzalida y Palacios en cerebro de ratón lactante (4) y las mismas alteraciones, descontando el pigmento y la presencia de *Plasmodium falciparum* las hemos observado en 19 casos de

encefalopatía malarica (5). Son muchas las semejanzas y tal vez no existe ninguna diferencia real entre la LAD, aparte de su factor desencadenante, y la llamada Encefalomielitis Experimental Alérgica (EEA) salvo, claro está, que en esta última se conocen las condiciones del experimento (22 - 26). La Gráfica 1 que resume el concepto de vasculomielinopatía diseminada concuerda plenamente con nuestro punto de vista de como debe interpretarse hoy la Leucoencefalopatía Aguda Difusa.

RESUMEN

En 15 casos de LAD comprobados por autopsia se encontró predominio del sexo masculino y en la tercera década de la vida. Los principales antecedentes fueron el sarampión, obesidad acompañada por trastornos menstruales, ingestión de antiparasitarios, colecistopatía y cirugía reciente de vías biliares, infección respiratoria alta y hemodiálisis crónica.

Clínicamente la cefalea y el vómito fueron las manifestaciones iniciales de un síndrome de hipertensión endocraneana rápidamente evolutivo, acompañado por depresión de la conciencia que evolucionó agudamente al coma, la depresión respiratoria, descerebración y muerte; en 9 casos se observaron además manifestaciones de compromiso focal de tipo hemisférico y/o del tallo cerebral. La patología demostró edema e imagen petequial de la sustancia blanca en forma difusa o focalizada y microscópicamente los cambios consistieron en vasculopatía, mielinoclasia y reacción inflamatoria de severidad variable.

Se subraya la posibilidad de diferenciar la LAD de cualquier tipo de encefalitis viral tanto

desde el punto de vista clínico como histopatológico y se plantea su relación con la "Hipertensión Endocraneana Benigna o Pseudotumor Cerebri".

SUMMARY

A predominance of males in the third decade, of life was found in 15 cases of Acute Diffuse Leucoencephalopathy confirmed by necropsy. Relevant facts in the past history of these patients were measles, obesity with menstrual disorders, treatment of intestinal parasitism, disease and recent surgery of biliary system, upper respiratory infection and chronic hemodialysis. Cephalaea and vomit were the initial symptoms of an acute intracranial hypertension with depression of consciousness followed rapidly by coma, respiratory distress, decerebration and death. In 9 cases there were signs of focal hemispheric and/or brain stem dysfunction.

Macroscopically edema and petechiae in the white matter were the most prominent pathological features. Microscopic changes were vasculopathy, myelinoclasia and inflammatory reaction in a varied range of severity. The clinical and pathological differences between ADL and viral encephalitis are stressed and the relation with "Benign Intracranial Hypertension or Pseudotumor Cerebri" is pointed out.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baker, A. B.: Haemorrhagic encephalitis. *Am. J. Path.* 11: 185-236, 1.935.
- 2.- Hurst, E. W.: Acute haemorrhagic leucoencephalitis: a previously undefined entity. *Med. J. Australia* 2: 1-6, 1.941.
- 3.- Poser, Ch. M.: Disseminated vasculomyelinopathy. A review of the clinical and pathologic reactions of the nervous system in hyperergic diseases. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 37: 3-44, 1.969.
- 4.- Toro, G., Vergara, I.: Reacciones neurológicas por vacunación antirrábica a base de tejido nervioso-cerebro de ratón lactantes (CRL) Memorias del I Seminario Internacional y III Nacional de Rabia, 1 - 7 de Septiembre, 1.974. Cali - Colombia. Impreso Offset Servisalud, Valle, Cali, pp. 65-85.
- 5.- Toro, G., de Onatra, S., Sanín, L. H.: Encefalopatía Malárica Una forma de vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 19 casos. Aceptado para publicación. *Acta Med. Col.* 1976.
- 6.- Margulis, M. S., Soloviev, V. D., Shubladze, A. K.: Acute primary haemorrhagic meningoencephalitis. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.* 3: 101-120, 1.944.
- 7.- Hart, M. N., Earle, K. M.: Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 585-591, 1.975.
- 8.- Ferrare, A., Roizin, L.: Hyperergic encephalomyelitis following exanthematic diseases, infectious diseases and vaccination. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.* 16: 423-445, 1.957.
- 9.- Stephens, J. H.: Haemorrhagic leuco-encephalitis. *Scot. Med. J.* 2: 154 - 161, 1.957.
- 10.- Baker, A. B., Buggs, C. W.: Experimental investigations in haemorrhagic encephalitis. *J. Infect. Dis.* 62: 293 - 296, 1.928.
- 11.- Harter, D. H., Choppin, P. W.: Possible mechanisms in the pathogenesis of "post infectious" encephalomyelitis. En: *Immunological Disorders of the Nervous System*, Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis: 49: 342-355, 1.971.
- 12.- Mawdsley, C., Maloney, A. F. J., Gordon, A., Stanton, J. B., Williams, I. R., and Thompson, R. H. S., Chap. Diseases of the Nervous System. En "A Companion to Medical Studies" R. Passmore & J. S. Robson eds. Blackwell Scientific Publ., Oxford, London, 1974.
- 13.- Johnston, I., Paterson, A.: Benign intracranial hypertension. I Diagnosis and prognosis. *Brain* 97: 289 - 300, 1974.
- 14.- Johnston, I., Paterson, A.: Benign intracranial hypertension. II CSF pressure and circulation. *Brain* 97: 301-312, 1.974.
- 15.- Maisel, J. E., Caplan, J.: Pseudotumor cerebri, benign intracranial hypertension. *J. Pediat.* 52: 441 - 445, 1.958.
- 16.- Rose, A., Matson, D.: Benign intracranial hypertension in children. *Pediatrics* 39: 227 - 237, 1.967.
- 17.- Saks, A. L., Joynt, R. J.: Brain swelling of unknown cause. *Neurology (Minn.)* 6: 791-803, 1956.
- 18.- Greer, M.: Management of benign intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri). En: *Clinical Neurosurgery*, Vol. 15, Baltimore. The Williams & Wilkins Company, 1.968. pp. 161 - 174.
- 19.- Fishman, R. A.: Brain edema. *N. Engl. J. Med.* 293: 706 - 711, 1.975.
- 20.- Boddie, H. G., Banna, M., Bradley, W. G.: "Benign" intracranial hypertension. A survey of the clinical and radiological features and long-term prognosis. *Brain* 97: 313 - 326, 1.974.
- 21.- Manz, H. J.: The pathology of cerebral edema. *Human Path.* 5: 291 - 313, 1.974.

- 22.- Alvord, E. C.: Acute disseminated encephalomyelitis and "allergic" neuroencephalopathies. En: Handbook of clinical neurology, Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. eds., Vol. 9, Ch, 19, Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1.970. pp. 500-571.
- 23.- Behan, P. O., Behan, W. M. H., Feldman, R. G., Kies, M. W.: Cell - mediated hypersensitivity to neural antigens. Occurrence in human patients and nonhuman primates with neurological disease. Arch. Neurol. 27: 145-149, 1.972.
- 24.- Field, E. J.: The brain and nervous system in allergic disease. En: Clinical aspects of immunology, Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A., Lachman, P. J. eds. Ch 53. Blackwell Scientific Publications, 1.975. pp. 1547-1586.
- 25.- Levine, S.: Relationship of experimental allergic encephalomyelitis to human disease. En: Immunological Disorders of the Nervous System. Res. Publ. Ass.Nerv. Ment. Dis.: 49: 33-49, 1.971.
- 26.- Levine, S., and Wenk, E. J.: Allergic Encephalomyelitis: A hyperacute form. Science 146: 1681-1682, 1.964.