

ENCEFALITIS A VIRUS *

Por J. O. TRELLES

(Profesor de Neurología.— Lima).

INTRODUCCION.—

El problema de las infecciones a virus del encéfalo es de gran actualidad y ha servido de tema oficial en varios congresos científicos internacionales. Recordaré, entre los más recientes, que fué uno de los puntos del Congreso Neurológico Internacional de París (1949); Congreso Alemán de Neurología Estutgardt (1951); y de él se trató también en el Congreso de Medicina de Londres (julio de 1952). Su importancia como problema presente y muy debatido resulta del gran número de cuadros clínicos, cuya enumeración sería larguísima, en que se sospecha el origen infeccioso viral, así como de los resultados realmente notables de la virología en los últimos años, al aislar e identificar numerosos virus, y al poner en práctica reacciones de neutralización, de inmunidad cruzada, de fijación de complemento, etc., que permiten identificar el proceso viral.

Pero esta misma actualidad del asunto, el aporte paralelo de los datos clínicos, por una parte, y de los datos microbiológicos, por la otra, que nos han hecho avanzar muy adentro en lo que hasta ayer era terra ignota, ha planteado una serie de cuestiones y de problemas que merecen estudio y reflexión. El asunto es tan vasto, tan complejo, tan importante que el relator no puede abarcarlo ni aún dentro de los límites de la más estrecha síntesis. No todos pueden disponer de la informa-

* Relato oficial a la 3ª Reunión de las **Jornadas Neuro-Psiquiátricas Panamericanas**. Santiago, 1952.

ción ni tener el valor de R. Alberca Lorente, relator del mismo asunto en 1930 ante la "Sociedad Española de Neuropsiquitría", quien persistió en el estudio hasta llegar a ofrecer una exhaustiva y estupenda revisión, que culminó..... doce años después, en su magnífica monografía "Neuraxitis Ectotropas", que es hoy obra clásica, de consulta obligada, en la que se encuentra todo lo que se relaciona con este tema hasta 1942, a la que tomamos numerosos datos.

La literatura científica al respecto es tan abundante que es imposible conocerla en su totalidad y por tratarse de enfermedades, felizmente poco frecuentes, muchas de ellas de repartición geográfica muy limitada, y algunas solamente observadas en el laboratorio, sólo está permitida una limitadísima experiencia personal. Todos estos factores sirvanme de excusa a vuestra benevolente atención. Más que un relato completo sobre el tema será una revisión rápida y su mayor éxito será el de plantear alguno de los puntos cuyo debate puede hacerse proficuamente.

DELIMITACION DE ESTA PONENCIA.

Con sagacidad los organizadores de este Congreso han designado varios relatores para este tema. Así, el profesor BENJAMÍN SPOTA y sus colaboradores están encargados de las mielitis a virus, por tanto consideramos que la encefalomiélitis de Heine-Medin, tan impropriadamente llamada Poliomiélitis, debe constituir parte principalísima de su labor. Igualmente el profesor H. LEA PLAZA y sus colaboradores tratan fundamentalmente del aspecto clínico y del tratamiento, por lo cual esta importantísima cuestión será completamente dejada de lado aquí. Otro tanto decimos de la anatomía patológica que es expuesta con maestría por el Profesor ENRIQUE ENCINAS.

En esta ponencia tratamos pues de dar una idea global, de conjunto, de los diferentes problemas relacionados con el tema, deteniéndonos en algunos puntos de adquisición reciente ó cuyo debate actual merece examen mas detenido. Para ello lo dividimos en cuatro partes. La primera parte se dedica a definir qué se entiende por encefalitis a virus, situando netamente el tema en sus aspectos clínico, anatómico y microbiológico. En la segunda se estudia someramente los datos etiológicos, y fundamentalmente el problema de los virus en sus facetas mas recientes. En la tercera parte se exponen las dificultades de una clasificación satisfactoria, pasando en revista las mas conocidas y recientes. En la cuarta parte se contemplan las encefalitis a virus hasta hoy indi-

vidualizadas, pasando muy rápidamente sobre las más conocidas, exponiendo más detalladamente las de adquisición reciente; comienza esta parte con el estudio detenido de la Rabia, por ser arquetipo de las encefalitis a virus, por ser la más antigua de las enfermedades conocidas y también la más letal; por haber inaugurado la era pastoriana de estudios experimentales, dando lugar al hallazgo de la primera vacuna por PASTEUR en 1881, y, por último, por ser todavía, pese a todo ello, una de las encefalitis que ofrece más incógnitos a despejar.

I.—DEFINICION DEL TERMINO ENCEFALITIS.

Mucho se ha escrito sobre los alcances que se debe dar a este vocablo y el debate no está aún definitivamente cerrado. La discusión puede inclusive extenderse en lo tocante a las encefalitis a virus pues no solamente se trata de definir la encefalitis sino que debe establecerse que es ocasionada por un virus. Al primer problema que tiene un aspecto clínico no muy difícil de resolver y un aspecto anatómico más controvertido, se añade esta vez un aspecto microbiológico que califica al agente causal de una encefalitis.

El antiguo criterio anatómico no parece hoy suficiente por si solo para definir la encefalitis. Si por tal se entiende histológicamente el proceso inflamatorio con exsudación, reacción vascular, infiltración linfoplasmocitaria, polimorfonuclear y movilización de la microglía, las mismas imágenes se encuentran, aunque con ciertas diferencias, en procesos alérgicos y procesos tóxicos en que hay destrucción del parénquima. Y desde luego si se ahonda en el asunto se cae en cuenta que siendo el proceso inflamatorio la reacción del organismo frente a una noxa infecciosa o viral habría que admitir que esta reacción es de una calidad especial cuando la noxa actúa por sus propiedades vitales, biológicas. Pero si no se puede descartar completamente esta calidad específica lesional causada por la acción biológica, si se permite la expresión, de un organismo, es bien sabido sin embargo que este actúa fundamentalmente por sus toxinas, esto es, ejerciendo una acción tóxica; no es pues de extrañar que otros agentes tóxicos, verbigracia el arsénico, pueden producir reacciones que tengan las características de lo que llamamos encefalitis. Igualmente los procesos alérgicos pueden producir imágenes semejantes. Resulta entonces permitido el hablar de una encefalitis saturnica, de una encefalitis arsenical, de una encefalitis alérgica. Pero desde un punto de vista integral, biológico ya no lo es porque la tradición ha sido atribuir el carácter inflamatorio sola-

mente a las lesiones producidas por agentes vivos, según la hoy clásica tesis de SPATZ. Así debemos distinguir las encefalitis veras de las otras que podrían ser las pseudoencefalitis y cuya designación debe ser encefalopatías, arsenical, saturnica, alérgica.

Restringiendo aún más el asunto, la definición de las encefalitis a virus debe hacerse ciñéndose estrictamente a tres criterios: clínico, anatómico, microbiológico.

a) *Criterio clínico:*

El criterio clínico puro no es suficiente para calificar a la encefalitis si por tal entendemos un cuadro clínico caracterizado por temperatura, evolución aguda o subaguda y por los diferentes signos de sufrimiento encefálico, puesto que en un gran número de estos procesos a virus el carácter fundamental está dado por la ausencia absoluta o relativa de la fiebre, por la evolución tórpida, y lenta, por la sintomatología largo tiempo imprecisa o indefinida.

La gran mayoría de las encefalitis virósicas se caracteriza por dar lugar a la vez a un cuadro clínico neto, típico y también a gran número de cuadros frustrados, inhabituales o difusos, de tal modo que su descripción es imposible, como ocurre por ejemplo con la encefalitis letárgica, con la encefalomielitis de Heine-Medin, con la encefalitis Japonesa etc. Su comienzo puede ser brusco o insidioso, su sintomatología ser puramente nerviosa ó también general; acompañarse de modificaciones humorales o ser estas tan fugaces que pueden pasar desapercibidas.

Un carácter común a todas ellas es su insensibilidad a los tratamientos más enérgicos con sulfamidas ó antibióticos.

El clínico está pues así entre dos peligros, como Sisifo entre Caribidis y Scila; o bien siendo demasiado riguroso corre el riesgo de desconocer muchas virosis, o bien procede con demasiado largueza y puede caer en el extremo de tomar como encefalitis a virus procesos de otra índole. El clínico debe, aquí como en otros campos, sortear ambos peligros y situarse en el sólido terreno de la realidad.

b) *Criterio anatómico:*

Las encefalitis, como la gran mayoría de las infecciones, se caracterizan por las lesiones inflamatorias que determinan. La inflamación se entiende como una reacción activa específica de todo tejido vivo;

desde el punto de vista morfológico tres elementos mayores la constituyen: la exudación plasmática, la proliferación e infiltración de elementos celulares hematógenos y vasculo-conjuntivos, y en fin, alteraciones del parénquima. La gran mayoría de autores consideran sin embargo la reacción inflamatoria como definida únicamente por las modificaciones activas vasculo-conjuntivas, es decir por las modificaciones del mesénquima; la inflamación es una reacción del mesénquima.

Pero en realidad la inflamación es una reacción más amplia que la simple modificación morfológica, así ROUSSY y OBERLING consideran "la inflamación como el conjunto de fenómenos reaccionales, fenómenos celulares e intercelulares, fenómenos vasculares y humorales, ninguno de los cuales aisladamente basta para definirla". LHERMITTE y SCHAEFFER, desde 1910, y FISCHER-WASSELS, más recientemente, insisten sobre la existencia de inflamaciones reactivas a necrosis tisulares, es decir endógenas. Pero el análisis cuidadoso conduce en realidad a la conclusión que las verdaderas inflamaciones, las que nos interesan, se deben a causas exógenas, es decir a la presencia de agentes patógenos. ASCHOFF en una serie de trabajos bien conocidos precisa que el foco infeccioso está constituido por tres órdenes de reacciones: reacciones regeneratrices, que tienden al reemplazo de las células lesionadas; reacciones reparatrices que tienden a la eliminación de los restos y a la elaboración del tejido cicatricial, y en fin reacciones defensivas contra el agente nocivo. En últimos análisis solamente las reacciones defensivas, representan para ASCHOFF, la verdadera reacción inflamatoria.

NISSL primero y después SPIELMAYER y SPATZ se han dedicado a precisar la doctrina morfológica de lo que debe entenderse por encefalitis. Según los últimos autores debe distinguirse el complejo inflamatorio sintomático y la enfermedad encefalitis. Determinan en primer lugar el "complejo inflamatorio sintomático", que es la reacción activa e inmediata del tejido nervioso frente a diversas noxas, endógenas o exógenas. Luego definen "la enfermedad encefalitis", como la existencia del complejo inflamatorio sintomático independiente de toda destrucción tisular, en el sentido de reacción defensiva de Aschoff.

El complejo inflamatorio sintomático se caracteriza por la producción de una infiltración celular y por la proliferación glial. La infiltración celular es el proceso de invasión de los espacios peri-vasculares por células de origen mesodérmico: polinucleares, linfocitos, plasmocitos, macrófagos y mononucleares, infiltración celular que puede desbordarse al parénquima cerebral mismo y a la leptomeninge. La proli-

feración esta representada por una movilización precoz e intensa de la microglía, que puede a veces constituir el único testigo de la inflamación como ocurre en numerosas virosis, seguida por una reacción más tardía de la astrogliá.

Para SPATZ la enfermedad encefalitis se caracteriza por la presencia del complejo sintomático, autónomo, independiente de toda necrosis tisular. En efecto, en procesos tales los tumores, o focos de reblandecimiento que se acompañan de destrucción tisular, se observa la aparición del complejo sintomático. En la enfermedad encefalitis, el complejo inflamatorio se presenta independientemente de toda lesión destructiva. Así SPATZ resume la doctrina en dos puntos: 1º) el complejo encefalítico sintomático, proliferación glial y reacción vásculo-conjuntiva, aparece como una reacción local del tejido vascular y de sostén; 2º) la "encefalitis enfermedad" está constituida por la existencia independiente, primitiva del complejo encefalítico, tiene el sentido de la reacción defensiva de ASCHOFF.

Así, aplicando la doctrina de SPATZ se eliminan ciertas afecciones, pseudoencefalitis, tal la polioencefalitis de Wernicke, la encefalitis hemorrágica, la encefalitis arsenical, oxicarbonada etc.

Siguiendo a SPATZ la gran mayoría de autores considera que las encefalitis veras se deben a la acción de gérmenes vivos. Así GLOBUS en su relato ante la Asociación Americana de Neurólogos, en 1932, considera que "de este modo podemos restringir el término encefalitis a las enfermedades cerebrales de origen infeccioso, que el agente infeccioso sea identificado o nó".

Algunos autores, tal VAN BOGAERT, consideran que este principio debe ser revisado, pues existen encefalitis veras que no parecen deberse a la acción directa de un germen vivo, sino a la acción indirecta de gérmenes, sea esterilizados, atenuados, o muertos, tales las encefalitis producidas por diversas vacunas, las encefalitis post-eruptivas en cuya génesis parece intervenir, más que la acción local de un germen, la reacción de un organismo sensibilizado a antígenos liberados por el germen; tal ocurre también en las encefalitis experimentales, en que intervienen bacilos de Koch muertos. Y así se reabre el debate.

c) *Criterio Microbiológico:*

Queda el criterio microbiológico. Es decir el aislamiento del virus responsable, su cultivo, su pasaje y la reproducción experimental del proceso morboso; la creación de pruebas y test de laboratorio que per-

miten reconocerlo. Criterio biológico que en realidad es el criterio definitivo.

Satisface plenamente al espíritu el proceso que puede definirse netamente siguiendo los tres criterios: criterio clínico representado por un cuadro morboso neto; criterio anatómico, la identificación de un cuadro lesional definido; criterio biológico, identificación del virus y reproducción experimental de la enfermedad.

Muchos son los procesos del encéfalo a virus que responden a los tres requisitos, pero quedan muchos y aún de los más importantes que no los satisfacen y algunos sumamente discutidos; para no mencionar sino a dos, me referiré: a la encefalitis letárgica, encefalitis europea o encefalitis de Von Economo y a la esclerosis en placas. La encefalitis letárgica, la más conocida, la más importante de las encefalitis, proteiforme en sus manifestaciones clínicas, ilimitada en su distribución geográfica, no tiene hasta hoy virus reconocido. Y en cuanto a la esclerosis en placas, la más común de las enfermedades, no sólo infecciosas sino de todas las enfermedades del sistema nervioso es de etiología tan discutida, para unos tóxica, para otros alérgica, para otros viral; la opinión dominante varía con el tiempo y hasta con la moda pues el origen alérgico hasta hoy en boga parece ceder el paso a la etiología viral que nuevamente gana terreno. En fin, para terminar podría señalarse solamente como problema que merecería discusión, el hoy algo abandonado tema de las encefalitis psicósicas.

En este terreno de las neurovirosis como en muchos otros el clínico está en posición desfavorable pues por fortuna no hay grandes epidemias, los casos son esporádicas, difícilmente identificables. No ocurre lo mismo con el hombre del laboratorio que ha podido aislar el virus, cultivarlo, reproducir la enfermedad.

II.—ETIOLOGIA.—LOS VIRUS.

Los virus se reconocen por su pequeño tamaño, su incapacidad de crecer en medios de cultivo sin vida, y por habitar dentro de las células.

Ultimamente se han ideado nuevos métodos para cultivarlos, pero la mayor parte tienen el inconveniente de ser muy costosos. Las epizootias animales se pueden estudiar en la misma especie atacada, pero en cambio en las enfermedades virósicas humanas se requieren pe-

queños animales de laboratorio para ser infectados con muchos virus importantes, salvo algunos que solo infectan monos como el *Macacus Rhesus*. Recientemente se ha progresado, y así LAIDLAW y DUNKIN (1926) utilizaron el hurón y ARMSTRONG en 1939 logró transmitir el virus de la poliomielitis a un roedor parecido a la rata pero de pelo más largo. Esta especie de Armstrong se ha usado mucho, pues cría fácilmente en el cautiverio así como también otros roedores como el hamster dorado (*Cricetus auratus*) y el ratón campestre (*Microtus arvensis*).

Hay con todo enfermedades humanas a virus no transmisibles a otras especies que al hombre. En este caso solo se las puede estudiar en voluntarios y si ello es peligroso resulta practicamente imposible.

El elemento más valioso hasta ahora para el cultivo de los virus es el huevo fértil de gallina. La técnica se introdujo por WOODRUFF y GOODPASTURE (1931) y fué perfeccionada por BURNET (1933) el cual a los cultivos primitivos en la membrana alantoidea añade un saco artificial en el punto a infectarse. Según esto los virus producen lesiones aisladas en las membranas lo que permite titular sus suspensiones. También se ha inoculado virus en cavidades amnióticas de embriones en desarrollo (BUDDINGH y POLK) es decir directamente en las vías respiratorias. En resumen hoy día se inocular virus en la membrana corio-alantoidea, en la cavidad amniótica, alantoica o del saco vitelino o directamente en el cuerpo del embrión. En virus difícilmente cultivables se ha llegado a injertar piel humana en las membranas corio-alantoideas con el fin de conseguir su cultivo. De este modo se ha infectado con el virus del herpes zoster y se ha demostrado la infección por los "cuerpos de inclusión"; igualmente se ha conseguido cultivos en tejidos embrionarios picados, suspendidos en soluciones salinas modificadas (solución de Tyrode).

Aglutinación de eritrocitos por virus.—HIRST (1941-1942) y Mc CLELAND y HARE (1941) observaron al abrir embriones de pollo contaminados por el virus de la influenza, que los eritrocitos de los vasos se aglutinaban en presencia del líquido amniótico lo que no ocurría en embriones no infectados. Posteriormente se demostró que este fenómeno se debía a la absorción del virus por el eritrocito. Este fenómeno dá idea de como las células son infectadas por el virus; sería primero un fenómeno de absorción del virus y luego su desprendimiento (elución) con alteración de la superficie del eritrocito, lo que impediría que la absorción de un virus nuevo aglutinara las células. Esto se demostró en pulmones de hurones vivos a diferencia de la elución que se producía en

pulmones de hurones muertos similares a los del embrión de pollo; el primer caso se explicaría por una unión más firme célula-virus.

Fenómeno de Interferencia.— Solo a veces las células animales pueden ser infectadas por dos o más virus simultáneamente. Existe evidencia de que cuando una célula tiene suficiente contacto con un género de virus, es durante algún tiempo incapaz de ser infectada con ciertos otros virus, que pudieran no estar relacionados inmunológicamente con el primero. Un virus interfiere pues la acción del otro; así un mono infectado primero por la cepa viscerotrópica mortal del virus de la fiebre amarilla e inmediatamente después por la cepa neutrópica no moría por este fenómeno de la interferencia; así se ha demostrado interferentes cepas de poliomielitis (JUNGLEBLUT y SANDERS, 1942) entre diferentes cepas de la influenza (ANDREWS, 1942; HENLE y HENLE, 1944); entre los virus de la poliomielitis y la coriomeningitis linfocitaria (DALDORF, DOUGLAS y ROBINSON 1938); entre los virus de la encefalitis equina occidental y la encefalitis de San Luis (DUFFY 1944). El mecanismo se explicó en forma indiscutible con la experiencia de dos bacteriófagos que atacan al *B. coli*. DELBRUCK y LURIA (1942) demostraron que solo un fago podía penetrarlo y no otro, y que aún inactivado por los rayos ultravioleta seguía bloqueando la actividad de otro fago; quizá esto se deba a la ocupación de una enzima clave en la bacteria. Este fenómeno es importante, pues permite usar virus atenuados no solo como vacuna inmunizante sino también como profilácticos.

Estudios Químicos y Físicos de los Virus.— Los métodos físicos que han permitido medir el tamaño, forma y otras propiedades de los virus permiten igualmente purificarlos y así poder estudiar su composición química.

El tamaño de los virus se ha determinado mediante el filtrado, centrifugación y métodos ópticos. El más simple es el filtrado con membranas de gradacol que son fuertes membranas de colodion preparadas con diferentes solventes, lo que permite obtener poros de tamaño más y más pequeño, de este modo haciendo atravesar los virus, conocer su tamaño por comparación. Otro método es la ultracentrifugación, principalmente la ultracentrifugación analítica de Svedberg. Los métodos ópticos y las fotografías ultravioletas son los que proporcionan los datos más exactos de tamaño y forma de los virus; con todo tienen la desventaja de que el material de estudio debe se desecado y examinado in vacuo.

Por estos métodos se conocen los diámetros de los diferentes virus, desde los 10 á 15 milimicras de la poliomiélitis, a las 300 μ (0.3 μ) de la psitacosis, así como las diferentes formas: de aguja alargada de la poliomiélitis, ovalado como el de la influenza etc.

El descubrimiento hecho por STANLEY (1945) que el virus del mosaico del tabaco podía ser cristalizado, produjo gran revuelo y planteó nuevos problemas sobre la naturaleza de los virus. Pero hasta hoy no se ha podido obtener virus animales en forma cristalizada; esto se debe a la mayor complejidad de los virus animales, así la vacuna por ejemplo (RIVERA 1943) tiene una superficie que puede liberarse y actuar como antígeno soluble, además de 3 ó 4 antígenos constituyentes. Químicamente contiene nucleo-proteínas incorporados a un ácido tímo-nucleico, algunos lípidos, y probablemente cobre y flavina; sobre sus enzimas no hay datos concluyentes.

Con todo ya no se duda que los virus son análogos a las bacterias pero simplificados y que han perdido ciertos sistemas enzimáticos, pero sobre lo que no hay acuerdo es sobre si se trata de evolución retrógrada o adaptación a una vida parasitaria.

Reacciones serológicas.— La creación de una serie de técnicas básicas para el reconocimiento de las virosis puede considerarse como una de las conquistas más interesantes en el tema. Pues como dice RIVERS: "Aparte de la encefalitis estival rusa, la coriomeningitis linfocitaria, la meningoencefalitis de la parotiditis, la encefalitis equina venezolana, la encefalitis del herpes simple y del linfogranuloma venéreo, es tan raro encontrar al virus que ataca al sistema nervioso, en sangre o líquido cefalo raquídeo, que la investigación de su presencia en estos humores carece de valor clínico". Se trata de reacciones sumamente delicadas, que requieren un utillaje perfecto y sólo pueden hacerse hoy en algunos centros especializados, muy contados en el mundo. No se trata pues todavía de reacciones serológicas estandarizadas que hayan penetrado en la práctica corriente, pero es de esperar que así lo sea en un futuro no muy lejano. Entre estas técnicas mencionaremos: A) la neutralización de virus; B) la fijación de complemento; C) la aglutinación y precipitación; D) la hemoaglutinación.

Las reacciones de neutralización tienden a identificar en un suero dado las inmuninas contra un virus dado, es decir, la presencia en dicho suero de anticuerpos específicos. Para ello muestras de suero a las que se añade soluciones tituladas de virus son inyectadas a un animal receptor que sirve como un indicador de la presencia y ausencia del

agente activo. Son reacciones complicadas que demandan tiempo y cuestan mucho, además pueden ser de interpretación difícil.

La reacción de fijación de complemento, más empleada en rickettsiosis que en las virosis, se utiliza sin embargo a menudo para el diagnóstico de algunas encefalitis. Se encuentran aquí las dificultades de las reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo por tratarse de soluciones que contienen tejido cerebral y Hammon ha insistido con fuerza sobre la dificultad y el cuidado con que deben practicarse.

Las reacciones de aglutinación y precipitación, sirven más en el laboratorio de investigación que en clínica.

El fenómeno de la hemoaglutinación o sea la aglutinación de eritrocitos por virus, (fenómeno de Hirst), se usa actualmente en el diagnóstico y en la investigación sobre todo de la gripe, vacuna, paperas, enfermedad de Newcastle.

Naturaleza de los virus.— Desde el comienzo dos corrientes de opinión se enfrentaron netamente. Para unos, los virus no son sino microbios muy pequeños, condenados por ello mismo a un estrecho parasitismo celular. Para otros, al contrario, los virus son esencialmente diferentes de los microbios y más bien se integran entre las diastasas regenerables por autocatalisis. El descubrimiento del bacteriófago igualmente dividió a los autores entre aquellos que, como D'HERELLE, lo consideran como un germen animado parásito de las bacterias y los que, como BORDET, lo consideran como un factor inanimado de lisis.

Cuando STANLEY obtuvo el virus del mosaico del tabaco como un producto químico, puro y cristalizado, se produjo un gran revuelo y el debate se encendió. Este virus conserva su poder patógeno a pesar de varias precipitaciones y recristalizaciones. La noción, cuidadosamente guardada desde PASTEUR, como un dogma, que el agente infeccioso es un ser vivo, no parecía compatible con este hecho de un agente infeccioso cristalino, a primera vista inorgánico. De inmediato se demostró que el estado cristalino puede en rigor ser compatible con materia viva muy simple, tal los virus más pequeños. Hasta aquí se han obtenido solamente unos doce virus vegetales cristalizados sobre más de doscientos conocidos, y sólo algunos virus de invertebrados. No se ha logrado la cristalización de ningún virus de los vertebrados.

Las investigaciones más recientes demuestran la complejidad de la estructura de los virus animales, que disponen de un dispositivo enzimático rudimentario y los más grandes entre ellos, de una morfología con organitos diferenciados que llegan casi a la organización celular;

se les puede considerar como organismos menos evolucionados que los protistas, pero ya de estructura compleja, condenados a un estrecho parasitismo y por ende a un metabolismo heterotrófico.

A medida que se desciende en la escala de dimensiones las estructuras se simplifican hasta llegar a ser solo aglomerados plurimoleculares que conservan sin embargo una especificidad química e inmunológica diferente de la del organismo-huesped (P. LEPINE).

Actualmente tres corrientes de opinión se ofrecen en cuanto a la naturaleza de los virus.

Para ANDREWES y su escuela los virus son organismos, son pues individuos autónomos, seres vivientes como las bacterias, como lo prueban los siguientes caracteres: como ellas se reproducen, tienen continuidad genética y hereditaria. Son susceptibles, de variaciones y de mutaciones como toda las células. Todos contienen núcleo-proteínas que son constituyentes esenciales del núcleo celular. Antigénicamente son distintos de las células, tienen especificidad propia cualquiera que sea el huesped en que vivan y se multipliquen. Forman parte de una escala decreciente continua desde las células visibles al microscopio; hay términos de transición entre las bacterias y los virus, tal como las rickettsias que tienen caracteres comunes a los dos. La composición química de los virus más conocidos es muy vecina a la de las bacterias y en fin, los virus más grandes son sensibles a los antibióticos y tienen por tanto mecanismo de crecimiento y reproducción análogos (P. LEPINE).

Para STANLEY y su escuela, al contrario, se trata, cuando menos en ciertos virus, de moléculas inanimadas, de estructura y composición química definidas. El mosaico del tabaco es un bastoncillo rígido, de naturaleza núcleo-proteica, de estructura homogénea y composición constante, no tiene actividad metabólica propia, no posee equipo enzimático. Los rayos X muestran su constitución física semejante a los cuerpos químicos. No tiene agua interna.

Para BAWDEN y PIRIE y los autores franceses, las dos posiciones opuestas se aplican en su integridad a las dos extremidades de la escala de tallas de los gérmenes pues los virus más grandes poseen incontestablemente caracteres que los integran en el grupo de los microbios, mientras que los virus más pequeños, sobre todo los de los vegetales y algunos de los invertebrados tienen caracteres que los aproximan mas la estructura inanimada de moléculas orgánicas que a seres vivientes.

Pero la gran mayoría de virus se encuentran entre esos dos extremos y presentan caracteres intermediarios a los que se reconocen a los más grandes y más pequeños. Así ni parecen ser organismos autónomos ni moléculas químicas. Las fronteras de los virus aparecen en suma tan inciertas del lado de los microbios como del lado de las moléculas, y se encuentra justificación en la proposición que con "humour" hace BAWDEN de dominarlos "molecrobios".

Algunos autores van más allá, pretender situar los virus en un reino a parte que no es animal ni vegetal y que permitiría unir la materia orgánica con el mundo animado. Así como lo pretende LEPINE se podría asir, en esta escala ultra-microscópica, el momento en que la vida comienza a manifestarse por una transición insensible entre la materia inanimada y la materia animada.

Clasificación de los Virus.— No hay una clasificación rígida de los virus, ni se puede asignarles nombres genéricos y específicos. Solo puede trazarse la línea divisoria entre ellos y las bacterias cultivables. Pero entre el conjunto principal de los virus, que están claramente separados de las bacterias y las bacterias mismas, existen dos grupos relativamente bien definidos:

1.—Las rickettsias que producen el tifus exantemático y enfermedades afines, son más pequeñas que la mayor parte de las bacterias, casi todas ellas ocupan para su subsistencia el interior de células vivas y su presencia dentro de las mismas da lugar a veces a la formación de cuerpos de inclusión. Difieren de la mayoría de los virus en que se tiñen con relativa facilidad y en su variable morfología, las formas bacilares son la regla general. Algunas rickettsias inyectadas intraperitonealmente en ratones, los matan en el espacio de pocas horas mediante una especie de acción tóxica; pero la "toxina" no ha sido aún separada de los cuerpos rickettsianos vivos (OTTO y BICKHARDT, 1941). Según ZINSSER y SCHÖNBACH (1937), su metabolismo en cultivos de tejidos difiere del de los virus, pero no hay aún datos suficientes para afirmarlo. En algunos casos son susceptibles a la quimioterapia pero no por sulfonamidas.

2.—El grupo "psitacosis L. G. V." (linfogramuloma venéreo) ha sido recientemente definido. Contiene los virus del linfogramuloma venéreo (LGV), psitacosis e infecciones afines transportadas por las aves, virus del tracoma, conjuntivitis de inclusión y neumonía que atacan a los gatos, ratones y hamster respectivamente. Se han encontrado virus de dicho grupo en algunos casos de neumonía atípica en el hombre.

Los virus del grupo "LGV" se encuentran entre los de mayor tamaño conocido. Poseen un ciclo de vida intracelular definido, que comprende formas grandes y pequeñas y de mórula como fué demostrado primeramente con el virus de la psitacosis por BEDSON y BLAND (1934) pero, los cuerpos de virus inyectados a concentración suficiente matan a los ratones mediante un efecto rápido semejante al de las "toxinas". Todos los miembros de este grupo parecen hallarse interrelacionados antigénicamente como puede demostrarse por reacciones cruzadas en la prueba de fijación de complemento (BAKE, EATON y SHAFFER, 1941). Sin embargo, pueden ser diferenciados serológicamente cuando se hacen ensayos sobre la capacidad de los sueros para neutralizar la "toxina" (RAKE y JONES, 1944). Difieren de las rickettsias y de los virus más pequeños en que las infecciones por muchos del grupo pueden verse favorablemente influenciadas por las sulfonamidas.

Por encima de estos grupos están las bacterias, cuyas propiedades no necesitan recordarse salvo para hacer observar que algunas son transmitidas por insectos, y que algunos no se desarrollan "in vitro" en medio desprovistos de células.

Por debajo de ellos existen otros virus, más pequeños, todos ellos parásitos intracelulares obligados, algunos transmitidos por insectos, de morfología varia, no tan fáciles de teñir, que no se sabe aún si son susceptibles a la quimioterapia, muchos de ellos forman cuerpos de inclusión dentro del núcleo o citoplasma, los más pequeños de composición química relativamente simple. Los virus forman, pues un grupo heterogeneo y no es fácil de delimitar sus fronteras.

RAKE sostiene que los virus del grupo "psitacosis" L.G.V. deben ser excluidos de los verdaderos virus; parecería más razonable incluirlos como lo afirma H. C. ANDREWS e incluso las rickettsias, dentro del conjunto, aunque estas últimas se consideran comunmente como un grupo aparte.

Clasificación de virus encefalitógenos:

OLITZKY y CASALS recuerdan que en 1928 RIVERS consideraba que además de la rabia y la poliomiелitis, las únicas encefalitis humana a virus conocidas eran: la encefalitis de Von Economo; la encefalitis post-vacunal; la E. japonesa, la encephalitis Koritschoner; y la encefalitis australiana. En esa época ninguno de los virus había sido identificado. En 1936, ocho años más tarde se había hallado ya el virus de la encefalitis japonesa, se demostraba que la enfermedad de Koritschoner no era sino una forma de rabia y la encefalitis australiana parecía idéntica a la en-

cefalitis japonesa. En su bien conocido tratado de 1948, RIVERS considera los siguientes virus encefalitógenos:

I.—*Grupo de las Encefalitis epidémicas:*

Poliomielitis (1840 - 1909).

Encefalitis de Von Economo (1915).

Encefalitis equina del oeste (1930).

Encefalitis equina del este (1933).

Encefalitis de San Luis (1933).

Encefalitis japonesa "B" (1924).

Encefalitis rusa del lejano oeste (1937).

Encefalitis equina venezolana (1938).

Meningoencefalitis aguda hemorrágica (1881 - 1944).

Encefalomielitis aguda diseminada (1906 - 1946).

(Estas dos últimas controvertidas).

II.—*Grupo de las encefalitis esporádicas:*

Coriomeningitis linfocitaria (1934).

Pseudocorioningitis linfocitaria (1939).

Encefalitis de los criadores de cerdos (1936) (Encefalitis porcina).

Louping-ill, (encefalitis ovina) (1930).

Encefalomiocarditis (1945).

III.—*Grupo de virus africanos y americanos encefalitógenos:*

Nilo oeste (1940).

Fiebre de Bwamba (1941).

De los bosques de Semliki (1944).

Bunyamwera (1946).

Hammon-Reeves California (1945).

Ilheus encefalitis (1946).

IV.—*Grupo de encefalitis trasmitidas por mordedura de animales:*

Rabia (1881).

Virus "B" de Sabin (1934).

V.—*Virosis generales capaces de localización encefalítica:*

Herpes simple.

Linfogranuloma venéreo.

Paperas.

Sarampión.

Mononucleosis infecciosa.

III.—CLASIFICACION DE LAS ENCEFALITIS A VIRUS.

No se ha llegado todavía a establecer una clasificación satisfactoria de estos procesos, a pesar de que hay numerosas clasificaciones propuestas. Esto se debe a que para establecerlas los autores se basan en un sólo criterio, sea clínico, sea anatómico, sea virológico, sea epidemiológico; criterios que a veces son excluyentes unos de otros. Recordamos en las páginas que siguen algunos de estas clasificaciones y ofrecemos otra, más como método de exposición para este relato, que como ensayo de clasificación.

Clasificaciones clínicas.— Desde un punto de vista puramente clínico se puede separar las encefalitis epidémicas, las encefalitis esporádicas, las encefalitis postinfecciosas, parainfecciosas etc; cada una de las cuales debe ser subdividida en formas neurológicas, mentales, mixtas etc. Las numerosas clasificaciones propuestas en ese sentido no son satisfactorias.

Clasificaciones anatómicas.— La clasificación establecida por PETTE, basada en un criterio netamente definido permitió un avance real y ha servido de base a muchas otras. Su importancia actual no es solamente histórica. PETTE divide estas afecciones en: a) encefalitis polioclásticas b) encefalitis mielinoelásticas; c) panencefalitis. Las encefalitis polioclásticas o polioencefalitis cuyo tipo es la rabia, comprenden procesos tales como la encefalitis letárgica, la enfermedad de Heine-Medin etc. etc. cuya acción lesiva se ejerce fundamentalmente sobre la sustancia gris. Las encefalitis mielinoelásticas o leucoencefalitis tiene una afinidad específica por la sustancia blanca; la más representativa es la esclerosis en placas, pero encierra otros procesos, como la leucoencefalitis esclerosante subaguda de Van Bogaert, la forma infecciosa de la enfermedad de Schilder-Foix etc. Las panencefalitis se caracterizan por una afinidad patológica menos selectiva pues pueden producir lesiones en la sustancia gris y blanca al mismo tiempo, su tipo es la encefalitis europea descrita por PETTE y DORING. Esta clasificación ya no es hoy satisfactoria puesto que, si bien los procesos mencionados tienen dichas afinidades, el tropismo no es absoluto y selectivo, y, por otra parte, puede variar el capricho de las epidemias y con el terreno en que evolucionan. Así, en la más polioclástica de las encefalitis, la rabia, se encuentran lesiones de la sustancia blanca y también lesiones meníngeas, viceversa la más mielinoelástica de las encefalitis, la leucoencefalitis esclerosante de VAN

BOGAERT, se encuentra también lesiones de la sustancia gris, en rigor, todas estas afecciones son panencefalitis.

Clasificaciones microbiológicas.—Si el criterio clínico y el anatómico son insuficientes para darnos una clasificación ideal, la alcanzaremos basándonos en el criterio microbiológico, viral?. Tampoco las clasificaciones basadas en ese criterio escapan a la crítica; así, para citar la más conocida y reciente, la de SABIN ofrecida en el congreso internacional de París (1949), no es sino de espere.

La antigua clasificación de LEVADITTI que divide a los virus según su afinidad por los tejidos derivados de las hojas blastodérmicas es sumamente interesante y ha servido mucho; pero hoy como lo afirma RIVERS no tiene ya sino un valor histórico. Considera LEVADITTI las virosis ectodérmicas y las virosis mesodérmicas. Las primeras se dividían en ectodermosis puras tales el herpes simplex, la varicela etc., porque atacaban únicamente el revestimiento cutáneo; otras, las ectodermosis neurotropas atacan a su vez a los derivados nerviosos del ectodermo y a la piel, por ejemplo el herpes zoster; en fin, considera LEVADITTI las neurosis puras como la rabia y la poliomiелitis que atacan solamente al sistema nervioso. Entre las mesodermosis hay que considerar muchas que pueden localizarse ulteriormente en el sistema nervioso. Esta clasificación es todavía mantenida por su autor en la última edición de su bien conocido libro sobre neurovirus, en la forma siguiente:

I.—*Ectodermosis puras:*

- a) ultravirus vaccinal.
- b) ultravirus variólico.
- c) encefalitis post-vacuna..

II.—*Ectodermosis neurotropas:*

- a) ultravirus herpético.
- b) ultravirus encefalitógeno:
 - encefalitis de Von Economo.
 - encefalitis japonesa B.
 - encefalitis de San Luis.
 - encefalitis equina.

III.—*Neurosis puras:*

- a) ultravirus rábico.
- b) ultravirus poliomiелítico.
- c) ultravirus de la coriomeningitis.

IV.—*Ultravirus Organo-neurotropos*:

- α) ultravirus de la fiebre amarilla.

V.—*Ultravirus viscerotropos*:

- α) ultravirus de la psitacosis.
- b) ultravirus de la influenza.

VI.—*Ultravirus mesodermotropos*:

- α) ultravirus linfogranulomatosos.

SABIN, relator al IV^o Congreso Internacional Neurológico, (París (1949), propone la siguiente clasificación en que se sigue un criterio epidemiológico y microbiológico; es la más completa que conocemos:

INFECCIONES A VIRUS DEL SISTEMA NERVIOSO SEGUN SABIN:

(Clasificación basada en datos hasta el año 1949).

A) ENFERMEDADES Y VIRUS CONOCIDOS

- 1) *con reservorios básicos en sujetos humanos: de distribución mundial:*
 - a) esporádica y epidémica: Poliomielitis.
 - b) esporádica:
 - parotiditis.
 - herpes simple.
 - linfo-granuloma venéreo.

- 2) *con reservorios básicos extrahumanos: escasa diseminación, más limitada en distribución:*
 - α) *encefalitis transmitidas por artrópodos:*
 - E. de San Luis.
 - E. equina del oeste.
 - E. equina del este.
 - E. equina de Venezuela.
 - E. japonesa B.
 - E. rusa, por garrapatar (Loupinglill)

- b) transmitida por secreciones ó excretas animales:
 - rabia
 - coriomeningitis linfocitaria.
 - pseudocorioningitis linfocitaria.
 - virus B de monos (SABIN)

B) DE POSIBLE ETIOLOGIA A VIRUS, PERO VIRUS POCOS CONOCIDOS O DESCONOCIDOS.

Encefalitis letárgica de Von Economo.

Herpes Zoster.

E. "X" de Australia (posiblemente Encefalitis "B" de Japón).

C) VIRUS NEUROTROPOS CONOCIDOS, pero enfermedades del sistema nervioso humano desconocidos.

Virus descubiertos en África: del Oeste del Nilo.

fiebre de Bwamna.

de la foresta de Semliki.

Bunyamwera.

Mengoencefalitis.

Virus descubiertos en Sud América: Ilheus de los mosquitos de Colombia (Roca García)

Virus descubiertos en Norte América: Virus de los mosquitos de California (Hammon-Reeves).

Virus descubiertos en Norte América y África: aparentemente los mismos virus redescubiertos varias veces y descrito bajo los nombres de "SK" de Columbia".

Poliomielitis MM.

Encefalo-miocarditis ("EMC").

Mengo-encefalomielitis.

D) ENFERMEDADES AGRUPADAS A VECES ENTRE LAS INFECCIONES A VIRUS, SIN EVIDENCIA ACTUAL.

Polineuritis infecciosa (Síndrome de Guillain-Barré).

Encefalitis post-infecciosa y post-vacunal (Desmielinizante):

sarampión.

varicela.

rubeola.

vacuna.
viruela.
paperas.
influenza etc.

Encefalitis hemorrágica aguda.

PETTE H. propone en el Congreso de Estutgardt, en 1951, la siguiente clasificación:

A) AFECCIONES NERVIOSAS DE ORIGEN VIRAL DEMOSTRADO:

1) Con lesión nerviosa preferente

a) Por transmisión interhumana

Poliomielitis

Encefalitis epidémica.

2) Por transmisión de animal a hombre.

a) directa: Rabia

b) indirecta (Artropodos):

Louping-ill

Coriomeningitis linfocitaria

Encefalitis de San Luis.

Encefalitis japonesa.

Encefalitis rusa.

Encefalitis equina.

3.—Con lesión nerviosa facultativa:

1.—Por transmisión interhumana:

Paperas

Varicela

Sarampión

Grippe

Herpes.

2.—Por transmisión de animal a hombre:

Vacuna.

3.—Por transmisión imprecisa: Mononucleosis infecciosa.

B.—ENFERMEDADES NERVIOSAS DE ORIGEN VIRAL POSIBLE (Transmisión desconocida).

Encefalitis a inclusión (DAWSON).

Panencefalitis autóctona (PETTE-DORING).

Leucoencefalitis esclerosante subaguda (VAN BOGAERT).

Como método de exposición en el presente relato adoptamos la siguiente clasificación:

A.—*Encefalitis típicas, puras:*

- Enfermedad de Heine-Medin
- Rabia.

B.—*Las encefalitis epidémicas:*

- 1.—Grupo. Encefalitis letárgica o Encefalitis de Von Economo.
Enfermedades afines: Herpes simplex.
Zona
Influenza.
- 2.—Grupo. Encefalitis Japonesa B.
Encefalitis San Luis o Americana.
Encefalitis Australiana "X" Disease.
Encefalomielitis equina del oeste.
Encefalomielitis equina del este.
Encefalomielitis equina Venezolana.
Encefalomielitis estío-primaveral Rusa.

C.—*Encefalitis esporádicas:*

- 1.—Encefalomielitis ovina (Louping Ill).
- 2.—Encefalomielitis porcina.
- 3.—Encefalomielitis de gallináceas (Enf. de Newcastle).
- 4.—Corio-meningitis linfocitaria.
- 5.—Seudocoriomeningitis linfocitaria.
- 6.—Encefalomielitis urliana.

D.—*Grupo de las encefalitis africanas:*

- 1.—Mengoencefalitis.
- 2.—Encefalitis de Bwamba.
- 3.—Encefalitis del Nilo Oeste.
- 4.—Encefalitis de los Bosques de Semliki.
- 5.—Encefalitis de Bunyamwera.

E.—*Grupos de los virus encefalitógenos americanos:*

- 1.—Encefalomiocarditis (Fiebre de Manila).
- 2.—Virus "B" de Sabin.
- 3.—Cepas SK Columbia (MM Yale).
- 4.—Virus de los mosquitos de California de Hammon y Reeves.

- 5.—Virus de los mosquitos de Colombia (Roca García).
- 6.—Virus Ilheus o Brasilensi.

F.—*Leucoencefalomielitis o Leuconeuraxitis:*

- 1.—Encefalitis perivanasas:
 - vacuna.
 - varicela.
 - sarampión.
 - rubeola.
 - viruela.
 - escarlatina.
 - tosferina
 - neumonía
 - grippe.
- 2.—Encefalitis hemorrágica aguda de W. Hurst.
- 3.—Grupo de esclerosis en placas aguda.
 - formas inflamatorias Schilder-Foix.
- 4.—Leucoencefalitis esclerosante aguda de Van Bogaert.
 - a) tipo Van Bogaert.
 - b) panencefalitis europea de Pette y Döring.
 - c) encefalitis a inclusión.

G.—*Encefalitis de origen viral muy discutido:*

- Encefalomielitis diseminada aguda.
- Esclerosis en placas.
- Neuromielitis óptica.
- Encefalitis psicósica, etc.

IV. LAS DIFERENTES ENCEFALITIS A VIRUS.

Como dejamos establecido al estudiar el criterio anatómico de las encefalitis, entendemos que en todas las encefalitis hay siempre compromiso medular e inclusive a veces del sistema nervioso periférico, se trata realmente, siguiendo la significativa frase de SICARD de verdaderas NEURAXITIS. Pero indiscutiblemente que las lesiones asientan predominantemente en el sistema nervioso central. Por eso empleamos indistintamente el término encefalitis o encefalomielitis.

PRIMER GRUPO ENCEFALITIS TÍPICAS PURAS:

Consideramos aquí la enfermedad de Heine-Medin, sobre la que pasamos puesto que es parte del relato especial del Prof. BENJAMÍN SPOTA y sus colaboradores, y la Rabia que estudiaremos en detalle.

RABIA:

La rabia es una de las más antiguas afecciones nerviosas conocidas y estudiadas, se la tiene por el ejemplo clásico de una encefalomyelitis a virus neurotrópico. Es también la enfermedad que determinó la creación del término "virus", empleado por primera vez por CELSO, refiriéndose a la saliva de perros rabiosos que según COVALDA ORTEGA significa "jugo o secreción", nombre feliz que persiste hasta la fecha aunque con un concepto diferente.

Es una enfermedad cosmopolita que ha existido en todo el orbe desde la antigüedad más remota. En la mitología encontramos la historia del cazador ARISTEO hijo de APOLLO, quien protegió y curó a ARTEMIDES de la rabia. Parece que esta terrible dolencia ya fué conocida en el antiguo Egipto, sin embargo la biblia no proporciona datos al respecto. En Egipto, Grecia y Roma, la estrella Siria de la constelación del Can estaba representada por un perro rabioso. Nueve siglos antes de Cristo, HOMERO en la Iliada, al referirse a Héctor, lo designa con el término de "perro rabioso". Todos estos datos aislados que proporciona la historia no pueden ser referidos con certeza a la enfermedad y de una manera general se considera que los antiguos egipcios, asirios, hebreos y griegos no habían escrito sobre la presencia de la rabia en el hombre ni en los animales. Este silencio sobre tan terrible mal, solamente es explicable, si se considera la ausencia de infección en el animal doméstico y en el hombre, su presentación en formas clínicas propicias para la confusión o quizá exclusivamente una epizootia en animales salvajes al comienzo y luego en los domésticos. En efecto, la rabia canina ha sido conocida mucho antes que la humana, ya 5 siglos a. d. J. C. se encuentra informes respecto a ella. XENOFONTE y ARISTÓTELES (322 años antes de C.) describieron la rabia en el perro. DEMÓCRITO y GALLO, vierten los primeros conceptos anatómicos sobre la enfermedad 400 años a. de C., el primero la atribuye a una lesión de los nervios y el segundo, del encéfalo y sus membranas. Doscientos años antes de nuestra era, LUCIANO, describe al parecer por primera vez con más detención la rabia en el hombre. Con gran acierto refiere su naturaleza

exclusivamente nerviosa, da consejos para prevenirla e indicaciones para curarla, sus opiniones son realmente valiosas pues, considera que "aquellos que han sido mordidos por perros rabiosos, no sólo se vuelven rabiosos sino que pueden transmitir la enfermedad a otros por medio de mordeduras y de esta manera un gran número de individuos podrían adquirir la enfermedad". ARTEMIDORO de Cidas y ARIDREAS de Carest, describen la rabia humana. En lo que se relaciona a su presentación en el hombre, uno de los datos más lejanos se encuentra en el historiador bizantino AGATHIAS, quien el año 553 refiere una terrible epidemia, que denominó "Lytta" (furo), epidemia que atacó las hordas germanas y francas que invadieron Italia, causando enormes bajas entre los soldados e incluso la muerte de su jefe.

Como todas las enfermedades infecciosas que precedieron a la era bacteriológica, la rabia fué atribuída en un comienzo a los más extraños factores. EPICARMO y DEMÓCRITO consideraron que era causada por "virus" (palabra griega que significa gusano), concepto que prácticamente reinó hasta MORGAGNI (siglo XVIII).

Si revisamos la evolución de los conocimientos en nuestra era podemos apreciar, que muchos siglos debieron de transcurrir para que las ideas empíricas, llenas de fantasía y de escasa lógica, dejaran paso a hechos verídicos con bases científicas.

En el siglo 1º de la era cristiana, año 30, CELSO escribía: "Si alguien mordido no es rápida y enérgicamente tratado, enferma de hidrofobia, padecimiento doloroso y lamentablemente sin esperanza de salvación". El veneno debe de ser extraído de la sangre mediante ventosas y cauterizado con fuego el sitio lesionado".

En el siglo 2º, GALENO, aconsejaba la resección inmediata de los tejidos mordidos. Los poetas romanos, OVIDIO, HORACIO y VIRGILIO, así como las escuelas alejandrinas y arábicas, conocían bien la enfermedad en el perro y su posible transmisión al hombre.

En el siglo XVI, CIROLANO MERCURIALE (1530-1606) publica sus ciertos conocimientos, localiza la afección en el cerebro, considera que los virus causantes de la infección parten de la mordedura, siendo la saliva contaminada el agente trasmisor de la rabia. Señala también que jamás se han verificado casos sin mordedura de perros rabiosos y que la verdadera hidrofobia era provocada por el virus transmitido por el perro, sin descartar la posibilidad de infección por medio de mordeduras de caballos, zorros etc. FRACASTOR en 1584 emite por primera vez la hipótesis, de que la rabia fuera producida por un agente vivo, al que denomina "semina".

En el siglo XVIII RICHARD MEAD (1767) presenta uno de los trabajos más importantes y se refiere principalmente al tratamiento, aconsejando el drenaje continuo por vía digestiva mediante la ingestión de productos mercuriales. VAN SWIETEN (en 1770), fué el primero en reconocer la forma paralítica y en dar un conjunto de descripciones precisas sobre la rabia humana.

En el siglo XIX, se encaminan las investigaciones por vías más lógicas y sobre los cimientos de los viejos conceptos empíricos se inician los estudios experimentales, que han de culminar con los grandes descubrimientos de PASTEUR. En efecto, al comienzo del citado siglo encontramos los trabajos de BOSQUILLON y BELLENGER (1802) quienes sostienen que la rabia es producida por el miedo, ya que afirman que en los idiotas y en los niños no se presentaba nunca. Estas ideas suigeneris, son desvirtuados dos años más tarde cuando ZINKE (1804) inocula por primera vez la rabia pincelando la herida de un perro sano con la saliva de otro enfermo y demuestra así la virulencia de la saliva de animales enfermos. VILLERNIE y FOLLIET (1828) consideran que la rabia se trasmite por el aire, sudor y esperma, opinión admitida entonces por lo que se temía autopsiar sujetos muertos de rabia. MAGENDIE y BRESCHER (1821) demuestran que también la saliva del hombre infectado era contagiosa, BERNDT (1824) comprueba lo mismo respecto a la saliva de otros animales. LORINSER (1874) sostiene que la rabia es una psicosis provocada por el miedo a la misma rabia, esta opinión es compartida por muchos autores. GALTIER (1879-1881), veterinario lionés, demuestra la receptividad del conejo, precisa los diferentes grados de virulencia de los productos infectados y realiza los primeros ensayos de vacunación antirábica, al tratar de inmunizar carneros y cabras con inyecciones intravenosas de virus. Pocos años más tarde, PASTEUR, marca el comienzo de una etapa decisiva, llena de progreso, en el estudio de la rabia, al presentar en agosto de 1884 al Congreso de Copenhague su técnica de vacunación antirábica y en octubre de 1885 a la Academia de Ciencias, los primeros resultados de su método de vacunación en el hombre, descubrimiento que tanto beneficio ha proporcionado a la humanidad. En 1903, el histólogo italiano NECRI de la escuela de GOLGI, descubre los corpúsculos esferoides intraprotoplasmáticos específicos que se advierten en las neuronas del asta de Ammón de los animales y personas fallecidas con rabia.

Los trabajos del siglo actual, muy numerosos, se encaminan al estudio de la naturaleza del virus, al mejor conocimiento de la inmunología de la enfermedad y al perfeccionamiento de la vacunación antirá-

bica. Estas medidas han permitido disminuir considerablemente la incidencia de esta terrible enfermedad que ha existido con el carácter de plaga en el Oriente medio, Rusia, Mediterráneo, norte de África y Balcanes. Si bien hasta el siglo XIX se produjeron múltiples epidemias en Italia, España, Suiza, Francia, Alemania, Holanda e Inglaterra existe actualmente una serie de países sobre todo insulares, fundamentalmente Inglaterra, que han conseguido quedar libres de la rabia, merced a la vigilancia rigurosa de los perros importados. De una manera general se puede considerar que en la actualidad, la morbilidad ha disminuído gracias a rigurosas medidas profilácticas.

ETIOLOGIA:

El agente etiológico de la rabia es un virus filtrable neurotrofo que atravieza las bujías de porcelana (REMLINGER 1903) y las membranas de colodión, calculándose que su tamaño varía de 100 a 240 milimicras. Sólo se cultiva "in vitro", en presencia de células vivas, el calor lo inactiva rápidamente, en cambio los cerebros rábicos congelados conservan su poder patógeno durante meses y aún años. PASTEUR distingue dos variedades de virus rábico: 1º, el virus natural o de la calle, germen causante de las infecciones en el perro, gato y demás animales asimismo en el hombre contagiado en la calle. Cuando este virus se inocula intracerebralmente al conejo provoca en éste, la infección experimental tras un período de incubación de 15 a 20 días. 2º, el virus fijo o de laboratorio, que es el virus de la calle transformado en una cepa mucho más virulenta, merced a una serie de pases seriados por cerebros de conejos sucesivamente inoculados en el laboratorio, hasta conseguir que el período de incubación de la enfermedad experimental provocada en los lepóridos, quede fijada en 6 a 7 días (virus con período de incubación fijo, que carece de la facultad de originar corpúsculos de Negri en los cerebros de los conejos inoculados).

Los productos infectados con virus rábico, de las glándulas salivales, lagrimales, tejido cerebral, medular, de los ganglios simpáticos, de la glándula suprarenal etc. de animales o personas fallecidas, inoculado por vía intracerebral o intramuscular, al perro, gato, conejo, cobayos, ratas, ratones, monos u otros mamíferos, les causa una rabia experimental típica.

El origen de la rabia en el hombre radica casi exclusivamente en el contagio por mordedura de animales enfermos, mamíferos domésti-

cos o salvajes, siendo los contagios inter-humanos muy raros a pesar que la saliva humana es virulenta. Los animales que transmiten la rabia al hombre son en orden de frecuencia el perro, el gato, los vampiros, el lobo, el chacal, los equinos, los bobinos, los ovinos, los caprinos, solo se conocen casos aislados de transmisión por ratones o aves. La vía natural es la mordedura y solo excepcionalmente por lamedura y contaminación de pequeñas soluciones de continuidad de la piel. El contagio de la enfermedad por medio de sangre, linfa o leche, por ingestión de carne contaminada esta en discusión, habiéndose señalado resultados positivos en trabajos experimentales en ratas y conejos.

Si bien existe la seguridad de que la rabia es una afección mortal en el 100 % de los casos, los datos estadísticos son algo discordantes en lo que se refiere a la relación que existe entre el número de sujetos mordidos por perros rabiosos y el de los que contraen la enfermedad, porcentaje comparativo que es difícil de precisar pues no siempre se puede asegurar la enfermedad en el animal. SCHUDER sobre una casuística de 15.782 casos da un porcentaje del 8.9 %, promedio que varía según los diferentes países, en Alemania sería el 6.9%, en Francia el 17%, en Austria el 5.4 %, en Hungría el 10.4 %. HOGYES después de revisar las estadísticas de diversos países calcula que el 15-16 % de personas mordidas por perros rabiosos contraen la enfermedad, TARDIEU, BOULEY THAMHAYN y PROUST señalan el 40%.

M. J. VERGE hace un importante estudio de todos los casos de rabia que se han presentado en Europa y África desde 1928 a 1946, sobre un total de 1.290.758 sujetos tratados, de los que fallecieron 4023 o sea 0.31 %. El citado autor señala que solamente el 1 ó 2 % de casos fatales se presentaron en enfermos tratados adecuadamente y el 9,3 al 70% en no vacunados. Enfermaron de rabia los sujetos sometidos a un tratamiento tardío, mal orientado o no tratados. En realidad las variaciones de este porcentaje guarda relación con la virulencia del germen, la que muchas veces se amortigua en el trayecto a los centros nerviosos y ya no es nociva para el hombre.

La receptividad del hombre para contraer la rabia depende de varios factores:

1º de la clase de animal que muerde. La mordedura más peligrosa sería la del lobo y gato por ser animales de dientes filudos que determinan heridas profundas, las causadas por rumiantes serían relativamente las menos ofensivas.

2º de la topografía de la mordedura. Las lesiones más profundas son las más graves, fundamentalmente aquellas que comprometen masas musculares a cuyo nivel el virus se pone en rápido contacto con fibras nerviosas dilaceradas, lo que permite su rápida propagación, aquellas lesiones que comprometen piel y tejido celular subcutáneo, con ruptura de vasos le siguen en grado de seriedad y finalmente se pueden considerar entre las menos graves las pequeñas escoriaciones no sangrantes.

3º de la localización de la mordedura. Las más peligrosas son las mordeduras localizadas en la cabeza y cara, luego las de los miembros superiores y después las de los inferiores, siendo siempre serias aquellas localizadas en las partes proximales que en las distales y las de las mucosas que las de la piel.

4º de la edad del paciente. El niño y el adolescente son dos a tres veces más susceptibles a contraer la enfermedad que el adulto. Una estadística vienesa del año 1894 al 1923 señala que sobre 977 casos, todos ellos vacunados, fallecieron 19 (3.2 %) de 581 adultos y 45 (11.36 %) de 396 infantes.

5º de la estación del año. Según las estadísticas francesas, la rabia es más frecuente en el verano, se presenta en grado decreciente en primavera, otoño e invierno.

6º de otras condiciones concomitantes. La presencia de afecciones piógenas, de enfermedades intercurrentes, de traumatismos, puede favorecer el desencadenamiento de la enfermedad, asimismo, las personas débiles, neuropáticas o sometidas e intoxicaciones crónicas serían más susceptibles. Todos estos factores pueden condicionar un acortamiento del período de incubación.

PATOGENIA:

En el hombre, la rabia es inoculada generalmente por intermedio de la saliva del animal infectado, penetra a través de tejidos dilacerados y alcanza el sistema nervioso central a lo largo de los filetes nerviosos que parten de la herida, de manera análoga a la progresión de la toxina tetánica, es decir por neuroprobiasia centrípeta. La difusión por vía hemática es poco probable. Los estudios experimentales han

permitido confirmar que la inyección intravenosa del virus en los animales, produce la infección con mucho menos frecuencia que las inoculaciones subcutáneas, intramusculares o intraarticulares.

En la patogenia de la rabia tiene mucha importancia la vía de penetración y propagación, la rapidez de difusión y el mecanismo de acción del virus rábico.

1º *Vías de penetración y propagación del virus rábico.* El virus rábico se propaga esencialmente por vía nerviosa, hecho que fué confirmado experimentalmente por primera vez por DI VESTEVA y ZAGARI (1887-1889), la contraprueba se debe a HELMAN (1889) quien demuestra que la inoculación del virus en una región sin nervios, tal como el peritoneo, es inocua, resultados similares se obtienen en inoculaciones en ganglios linfáticos. Según BLASI y RUSSO TRAVALI, la inoculación del virus en el neumogástrico o en el ciático determina su propagación tanto por vía centrípeta como centrífuga. Todos los autores que han inoculado el virus en los nervios, han obtenido resultados positivos, interrumpiéndose solamente la propagación del virus por sección del nervio. La propagación del virus por vía sanguínea o sea la posibilidad de una septicemia es descartada por la casi totalidad de investigadores, la sangre rara vez es virulenta y en aquellos casos excepcionales en que se puede plantear esta posibilidad, se considera más lógica la propagación de la infección a través de los nervios de la pared vascular.

2º *Rapidez de difusión del virus rábico.* REMLINGER (1905) ha demostrado mediante trabajos experimentales en conejos y cuyes, que los centros nerviosos se tornan virulentos precozmente. El virus rábico inoculado natural o experimentalmente, no es destruido en el sitio de penetración con la celeridad necesaria y se dirige rápidamente a los centros nerviosos, lugar donde se multiplica. La vacunación impide esta multiplicación pero no es obstáculo para que el virus permanezca en el encéfalo durante meses o años en estado latente, pudiendo recobrar nuevamente su actividad por la acción de variados factores externos tales como, traumatismos encefálicos, emociones intensas, enfriamientos etc. para luego propagarse en sentido centrífugo, es decir del sistema nervioso central hacia los nervios periféricos o glándulas salivales.

3º *Mecanismo de acción del virus rábico.* Según unos autores, los síndromes rábicos serían determinados por una exotoxina similar a la tetánica, diftérica o botulídica; según otros se trataría de una endotoxina liberada por la muerte o destrucción del virus. Si bien en la inter-

pretación etiopatogénica de la rabia ambas posibilidades son planteadas, no se puede descartar un mecanismo mixto de toxinas y productos de desintegración.

BABES primero y BABES y LEEP después (1889), mencionan por primera vez a la toxina rábica. Posteriormente, el primero de los citados autores ratifica su opinión y atribuye la fiebre, la leucocitosis y los trastornos prodrómicos de la infección rábica, al efecto irritante específico de esta sustancia tóxica sobre el organismo. Según BABES y MARX solamente sería tóxico el virus fijo, en cambio el de la calle sería atóxico. La virulencia y la toxicidad serían dos elementos diferentes e independientes, cuyos efectos se pueden inhibir o estimular de manera aislada, así, el virus fijo se vuelve avirulento cuando se calienta a 80° pero conserva su toxicidad. HOGYES en 1897 también considera la existencia de cierta similitud entre el efecto de la toxina tetánica y la acción del virus rábico. SHAFFER y otros muchos autores son igualmente partidarios de la presencia de toxinas y algunos de ellos se inclinan hacia la exotoxina. Según KRAUSS y GROSS (1923) la determinación de toxinas rábicas en sangre sería muy difícil, pues estas desaparecen rápidamente de la circulación fijándose precozmente en el tejido conectivo. FERMI considera que no existen suficientes argumentos que justifiquen la existencia de la citada exotoxina específica, en vista de que no se la ha podido aislar experimentalmente. Hasta la actualidad aún no se conoce ningún virus filtrable que tenga una actividad exotóxica comparable a la del bacilo tetánico o diftérico. En lo que se relaciona a la endotoxina, a pesar de que su existencia está más dentro del campo de las probabilidades, no se puede asegurar nada por las múltiples dificultades técnicas que hasta el presente no han permitido aislar ni cultivar el virus rábico. La hipótesis que sugiere la presencia de venenos determinantes de los síntomas rábicos no se puede deshechar pues estudios experimentales han demostrado que ni la inoculación de sustancia nerviosa rábica ni la sustancia nerviosa normal, son capaces de provocar los cuadros de la rabia furiosa.

CUADRO CLINICO:

1º *Período de incubación.* Este período puede variar extraordinariamente, con frecuencia oscila de uno a dos meses. Según PASTEUR, BROUARDEL, BOULEY, SCHIVARDI sería de dos meses, BABES señala 35 a 40 días, KONRADI de 20 a 60 días. Basándose en un estudio comparativo de una estadística más copiosa, BABES, KONRADI y FERRE establecen un

tiempo promedio de 40 días. HCYGES en una revisión que hace sobre 210 enfermos en Hungría, encuentra que 58 sujetos enferman al mes de mordidos, 80 a los dos meses, 46 a los tres meses y que a partir del 4º mes el número es pequeño, habiéndose presentado incluso un caso después de 646 días. FERREOL, CADET, COLLIN, TIRABOSCHI, HAJARA también refieren casos con tiempo de incubación superior a un año, IRVING de 5 años, SAUVAGE de 10 años, BRASSAVOLA de SALMUTH de 18 años y GUARNERIUS de 20 años.

El tiempo de incubación guarda relación también con la extensión de la lesión, su profundidad, la proximidad de la herida a los centros encefálicos, la virulencia del virus y la resistencia general del individuo. Parece que la vacunación determina un abreviamento de este período conforme se puede deducir de las estadísticas de SZEKELIS, hecha sobre un gran número de personas:

<i>Días de incubación</i>	<i>Vacunados</i>	<i>No vacunados</i>
1 — 10 días	—	—
11 — 20 días	17.62 %	7.4 %
21 — 30 días	27.45 %	9.34 %
31 — 40 días	19.26 %	20.54 %
41 — 60 días	14.75 %	28.05 %
61 — 80 días	7.37 %	19.63 %
81 — 100 días	4.6 %	4.67 %
100	9.6 %	10.28 %

Si bien esta estadística es muy convincente, numerosos autores no comulgan con la misma opinión, unos como REMLINGER y BABES consideran más bien que la vacunación alarga el período de incubación, otros entre ellos KRAUS y colaboradores niegan la influencia de la vacuna en el desencadenamiento de la enfermedad. En realidad, en la evolución de todo proceso infeccioso intervienen siempre múltiples factores y las diferentes opiniones probablemente se justifica considerando la diversidad de material, la virulencia del germen, su mayor o menor neutrotropismo, la fragilidad individual y racial de los pacientes en los diferentes países etc.

2º *Período prodrómico.* Los primeros días de incubación son asintomáticos, la herida determinada por la mordedura cicatriza sin complicaciones. Algunos días antes de comenzar el período de estado la ci-

catriz se torna nuevamente dolorosa, tumefacta, pruriginosa y el paciente comienza a notar parestesias a nivel de la zona mordida, neuralgias a lo largo de los segmentos mordidos, con más frecuencia del nervio ciático o cubital, contracciones fibrilares a nivel de los músculos. Simultáneamente se altera el estado general aparece anorexia, cefalea, astenia, cambios del carácter con tristeza y miedo inmotivados, estados de inquietud, opresión pretorácica, deseo de soledad y con cierta frecuencia alucinaciones cuando la lesión compromete los órganos de los sentidos. Así Roux refiere el caso de un niño mordido en la nariz, quien presenta como primer síntoma alucinaciones olfatorias, BABES menciona el caso de una niña de 14 años quien sufre la enucleación de un ojo por una mordedura y presenta alucinaciones visuales. Con menos frecuencia se señalan estados de melancolía, ideas de persecución, tendencia al suicidio, estados de confusión, manifestaciones de tipo histérico, trastornos nerviosos variables, hiperestesias cutáneas, dolores, cefaleas, temblores difusos o trastornos paréticos pasajeros. Las funciones cardiacas y respiratorias son irregulares y generalmente también se altera el centro regulador de la temperatura.

3º *Período de estado.* Se diferencian tres formas clínicas fundamentales: la rabia furiosa, la rabia paralítica y la rabia ondulante.

A) *Rabia furiosa:* comprende dos fases: 1) la fase de excitación y 2) la fase paralítica depresiva.

1) *Fase de excitación:* Se presenta precozmente una serie de trastornos exponentes de una agresión rápida del virus rábico de los centros nerviosos bulbomedulares. Uno de los trastornos más típicos reside en la acentuación de las hiperestesias sensitivo-sensoriales, el espasmo doloroso de los músculos de la faringe, fundamentalmente frente a estímulos líquidos, esta crisis de disfagia constituye la hidrofobia algo más tardíamente aparece el espasmo de los músculos de la laringe, los músculos respiratorios también entran en estado de contractura convulsiva y se presentan crisis de sofocación y de asfixia alarmantes, disnea inspiratoria, intercaladas con otros de respiración irregular o de ansiedad precordial. Los pacientes temen todo estímulo sensorial, los ruidos, la luz y el aire, presentan fono, foto y aerofobia. En el curso de las crisis, al lado de los trastornos respiratorios, y de los espasmos faringo-laringeos, se presenta midriasis, hipo, angustia, fijeza de la mirada y abundante secreción sudoral; la fijación del virus en los ganglios

y centros vegetativos determina además sialorrea y taquicardia, la respiración es superficial y rápida, puede haber hiperpírexia y en algunos casos hiperexcitabilidad sexual. El estado de ánimo pronto se altera profundamente y el paciente tiembla con gran facilidad, las alucinaciones delirantes son muy comunes pero el delirio agresivo es excepcional en el hombre, en realidad la aerofobia y la hidrofobia son los dos trastornos más precoces y característicos para hacer el diagnóstico en este período.

2) Fase paralítica: El pasaje del estado de excitación al paralítico no es neto sino gradual. Los disturbios motores se manifiestan como el prelude de la muerte, pueden comprometer diferentes grupos musculares, la cara, la lengua, los músculos de los ojos; pueden incluso presentarse como hemiplejía, parálisis general etc. Progresivamente se acentúa los trastornos de la deglución, respiración, las crisis convulsivas, las pupilas se dilatan, la cornea se torna opaca, el pulso filiforme, la respiración lenta del tipo de Cheynes-Stokes, la boca llena de una saliva espesa y poco a poco se compromete la conciencia y el enfermo muere en 2 a 4 días de enfermedad.

B) *La rabia paralítica.* Es poco frecuente en el hombre. HOIN de 17 casos mordido por lobo la observa solamente en 4, LAUFENAUER solo ha encontrado 10 casos en dos años, y HOGYES 12 casos sobre 86. Según KRAUS sería una forma excepcional si se descartaran todos aquellos casos precedidos de un pequeño período de excitación, no ha tenido la oportunidad de ver personalmente ningún caso de rabia paralítica pura en el hombre". GAMALEIA describe el cuadro clínico como un proceso febril, con malestar general, cefalea, vómito, dolores localizados a nivel de la mordedura, contracciones fibrilares, atasia, trastornos de la sensibilidad y parálisis precedidas de dolores, falleciendo los enfermos por compromiso respiratorio y parálisis cardíaca. BABES también refiere casos de rabia paralítica y HOGYES describe quizá uno de los casos más típicos; después de una mordedura en la articulación del hombro, se presenta monoplejia braquial que luego se extiende al tronco al brazo opuesto y finalmente a las extremidades inferiores y luego compromete los esfínteres vesical y rectal y toda la musculatura del intestino determinando meteorismo. Los músculos de la respiración de la deglución, faciales, linguales y oculares también son tomados. Las alteraciones del sistema nervioso comprometen luego el bulbo y el cerebelo. BABES observa un caso tipo mielitis ascendente de Landry, GAMA-

LIA describe un caso en que la mordedura estaba localizada a nivel del pabellón de la oreja y que comienza con vértigos, movimientos involuntarios de torsión del tronco. Esta forma de rabia evoluciona durante 2 a 4 días, BABES solamente refiere un caso que duró 12 días.

C) *Rabia que evoluciona por brotes.* Esta rabia "ricorrento", así, denominada por VON LÖTTE, se caracteriza por la presencia de paresias o parálisis que evolucionan por períodos de evolución variable hacia la muerte. "

SEGUNDO GRUPO. ENCEFALITIS EPIDEMICAS:

Lo dividimos en dos grupos: a) la encefalitis letárgica y enfermedades afines: herpes simplex, herpes zoster, influenza. b) el grupo de la encefalitis japonesa y enfermedades afines: encefalitis de San Luis, encefalitis australiana, encefalomielitis equina del oeste y del este, encefalomielitis equina venezolana y la encefalomielitis estío-primaveral-rusa.

A) ENCEFALITIS DE VON ECONOMO Y ENFERMEDADES AFINES

1.—ENFERMEDAD DE VON ECONOMO

Sinonimia: encefalitis epidémica, encefalitis de Von Economo, encefalitis europea.

No hay nada nuevo que señalar al respecto sino es que LEPINE, relator al último Congreso Internacional Neurológico (París 1949), sostuvo que habían nuevos argumentos en favor de la tesis defendida en 1920 por LEVADITTI y HARVIER de que el virus del herpes simplex era el agente causal. Esta opinión, no debe mantenerse, puesto que, como lo veremos más adelante, el virus del herpes simplex determina bien una encefalitis que tiene caracteres propios y por tanto no es el agente causal de la enfermedad de Von Economo. Esta ausencia de nuevos datos se debe al hecho feliz de que desde 1927 la encefalitis de Von Economo ha desaparecido, cuando menos en sus formas típicas.

La enfermedad es tan conocida que sería superfluo insistir en el tema.

2.—ENCEFALITIS HERPETICA

El virus del herpes simplex, o herpes febrilis es uno de los más comunes en el hombre. Desde el punto de vista biológico se podría casi afirmar que ha llegado al parasitismo perfecto que le permite vivir y crecer en un huésped al que no causa molestia y por tanto no disminuye su capacidad de mantenerlo. El interés del estudio del herpes febrilis radica en los estudios experimentales a que ha dado lugar y como lo recordabamos arriba a la imputación que se le hizo de ser el agente de la encefalitis de Von Economo.

El huésped natural del virus es el hombre. El virus puede ser inoculado al conejo, al cobayo, al ratón, a la rata, al hamster y cultivado en la membrana corio-alantoica. La vía de inoculación más usada es la córnea, pero puede también ser inoculado por vía intracerebral o intradérmica. Inoculado al conejo por vía corneal produce rápidamente una queratitis y luego una encefalitis, frecuentemente con rotación de la cabeza hacia el lado inoculado, trismo, temblor-cefálico, sialorrea, convulsiones etc. y parálisis diversas.

El virus tendría de 100 a 150 milimicras (ELFORD, PERDRAU y SMITH 1933), puede conservarse en tejidos más de un año, después de una primera infección determina anticuerpos neutralizantes que aparecen desde el décimocuarto día.

En el hombre determina los siguientes cuadros: a) herpes simple, o herpes labiales, herpes facialis, herpes febriles; b) eczema herpético, identificado por LYNCH en 1945, llamado también eczema variciliforme de Kaposi, pustula vacciniforme aguda de Juliusberg; c) la gingivostomatitis herpética aguda, estomatitis ulcerativa o estomatitis aftosa; d) la queratoconjuntivitis herpética y e) la encefalitis herpética.

Encefalitis herpética: No es sino muy recientemente que los medios conjugados de la anatomía patológica y experimentación en el animal, y, por una parte mínima, la clínica, han permitido aislar la encefalitis herpética como una entidad nosológica indiscutible. La noción que el herpes simple producía complicaciones nerviosas se encuentra ya en los viejos clínicos tales como GRIESINGER y LANCERAUX que describen la fiebre herpética nerviosa. Y desde entonces gran cantidad de datos clínicos se han amontonado. Pero la prueba definitiva que el virus herpético produjera tales cuadros no se había dado. Los documentos histopatológicos probantes faltaban igualmente. Recientemente sin embargo los datos se han ido acumulando. Así PETTE en 1939 describe una me-

ningitis herpética recidivante en un hombre de 31 años que coincide con una erupción herpética aguda de la cara. PHILIBERT en 1939, describe igualmente un caso de meningitis herpética en una mujer de 32 años con la misma afección cutánea. En 1938 DE MORSIER presenta 3 casos de encefalitis herpética.

ERWIN WILDI, en 1951 presenta un caso de encefalitis herpética del recién nacido, en que se hace la prueba clínica, histológica y virológica de manera indiscutible. El mismo autor recoge 4 casos más de encefalitis herpética con documentos anátomo-clínicos en que el diagnóstico de certidumbre se pudo hacer gracias a la reproducción experimental de la enfermedad por inoculación al animal, son los casos de: 1º) SMITH, LENNETTE y REAMES en 1941 encefalitis herpética en un lactante de 4 semanas; 2º) ZARAFONETIS, SMADEL, ADAMS y HAYMAKER (1944) un caso de encefalitis herpética fatal en un hombre de 25 años; 3º) WHITMANN, WALL y WARREN (1946) encefalitis herpética con localización hipocámpica en un hombre de 28 años; 4º) HAYMAKER (1949) publica un cuarto caso de encefalitis herpética en un hombre de 26 años. Además, WILDI cita los siguientes casos inciertos por faltar uno de los tres elementos indispensables al diagnóstico de certidumbre de la afección: aislamiento del virus, imagen histopatológica de encefalitis herpética, presencia de inclusiones intra-nucleares. El primer grupo: casos con encefalitis de tipo viral, inclusiones intranucleares pero sin ensayo de aislamiento del virus: caso de SWAN 1943; caso de AKELAITIS y ZELDE 1942, un caso de WHITMANN, WALL y WARREN (1946); MALAMUD, HAYMAKER y PINKERTON (1950) 3 casos de encefalitis a inclusiones; WOLF, COWEN, PAIGE (1950) 4 casos de encefalitis con inclusiones intranucleares; WORTH y HOWAR 1950 un caso más. Segundo grupo: casos en que el ensayo de aislamiento de virus ha sido negativo: 2 casos de DAWSON 1934. Tercer grupo, casos en que el examen histológico no se hizo, caso de SABIN 1934, ARMETRONG (1943), caso de FISHER 1947.

El tiempo de incubación no se conoce, se supone que es de cuatro a siete días (PETTE). El virus no crea inmunidad durable. Según STERN habría una inmunidad cruzada entre el virus herpético y el virus de la viruela (SABIN 1934).

RISER 1949 ha demostrado en los portadores de herpes genitales una reacción linfocitaria en el líquido céfalo raquídeo. La virulencia depende de varios factores, uno de los más importantes es la edad de la serosidad vesicular. Mientras más precóz más virulento. La severidad de la encefalitis experimental y espontánea depende pues de la cantidad de virus que penetran al cerebro. La propagación del virus se hace a

lo largo de los cilindros-ejes (GOODPASTURE y TEAGE 1923, ANDERSON 1940). El virus se cultiva en la membrana corioalantoica.

Las inclusiones intranucleares representarían para unos, una colonia de virus (GOODPASTURE y TEAGE); para otros, una reacción no específica del núcleo (COWDRY e NICHOLSON). En el herpes las inclusiones nucleares son del tipo A, formadas por una masa acidófila única situada en el centro del núcleo. Se puede encontrar inclusiones semejantes en el zona, varicela, fiebre amarilla, etc etc.

La encefalitis herpética según WILDI es típica y se caracteriza por una infiltración extensa, por necrosis del parénquima del tipo de la necrosis isquémica de SCHOLZ, por la presencia de inclusiones tipo A. El cerebelo y el locus niger están poco tocados o indemnes; están lesionados principalmente los núcleos basales y sobre todo el rinencefalo: asta de Ammon, al punto que WILDI propone llamarla encefalitis alo corticotropa; la localización en esta zona produciría síntomas focales, tales como parosmias, agusia, disgusia y alucinaciones olfativo gustativas cuya aparición en un hombre joven debe hacer sospechar la encefalitis herpética sobre todo si hay leucocitosis del L. C. R.

3. — HERPES ZOSTER

Sinonimia: Herpes zona, Zona intercostal.

Esta afección ha sido conocida desde antiguo. VON BAERENSPRUNG hizo el primero, en 1872, la relación entre la erupción cutánea y la inervación radicular correspondiente. LANDOUZY en 1884 sugiere su naturaleza infecciosa. HEADH y CAMPBELL hacen un estudio clínico e histopatológico hoy clásico. VON BOKAY en 1909 llama la atención sobre sus relaciones con la varicela, que hasta ahora no han sido resueltos definitivamente. WOHLWILL, ANDRE THOMAS, LHERMITTE y colaboradores describen encefalomielitis del zona con lesiones evidentes del encéfalo. Inclusiones nucleares fueron descritas por LICHWITZ en 1921.

El virus tiene un diámetro que varía entre 150 y 200 milimicras, aparece en el líquido vesicular en grandes cantidades de 24 a 48 horas después de la formación de la vesícula. Anticuerpos se desarrollan rápidamente en gran cantidad. No hay evidencia de que pueda inocularse al mono, pero el virus puede ser cultivado en cultura de tejidos injertados a huevos fértiles.

El tiempo de incubación parece ser de 7 a 14 días. El cuadro clínico es típico, y se caracteriza por una erupción vesicular que ocupa un territorio nervioso correspondiente a una o varias raíces sensitivas me-

dulares o craneales y se acompaña de trastornos nerviosos correspondientes al territorio comprometido que consisten fundamentalmente en dolores violentos que pueden ser muy precoces e inclusive preceder la erupción, y en una analgesia en las regiones vesiculares; trastornos motores aparecen en las raíces correspondientes a las dermatomas afectadas. El virus parece afectar fundamentalmente el ganglio raquídeo y residir en él, pero en realidad puede comprometer la raíz correspondiente y penetrar en la médula produciendo una tefromielitis posterior e inclusive difundirse aún mucho más en el sistema nervioso central determinando una encefalomielitis: en este caso las lesiones asientan preferentemente en el tronco cerebral y encéfalo pero pueden desbordar hacia el cerebelo y la corteza cerebral.

Estas formas de encefalomielitis zosteriana han sido objeto de controversias. Actualmente el número de casos publicados con examen anatómico parece zanjar el debate por la afirmativa. Se han relatado formas hemipléjicas por ANDRE THOMAS, hemiplejias con parálisis facial por BELLAVITIS y zona cutáneo trigeminal, formas encefalíticas por ANDRE THOMAS, LHERMITTE y sus colaboradores.

El líquido céfalo raquídeo muestra hipertensión, hiperalbuminosis moderada, presencia de globulinas y pleocitosis intensa de 50 a 300 elementos a predominio de linfocitos. Las reacciones coloidales precipitan en la zona meníngea y en la zona parenquimatosa.

4. — ENCEFALITIS GRIPAL

Sinonimia: encefalitis de la influenza.

La influenza, la más común y la más largamente distribuida de las virosis puede en ciertas circunstancias alcanzar propiedades neurotrópicas y determinar cuadros de encefalitis, que se llaman también "la gripe cerebral".

Al presente se han identificado dos cepas de virus gripal perfectamente definidas por sus propiedades antigénicas. El virus A, identificado por ANDREWS y LAIDLAW en 1933 y el virus B identificado por A. FRANCIS y MAGILL en 1940. Es de mediano tamaño, 115 milimicras, y ha podido ser obtenido con una cierta pureza pero sus constituyentes químicos no han sido perfectamente conocidos aunque se sabe que contienen 60% de agua, proteínas, ácido ribonucleico y desoxirribonucleico, lípidos y polisacaridos. Tienen la propiedad peculiar de producir la aglutinación de hematíes (fenómeno de Hirst) fenómeno de hemoaglutinación que es de gran utilidad para la investigación. Ambas cepas A y

B presentan el fenómeno de la interferencia. Dan lugar a la producción de gran número de anticuerpos desde la primera semana de enfermedad, anticuerpo que desaparece dos meses después, lo cual explica la falta de inmunidad. Se ha podido comprobar que ambas cepas tienen una tendencia a producir epidemias con cierta periodicidad: el virus A las produce generalmente cada dos o tres años y se difunde más rápida y más ampliamente, las epidemias del virus B son menos frecuentes y menos extensas.

Es de observación corriente que después de las epidemias de gripe se presentan pequeñas epidemias de encefalitis. Y para no citar sino la más grande, hay que recordar que la gran epidemia de encefalitis letárgica se presentó concomitantemente o inmediatamente después que la gran epidemia de gripe en 1917-18. Parece como que la epidemia de gripe sirviera para exaltar la virulencia o preparar el camino a otras virosis neurotrópicas. Por esto, es difícil determinar con precisión la existencia de formas encefalíticas de la gripe. Muchos autores sostienen que se trata de encefalitis diferentes, que el cuadro clínico observado no se debe a la gripe sino a otro virus potencializado si se puede decir, por ésta.

Sin embargo, la ocurrencia de síntomas nerviosos en la gripe está indicando ya que en la más común de éstas, el virus desborda hacia el sistema nervioso, es lógico suponer que, como ocurre en otras virosis comúnmente viscerotrópicas, puede producirse, en un cierto número de casos, un neurotropismo dominante y aparecer así la encefalitis gripal.

El cuadro clínico es de una encefalitis que no tiene nada de específico. Pero desde VON ECONOMO, se señala el hecho de que las formas de encefalitis gripal clínicamente pueden diferenciarse de la encefalitis letárgica por el aspecto global, violento y persistente de la encefalitis gripal, en que las convulsiones, los signos meníngeos son frecuentes y además por la existencia de fenómenos focales: hemiplejias, afasias, etc. ALBERCA LORENTE insiste además de los síntomas anteriores en la frecuencia de los trastornos neuríticos y la frecuencia de síntomas mentales de tipo confuso onírico. EWALD insiste en la frecuencia de síndromes depresivos y angustiosos y en el desencadenamiento de psicosis endógenas. Se ha señalado muy a menudo trastornos laberínticos bajo forma de vértigo, a tal punto que se ha hablado de formas vertiginosas gripales. El líquido céfalo raquídeo presenta ligero aumento de la albúmina y pleocitosis moderada.

B) *Encefalitis japonesa y enfermedades afines.*— En este grupo comprendemos un número de encefalitis importantes, de adquisición relati-

vamente reciente, que tienen de común los siguientes caracteres: 1º) los virus han sido aislados 2º) producen cuadros clínicos similares 3º) el virus se trasmite por vectores: mosquitos y garrapatas 4º) tienen probablemente reservorios naturales de virus en mamíferos o aves 5º) pueden identificarse por reacciones serológicas y 6º) para todos ellos se ensayan vacunas.

I. — ENCEFALITIS JAPONESA B.

Sinonimia: *encefalitis B*, *encefalitis estival*, *encefalitis rusa otoñal*. Probablemente la misma que la encefalitis australiana o enfermedad X.

La encefalitis japonesa es una de las encefalitis estivales, capaz de provocar epidemias explosivas con alto índice de mortalidad. Se debe a un virus específico que determina un cuadro clínico peculiar y un cuadro histológico característico. Su distribución geográfica interesa todo el Asia oceánica y gran parte de las islas del Pacífico, motivo por el cual fué causa de gran preocupación para las autoridades sanitarias del ejército americano durante el conflicto mundial, varios equipos de virólogos afamados pudieron así estudiar exhaustivamente la enfermedad, en especial HAMMON que pudo controlar dos epidemias en Okinawa.

Historia.— Aunque numerosas epidemias ocurrieron en el Japón en el siglo pasado son notables las que aparecieron a partir de 1924 y sobre todo las de 1936 en que la mortalidad alcanzó el 60%. Lo que dió ocasión a los autores japoneses KANEKO e INADA para separarla de la encefalitis epidémica y atribuírla a un agente especial. La epidemia de Okinawa del verano de 1945 dió lugar a nuevas investigaciones, precisándose los agentes transmisores de la enfermedad y a los ensayos de una vacuna. HAYASHI en 1934 logró reproducir la afección en el mono mediante la inyección intracerebral de papila cerebral de enfermos. En 1936 KASAHARA y colaboradores, KAWAMURA y colaboradores y TAMIGUSHI y colaboradores lograron hallar anticuerpos específicos en el suero de convalecientes, estableciendo definitivamente que la enfermedad se debe a un virus específico.

Sintomatología.— El cuadro clínico es por lo general el de una encefalomiелitis aguda, sin embargo los autores están de acuerdo para reconocer tres formas clínicas a) la forma clínica de una meningoencefalomiелitis es la más frecuente y puede a su vez ser de grado muy severo, mediano o ligero, b) la encefalomiелitis abortiva y c) los

casos clínicamente inaparentes, cuya importancia para la propagación de las epidemias es muy grande.

En la meningoencefalomielitis el cuadro clínico se establece después de un período de incubación probablemente de una semana; está precedido por un período prodrómico caracterizado por decaimiento, anorexia, náuseas, cefalgia frontal y ansiedad, una fiebre moderada puede presentarse; este período dura de uno a cuatro días. El período de invasión comienza por lo general bruscamente, pero puede ser gradual y se caracteriza por fiebre elevada, síntomas meníngeos: náuseas, vómitos, cefalgia y parestesias. Aparece luego una apatía marcada que pronto cede el paso a un cuadro confuso onírico, a un letargo profundo o a un verdadero coma. La temperatura alcanza rápidamente a 40° o más, desde el primero o segundo día y se mantiene así alrededor de cinco días, después de los cuales cae en lisis y puede volver a la normal en uno a cuatro días; pero en algunos casos el período febril puede prolongarse mucho más. La sintomatología meningoencefálica se acentúa y aparece rigidez en la nuca, síntomas de espasticidad, con hiperreflexia, y ocasionalmente signo de Babinsky, disartria, temblor generalizado, a veces convulsiones y diferentes trastornos paréticos que van de parestias ligeras a parálisis completas, flácidas o espásticas, las que pueden interesar territorios de nervios craneales aunque respetando por lo común los óculo-motores extrínsecos, lo que permite diferenciarla de la enfermedad de Von Economo. El cuadro clínico en las formas severas es más intenso y de evolución rápidamente fatal. En la forma benigna, al contrario, la sintomatología es menos marcada, sobre todo el compromiso psíquico es más ligero y la evolución favorable se deja pronto sentir.

Por lo general y esto la distingue también de la encefalitis de Von Economo, la restitución es siempre completa, no se observan síndromes parkinsonianos ni otras secuelas. Según OLISKY y CASALS, en una serie de dos mil casos, solamente se señalaron secuelas neurológicas o psíquicas en el 3.1%.

En las formas abortivas los signos y síntomas son tan ligeros que pueden pasar inapercibidos y la fiebre moderada hacer creer que se trata de una influenza trivial.

Las formas inaparentes son aquellas que no han tenido manifestaciones clínicas y que pueden reconocerse únicamente por la existencia de anticuerpos específicos en el suero.

En el período agudo las reacciones humorales muestran un leucocitosis moderada 10 a 25 mil con neutrofilia y desviación a la izquierda.

El líquido céfalo-raquídeo es claro, ligeramente hipertenso, con moderada hiperalbuminosis, presencia de globulinas, la tasa de azúcar y cloruros normales, existe una pleocitosis marcada de 250 a 400, en principio polinucleares y luego con gran predominio de linfocitos.

Anatomía Patológica.— Macroscópicamente se encuentra congestión meníngea, edema y congestión de la sustancia gris, y una coloración hortencia al corte de los hemisferios.

Histológicamente hay una infiltración meníngea a predominio de linfocitos aunque puede hallarse polinucleares. La lesión fundamental interesa la sustancia gris pero también toma la blanca y consiste en focos de infiltración perivascular, lesiones citológicas difusas e intensas, con todos los grados de lesión celular y figuras de neuronofagia intensa. Las lesiones son netas sobre todo en los núcleos rojos, núcleos grises centrales, corteza cerebral y eje gris medular. Es notable la intensidad de las lesiones cerebelosas, sobre todo la destrucción electiva de la capa de células de Purkinje. Junto con los cuadros de infiltración perivascular se observa una intensa movilización de la microglía y en los casos crónicos, igualmente de la astrogλία.

Etiología.— El virus responsable pudo ser cultivado en huevos fértiles por TANIGUSHI en 1936 y es uno de los más pequeños, tiene entre 15 a 20 milimicras. Anticuerpos neutralizantes y de fijación de complemento se desarrollan rápidamente después de las infecciones clínicamente aparentes. SABIN en 1947 ha podido encontrar anticuerpos neutralizantes desde el tercer día de la afección. Los anticuerpos de fijación de complemento pueden encontrarse entre cinco días a cinco semanas después del comienzo, no se conoce cuanto tiempo persisten. El suero de animales inmunizados presenta reacciones de inmunidad cruzada con los virus de la encefalomiелitis de San Luis y con el virus Nilo oeste.

Hay muchos animales susceptibles al virus, sobre todo el ratón y el mono, pero también caballos, cabras, ovejas, perritos, chanchos, gatos, gallinas y pájaros en los que se puede encontrar viremia. Algunos de estos animales no presentan signos de enfermedad y se supone que pueden servir de reservorio de virus, de los cuales los mosquitos y artrópodos pueden transmitirlos al hombre. Otros animales, presentan encefalitis espontáneas debidas a este virus. En jóvenes *Macacus Rhesus* se observa una encefalomiелitis 4 u 8 días después de la inoculación del virus por vía intracerebral, intraocular o intranasal. Presen-

tan entonces nistagmus, rigidez de la nuca, salivación, ataques convulsivos, discoria pupilar, parálisis oculares y de los miembros y una ataxia cerebelosa marcada, el cuadro evoluciona rápidamente hacia la postración, la adinamia y la muerte. El virus puede propagarse indefinidamente de mono a mono, lo cual lo diferencia del virus de San Luis que se esteriliza después de uno o dos pasajes.

Epidemiología.— Es hoy por hoy uno de los virus capaces de "desarrollar de manera muy rápida, altamente explosiva" (HAMMON), epidemias peligrosas. Siempre se producen en los días más calurosos del estío, en el Japón el 90% de los casos aparecen en agosto y septiembre. Tienen de común con la encefalitis de San Luis, el atacar preferentemente a sujetos de más de 50 años (60% de los casos) y en ellos la mortalidad es muy elevada (60 a 80%), los hombres son más propensos que las mujeres.

Según los autores japoneses y rusos los vectores serían mosquitos, fundamentalmente el *Culex tritaenorrhynchus* y el *Culex pipiens*. REEVES y HAMMON encontraron en 1946, durante la epidemia de Okinawa que siete especies de mosquitos pueden transmitirlo, 3 de los cuales existen en América. El reservorio de virus no se conoce: se sospecha de los pájaros y sobre todo de las gallinas por los autores japoneses. HODES y SABIN sostienen más bien que caballos y otros mamíferos sean los verdaderos reservorios.

Las medidas a tomarse para el control de las epidemias deben enlazarse a una lucha contra los posibles vectores: mosquitos y artrópodos. Se ha preconizado un suero específico que no se ha empleado todavía en el hombre. Se está empleando con éxito dos tipos de vacunas. La vacuna obtenida del cerebro de ratón por SABIN en 1943 y una, más reciente, 1947 que es obtenida en el embrión de pollo, preconizada por WARREN y HOUGH. Los autores rusos dicen haber encontrado buenos resultados con la vacuna en cerebro de ratón.

Diagnóstico.— El diagnóstico clínico conduce solamente al de una encefalomielitis pero el tipo de esta, la identificación del virus japonés B solamente se puede obtener por: a) aislamiento e identificación del virus, de la sangre, del líquido céfalo raquídeo y a veces de la orina, heces o saliva, como lo realizarían los autores rusos y japoneses, b) por reacciones serológicas y de inmunidad cruzada.

2. — ENCEFALITIS AUSTRALIANA

Sinonimia: Enfermedad X. Polioencefalomielitis aguda australiana.

Se sabe hoy que el virus de la encefalitis australiana es similar sino idéntico al de la encefalitis japonesa B.

La enfermedad fué conocida durante una epidemia de 134 casos que se presentaron en un verano fuerte en 1917 y 1918 en Australia. Atacó en general niños menores de 5 años con una mortalidad del 70%. Nuevas epidemias más pequeñas y más benignas fueron señaladas en 1922, 1925 y 1926. Desde 1928 no se han señalado nuevos casos. CLELAND y CAMPBELL aislaron del parénquima cerebral de tres pecientes un virus cuyas propiedades no fueron definitivamente fijadas, pues la cepa se extinguió en el laboratorio. Diferentes autores pretendieron que se trataba de una enfermedad nueva, posteriormente otros la identificaron con la enfermedad de Heine-Medin, luego con el Louping ill; actualmente se supone que se trató de una epidemia de encefalitis japonesa.

En los casos típicos, después de un período de incubación de 5 a 12 días, se presentaba malestar, cefalea, trastornos gastro intestinales. Luego síntomas meníngeos, fiebre, diferentes disturbios neurológicos tales como temblores, mioclonías, ataxia, convulsiones y algunas veces oídnoplejias u otras parálisis. En la primera epidemia la mayoría de los casos fueron fulminantes, algunos niños morían en el primer día, otros duraban mas de 4 a 6 días. Los sobrevivientes no presentaron secuelas. El cuadro histológico demostraba una encefalitis con una destrucción marcada de las células de Purkinje.

3. — ENCEFALITIS DE SAN LUIS

La encefalitis de San Luis es una meningoencefalomielitis, endémica y epidémica de la región central y occidental de los Estados Unidos, se produce en el verano y es causada por un virus específico. Clínicamente es diferente de la encefalitis de Von Economo, y más bien se asemeja en muchos aspectos a dos encefalitis estivales: la encefalitis equina occidental y la encefalitis japonesa.

Historia.— En el verano de 1932 se presentó una pequeña epidemia de encefalitis que se consideró al principio como la enfermedad de Von Economo, en París, ciudad de Illinois. En el verano siguiente, de 1933

una epidemia similar, más importante se presentó en Kansas y en San Luis. Se pudo entonces comprobar que se trataba de una encefalitis diferente a la de Von Economo: MUCKENFUSS, ARMSTRONG y Mc CORDOCK aislaron el virus causal inoculando papila cerebral humana a monos. WESTER y FITTE ese mismo año aislaron igualmente el virus utilizando el ratón blanco. Una nueva epidemia importante se produjo en San Louis en 1937 en que pudo estudiarse aun más la enfermedad en sus diferentes aspectos clínicos, histológicos y epidemiológico.

Anatomía Patológica.— El examen macroscópico revela edema, intensa congestión venosa y pequeñas hemorragias meningeas. Histológicamente se encuentra infiltración celular a predominio linfocitario, congestión e infiltración perivascular meningeas. En el parénquima nervioso se encuentra numerosísimos focos de fuerte infiltración perivascular, infiltración del parénquima, pequeñas hemorragias, intensa proliferación microglial y una infiltración difusa a predominio linfocitario. La lesión fundamental reside en las lesiones celulares agudas y necróticas, con imágenes nítidas de neuronofagia, y nódulos gliales inflamatorios y residuales. Histológicamente la fórmula es diferente de la encefalitis de Von Economo. Aquí la lesión meningeas es más intensa, las lesiones corticales predominan sobre la de los núcleos grises centrales, las imágenes de necrosis citológica y neuronofagia son mucho más intensas, y, en fin, la médula espinal está siempre comprometida. Difiere también de la encefalitis japonesa en que no ataca intensamente al cerebelo y en la ausencia o escasez de lesiones mielínicas.

Etiología.— El virus es bastante pequeño, 20 a 30 milimicras, es menos estable que otros virus encefalitógenos, se deteriora rápidamente a la temperatura ambiente. Se conserva muy bien congelado, a menos 70°. Se multiplica bien en tejidos embrionarios, sobre todo injertados en la membrana corioalantoica del embrión de pollo de 10 días.

Desde el séptimo día de enfermedad se presenta en la sangre de enfermos anticuerpos neutralizantes y de fijación de complemento. Los anticuerpos neutralizantes persisten mucho y probablemente durante toda la vida. Los anticuerpos de fijación de complemento de uno a tres años. Por inoculación al mono, ratones, hamster y conejos se pueden igualmente producir dichos anticuerpos. Se puede pues preparar sueros que permiten la identificación serológica de este virus.

Cuadro Clínico.— La enfermedad se asemeja a la encefalitis B del Japón por sus manifestaciones clínicas. No respeta sexo ni color y al

parecer, ataca con mayor frecuencia y gravedad a los ancianos. La duración del período de incubación varía; el promedio es de 9 a 14 días. Se difunde por contagio interhumano, pero la receptibilidad individual, en la cual la edad desempeña considerable papel, es de mayor importancia que el contagio.

El cuadro clínico se caracteriza generalmente por comienzo brusco, con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, confusión mental, temblores y, a veces manifestaciones oculares transitorias (HEMPELMANN). Muchos de los enfermos curan por completo, en dos o tres semanas, después de un curso tormentoso.

Durante la epidemia de San Louis, en 1933, se observaron 3 tipos distintos de enfermedad: 1º) forma encefalítica, en la cual las manifestaciones de lesión del sistema nervioso se ofrecían desde el comienzo; 2º) forma generalizada, con signos de infección general varios días antes de iniciarse las manifestaciones nerviosas; 3º) formas leves y abortivas.

En el caso habitual, al comienzo se presentan síntomas de afección general como laxitud extrema, molestar, escalofríos o sensación de frío, dolores de carácter gripal de cintura y piernas, náuseas y vómitos y dolores abdominales. Excepcionalmente se observa fotofobia, conjuntivitis y anginas. Después de estas manifestaciones generales aparecen los signos de afección de sistema nervioso, inmediatamente o transcurrido algunos días. Consisten en fiebre, cefalea intensa, rigidez de nuca, somnolencia, confusión mental y temblores. En ocasiones, el enfermo sufre vértigo transitorio y benigno, ruidos de oídos y sordera, retención o incontinencia de orina y heces. Hay signos de irritación meníngea, rigidez de la nuca y signo de Kerning, los reflejos abdominales están abolidos y los tendinosos casi siempre exaltados y a veces se encuentran reflejos patológicos signo de Babinsky, etc; las oftalmoplejias son muy raras. Algunos enfermos se quejan de visión turbia, diplopia transitoria y estrabismo. La fiebre persiste durante los primeros dos o tres días y después desciende rápidamente, alcanzando la normalidad 7 a 10 días después del comienzo. De vez en cuando persiste durante 4 a 6 semanas. Generalmente hay leucocitosis moderada de 12,000 a 20,000. En el líquido céfalo raquídeo se encuentra pleocitosis de 50 a 250, con predominio de linfocitos. En ocasiones, la pleocitosis llega 500 ó 600. La cantidad de glucosa del líquido es normal.

El diagnóstico depende de la demostración de anticuerpos neutralizantes o fijadores del complemento. Un sólo suero de convalescente

no sirve; deben tomarse muestras al comienzo y después de 2 a 6 semanas.

En un caso diagnosticado como encefalitis y en el que sospeche el virus de San Luis el diagnóstico puede hacerse a través de pruebas de laboratorio que determinan, aíslan e identifican el virus. Se deben tomar en cada caso dos muestras de suero: la primera muestra lo más cerca del comienzo de la enfermedad, la segunda lo más tarde en la convalecencia. Estas dos muestras son sometidas a reacciones de neutralización y de fijación de complemento. Si el resultado demuestra la existencia de anticuerpos en la segunda muestra y su ausencia en la primera, se concluye que el paciente sufrió de una encefalitis de San Luis. Si están ausentes en ambas muestras el paciente no tuvo la encefalitis de San Luis, esto no es absoluto porque en algunos raros casos algunos pacientes pueden desarrollar sus anticuerpos mucho más tardíamente. Si las dos muestras contienen numerosos anticuerpos, el paciente tampoco sufrió de encefalitis de San Luis, pero, probablemente estaba inmune a ella por una contaminación inaparente previa. A menudo estos pacientes pueden presentar también anticuerpos neutralizantes del virus de la encefalitis japonesa y del virus Nilo Occidental, pero en proporción menor, lo que se debe a las relaciones antigénicas que existen entre estos tres virus.

Las reacciones de fijación y neutralización se emplean del mismo modo en las otras encefalitis de este grupo.

El virus puede aislarse algunas veces de la sangre, durante un corto tiempo de viremia, pero nunca ha sido encontrado en el líquido céfalo raquídeo. El mono rhesus presenta una encefalitis por inoculación intracerebral. Pero el animal de elección es el ratón, sobre todo en la cepa desarrollada por WEBSTER en 1937, cepa de "ratones suizos albinos W" que es el animal de elección no solamente para la encefalitis de San Luis sino para el "Louping ill" y la Encefalitis Rusa.

La gran mayoría de casos ocurre en verano y principios del otoño, ataca a veces a individuos de edad o a niños. Según HAMMON y REEVES los vectores principales del virus son el *Culex tarsalis* y el *Culex pipiens*. SABIN desde 1943 ha propuesto una vacuna inmunizante que consiste en el virus formolizado, los resultados en el hombre no son todavía concluyentes pero en el ratón sí lo son. La medida de control más efectiva consiste en la lucha y erradicación de los mosquitos vectores.

4. — ENCEFALITIS EQUINA

La encefalomiелitis equina señalada y bien estudiada en los Estados Unidos es en realidad una encefalomiелitis epizootica trasmisible al hombre. Los estudios recientes han establecido claramente que en este grupo hay dos entidades nosológicas: la encefalomiелitis equina occidental y la oriental, cada una de ellas causada por un virus distinto.

A. — ENCEFALOMIЕLITIS EQUINA OCCIDENTAL

Desde 1870 se señalaron epizootías de encefalomiелitis equina en los Estados Unidos. En 1931 MEYER, HARING y HOWITT aislaron el virus responsable. En 1932 MEYER señaló los primeros casos humanos de esta virosis, pero solamente en 1938 pudo HOWITT hallar el virus en el parénquima nervioso y la sangre del hombre. La epidemia más marcada, más intensa ocurrió en 1941 en que se señalaron más de 3.000 casos en Minnesota, Dakota del norte y el Canadá, con una mortalidad del 8 al 15 %. Desde entonces se han señalado focos endémicos a lo largo de la costa occidental americana.

Etiología.— El virus tiene de 25 a 40 milimicras y crece bien en embriones de pollo. BEARD en 1945 ha demostrado su composición química que es la de un complejo de ácido ribonucleico y lipoproteínas, sin embargo nunca ha sido obtenido al estado puro.

El virus puede ser inoculado a muchos animales, la cepa especial de ratón, hamster, ratas, cobayos, conejos, monos, pollos, pichones, etc. etc. El animal de elección es el ratón blanco, en el que rápidamente se desarrollan anticuerpos neutralizantes y de fijación de complemento. En el hombre los anticuerpos neutralizantes son muy precoces y según HAMMON pueden aparecer desde el primer día, persisten cuando menos dos años. Estas propiedades se utilizan para la identificación serológica de la enfermedad.

La enfermedad en los niños pequeños es muy semejante a la encefalitis de San Luis. El comienzo es agudo, con fiebre, incapacidad, vómitos, rigidez de nuca, contractura y, a veces, convulsiones. La temperatura alcanza 40° a 41°, en 24 a 48 horas, y desciende a la normal en el curso de los 3 ó 4 días siguientes. La cianosis es uno de los síntomas más salientes del período agudo. Pasados varios días de intensa prostración, el enfermo cura por completo en 4 a 7 días. La enfermedad del adulto es semejante a la forma oriental pero más benigna, y

la curación ocurre en 2 a 3 semanas. En los casos fatales, el comienzo es muy agudo, iniciándose generalmente por cefalea frontal intensa, a la que siguen vértigos y postración. Cuando el médico ve al enfermo por primera vez, suele estar en grave estado desorientado y parcialmente estuporoso, con fiebre elevada. La nuca es dolorosa a la presión y rígida, algunas veces con retracción. Las extremidades presentan también rigidez espástica. Se encuentra leucocitosis moderada. Hay pleocitosis del líquido cefalo raquídeo, que llega a 100 y a veces a 500, de los cuales unos dos tercios son linfocitos.

Desde el punto de vista epidemiológico hay mucha semejanza con la encefalitis de San Luis. Según HAMMON y REEVES el vector principal es el *Culex tarsalis*, KELSER ha demostrado igualmente que el *Aedes Aegypti* y probablemente también algunas garrapatas pueden transmitirla, sobre todo al animal, entre estos últimos según SYVERTON y BERRY, habría que considerar el *Dermacentor Andersoni* y la *Triatoma Sanguisuga*.

Una vacuna formolizada fué propuesta en 1934 por SHAHAN y GILTNER, la que ha sido modificada por COX y OLITZKY. En los animales se usa sobre todo la vacuna formolizada de BEARD que no ha podido todavía ser ampliamente usada en el hombre.

B. — ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

Durante una epizootia que se extendió en los estados orientales americanos en 1933, señalaron casi simultáneamente TEN BROECK y MERRILL y GILTNER y SHAHAN en virus específico. Este virus era serológicamente e inmunológicamente distinto del virus de la encefalitis equina occidental. En 1938 fué hallado en casos humanos por FOTHERGILL y por WEBSTER y WRIGHT.

Etiología.— Las propiedades del virus equino oriental son muy parecidos a las del occidental; los animales de elección son los mismos pero presentan encefalitis más intensas. La afección parece extenderse más que la encefalitis occidental pues se le ha señalado en Canadá, México, Panamá, Cuba y Brasil. El virus parece estar presente en muchos pájaros salvajes y es transmitida por mosquitos, siendo el más importante vector el *Aedes Sollicitans*, en cuyo interior se propaga rápidamente. Las reacciones serológicas y la vacuna empleada son similares a las de la encefalitis occidental.

La encefalomiелitis equina oriental ataca principalmente a niños, da una mortalidad de 60 por 100 y con frecuencia deja secuelas. La enfermedad ha logrado transmitirse experimentalmente por intermedio del mosquito, pero el virus no ha sido hallado nunca en mosquitos en su medio natural.

El comienzo suele ser agudo, con fiebre elevada (39° a 40.5°), irritabilidad o somnolencia, vómitos, cianosis y convulsiones. La cianosis es intensa siempre. La rigidez de nuca es manifestación constante y son frecuentes las contracturas y la rigidez de los músculos. En los niños mayores el comienzo es más lento, ocupando un período de cuatro a diez días, y suele acompañarse de cefalea y vértigos. Todos los enfermos caen rápidamente en estado comatoso o semicomatoso. La temperatura continúa elevándose en los casos que terminan con la muerte y desciende por lisis en los que curan, alcanzando valores normales en 4 a 5 días. Suele haber leucocitosis. El líquido cefalorraquídeo exhibe pleocitosis, al principio polimorfonuclear (200 a 250 por cm^3), pero 2 ó 3 días después se hace linfocitaria. No son raras las secuelas después del ataque agudo (hemiparesias, hemiplejías, afasia, debilidad mental e inestabilidad afectiva). Las secuelas parecen ser permanentes e incluso progresivas.

5. — ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Sinonimia: Peste Loca.

Es igualmente una encefalitis epizootica que puede transmitirse al hombre en quien determina un compromiso benigno del sistema nervioso central. Encefalitis equinas epidémicas fueron señaladas en Colombia en 1935 y en Venezuela en 1938, en cuya ocasión el virus aislado por BECK y WYCKOFF y mejor estudiada en 1939 por KUBES y RÍOS. Epidemias semejantes se señalaron posteriormente en Ecuador, Trinidad y en Panamá por SABIN. Casos humanos fueron señalados por CASALS, CURNEN y THOMAS. LENNETH y KOPROVSKI en 1943. Otros casos se señalaron en Argentina y Trinidad.

Etiología.— Poco se sabe de las propiedades del virus. Puede multiplicarse bien en cultivos de tejidos y en huevos fértiles. En el suero de convalescientes se encuentran anticuerpos específicos de neutralización y fijación de complemento que aparecen desde los 10 a 15 días del comienzo de la enfermedad y que se utilizan para el diagnóstico serológico.

En el hombre se le puede hallar en la sangre y en el exudado nasofaríngeo. El agente vector parece ser mosquitos tal el *Mansoni Titi*llans y el *Aedes Teniorynchus*.

Cuadro clínico.— El período de incubación parece ser muy corto de 2 a 5 días, luego se presenta síntomas de un proceso catarral agudo, fiebre moderada, cefalalgia, decaimiento, trastornos gastro-intestinales. La nota neurológica está constituida por temblores, a veces diplopia y somnolencia, la sintomatología persiste en las formas benignas de 3 a 5 días y en los casos más severos 8 a 10 días. Luego se produce la recuperación completa y definitiva.

Sin embargo pueden ocurrir casos graves, mortales. Últimamente RANDALL y MILLS en 1944, y GUILLIARD en 1945, señalan casos mortales en Trinidad, en los cuales la sintomatología fué de una encefalitis que produjo coma y cuerte. No hay estudios sumamente claros en lo que respecta al líquido céfalo raquídeo.

Para el control de la enfermedad se han propuesto además de la medida de erradicación de mosquitos, una vacuna por KUBES y RÍOS obtenida por inactivación formolizada del virus para la prevención de las epizootias.

6. — ENCEFALITIS RUSA

Sinonimia: *Encefalitis Rusa del lejano oriente.* Encefalitis rusa de primavera. Encefalitis estío primaveral de los bosques rusos. Encefalitis transmitida por garrapatas. Encefalitis rusa endémica.

La Encefalitis rusa se presenta en verano, sobre todo en las provincias del lejano oriente, muy raramente en Rusia europea. La enfermedad fué señalada en 1933. El virus aislado en 1937 por SILBER y SOLOVIEV, se encuentra en el cerebro, sangre, líquido céfalo raquídeo de los enfermos. Aunque algunos investigadores rusos consideran el virus de la encefalitis japonesa, los autores americanos, en especial CASALS, demostraron que dicha vinculación no existe.

Biología.—El virus tiene de 15 a 25 milimicras, es inactivo rápidamente por el calor a 60°. Se cultiva fácilmente en cultivos de tejidos y en huevos fértiles. Puede ser transmitido al mono, al cobayo, a ovejas, cabras, etc. Los pichones, conejos y ratas son resistentes. SILBERT y SOLOVIEV han encontrado viremias en roedores salvajes y pájaros, que podrían así ser el reservorio natural de la enfermedad.

En el hombre se desarrollan anticuerpos de 15 a 20 días después del comienzo de la enfermedad y persisten por lo menos 2 años, propiedad que puede utilizarse para las reacciones serológicas. Existen reacciones de inmunidad cruzada entre esta encefalitis y el Louping Ill.

La enfermedad aparece comunmente en mayo y junio, continúa durante el verano pero disminuyendo. Las epidemias se presentan en los centros industriales forestales, atacan sobre todo al hombre entre 20 y 30 años. Los niños de menos de 5 años son raramente comprometidos. La mortalidad parece ser de un 30 %. El vector parece ser una garrapata del bosque, el *Ixodes Persuëctatus*.

Cuadro clínico.— La incubación parece extenderse de 10 a 14 días. La enfermedad comienza con fiebre, astenia y síntomas meníngeos: cefalalgia, náuseas, vómitos, hiperestesia, fotofobia. La fiebre persiste de 5 a 7 días, a veces mucho más y cae generalmente por lisis, a veces en crisis. Durante el período febril existe viremia. La sintomatología es la de una meningoencefalitis difusa en la que sería característica la parálisis flácida de los músculos de la cintura escapular. Existe generalmente una moderada leucocitosis, alrededor de 10,000. El liquor es claro, hipertenso, con una pleocitosis a linfocitos moderada: 50 ó más, hay aumento de albúminas y presencia de globulinas.

Tres formas clínicas pueden observarse: a) formas abortivas, con sintomatología muy discreta, fiebre de 3 a 5 días y recuperación ad integrum; b) formas comunes de meningoencefalitis con una recuperación del 80 % en uno o dos meses y, en el 20 % restante presencia de secuelas psíquicas o neurológicas pero no hay parkinsonismo; y c) formas fulminantes que producen la muerte en uno a siete días.

Para el tratamiento de la encefalitis experimental SILVER y SOLOVIEV proporcionan un suero específico que es discutido. SMORODINTSEV ha producido una vacuna de virus de cerebro de ratón inactivado con formol.

TERCER GRUPO: ENCEFALITIS ESPORADICAS

A. — LOUPING ILL

Sinonimia: *Encefalomiелitis ovina. Twarter-ill; Trembling-ill; La tremblante mouton.*

La encefalomiелitis ovina, propia del carnero se trasmite experimentalmente al mono, ratón, carnero, etc. y se la puede observar ocasional-

mente en el hombre. Las pocas manifestaciones humanas conocidas han afectado a trabajadores de laboratorio que manipularon el virus.

La encefalitis ovina se conoce en Escocia desde 1807, produce como en el hombre una fiebre en dos fases. Durante la primera, febril, existe viremia; en la segunda que se produce unos días más tarde, no hay viremia pero aparecen los trastornos neurológicos: sobre todo ataxia cerebelosa y una tendencia al salto que ha dado el nombre a la afección: "louping ill", "tremblante du mouton".

El virus fué hallado en 1930 por POOL, BROWNLEE y WILSON en el animal, el primer caso humano fué descrito por RIVERS y SCHWENTKER en 1934.

El virus mide 15 a 22 milimicras, es rápidamente inactivado en la temperatura ambiente, pero se conserva muy bien congelado, a menos 70°. Se cultiva fácilmente en la membrana corio-alantóica. Anticuerpos neutralizantes y de fijación se desarrollan rápidamente y persisten cuando menos ocho años. El virus tiene relaciones estrechas con el virus de la Encefalitis Rusa. Los autores rusos, SERGEEV y SILVER y SHUBLADZE, han señalado casos en Rusia Blanca.

Anatómicamente se caracteriza como una meningomieloencefalitis, con lesiones cerebelosas prevalentes y por la presencia de cuerpos de inclusión (HURST).

El comienzo es agudo con cuadro de tipo gripal: fiebre, cefaleas, malestar, lumbago y postración. Pasados estos síntomas, el enfermo parece curado, pero, al cabo de unos días, se inician manifestaciones de encefalitis. Vuelve otra vez la fiebre, con cefalea, diplopia, en ocasiones vértigos y signos de irritación meníngea. Pueden encontrarse parálisis oculares y neuritis óptica. Hay leucocitosis. El líquido céfalo raquídeo es estéril y exhibe pleocitosis mononuclear y, en algunos casos, eritrocitos. En las infecciones humanas estudiadas no se pudo demostrar la presencia del virus en sangre ni líquido céfalo raquídeo, pero su etiología era indudable, teniendo en cuenta la exposición de los enfermos al virus y la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos en la sangre de los enfermos.

El vector del proceso sería una garrapata, *Ixodes ricinus*. Una vacuna de virus formolizado se utiliza con éxito en las epizootias.

B. — ENCEFALOMIELITIS PORCINA

Sinonimia: *Encefalitis de los criadores de cerdos.* Enfermedad de Bouchet.

Bien descrita por Durand y colaboradores en 1936, se caracteriza por su evolución en dos fases, por su evolución benigna, y por que ataca de preferencia sujetos jóvenes, trabajadores en criaderos de cerdos.

La incubación es más bien larga, de dos a ocho semanas, a la que sigue una primera fase febril, con trastornos gastro-intestinales, dolores generalizados y cefalea, fase que dura 4 días y a la que sigue una remisión de 2 a 3 días, después de los cuales se presenta la segunda onda febril, con un rash cutáneo, maculo-papular y conjunvitis, y ligeros signos meníngeos: fotofobia, cefalalgia, rigidez, esta segunda fase dura igualmente 4 o 5 días. La recuperación es rápida y total.

En la primera fase se puede encontrar el virus en la sangre; en la segunda no hay viremia pero la orina y heces contienen virus. En sangre hay una leucocitosis moderada, a predominio de polinucleares. El liquor es hipertenso, con gran aumento de albúminas y pleocitosis linfocitaria intensa, que puede llegar a 1,400; puede hallarse el virus en el liquor.

DURAND y colaboradores han inoculado, con fines terapéuticos, la enfermedad al hombre, produciendo hasta 28 pasajes sucesivos, la enfermedad así producida es más benigna y el período de incubación corto: 12 días.

El virus es poco conocido. Sería transmitido por un piojo del cerdo.

C. — ENCEFALOMIELITIS DE GALLINACEAS

Sinonimia: *Neurolinfomatosis gallinarum.* Neurolinfomatosis humana. Enfermedad de Newcastle. Encefalomyelitis aviaria.

Desde 1907 MAREK estudió una polineuritis en ciertas aves, KAUPP en 1921 sostiene su origen infeccioso. El proceso fué muy bien estudiado por WAN DER WELLE y WINKLER, por TITSSLER y GOODNER, por DOYLE en 1827 y en 1931 por PAPPENHEIMER, DUNN y CONE, que muestran las características clínicas y anatómicas del proceso. En 1938 fué nuevamente estudiado por LHERMITTE y de AJURIAGUERRA en el curso de un gran epidemia en una granja. Un caso humano fué publicado en 1933 por LHERMITTE y TRELLES bajo el nombre de neurolinfomatosis periférica humana.

El virus, es un bastoncillo, que mide de 10 a 20 de diámetro pero llegaría a 600 milimicras de longitud. Se desarrolla muy bien en huevos fértiles, aglutina eritrocitos de las aves, desarrolla rápidamente anticuerpos en las aves o en el hombre.

Entre las afecciones a virus que se pueden considerar comunes al hombre y a las aves, se pueden pues considerar la neurolymphomatosis gallinarum y la humana. Estas dos afecciones tienen una sintomatología clínica variada que ha sido bastante bien precisada en las aves y que está en vías de estudio en el hombre. La similitud entre ambos procesos es fundamentalmente de tipo histológico caracterizado por la infiltración linfoblástica de los nervios.

El cuadro clínico en las aves y en especial en las gallinas se caracteriza fundamentalmente por dos tipos de trastornos neurológicos: 1º desórdenes de la motilidad automática y refleja, caracterizada fundamentalmente por movimientos de tipo coreico con crisis de rotación sobre el eje vertical y paroxismos en opistótonos, 2º trastornos paralíticos, ya sea del pico, ptosis del párpado, parálisis de un ala, del cuello, paroplejía, etc. Desde el punto de vista anatómico la enfermedad se especifica por la existencia de infiltraciones celulares frecuentemente macizas alrededor de los vasos o en las regiones vecinas, o bien en formas de placas extensas o de contorno caprichoso. Los elementos que componen esta infiltración no son todos del mismo tipo: los unos son plasmocitos algo anormales en su morfología, las otras células mononucleares a predominio linfoblastos.

En el hombre LHERMITTE y TRELLES han tenido la oportunidad de estudiar en 1934 un caso en una enferma de 67 años, quien después de un episodio febril presenta ligera paresia del brazo derecho, temblor de la mano, adiadococinesia, disminución de la eminencia tenar, discreta alteración de la parestesia en los tres primeros dedos derechos, el examen eléctrico muestra una disminución de la excitabilidad del nervio mediano. Estos trastornos se hacen más extensibles en el curso de 10 días en que se aprecia también el compromiso del III par unilateral y la aparición de lesiones similares y simétricas en el miembro superior izquierdo. En conjunto la citada paciente presentaba una parálisis amiotrófica bilateral del nervio mediano y ligero compromiso del III par unilateral. En el examen histológico se encuentra una lesión degenerativa dependiente de un proceso infiltrativo linfoblástico de los nervios lesionados. Si se analiza el cuadro histológico de esta afección en las aves y en el hombre se puede apreciar que existe una gran similitud. LHERMITTE y TRELLES concluían en la fecha "desde el punto de vista

etiológico es interesante estudiar el probable origen de esta neurolinfomatosis. Se discute si este proceso está ligado a una etiología infecciosa determinado por un virus o si entra en causa un proceso carencial ó tóxico. Esta última posibilidad ha sido descartada en vista de que la afección se reproduce en las aves por inoculación, presentándose después de un largo período de incubación, un cuadro con las características clínicas y anatómicas ya referidas. Luego se debe llegar a la conclusión, de que esta afección tiene una singular predilección por las aves y en especial por las gallinas pero que el hombre puede presentar un cuadro anátomo-clínico con lesiones histológicas similares a las aves, con localización sobre los nervios periféricos". (1)

Actualmente se han señalado nuevos casos en el hombre. RIVERS señala 3 casos probados y 17 posibles, sea en granjeros o en hombres de laboratorio. En estos casos el período de incubación fué corto, de pocas horas a dos días; el proceso se caracteriza por una conjuntivitis sin keratitis, linfadenitis pre-auricular, cefalea, malestar, calofríos etc. cuadro que persiste una o dos semanas. La recuperación en todos los casos fué completa.

D. — CORIOMENINGITIS LINFOCITARIA

Sinonimia: coriomeningitis. Enfermedad de Armstrong.

La enfermedad de Armstrong es una virosis nerviosa endémica de roedores, en especial del ratón, que puede transmitirse al hombre y determinar un cuadro meningo-encefálico.

WALGREEN describió en 1925 las meningitis agudas asépticas como una entidad nosológica. Poco después se demostró que era un síndro-

(1) Este trabajo se encontraba en prensa cuando ha sido publicado por R. Garcin, Gruner y Tinel (Rev. Neurol. 1953 N° 2) un nuevo caso anátomo-clínico de neurolinfomatosis humana, análogo al publicado por Lhermitte y Trelles en 1934. Se trata de la aparición en un hombre de 58 años, granjero, de una parálisis periférica de los miembros inferiores, amiotrófica, precedida y acompañada de dolores intolerables de tipo neurítico y, después, de una parálisis del motor ocular común derecho y del facial bilateral, tardíamente toma igualmente los miembros superiores y otros nervios craneales al mismo tiempo que declina el estado general y se produce la muerte en 7 meses. La autopsia muestra una hipertrofia difusa e irregular de los troncos nerviosos, en los que histológicamente se encuentra una infiltración linfomatosa que gana sin discontinuidad las raíces y meninges hasta el parénquima nervioso mismo.

me producido por varios agentes. ARMSTRONG y LILLIE descubrieron en 1934 casualmente el virus en el mono, en el curso de sus investigaciones sobre la encefalitis de San Luis. TRAUB demostró en 1935 que el ratón es uno de los huéspedes naturales del virus. RIVERS y SCOTT identificaron el virus en enfermos con coriomeningitis. En una serie de trabajos interesantes LEPINE, MOLLARET y KREBS en 1937 demostraron que se la puede transmitir de hombre a hombre y pudieron estudiar la enfermedad experimental en el hombre.

El virus mide de 40 a 60 milimicras, cultiva bien en embrión de pollo. En el hombre se desarrollan anticuerpos neutralizantes de 1 a 3 semanas después del comienzo de la enfermedad y persisten cuando menos 3 años. Anticuerpos de fijación de complemento aparecen más tardíamente y desaparecen rápidamente.

El cuadro clínico puede presentarse bajo tres formas: a) como una meningitis linfocitaria aguda; b) como una meningo-encefalitis gripal, c) como una infección general, aguda, a menudo fatal. Además en muchos casos es un proceso clínicamente inaparente, identificable solamente por las pruebas serológicas. Durante el período febril se puede encontrar el virus en la sangre, liquor, orina y exudado nasofaríngeo.

En la enfermedad experimental humana, LEPINE y colaboradores han comprobado que la incubación es corta: 36 a 72 horas, y es seguida por 2 o 3 brotes febriles durante un período de tres semanas, la última onda febril se acompaña de signos meníngeos moderados: cefalea, rigidez, kernig, vómitos, que duran 2 a 3 días. En el período agudo se encuentra una leucocitosis moderada a neutrófilos. Y el líquido céfalo raquídeo está hipertenso, con aumento de albúmina, presencia de globulinas; lo característico es una pleocitosis intensa, linfocitaria, generalmente de 300 a 500, pero que puede alcanzar varios miles.

E. — SEUDOCORIOMENINGITIS

Mc CALLEEN, FINDLEY SCOTT obtuvieron en 1939, en enfermos que presentaban una meningitis linfocitaria aguda, un virus que llamaron virus de la seudocoriomeningitis, que es muy parecido al anterior, pero difiere en el tiempo de incubación menor, 5 días, en lugar de 12, y en su menor virulencia, y sobre todo en sus reacciones inmunológicas.

El virus es más grande, mide 150 a 225 milimicras.

F. — ENCEFALITIS URLIANA

Sinonimia: *Encefalitis de las paperas.* Encefalitis de la parotiditis epidémica.

La parotiditis epidémica es una afección de alta morbilidad y felizmente de baja letalidad, causada por un virus ectodermotropo que ataca preferentemente glándulas pero, puede ser neurotropo y a veces electivamente neurotropo. La afección ha sido conocida desde la más remota antigüedad, descrita ya por HIPÓCRATES. La ocurrencia de cuadros nerviosos en el curso de las paperas igualmente se conoce de hace tiempo, y fueron señaladas especialmente por HAMILTON en 1781. Sin embargo la frecuencia de los cuadros neurológicos, la existencia de meningitis ó meningoencefalitis urlianas puras, es decir sin parotiditis fueron puestas en relieve a principios del presente siglo por HUTINEL.

Etiología.— El virus fué descubierto en 1934 por JOHNSON y GOODPASTURE, mide de 90 a 135 milimicras, es bastante estable y puede producir la aglutinación de eritrocitos. Desarrolla anticuerpos rápidamente en el suero de los pacientes los que persisten definitivamente, lo cual explica la inmunidad adquirida, esta inmunidad es transmitida por vía transplacentaria por la madre al recién nacido pero en este es transitoria. El virus crece bien en embrión de pollo y el único animal receptivo es el mono.

El síndrome neurológico más común en las paperas es la meningitis, que puede producirse después de la parotiditis, precederla o existir independientemente. Por lo general es el cuadro de una meningitis con fiebre alta y todos los síntomas clásicos de una meningitis aguda: cefalalgia intensa, vómitos, rigidez de la nuca, contractura, hiperestesia. El liquor es claro, hipertenso, con moderada hiperalbuminosis y una intensa pleocitosis linfocitaria.

La encefalomiелitis urliana es menos frecuente que la meningitis, puede igualmente aparecer después de la parotiditis o bien aislada. La sintomatología es variada, a veces son formas hemipléjicas, psicósicas comatosas, cerebelosas, otras veces se trata de formas convulsivas, o con parálisis craneales. En la gran mayoría de los casos la evolución es favorable y la restitutio ad integrum se produce después de cierto tiempo. Se señalan sin embargo casos letales. El diagnóstico cuando hay parotiditis es muy sencillo. En ausencia de esta, la noción de epidemidad, la

temperatura, la rapidéz de evolución, los caracteres del liquor son suficientes para reconocerla. En los casos dudosos y cuando lo requieren las circunstancias epidemiológicas, las pruebas serológicas de neutralización, de fijación de complemento y el fenómeno de la hemoaglutinación podrían emplearse provechosamente.

CUARTO GRUPO: LOS VIRUS ENCEFALITOGENOS AFRICANOS

Consideramos aquí los virus neurotrópicos descubiertos en el África por la comisión de la Rockefeller y del ejército americano, enviada al África de 1940 a 1946 para prevenir y tomar las medidas sanitarias necesarias para controlar posibles epidemias de fiebre amarilla que pudieran perturbar el movimiento de las tropas. Esa investigación virológica estuvo a cargo de un grupo de expertos bajo la dirección de SMITHBURN. Tienen como caracteres comunes: 1º) tener un reservorio natural probablemente en diferentes especies de monos y pájaros; 2º) ser transmitidos por mosquitos; 3º) poseer muchos de ellos relaciones serológicas con la encefalitis japonesa, la encefalitis de San Luis y con la encefalitis rusa; 4º) dar lugar a una larga contaminación de la población nativa, con manifestaciones clínicas sumamente ligeras o más bien subclínicas, pues en las diferentes comprobaciones serológicas hechas se ha encontrado un gran número de personas inmunes.

SABIN piensa que frente a este grupo de virus encefalitógenos caben dos posibilidades: 1º) podría ser que su marcado neurotropismo en los animales, en la naturaleza o en la experimentación, no signifique forzosamente el mismo neurotropismo en el hombre; igual cosa ocurre con el virus de la fiebre amarilla que es estrictamente neurotrofo en el ratón, como lo es también estrictamente neurotrofo el virus de la dengue, los que, como se sabe, son viscerotropos en el hombre, aunque, añade SABIN, haber demostrado que estos dos virus de la fiebre amarilla y de la dengue están estrechamente relacionados antigénicamente al virus Nilo Occidental, miembro de este nuevo grupo y al virus de la encefalitis japonesa; 2º) o bien, puede suponerse que todos o algunos de estos virus encefalitógenos africanos puedan ser un día la causa de grandes epidemias de encefalitis en el hombre; en favor de ello, supone que si se hubiera encontrado en los mosquitos de California hace 25 años el virus de la encefalomielitis equina occidental, los autores habrían estado en la misma posición en que estamos ahora, hasta que, a pesar de que el virus fué encontrado en el caballo en 1930, se desencadenara la gran epidemia humana de encefalomielitis equina en 1940.

1. — VIRUS DE LA FIEBRE DE BWAMBA

SMITHBURN, MAHAFFY y PAUL encontraron en 1941 en los nativos de Bwamba, pequeña población del oeste de Uganda, una afección febril bien definida, con viremia; lo que les permitió aislar en la sangre de estos pacientes un nuevo virus al que le pusieron el nombre de la región en que se encontraba.

La fiebre de Bwamba es una enfermedad febril aguda, generalmente de forma benigna, de 4 a 5 días de duración, que no deja secuelas. El comienzo es bastante rápido y se caracteriza por cefalalgia, sobre todo frontal, elevación de la temperatura, dolor de espalda, postración; a veces, dolores epigástricos pueden producirse. La fiebre continúa durante 2 a 5 días, aunque la cefalea, y las raquíalgias puedan persistir 2 o 3 días más. Se puede comprobar moderada bradicardia, inyección conjuntival, lengua saburral con los bordes y puntas al rojo vivo. La convalecencia se produce y rápidamente se llega a la curación.

El virus de Bwamba es uno de los más grandes virus neurotrópos, tiene un tamaño de 113 a 150 milimicras, el calor lo inactiva rápidamente a 50°, pero se conserva admirablemente bien, congelado a menos 70°.

El *Macacus Rhesus* y el ratón son susceptibles, no así el conejo y el cobayo. Cuatro o cinco días después de inoculación intracerebral o intranasal el ratón presenta una encefalitis apreciable, mortal; histológicamente caracterizada por la necrosis degenerativa de las células, sobre todo las del asta del Ammon, y por la presencia de inclusiones acidófilas intranucleares.

En suero inactivado de los pacientes no contiene anticuerpos neutralizantes durante la fase aguda; estos se desarrollan a partir del duodécimo día.

2. — VIRUS ENCEFALITOGENOS DEL NILO OCCIDENTAL

Aunque BURKE en 1937, investigando la fiebre amarilla en el distrito de Uganda habría encontrado por primera vez ese virus en la sangre de una mujer que no presentaba síntomas notorios de enfermedad, la primera descripción neta de él fué hecha solamente en 1940 por SMITHBURN, HUGHES, BURKE y PAUL.

El virus es pequeño, mide de 20 a 30 milimicras. Es efectivo, aun a gran dilución, en el ratón y en el mono por inoculación intracerebral, intranasal, neural o extraneural y produce una encefalitis que se caracteriza principalmente por necrosis de las neuronas, predominantemente

de las células PURKINYE, sin formación de inclusiones intranucleares. El virus del Nilo Occidental presenta relaciones serológicas con el virus de la encefalitis de San Luis y Japonesa, en las reacciones de fijación y neutralización, pero no en reacciones de inmunidad cruzada.

No se ha demostrado hasta hoy la sintomatología clínica de encefalitis humana producida por este virus. Pero las investigaciones serológicas demuestran que es activo en seres humanos en una gran área de África central.

3. — VIRUS ENCEFALITOGENO DE LOS BOSQUES DE SEMLIKI

SMITHBURN y HADDOW hallaron en 1942 este virus en los mosquitos *Aedes Abnormalis* cazados en unos bosques de Uganda. Los resultados de esta investigación fueron publicados en 1944 y nuevamente en 1946, aunque el virus no ha podido ser aislado otra vez en ninguna otra fuente. Las encuestas serológicas han demostrado que el virus es activo en seres humanos y en primates salvajes de una vasta área de Uganda. No se conoce todavía su dimensión, pero se sabe que soporta bien el calor. Es uno de los virus más resistentes. Se cultiva bien en el embrión de pollo, donde crece rápidamente, alcanzando su máxima concentración en 16 horas y causa la muerte de todos los embriones a las 24 horas de la inoculación.

Inoculado el ratón produce una encefalitis letal. Igualmente produce una encefalitis mortal en cobayos, conejos y monos. En el ratón produce una viremia y afecta el encefalo y el riñón. Las lesiones en el sistema nervioso central se caracterizan por la necrosis de las neuronas, ya sean solas o en pequeños grupos, y por la existencia de nódulos infiltrativos alrededor de células necróticas. También es notable la predilección lesional sobre las células de PURKINYE que presentan degeneración picnótica e infiltración asociada de polimorfonucleares. La infiltración perivascular es constante aunque muy variable en intensidad. Macroscópicamente se encuentra una gran congestión cerebral y a veces puntecado hemorrágico.

4. — VIRUS ENCEFALITOGENO DE BUNYAMWERA

Este virus fué igualmente aislado por SMITHBURN, HADDOW y MAHAFFY en 1943 en mosquitos salvajes recogidos en una localidad conocida bajo el nombre de Bunyamwera en la foresta de Semliki, en el Uganda. Su inoculación al *Macacus Rhesus* determinaba una encefalitis y el

virus pudo ser rápidamente adaptado al ratón, que es muy sensible a la inoculación por varias vías y muestra 24 horas después, viremia y una encefalomiелitis caracterizada por convulsiones y parálisis que conducen rápidamente a la muerte. El encéfalo está congestivo, con hemorragias petequiales y el examen microscópico demuestra degeneración vesicular y picnótica de las neuronas, difusa aunque predominante en el cuerpo de Ammon y en los núcleos grises centrales; existen igualmente lesiones inflamatorias.

No se ha demostrado todavía que este virus cause una afección espontánea en el hombre o en los animales pero está demostrado que infecta al hombre, produciendo infecciones clínicamente inaparentes pues 28 sobre 298 personas en buena salud de Uganda tenían anticuerpos neutralizantes.

5. — ENCEFALOMIELITIS DE MENGO

Este virus muy semejantes a) de la poliomiелitis es uno de los últimos en haber sido conocido. Fué aislado por G. W. A. DICK en 1946 de la médula espinal de un mono cautivo, que presentó espontáneamente una parálisis flaccida. Posteriormente cepas del virus de la encefalomiелitis de MENGO fueron aisladas por DICK y colaboradores de varias especies de mosquitos, sobre todo del TAENIORHYNCHUS. En fin, un tercer lote del mismo virus fué separado de la sangre de otros monos Rhesus, que presentaron fiebre después de cazados y conducidos al laboratorio. Por último, el mismo DICK pagó su descubrimiento al ser contaminado, no se sabe si en manipulaciones del laboratorio o por mosquitos, y presentó el primer caso de encefalomiелitis de MENGO, el que ha servido de base a las descripciones clínicas hoy conocidas.

En el mono produce una encefalomiелitis con lesiones difusas, aunque ligeras, de la corteza cerebral y lesiones mucho más intensas de la médula, las que consisten en focos de infiltración perivascular y lesiones necróticas de las motoneuronas: son pues muy parecidas a las de la poliomiелitis. El virus MENGO es altamente patógeno para el ratón, cobayo y mono. Desarrolla anticuerpos neutralizantes en los convalescientes.

La encefalitis humana se caracteriza por cefalalgia intensa, irritabilidad, fiebre, vómitos, delirio, estupor, parálisis transitorias y una sordera que quedó como secuela durante algún tiempo. Su duración es alrededor de 10 días pero deja una astenia intensa que dura alrededor de 3 semanas. El virus puede aislarse directamente de la sangre el pri-

mer y segundo día de la enfermedad. Anticuerpos neutralizantes aparecen durante la convalecencia y permanencian aún un año después.

QUINTO GRUPO: VIRUS ENCEFALITOGENOS AMERICANOS

Se trata de un grupo de virus aislado recientemente, unos en animales de laboratorio, otros en diferentes cepas de mosquitos salvajes, otros en el curso de pequeñas epidemias infecciosas. Algunos de ellos han sido descritos bajo diferentes nombres y son aún discutidos.

A) ENCEFALOMIOCARDITIS

Sinonimia: Fiebre de los tres días de Manila.

Los investigadores americanos encontraron en el curso de una enfermedad infecciosa benigna que causó una pequeña epidemia en Manila y dura 3 días, un virus idéntico o muy estrechamente vinculado a un virus que se había encontrado precedentemente en el mono.

En efecto, HELWIG y SCHMIDT aislaron en 1944 un virus filtrable y trasmisible del bazo y del exudado pleural de un chimpancé cautivo, fallecido por un hidrotórax bilateral y miocarditis aguda. El agente vírico era capaz de producir en el ratón miocarditis y parálisis; en los conejos y cobayos, solamente miocarditis.

El virus es uno de los más pequeños conocidos, mide 30 milimicras, su diámetro probablemente solamente de 8 a 15 milimicras; es muy estable, se mantiene muy bien congelado a menos 70° y el calor sólo lo inactiva a 60° después de 30 minutos. En el suero de convalescientes se desarrollan rápidamente anticuerpos neutralizantes específicos que permiten su identificación por reacciones serológicas. Recientemente, los test de inmunidad cruzada han demostrado relaciones del virus de la encefalomiocarditis con el virus SK y con la cepa MM, que JUNGLEBUT persiste en llamar cepas de poliomielitis. Por eso muchos autores insisten en que no se han definido todavía bien las relaciones entre los virus SK Columbia, MM Yale, el EMC (virus de la encefalomiocarditis) y el virus Mengo; piensan algunos que sean virus mutantes.

En el animal, 72 a 96 horas después de inoculación, se presenta una parálisis flácida, letargo, postración intensa y la muerte. Las lesiones están limitadas al encéfalo y corazón. En el encéfalo se encuentra congestión de los capilares, infiltración de linfocitos y células mononucleares en los espacios aracnoideos, en el parénquima cerebral, nume-

rosos focos de perivascularitis a células mononucleares. Lo más notable y característico consiste en la existencia de áreas netamente delimitadas de necrosis que predominan en el cerebelo donde interesan la capa granular y la capa de células de PURKINYE. En el miocardio se encuentran grandes áreas de necrosis focal y muscular acompañadas por una infiltración celular predominantemente linfocitarias.

La epidemia del invierno de 1945 al 46 en Manila afectó a mucha gente y en especial varios cientos de hombres del ejército americano. El comienzo de la enfermedad es súbito con fiebre moderada, cefalea, que a veces puede ser muy intensa, escalofríos. La temperatura se mantiene dos o tres días. A menudo se acompaña de signos meníngeos, rigidez de la nuca, signos de Kernig, hiperreflexia tendinea e hiperestesia. Se observa casi siempre una faringitis marcada. Algunos raros pacientes presentaron coma. Todos ellos recuperaron rápidamente y no presentaron secuelas nerviosas ni cardiacas. El líquido céfalo raquídeo es claro, hipertenso y muestra una intensa pleocitosis de 50 a 500 con gran predominio de linfocitos. En el suero de convalescientes se encontró anticuerpos neutralizantes al virus de la encefalomiocarditis (WARREN y SMADEL).

B) VIRUS B. DE SABIN

Este virus aislado del mono por SABIN y WRIGHT en 1934, es uno de los más misteriosos y virulentos que se conocen hasta hoy.

El virus mide 125 milimicras, cultiva en la membrana corio-alantoica del embrión de pollo, en el que produce lesiones idénticas a las que causa el virus del herpes simple. Las cepas adaptadas matan los embriones en seis días. Anticuerpos neutralizantes se encuentran en monos aparentemente sanos. El virus B de SABIN tiene relaciones serológicas estrechas con el virus de la pseudorabia y con el herpes simplex, pero no son idénticas. El virus B de SABIN se trasmite al hombre por mordedura de monos.

Los únicos tres casos conocidos de encefalitis humana por el virus B, son los de tres médicos que fueron mordidos o que tenían una herida que fué infectada por saliva de monos. Los tres murieron con una encefalomielititis. El primero, el doctor B dió nombre al virus.

Tres días después de la mordedura aparece una erupción macular, luego popular y en fin vesículo-pustular en el sitio de la mordedura; en los tres días siguientes se produce una linfangitis regional y adenitis, de donde se puede aislar el virus (SABIN). Una semana más tarde co-

mienzan los trastornos nerviosos, como una paraplejia sensitivo-motriz con trastornos vesicales, los que toman el tipo ascendente de la parálisis de LANDRY y determinan rápidamente la muerte por fenómenos bulbares. Anatómicamente se encuentran lesiones necróticas del bazo, suprarrenales y una meningo-encefalitis típica. El virus puede aislarse del eje encefalo-medular, por inoculación de papilla nerviosa al conejo. En el mono la enfermedad experimental determina un cuadro de parálisis ascendente y lesiones semejantes a las que produce el herpes, con inclusiones intranucleares tipo A de COWDRY.

C) VIRUS DE CALIFORNIA DE HAMMON Y REEVES

Este virus ha sido aislado por HAMMON y REEVES en 1947, en mosquitos del Valle de San Joaquín en California, sobre todo en *Aedes dorsalis* y en *Culex tarsalis*. El virus es patógeno para el ratón, la rata, en quienes produce una infección letal. El virus es transmitido por los mosquitos a algunos roedores, tal la ardilla y conejos. Puede cultivar en huevos fértiles. En California HAMMON ha podido encontrar anticuerpos neutralizantes en el hombre aparentemente sano.

D) VIRUS DE LOS MOSQUITOS DE COLOMBIA

ROCA GARCÍA en 1944 ha aislado en mosquitos de Colombia tres tipos de virus que denomina, el Anófeles A, el Anófeles B y el Wyomya, cuya relación con infecciones humanas debe precisarse todavía.

E) VIRUS BRASILENSI O ILHEUS

LAMMERT y HUGHES aislaron en 1947 un virus en mosquitos *Aedes* y *Psocophora* cazados en Ilheus, cerca de Bahía. Tienen especificidad serológica, producen una encefalitis experimental en animales (ratas) de laboratorio. Anticuerpos neutralizantes han sido encontrados en pobladores de la región.

En esa zona se observan epidemias de encefalitis en monos. En el mono "titi" produce viremia persistente, inyectado por vía intratecal el virus se fija en el encéfalo, y desaparece de la circulación.

SEXTO GRUPO: LEUCOENCEFALITIS

Entre las afecciones que atacan prevalentemente la sustancia blanca del neuroeje, destruyendo principalmente la mielina, razón por la

cual se les llama también enfermedades desmielinizantes, se ha individualizado un grupo de ellas, de origen infeccioso, probablemente viral. Gracias al esfuerzo de numerosos investigadores, entre los cuales merece citarse los estudios sistemáticos de Van Bogaert y sus colaboradores se ha llegado a un satisfactorio conocimiento del tema, cuyos numerosos problemas y aspectos se encuentran perfectamente expuestos en la importante monografía de FRANCOIS LHERMITTE: "las Leucoencefalitis" (1951). Así se ha podido individualizar un grupo de afecciones caracterizadas por la existencia de una reacción inflamatoria autónoma, primitiva, a la que sucede una desmielinización más o menos difusa, afecciones que reciben el nombre de *leucoencefalitis* o mejor aún *leuconeuraxitis* pues las lesiones invaden igualmente la médula espinal.

La noción de encefalitis, es decir de inflamación, se comprende a veces de manera diferente según los autores y según los países, como lo expusimos en la primera parte de este relato. Recordamos que según la doctrina clásica de NISSL, SPIELMAYER, actualizada por SPATZ se debe reservar este término en el sentido siguiente: 1º la reacción inflamatoria es una reacción vascular, hemática y glial que puede ser provocada por múltiples factores exógenos y endógenos, 2º el término de encefalitis, más restrictivo debe reservarse a los procesos mórbidos que se acompañan de una reacción inflamatoria primitiva, autónoma, independiente de toda necrosis tisular, 3º algunos autores, afirman que la existencia de una reacción inflamatoria autónoma no significa que el proceso mórbido tiene un origen infeccioso. Cuando más se puede pensar que las condiciones etiológicas comportan un papel exógeno, que no es obligatoriamente un germen viviente. (F. LHERMITTE), lo cual permitiría incluir a las encefalopatías alérgicas dentro de las encefalitis, lo cual es aún motivo de controversia.

La falta de datos etiológicos precisos obliga a los autores a basar los estudios sobre leucoencefalitis en criterios anátomo-clínicos. Conviene siempre recordar que la histopatología, método irremplazable de investigación, no autoriza siempre conclusiones etiológicas, cuando más pueda sugerir hipotéticas deducciones; por lo tanto toda clasificación basada únicamente en la anatomía patológica es provisoria, de espera.

Si se entiende el término de encefalitis en el sentido largo, preconizado por VAN BOGAERT y F. LHERMITTE, cuatro grupos mórbidos se pueden individualizar: 1º el grupo de las *encefalitis post-infecciosas*, o *encefalitis parainfecciosas*, caracterizado anatómicamente por la imagen hoy bien establecida de la *encefalitis perivenosa*; 2º la *leucoencefalitis hemorrágica aguda*; 3º el grupo de la *esclerosis en placas aguda y crónica*; 4º la leu-

coencefalitis esclerosante subaguda. La reacción inflamatoria reviste una intensidad y caracteres particulares en cada uno de estos grupos; en algunos está en primer plano; en otros; como en el de la esclerosis pasa al segundo plano, alcanzando mayor importancia los fenómenos de mielino-necrosis y de desmielinización.

A) LA ENCEFALITIS PERIVENOSA

Sinonimia: Encefalitis post-infecciosa, encefalitis parainfecciosa, encefalitis de las enfermedades eruptivas.

Son muy numerosas; entre ellas, las encefalitis de la vacuna, de la varicela, del sarampión, de la rubeola, de la viruela y de la escarlatina constituyen un grupo anatómico-clínico homogéneo: sobrevienen a una fecha relativamente fija en el curso de la enfermedad eruptiva; se traducen por una sintomatología variable pero de rasgos esenciales idénticos; tienen un substracto histopatológico común que es el de una encefalitis o sistematización perivenosa, con gran predominación en la sustancia blanca que se acompaña de una necrosis del parénquima perivascular. Su gravedad y el índice de mortalidad son variables con cada enfermedad considerada, algunas regresan definitivamente; otras dejan secuelas. En este último caso los signos o síndromes residuales son estacionarios, no presentan progresión ni agravación, sin embargo existen excepciones cuyo mecanismo es desconocido.

No se ha podido demostrar que estas encefalitis se deben a la acción local del germen en causa, todas las investigaciones en ese sentido son negativas. Tampoco se ha podido comprobar que ellas se deben a la acción de un virus neurotrófico de "salida", cuya virulencia sería exaltada por la enfermedad o por el decaimiento de las defensas orgánicas. Actualmente el consenso general tiende a considerar los accidentes neurológicos como el resultado de una lesión alérgica del neuroeje como lo ha establecido, entre otros, VAN BOGAERT, reacción alérgica que sería equivalente desde el punto de vista biológico al exantema y rash cutáneos. La encefalitis perivenosa aparece pues como una modalidad reactiva del sistema nervioso, desencadenada por causas diferentes; su originalidad reside menos en la calidad de la noxa que en las cualidades reactivas propias del individuo.

Accidentes neurológicos semejantes se observan en la evolución de otras enfermedades infecciosas no eruptivas como la gripe, la coqueluche, la neumonía. Probablemente se trata también de encefalitis perivenosa. Igualmente se la ha podido encontrar o cuando menos

una imagen muy semejante en algunos casos de accidentes paráliticos consecutivos a vacunación antirrábica, que a veces son interpretados como fenómenos alérgicos. Se carece todavía de documentos probantes, pero la encefalitis perivenosa parece constituir una de las reacciones alérgicas del neuroeje. En fin, en muchos casos observados clínicamente como encefalomiелitis diseminada aguda espontánea se encontró como substrato anatómico la existencia de una encefalitis perivenosa.

Así como la encefalitis perivenosa no se observa solamente en el curso de algunas enfermedades infecciosas, igualmente ella no constituye el substrato anatómico único de todos los accidentes neurológicos de las enfermedades eruptivas. Debe distinguírsela netamente según F. LHERMITTE del cuadro que se designa bajo el nombre de "síndrome maligno", del "púrpura cerebral" y de la "encefalitis hemorrágica", en que el factor principal es un proceso de orden circulatorio, hemodinámico, cuadros que no constituyen verdadera encefalitis. Es posible que algunos de estos accidentes puedan igualmente ser producidos por un mecanismo alérgico; en cuyo caso, sería sugestivo que procesos tan diferentes como la encefalitis perivenosa y los accidentes hemodinámicos fueran sin embargo dos variedades de la reacción del organismo a un alérgeno.

La encefalitis perivenosa ofrece en algunos casos imágenes semejantes a la de la esclerosis en placas agudas. Sin embargo se trata de dos procesos completamente diferentes.

ENCEFALITIS HEMORRAGICA

Sinonimia: Leucoencefalitis hemorrágica aguda de HURST. Polioencefalitis hemorrágica superior.

Bajo el nombre de encefalitis hemorrágica aguda es costumbre designar cuadros clínicos correspondientes probablemente a varias afecciones, se trata pues de un síndrome que es necesario desmembrar, en él fundamentalmente nos interesa una entidad clínica bien individualizada por WESTON HURST bajo el nombre de *leucoencefalitis hemorrágica aguda*.

Desde el punto de vista histórico la primera observación de encefalitis hemorrágica se debe a STRUMPELL que en 1885 publica dos casos anatomo-clínicos caracterizados por lesiones hemorrágicas petequiales, por una distensión de los capilares y por una infiltración glial, cuadros

de STRUMPELL designa con el nombre de encefalitis hemorrágica no supurada. Los trabajos de LEICHTENSTERN en 1892 y los de STRAUSS en 1902 contribuyen a asentar esta nueva entidad nosológica, que ha sido muy estudiada desde entonces y ha sido llamado también encefalitis hemorrágica de STRUMPELL LEICHTENSTERN, que como lo repetimos, es una síndrome, una reacción anatómica a diferentes causas: se le observa en la gripe como lo ha demostrado LIEBERS, en el reumatismo articular agudo según ALPERS, según DOBB y SARAM después de escarlatina, neumonía, de embolias grasosas (VAN BOGAERT); después de intoxicación por sulfaminados y sobre todo representa el substratum anatómico de los accidentes producidos por los arsenicales, de lo que se ha llamado la encefalopatía arsenical.

En este mismo cuadro de la encefalitis hemorrágica algunos autores han incluido igualmente la polioencefalitis hemorrágica subaguda de WERNICKE, que como se sabe se observa en la intoxicación por el alcohol en que actúa igualmente la carencia por Vitamina B1. Igualmente se ha querido incluir en este cuadro la polioencefalitis inferior hemorrágica de OPPENHEIM, el púrpura cerebral de SCHMIDT que representan accidentes debidos a la hemodinámica cerebral como lo ha demostrado exhaustivamente VAN BOGAERT.

Cabe pues considerar como genuino representante de este grupo a la afección descrita por HURST bajo el nombre de leucoencefalitis hemorrágica aguda, y que las nuevas investigaciones de ADAMS, CAMMERMEYER y DANNY BROWN, de FOWLER y FRENCH, de MAC ARDLE, VAN BOGART y LHERMITTE demuestran que en realidad se trata de una entidad nosológica nueva.

La encefalitis hemorrágica aguda ataca en general a adultos jóvenes, la sintomatología estalla de manera violenta, con cefalea, vómitos, rigidez de la nuca, hipertemia. Las funciones intelectuales se comprometen rápidamente. El paciente entra en un estado de estupor o en el coma. Se observan hemiplejía o cuadriplejía, a veces convulsiones y rápidamente sobreviene la muerte. Histológicamente se caracteriza por pequeños focos hemorrágicos asociados a una violenta e intensa reacción inflamatoria de la sustancia blanca central, que está edematosa y con infiltración polinuclear; es probable que se deba a un virus o tal vez, según otros autores, podría ser un fenómeno alérgico que representaría la forma sobreaguda de la encefalitis cerebelosa.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

Este grupo, sumamente heterogéneo, es muy cómodo como diagnóstico clínico. La mayor parte de casos pertenecen sea a la encefalitis perivenosa, sea a la esclerosis en placas aguda. Existen observaciones cuyos caracteres histopatológicos son intermediarios entre esos tipos mórbidos, cuya descripción dió lugar a la hipótesis defendida con vigor por muchos autores, de que la encefalitis perivenosa constituía el primer grado de la esclerosis en placas; opinión que hoy día ya no es aceptada puesto que se trata de procesos diferentes. Otros casos de encefalomiелitis diseminada aguda pertenecen a otras encefalitis o pan-encefalitis. Sin embargo hay autores que sostiene aún con vigor la existencia de una encefalomiелitis diseminada aguda como entidad nosológica, debida a un virus; pero faltan argumentos probantes. Nuevas investigaciones son necesarias para esclarecer el problema.

ESCLEROSIS EN PLACAS AGUDA

El problema de la etiología de la esclerosis en placas polariza aún la atención general, inclusive, se ha ensanchado hacia el mecanismo de las afecciones desmielinizantes. El origen infeccioso sostenido desde PIERRE MARIE en 1884, por una serie de autores es todavía hoy por hoy el más aceptado aún cuando la mayoría de investigaciones realizadas han sido negativas, y los resultados positivos obtenidos en estos últimos años no son concordantes. Aún si todos los ensayos de transmisión de la enfermedad animal fracasasen no puede constituir una prueba absoluta de que ella no sea debida a un virus hoy desconocido, puesto que se conoce desde LEVADITTI el fenómeno de "autoesterilización" y, por otra parte, puede pensarse que no se ha encontrado aún el animal receptivo.

Si bien la tendencia actual es considerar la esclerosis múltiple como el resultado de una reacción alérgica del sistema nervioso, de una "neuroalergia" para emplear el término propuesto por PETTE, hay nuevos argumentos que se esgrimen con fuerza para probar su origen infeccioso, viral, en suma. YNNES y KURLAND que dedican recientemente un exhaustivo trabajo a este punto, concluyen después de un detenido examen de los argumentos en pro y en contra, que hasta hoy no se ha aislado un virus específico de manera inequívoca y confirmada; por otra parte, la mayoría de las investigaciones negativas, es decir que demuestra la ausencia de infección son tan incompletas que no pueden

ser admitidas. Si la esclerosis en placas es de origen viral, este debe ser fuertemente específico de un sólo huésped. La hipótesis viral, hoy por hoy, no está probada ni invalidada, nuevas investigaciones son necesarias.

Numerosos estudios sobre ensayos de transmisión de la esclerosis en placas se han publicado, YNNES y KURLAND recuerdan once con resultados negativos, son los de SIEMERLING y RACKE en 1911, SIMONS en 1918, MARINESCO en 1919, ROTHFIELD, FREUND y HORNOWSKI en 1920, TEAGUE en 1921, BIRELY y DUDGEON en 1922, CLAUDE y ALAJOUANINE en 1924, COLLINS y NOGUCHI en 1923, HUDSON y GRINKER en 1933 CESTAN y colaboradores y, en fin el de CORNWALL en 1936. Y recuerdan también que en siete se encontraron resultados positivos: BULLOCK-GYE en 1913 y en 1921, STEINER en 1917, ADAMS y colaboradores en 1923-24; BEHR en 1924; SCHUKRU en 1935, SCHALTEBRAND en 1943 y MARGULIS, SOLOVIEV y SHUBLADZE en 1946. Estos dos últimos merecen breve mención por su importancia y por los debates a que han dado lugar.

SCHALTEBRAND en 1943 refiere las tentativas para transmitir la afección inoculando líquido cefaloraquídeo de poliscleróticas a monos. Se alcanzaron resultados positivos pero no de manera constante, pues algunos monos presentaron cuadros meníngeos y parálisis. Para ello se seleccionaron casos humanos recientes, agudos, y se inyectó su líquido cefaloraquídeo en la cavidad cisternal de monos, causando reacciones meníngeas con pleocitosis intensas que duraban varias semanas o meses, después retornaban a la normal. Algunos de estos monos presentaron parálisis y trastornos nerviosos. Anatómicamente comprobó zonas de desmielinización, algunos focos perivasculares y reacciones de la vaina de SCHWAN en los nervios periféricos. En la segunda etapa de la investigación se intentó la transmisión en serie de la enfermedad de mono a mono, llegándose igualmente a transmitir una encefalomielititis que "no puede diferenciarse de la leucoencefalomielititis espontánea del mono". En una tercera etapa, la más sugestiva, se intentó la transmisión de la afección del mono al hombre, determinándose así reacciones meníngeas con pleocitosis intensa del líquido. Según SCHALTEBRAND el virus es endémico y largamente extendido, la gran mayoría de hombres son resistentes o solamente presentan formas abortivas o subclínicas. Recientemente (1952) SCHALTEBRAND reafirma sus conclusiones y recueta las analogías de esta afección con otras virosis.

MARGULIS, SOLOVIEV, SHUBLADZE, publican recientemente en 1946 sus investigaciones realizadas en dos pacientes muertos con un cuadro de encefalomielititis diseminada; habrían encontrado en la sangre y en

el tejido nervioso un virus que podría ser de la esclerosis en placas, virus diferente de los otros virus neurotrópicos conocidos, este virus así aislado ha podido ser inoculado y seguido en pasajes sucesivos en el ratón, conejo, rata, cobayo. En ellos la inyección intracerebral determinaría lesiones inflamatorias y desmielinizantes diseminadas. La reacción de neutralización del virus por el suero de numerosos enfermos daría los resultados siguientes: 70 % de neutralización en 20 casos de encefalomiелitis diseminada; 50 % sobre 50 casos de esclerosis en placas.

HALLERVORDEN, relator al Congreso de Histopatología de Roma (1952), analiza detenidamente las placas de esclerosis, recuerda que se producen por difusión por capilares o por el líquido cefalo raquídeo de una substancia mielinolítica; estos focos pueden compararse por su origen y morfología a los anillos de LIESEGANG.

Existen analogías sorprendentes entre las diversas variedades de esclerosis en placas y afecciones a virus de los vegetales, tal el mosaico de tabaco. Se encuentran los mismos focos concentricos, simples y su combinación, se producen por difusión sistemática de un virus; las placas concentricas se producen por producción repetida de substancias de defensa de los tejidos. También se encuentra grandes analogías entre la esclerosis en placas y una leucoencefalitis del perro (Distemper canino, Enfermedad de Carré, Stanpe encefalitis) producida también por un virus. Todos estos argumentos llevan pues a la convicción, según HALLERVORDEN, del origen infeccioso, viral, de la poliesclerosis.

ENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA DE VAN BOGAERT

Es una afección rara. Se caracteriza por que ataca en general a niños. El comienzo se marca por una alteración de la inteligencia y del carácter que comporta un núcleo-agnoso-apraxo-afásico dominante, que se agrava progresivamente hasta un estado de demencia terminal. Aparecen rápidamente trastornos motores característicos: crisis epilépticas, hipercinesias variadas (descargas motoras, movimientos bállicos etc.), a veces rítmicas. Posteriormente se desarrolla una hipertonia a tipo de decerebración, a medida que esta se intensifica las hipercinesias rítmicas disminuyen de frecuencia y de intensidad hasta desaparecer; el enfermo cae en un estado de decadencia psíquica completa y en la caquexia muriendo en el marasmo. La evolución es pues progresiva y subaguda; la muerte sobreviene generalmente en meses. El L. C. R. solo presenta ligeras alteraciones.

La lesión esencial consiste en una reacción inflamatoria subaguda, ilfocitaria y sobre todo plasmocitaria, que se extiende, de manera difusa, a la sustancia blanca axial y que desborda a veces largamente sobre la corteza y los núcleos grises centrales, sobre todo el tálamo. La alteración mielínica es moderada, a veces ínfima, pero la reacción gliótica fibrilar es muy viva, intensa, en todo el eje blanco. Las lesiones disminuyen a medida que se baja hacia el tronco cerebral, pero son susceptibles de extenderse hasta la médula lumbar e inclusive interesar los ganglios raquídeos. En algunos casos se encuentran inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas, acidófilas, de tipo "A", cuyo significado es oscuro. Se trata pues de una encefalitis difusa pero a gran predominancia sobre la sustancia blanca.

La etiología es desconocida a pesar de todas las investigaciones, pero numerosos argumentos permiten pensar que se debe a un virus neurotrópo.

Es posible, pero no se podría afirmarlo, que la leucoencefalitis esclerosante subaguda represente una forma particular, por su evolución subaguda y por el terreno infantil en que sobreviene, de una encefalitis ya conocida. Por ello conviene separarla netamente de la encefalitis japonesa B, de la encefalitis herpética, de la encefalitis del tifus exantemático.

En cambio conviene recordar sus relaciones muy estrechas, como acaba de hacerlo recientemente, VAN BOGAERT, con la penencefalitis europea de PETTE y DORING y con la encefalitis a inclusiones de DAWSON y GREENFIELD.

En la *encefalitis a inclusiones de Dawson* se encuentra igualmente la incidencia en niños, la evolución fatal en semanas o meses, la demencia progresiva, las mioclonías de la cara y los miembros, la casi normalidad del L.C.R. El cuadro histopatológico es semejante a pesar que GREENFIELD insiste en que se trata de una encefalitis polioclástica, sin otra alteración en la sustancia blanca que las que pueden resultar de la destrucción de neuronas corticales y sin extensión del proceso inflamatorio a las zonas subcorticales. VAN BOGAERT que ha podido estudiar los casos de GREENFIELD encuentra sin embargo el mismo proceso de gliosis intensa de la sustancia blanca. Por otra parte, en la encefalitis mielinoclástica tipo VAN BOGAERT, se encuentra igualmente una moderada extensión del proceso a la sustancia gris y más aún, la existencia de inclusiones acidófilas intranucleares e intracitoplasmáticas. Parece pues tratarse de una misma afección.

En cuanto a la *encefalitis de PETTE y DORING* o *panencefalitis europea*, aislada en 1939, la afección evoluciona de un modo agudo o subagudo; las lesiones descienden sobre todo el neuroeje, toman tanto la sustancia gris como la blanca, se asemejan mucho a la *encefalitis japonesa*. Se le llama también *encefalitis nodular*, sin embargo hay aquí integridad del locus niger, del núcleo rojo y del estriado; la lesión es marcada sobre todo en el puente y en el bulbo, sobre todo en sus segmentos ventrales hasta el núcleo hipogloso, lo que explica los síntomas bulbares. Se han señalado además, formas de pasaje entre ambos tipos.

Solamente el descubrimiento de un agente etiológico común podrá cerrar el debate, sobre la unidad o pluralidad de estos tres procesos pues según VAN BOGAERT la definición de un tipo de afección que se cree nuevo es siempre, en la ausencia de etiología biológica cierta, un problema espinoso y controvertido. Sucede por otra parte, por el genio epidémico, que en una misma época, en diferentes países, los observadores se encuentran en presencia de formas análogas sino idénticas a las cuales les dan un nombre focalizado sobre el síntoma que les ha llamado más la atención. Por otra parte, la exploración histológica no se conduce en todos los países siguiendo la misma directiva; no es igualmente completa; unos investigan sobre todo la topografía; otros ensayan reconstruir la fisiopatología del proceso. El análisis patológico no está estandarizado como lo están, por ejemplo, las ciencias bacteriológicas o virológicas. De allí que como lo afirma VAN BOGAERT, bastaría con un intercambio de films cinematográficos, de cortes tratados y coloreados con una serie de métodos universalmente aceptados, y con un intercambio de líquidos biológicos, para reducir fundamentalmente el número de trabajos y de discusiones inútiles.

SEPTIMO GRUPO: AFECCIONES CUYO ORIGEN VIRAL ES MUY CONTROVERTIDO

Existe una serie larga de afecciones para las cuales se ha sostenido el origen infeccioso y avanzado la hipótesis viral. Sería cansada su enumeración. Pero entre ellas, algunas por su importancia, por su frecuencia, por la insistencia con que vuelve el tema a discutirse merecen breve mención y aquí retendremos solamente: la esclerosis en placas, la *encefalomielitis diseminada aguda*, la *neuropticomielitis de DEVIC*, la *encefalitis psicósica de TOULOUSE*.

Ya hemos indicado someramente la posición del problema en lo que concierne a la esclerosis en placas, al tratar más arriba de la esclerosis en placas aguda. Y como, pese al vigor con que se argumenta su origen alérgico por FERRARO, VAN BOGAERT y otros, no faltan nuevos elementos para sostener su origen infeccioso viral, sobre todo los experimentos de SCHALTEBRAND, los de MARGULIS, SOLOVIEV y SCHURLADZE, y la reciente contribución de HALLERVORDEN al Congreso de Roma de 1952.

Como el problema de la encefalomiелitis diseminada aguda, el de la neuropticomiелitis está íntimamente relacionado al de la esclerosis en placas, y de las leuconeuraxitis, por eso no insistiremos más en ellos, pues el tema sale de nuestro relato y ya mucho nos hemos extendido en él.

En cuanto a la Encefalitis Psicósica de Toulouse y colaboradores, algunos autores han sostenido su origen infeccioso, viral. Para ello se basan en argumentos clínicos y anatómicos. Todas las investigaciones dirigidas a aislar un agente infeccioso sea en los humores o en los centros nerviosos de pacientes fallecidos, han sido negativas. Por otra parte los casos de encefalitis psicósicas, con los nuevos métodos de tratamiento, la introducción del plasma y otros agentes hidratantes parecen haber disminuído notablemente, al punto que no se la menciona en la literatura científica. Por eso parece importante hacer ahora el cómputo del asunto.

Señores, al término de este trabajo que vuestra benevolencia me ha confiado, me doy bien cuenta de sus insuficiencias y en descargo sólo invoco su dimensión oceánica, en el que el más hábil navegante se pierde. Quiero solamente añadir que si bien su interés es grande y reside en todos sus ámbitos, algunos puntos me parecen fundamentalmente profícuos a vuestro debate. Entre ellos me permito señalar: la definición del término encefalitis; la clasificación de encefalitis virales, y sobre todo el gran grupo de las leuconeuraxitis con sus puntos candentes, a saber: la esclerosis en placas, la encefalomiелitis diseminada, las encefalitis perivenosas; y para terminar, en un Congreso como este de Neurología y Psiquiatría, el de las encefalitis psicósicas.

B I B L I O G R A F I A

- ADAMS, R. D. CAMMERMEYER, J. and DENNY-BROWN, D.: Acute necrotizing hemorrhagic, encephalopathy.— *J. Neuropath. Expert. Neurol.*, 8: 1, 1949.
- AKELAITIS (A.J.) et ZELDIS (L. J.): Encephalitis with intranuclear inclusion bodies.— *Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 47, 353-356.— 1942.
- ALBERCA R.: *Neuraxitis Ectotropas*.— Edit. Morancs, 1 vol. pag. 425. Madrid, 1943.
- ANDREWES, CH.: Enfermedades por virus en el hombre. *Bolet. Med. Británico*. 2: 289-294. 1944.
- ARMSTRONG, C.: Studies on choriomeningitis and poliomyelitis.— *Harvey Lectures*, 36, 39-65, 1940-1941.
- BAKER, A. B.: Hemorrhagic encephalitis.— *Am J. Path.*, 11: 185, 1935.
- BALO, J.: Encephalitis periaxialis concentrica.— *Arch. Neurol. Psychiat.*, 19: 242, 1928.
- BEARD, J. W., BEARD, D., and FINKELSTEIN, H.: Vaccination of man against the virus of equine encephalomyelitis. (eastern and western strains).— *Journal Immunol.*, 38, 117-136. 1940.
- BECK, C. E. and WYCKOFF, R. W. G.: Venezuelan equine encephalomyelitis.— *Science*, 88, 530. 1933.
- BERTRAND, I. et VAN BOGAERT, L.: Evaluation critique de la pathogenie des maladies demyelinisantes du point de la pathologie humaine et de la pathologie experimentale.— *Premier Congres International d'Histopathologie du systeme nerveux*. Roma, 1952.
- BINI (L.): Leucoencefalite et panencefalite nostrane (Differenze cliniche e anatomopatologiche).— *II Lavoro Neuropsich.*, 5, Nº 1, 1-13. 1949.
- BRAIN, W. R.: *Recent Advances in Neurology*.— Churchill. London, 1945.
- BRAIN, W. R. and GREENFIELD, J. C.: Late infantile metachromatic leukoencephalopathy with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. *Brain*, 73: 291, 1950.
- CAMPBELL, A. M. G., DANIEL P., PORTER, R. J., RUSSEL, W. R., SMITH, H. V. and INNES, J. R. M.: Disease of the nervous system occurring among research workers on swayback in lambs.
- CASALS J.: Immunological relationships among central nervous system viruses.— *J. Exp. Med.* 79, 341-359, 1944.
- CASALS, J. CURNEN E. C. and THOMAS, L.: Venezuelan equine encephalomyelitis in man.— *J. Exp. Med.*, 77, 521-530.— 1943.
- CASEY, A. E. and BROUN G. O.: Epidemiology of Saint Louis encephalitis.— *Science* 88, 450-451, 1938.
- CLELAND, J. B. and CAMPBELL, A. W.: An experimental investigation of an Australian epidemic of acute encephalomyelitis.— *J. Hyg.*, 18, 272-316. 1919.
- COWDRY (E. W.): The problem of intranuclear inclusions in virus diseases.— *Arch. of Path.*, 18, 5, 527-542.— 1934.
- DAVISON, C.: Diffuse sclerosis and other unusual demyelinating processes.— *A. Resñ Nerv. Ment. Dis.* 28: 313. 1950.

- DAWSON, (J.R.): Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Path.*, 9, 2, 7. 15. 1933.
- DAWSON, J. W.: The histology of multiple sclerosis.— *Edinburgh M. F.*, 17: 229, 311, 377. 1916.
- DAWSON, J. W.: The histology of the disseminated sclerosis. *Tr. Roy. Soc. Edinburgh*, 50: 517, 1915-1916.
- DICK, G. W. A., BEST, A. M., HADDOW, A. J., SMITHBURN, K. C.: Men-go Encephalomyelitis. A hitherto unknown virus affecting man.— *The Lancet*, August 21, 1948. p. 286.
- DUFFY, C. E. and STANLEY, W. M.: Studies on the biochemical, biophysical and immunogenic properties of Japanese B type encephalitis virus and vaccines.— *J. Exp. Med.*, 82 — 385 — 410.— 1945.
- DURAND, P., GIROUD, P., LARRIVE, E. and MESTRALLET, A.: Transmission experimentale à l'homme de la maladie des porchers.— *Compt. rend. Acad. Sci.*, 203, 830-832. 1936.
- FERRARO, A., and JERVIS, G. A.: Experimental disseminated encephalopathy in the monkey.— *Arch. Neurol. Psychiat.* 43: 195, 1940.
- FERRARO, A.: Pathology of demyelinating diseases as an allergic reaction of the brain.— *Arch. Neur. and Psych.*, 52, 443-483.— 1944.
- FERRARO, A.: Pathology of demyelinating diseases as an allergic reaction in the brain.— *Arch. Neurol. Psychiat.* 52: 443, 1944.
- FERRARO, A.: Primary demyelinating processes of the central nervous system an attempt at unification and classification.— *Arch. Neurol. Psychiat.* 37: 1100, 1937.
- FISHER, (J. W.): The isolation of herpes simplex virus from a case of poli-encephalitis.— *Canad. M. A. J.*, 57, 3, 26 — 266. 1947.
- FINDLAY, G. M.: Nervous affections in man and animals.— *Proc. Roy Soc. Med.* 33., 161-168. 1940.
- FINLEY, K. H.: The pathology and pathogenesis of encephalitis associated with vaccination and the exanthemas.— *A. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 28: 341, 1950.
- FOTHERGILL, L. D., DINGLE, J. H., FERBER, S. and CONNERLEY, M. L.: Human encephalitis caused by the virus of the eastern variety of equine encephalomyelitis.— *New England J. Med.* 219, 411. 1938.
- GARCIN, R., GRUNER, J. y TINEL, G.: Sur un cas de neurolymphomatose humaine. *Etude anatomo-clinique. Rev. Neurol.* 88: 81-92, 1953.
- GARD, SVEN: The problem of the virus concerned in the production of poliomyelitis.— *IV Congrès Neurologique International VOL. I pag. 83. Stockholm, 1949.*
- GILTNER, L. T. and SHAHAN, M. S.: The 1933 outbreak of infectious equine encephalomyelitis in the eastern states.— *N. Am. Vet.* 14, 25-27, 1933.
- GILYARD, R. T.: A clinical study of Venezuelan virus equine encephalomyelitis in Trinidad, B. W. I.— *J. Am. Vet. Med. Assn.* 106, 267-277; 1945.
- GOODPASTURE, E. W.: Nuclear changes of ganglion in experimental herpetic encephalitis.— *Am. J. Path.* 3, 3, 395-399.— 1927.
- GREENFIELD, J. G.: Les maladies spontanees demyelinisantes chez l'homme et l'animal.— *Premier Congress International d'Histopathologie du systeme nerveux. Roma, 1952.*

- GREENFIELD, J. G.: A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia.— *F. Neurol. Psychopath.*, 13: 289, 1933.
- GREENFIELD, J. G.: Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales During the Last decade.— *Brain*, 73, N^o 2, 141-166. 1950.
- HALLERVORDEN, I.: Histopathologie des scleroses en plaques et diffuses chez l'homme et les animaux.— Premier Congress International d'Histopathologie du systeme nerveux. Roma, 1952.
- HAMMON, W. M.: The encephalitides of virus origin with special reference to those of North America.— *Clinic*, 4-485-513, 1945.
- HAMMON, W. Mc D.: The etiology, epidemiology and diagnosis of the virus encephalitides. IV Congrès Neurologique International Vol. I, pag. 83. San Francisco, 1949.
- MAMMON, W. Mc D.: Japanese B Encephalitis.— Proceedings of the Fourth International Congresses of Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
- HAMMON W., M. and REEVES, W. C.: Laboratory transmission of St. Louis encephalitis virus by 3 genera of mosquitoes.— *J. Exp. Med.*, 78, 241-253.— 1943.
- HAMMON W. M., REEVES, W. C.; and BURROUGHS, R.: Japanese B encephalitis virus in the blood of experimentally inoculated chickens.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 61, 304-308.— 1946.
- HASSIN, G. B.: Disseminated encephalomyelitis, versus multiple esclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 40: 1111, 1938.
- HAYMAKER, W.: Herpes encephalitis in man. With a report of 3 cases. *J. of Neuropath and exper.*— *Neurol*, 8, 2, 132-154.— 1949.
- HAVENS, Jr W. PAUL: Clinical and epidemiological aspects of viral hepatitis.— Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
- HOWITT, B.: Recovery of the virus of equine encephalomyelitis from the brain of a child. *Science*, 83, 455-456, 1938.
- HURST, E. W.: Acute haemorrhagic leucoencephalitis; previously undefined entity.— *Med. J. Australia*, 2, 1-6. 1941.
- HURST, E. W.: A review of some recent observations of demyelination.— *Brain.*, 67, 103-124, 1944.
- HURST, E. W., COOK, B. T. and MELVIN, P.: Nervous distemper in dogs: a pathological and experimental study with some reference to demyelinating diseases in general.— *Australian F. Expert. Biol. M. Sc.* 21: 115, 1943.
- JOHNSON, H. N.: Methods of rabies control.— Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
- KABAT, E. A., WOLF, A., and BEZER, A. E.: The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants.— *J. Exp. Med.*, 85, 117-130.— 1947.

- KASAHARA, S., UEDA, M., OKAMOTO, Y., YOSHIDA, S., HAMANO, R. and YAMADA R.: Experimental studies in epidemic encephalitis.—*Kitasato Arch. Exp. Med.*, 13, 48-65. 1936.
- KAWAMURA, R., KODAMA, M., ITO, T., YASAKI, T. and KOBAYAKAWA, Y.: Studies concerning the virus of epidemic encephalitis, Japanese type.—*Kitasato Arch. Exp. Med.*, 13, 281-323.— 1936.
- KING, L. S. and MEEHAN, M. C.: Multiple sclerosis and the demyelinating diseases. The naturally occurring demyelinating diseases of animals.—*Williams & Wilkins. Baltimore*, 1950.
- KOPROWSKY, H., HUGHES, T. P.: Virus of Ilheus encephalitis.— *J. Of Immunology* 54, 1946.
- KOLB, L. C.: The relationship of the demyelinating diseases to allergic encephalomyelitis. *Medecine*, 29: 99, 1950.
- KUBES, V. and RIOS, F. A.: The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela — *Science*, 90, 20-21.— 1939.
- LAEMMERT, H. W. and HUGHES, T. P.: The virus of Ilheus encephalitis. Isolation, serological specificity and transmission.— *J. Immunol*, 55, 61-67.— 1947.
- LAVERGNE ET KISSEL P.: Recherches sur la ménéngite herpétique expérimentale du lapin.— IV Congrès Neurologique International Vol. III. pag. 238.— Nancy, 1949.
- LENNETTE, E. H. and KOPROWSKI, H.: Human infection with Venezuelan equine encephalomyelitis virus a report on 8 cases of infection acquired in the laboratory.— *J. A. Med. Assn.*, 123, 1088-1095.— 1943.
- LHERMITTE FRANCOIS: Les leuco-encephalitis.— *Flamarion Editr. Paris*, 1950.
- LHERMITTE, JEAN et TRELLES, J. O.: Neurolymphomatose peripherique humaine. *La Presse Medicale* (N° 15, du Février, 1934).
- LHERMITTE, MM. J., SOUQUET et de AJURIAGUERRA: La neurolymphomatose des Gallinacées.— *Revue Neurologique Tome 70*, pag. 82-90. 1938.
- LEPINE, P.: Etude des proprietés du virus de la tremblante du mouton.— *Comp. rend. Soc. biol.*, 476-478, 1931
- LEPINE, PIERRE: Les virus de l'herpes, du zona, de la chorioméningite et de la rage.— IV Congrès Neurologique International Vol. I, pag. 83, Paris, 1949.
- LEPINE, P., MOLLARET, P. and KREIS, B.: Receptivité de l'homme au virus murin de la chorio-méningite lymphocytaire. Reproduction expérimentale de la méningite lymphocytaire bénigne.— *Compt. rend. Acad. sco*, 204, 1846-1848. 1937.
- LEVADITI, C. and VOET, J.: Nouvelle classification des ectodermoses neurotropes.— *Compt. rend. Acad. sci.*, 201, 743-745.
- LEVY, N. A.: Necrotizing encephalitis.— *Arch. Neurol. Psychiat*, 38: 775, 1937.
- LEVADITI, C.: *Precis de Virologie Medicale*. 1 vol. 250 pag.— *Masson et Cie. Paris*, 1945.
- LUMSDEN, C. E.: Fundamental problems in the pathology of multiple sclerosis and allied demyelinating diseases.— *Brit. M. F.*, 1: 1035, 1951.

- MAC CALLAUM, F. O., FINDLAY, G. M. and SCOTT, T. M.: Pseudo-lymphocytic choriomeningitis.— *Brit. J. Exp. Path.*, 20, 260-269.— 1939.
- MC ALPINE, D.: The problem of disseminated sclerosis.— *Brain*, 69: 233, 1946.
- MALAMUD N., MAYMAKER, W. et PINKERTON, H.: Inclusion encephalitis. With a clinico-pathological report of 3 casos. *Am. J. Path.*, 24, 2, 133-144.
- MARGULIS, M. S., SOLOVIEV, V. D. and SHUBLADZE, A. K.: Aetiology and pathogenesis of acute sporadic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis.— *J. Neur. Neurosurgery and Psych.*, 9, 63-74. 1946.
- MARGULIS, M. S., SOLOVIEV, V. D. and SHUBLADZE, A. K.: Aetiology and pathogenesis of acute sporadic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis.— *F. Neurol., Neurosurg. Psychiat.*, 9:63, 1946.
- MARGULIS, M. S., SOLOVIEV, V. D. and SHUBLADZE, A. K.: Acute primary hemorrhagic meningo-encephalitis.— *Am. Rev. Soviet Med.*, 1, 409-427.— 1944.
- MELNICK, JOSEPH L.: Chemical and Physical Methods for the preparation of Clinical Sample for Virus Study.— *Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria*. Washington, 1948.
- MERRILL, M. H. and TENBROECK, C.: The transmission of equine encephalomyelitis virus by *Aedes aegypti*.— *J. Exp. Med.*, 62, 687-695.
- MEYER, K. F., HARING, C. M. and HOWITT, B.: The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joaquin Valley, 1930.
- NEAL, J. B.: Encephalitis. A. Clinical Study.— New York, Grune & Stratton, pp. 1-563. 1942.
- NEEFE, JOHN R.: Etudies on the etiology and epidemiology of viral hepatitis.— *Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria*.— Washington, 1948.
- NORAN, H. H. and BAKER, A. B.: Sequels of equine encephalomyelitis.— *Arch. Neur. and Psych.*, 49, 398-413.— 1943.
- NORMAN, R. M.: Diffuse progressive metachromatic leuko-encephalopathy, — *Brian*, 70: 234, 1947.
- OLITSKY, P. K.: Epidemic primary virus infections of the central nervous system of man.—
- OLITSKY, P. K. and CASALS, J.: Concepts of the immunology of certain virus infections.— *Bull. N. Y. Acad. ed.*, 21, 356-374.— 1945.
- PETTE, H.: (Die abakteriellen Meningoencephalomyelitiden).— *Les meningoencephalomyelites abacteriennes*.— *Monatschr. f. Kinderheilk.*, Bd 100, h.4, pp. 155-164. 1952.
- PETTE (H): (Die Klinik der Viruskrankheiten des Nervensystems).— *La clinique des maladies a virus du systeme nerveux*.— *Deutsch Zeitschr. f. Nervenheil.*, Bd 167, H.6. pp. 459-481.— 1952.
- PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems.— Georg Thieme, Leipzig, 1942.

- PETERS, G.: Spezielle pathologie des Krankheiten des zentralen und peripheren nervensystems.— Edit. G. Thieme, Stuttgart, 78-82, 1952.
- POOL, W. A., BROWNLEE, A., WILSON, D. R.: The etiology of "louping-ill".— *J. Comp. Path. and Therap.*, 43, 253-290.— 1930.
- POURSINES, YVES: Atteinte histologique élektive des formations vegetatives infundibulo-tubériennes dans la rage humaine.— IV Congrès Neurologique International Vol. III pag. 256. Marseille, 1949.
- RANDALL, R. and MILLS, J. W.: Fatal encephalitis in man due to the Venezuelan virus of equine encephalomyelitis in Trinidad.— *Science*, 90, 225-226.— 1944.
- RAYMONDS, D., ADAMS, M. D. and KUBIK, CHARLES, S.: The morbid anatomy of the demyelinative diseases.— Symposium on multiple sclerosis and demyelinating diseases.— vol. 12 pag. 511. 1952.— *The American Journal of Medicine*.— George A. Schumacher, M. D. New York, 1952.
- RHODES y VAN EOOYEN: Text-book of virology.— 1 vol. 312 pag.— Nelson Edit. New York, 1949.
- RIVERS, T. M.: Relations of filterable viruses to diseases of the nervous system. *Arch. Neur. and Psych.*, 28, 757-777.— 1932.
- RIVERS, T. M.: *Viruses and Virus Diseases*.— Stanford University Press, pp. 1-133.— 1939.
- RIVERS, T. M. and SCHWENTKER, F. F.: Louping-ill in man.— *J. Exp. Med.* 59, 669-685.
- ROCA GARCIA, M.: The isolation of tree neurotropic viruses from forest mosquitoes in eastern Colombia.— *J. infection. Dis.*, 75, 160-169.— 1944.
- ROOVEN VAN C. E.: *Virus and Cell*.— Proceedings of the Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
- RUSSELL, BRAIN W., GREENFIELD, J. C. and RUSSELL, D.: Subacute inclusion encephalitis (Dawson Type). *Brain*, 71, 365-385.— 1948.
- SABIN B., ALBERT: Viral infections of the human nervous system. Classification and general considerations.— IV Congrès Neurologique International Vol. I pag. 83.— Cincinnati, 1949.
- SABIN, A. B.: Epidemic encephalitis in military personnel, isolation of Japanese B virus on Okinawa 1945, serologic diagnosis, clinical manifestations, epidemiologic aspects and use of mouse brain vaccine.— *J. Am. Med. Assn.*, 133, 281-293.— 1947.
- SILBER, L. A. and SHUBLADZE, A. K.: Louping-ill in the USSR.— *Am. Rev. Soviet Med.* 2, 339-341, 1945.
- SILBER, L. A. and SOLOVIEV, V. D.: Far eastern tick-borne spring-summer (spring-encephalitis). *Am. Rev. Soviet. Med.*, Especial Suppl., 1-80.
- SCHALTENBRAND, C.: *Die Multiple sklerose des Menschen*.— Leipzig, 1943. Thimme.
- SCHUMACHER, G. A.: Multiple sclerosis and its treatment.— *F. A. M. A.* 143: 1059, 1140, 1241.— 1950.
- SHOPE, R. E.: *The See pathogenesis and pathology of viral diseases*. New York 1950. New York Academy.— See also *F. Neuropath Exper. Neurol.*, 7: 309, 1948.

- SMITHBURN, K. C.: Neurotropic Viruses in Central Africa.— Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
- SMITHBURN, K. C.: Differentiation of the West Nile virus from the viruses of St. Louis and Japanese B encephalitis.— *J. Immunol.*, 44, 25-31, 1942
- SMITHBURN, K. C. and HADDOW, A. J.: Semliki forest virus, I. Isolation and pathogenic properties. *J. Immunol.*, 49, 141-157.
- SMITHBURN, K. C., HADDOW, A. J. and MAHAFFY, A. F.: A neurotropic virus isolated from *Aedes* mosquitoes caught in the semliki forest.— *Am. J. Trop. Med.* 26, 189-203, 1946.
- SMITHBURN, K. C., HUGHES, T. P., BURKE, A. W. and PAUL, J. H.: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda.— *Am. J. Trop. Med.*, 20, 471-492.— 1940.
- SMITHBURN, K. C., MAHAFFY, A. F. and PAUL, J. H.: Bwamba fever and its causative virus.— *Am. J. Trop. Med.* 21, 75-90.— 1941.
- SMITH, M., LENNETE, E. H. et REAMES, H. R.: Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis.— *Am. J. Path.*, 17, 1. 55-68. 1941.
- SMORODINTSEV, A. A.: Tick-borne encephalitis.— *Am. Rev. Soviet. Med.*, 1, 400-408.— 1944.
- STANLEY, W. M.: Some chemical, medical and philosophical aspects of viruses.— *Science*, 93, 145-151.— 1941.
- STANLEY WENDELL, M.: The Nature of Viruses.— Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria.— Washington, 1948.
- SWAN, C.: A case of human encephalitis with type "A" intranuclear inclusion bodies.— *The med. J. of Australia*, 1, 437-441.— 1943.
- SYVERTON, J. T. and BERRY, G. P.: Hereditary transmission of the western type of equine encephalomyelitis in the wood tick.— *Dermacentor andersoni* Stiles. *J. Exp. Med.* 73, 507-530.— 1941.
- TANIGUCHI, T., HOSOKAWA, N. and KUGA, S.: A virus isolated in 1935 epidemic of summer encephalitis of Japan.— *Jap. J. Exp. Med.*, 14, 185-196.— 1936.
- TURNBULL, H. M.: Encephalomyelitis in virus diseases and exanthemata.— *Brit. M. F.*, 2: 331, 1928.
- VAN BOGAERT, LUDO: Sur une leucoencephalite sclerosante subaigue.— *Revue Neurologique* Tome 87 N° 1 al 21, 1952.
- VAN BOGAERT, LUDO: Les manifestations nerveuses au cours des maladies eruptives. *Revue Neurol.*, 1: 150, 1933.
- VAN BOGAERT, LUDO: Post-infectious encephalomyelitis and multiple sclerosis: significance of previous encephalomyelitis.— *F. Neuropath. Expert. Neurol.* 9:219, 1950.
- VILCHEZ, A. y HIRST, G. K.: *J. of Immunology*, 57, 125, 1947.
- WALLGREN, A.: Une nouvelle maladie infectieuse du systeme nerveux central.— *Acta paediat.*, 4, 158-182. 1925.
- WHITMANN, L., WALL, M. J. et WARREN, J.: Herpes simplex encephalitis: a report of 2 fatal cases.— *J. A. M. A.*, 131, 17, 1408-1411.— 1946.

- WILDI, ERWIN: Encephalite herpetique du nouveau.— *Revue Neurologique* Tome 84, pag. 14 al 205, 1951.
- WOLF, A.: Les etudes experimentales sur l'etiologie des maladies demyelinisantes chez l'homme.— *Premier Congress International d'Histopathologie du systeme nerveux*. Roma, 1952.
- WOLF, A., COWEN, D. et PAIGE, B.: Inclusion and probable herpes simplex encephalitis.— *J. of Neuropath. and exper, neurol*, 9, 2, 114-117, 1950.
- WYCKOFF, RALPH W. G.: The electron microscopy of microorganisms.— *Proceedings of the Fouth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria*, Washington, 1948.
- ZARAFONETIS, C. J. D., SMADEL, J. E., ADAMS, J. W. et HAYMAKER, W.: Fatal herpes simplex encephalitis in man.— *Am. J. Path.*, 20, 4, 429-441.— 1944.
- ZIMMERMAN, H. M.: The pathology of Japanese B encephalitis.— *Am. J. Path.* 22, 965-991.— 1946.
- ZIMMERMAN, H. M. and NETZKY, M. G.: The pathology of multiple sclerosis.— *A. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 28: 271, 1950.