

Un caso de encefalitis rábica de larga evolución. Correlación clínico patológica

Gerardo Guinto*, Ignacio Felix**, Angélica Rivas**

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 22 años de edad que desarrolló encefalomyelitis rábica de seis semanas de duración, y que fue tratado inicialmente como padecimiento psiquiátrico y después como encefalitis. Se destaca: 1.- El prolongado tiempo de evolución, ya que lo habitual es que la mayoría de los pacientes fallezcan durante los ocho días posteriores al establecimiento del diagnóstico. 2.- La evidente gliosis reactiva. 3.- Los cuerpos de inclusión en casi todos los cortes estudiados, tanto en la porción supra como en la infratentorial. 4.- Los cuerpos de Negri únicos o múltiples y algunos gigantes en las neuronas del hipocampo, así como en las astas anteriores de la médula espinal. 5.- La proliferación de la microglia y la presencia de cuerpos acidófilos libres en el neurópilo. Todo lo anterior indica una larga evolución desde el punto de vista microscópico, lo que raramente se presenta en esta enfermedad. Se revisó la bibliografía y se encontraron sólo diez casos de larga duración.

Palabras clave: Rabia, líquido cefalorraquídeo, cuerpos de inclusión, gliosis

Summary

We present a case of a 22 year old male patient who developed a rabic encephalomyelitis with evolution of six weeks, treated first as a psychiatric disorder and later as an encephalitis. This case had the following important features: 1.- A long time with the disease; usually the patients die into the first eight days after diagnosis; 2.- The evident reactive gliosis; 3.- Almost all the studied fields showed inclusion bodies in both supratentorial and infratentorial portions; 4.- The hippocampus and spinal cord neurons had many or unique Negri bodies and some of those were giant; 5.- Microglia proliferation and free acidophylus bodies. All those microscopic features mean a long evolution time that is rarely seen in this illness; in medical literature we found only ten long duration cases.

Key words: Rabies, cerebrospinal fluid, inclusion bodies, gliosis

* Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

** Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Gerardo Guinto. Durango No 49-902 colonia Roma, CP 06700, México, Distrito Federal. Teléfono y FAX 207-20-63, 207-98-25 y 533-53-95.

Introducción

La palabra **rabia** deriva del latín *rabere*, que significa ira, enojo, delirio.¹ Es una de las enfermedades más antiguas de las que se tiene conocimiento, desde que en el tercer milenio antes de Cristo, en Mesopotamia, cuando Eshunna Code refirió la muerte de un hombre, después de haber sido mordido por un perro. Inicialmente se atribuía a la enfermedad una influencia astrológica, ya que la época en que se presentaba el mayor número de casos, se relacionaba con la predominancia de la constelación, Canis Mayor, de donde Sirius (dios egipcio representado como un perro enloquecido), es la estrella más brillante.² Fue Aristóteles, en el año 322 antes de Cristo, quien describió inicialmente la transmisibilidad de la enfermedad, y los romanos Cardanus y Marcellus Donatus quienes atribuyeron a la saliva de los animales enfermos, la capacidad infectante. El término "hidrofobia" fue acuñado por Celsus en el año 100 después de Cristo, quien además enfatizó el tipo de cuidados iniciales en la herida. Posterior a ello, pasaron más de 1700 años en que no se obtuvieron progresos con esta enfermedad, hasta que en 1804, Zinke logró la inoculación de la rabia a perros previamente sanos, con el empleo de saliva de animales enfermos, y estableció en definitiva su propiedad transmisible. La fecha histórica, indudablemente, fue julio de 1884, en que el pequeño Joseph Meister una vez expuesto al virus, fue el primer ser humano en recibir inmunización gracias a los exitosos trabajos de Louis Pasteur, quien marcó el inicio de una nueva etapa en la prevención no sólo de la rabia, sino de las enfermedades transmisibles. En 1903, Emlinger demostró la etiología viral del padecimiento, y en ese mismo año, Negri descubrió los cuerpos de inclusión que llevan su nombre, cuyo hallazgo facilita el diagnóstico histológico. En 1955 se desarrolló la vacuna en embrión de pato, y en 1980 en células diploides humanas, con lo que se disminuyó el riesgo en la inmunización.

La historia de la rabia en México no es muy alentadora, y no podemos hablar hasta este momento de un completo control del problema. Simplemente, en el año de 1972, el país aportó el 35.5% del total de casos de rabia animal en el Continente Americano,³ y desde 1968 hasta 1972,

se notificaron un promedio anual de 65 casos humanos, lo cual es un número muy elevado comparado con otros países. Desde 1988 hasta 1990 el promedio de casos de rabia humana reportados en México en un año se mantuvo en 70, y es hasta 1991 en que esta cifra ha empezado a disminuir gracias a un estricto programa de vacunación profiláctica para perros, así como a la inmunización en los humanos expuestos al virus. Anualmente se han alcanzado 37 casos en promedio.⁴

En general, esta enfermedad se ha considerado mortal a corto plazo; existe un número muy reducido de casos publicados con duración mayor de dos semanas,^{5, 10} e incluso hay tres que se mencionan han logrado sobrevivir a la enfermedad.^{1, 6, 7} todos los pacientes que sanaron, recibieron profilaxis antirrábica post-exposición, lo que indica la necesidad de la vacunación oportuna. Con respecto a la rabia de larga sobrevida, que es el punto medular de esta presentación, se ha referido que las medidas de apoyo cardiopulmonar y los cuidados intensivos en general, son los únicos tratamientos que claramente han podido alterar el curso clínico de esta enfermedad. Así, si revisamos los diferentes reportes de la bibliografía, excluyendo los tres casos en donde los sujetos han sobrevivido, el promedio de duración de la enfermedad fue significativamente menor ($p < 0.001$) en aquellos pacientes que no recibieron atención en una unidad de cuidados intensivos (7.3 días en promedio), en comparación con aquellos que sí lo recibieron (25.3 días en promedio).⁵ Al paciente aquí presentado no se le aplicó la profilaxis antirrábica, pero sí medidas intensivas de apoyo, lo que condicionó una mayor duración de la enfermedad, así como la posibilidad de encontrar los cambios histopatológicos de un padecimiento de evolución crónica.

Caso clínico

Hombre de 22 años, que el día 17 de enero de 1984 fue mordido en las manos por un perro de tres meses de edad; el 10 de marzo del mismo año consultó con un familiar médico, quien le informó acerca de la rabia, además él mismo investigó sobre la enfermedad; al día siguiente presentó un

cuadro ansioso-depresivo con crisis de llanto, excitación psicomotora, miedo a la muerte y sensación de que "el agua le quemaba". El 12 de marzo fue internado en un hospital psiquiátrico en donde se realizó punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo completamente normal, por lo que se inició tratamiento a base de diazepam, clorpromazina y haloperidol, considerándolo como un brote psicótico. Dos días más tarde continuó con depresión del estado de alerta hasta alcanzar el coma, por lo que fue hospitalizado en una Unidad de Cuidados Intensivos, con el diagnóstico de intoxicación medicamentosa. A su ingreso se realizó nueva punción lumbar y se encontró líquido con moderada hiperglucorraquia (126 mg%) y 4 células polimorfonucleares. El electroencefalograma mostró un patrón lento difuso, la tomografía axial computarizada fue normal y los niveles séricos de los medicamentos que se sospechaba eran la causa del padecimiento, se encontraron en límites inferiores. Presentó posteriormente aumento en la osmolaridad urinaria (hasta 984), con sodio sérico de 128 mEq por litro, sodio urinario de 40 mEq por litro y osmolaridad plasmática de 268, estableciéndose el diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; las pruebas vestibulares tanto oculocefálicas como calóricas realizadas a los quince días de hospitalizado fueron negativas, pero aún presentaba reflejos corneales en forma bilateral. Otra punción lumbar efectuada el 15 de abril mostró líquido inflamatorio con 24 células (87% mononucleares) y 95 mg% de proteínas, por lo que se inició tratamiento con aciclovir. Continuó en estado de coma profundo, con patrón ventilatorio periódico y posteriormente cuadros alternantes de bradicardia-taquicardia; ante la sospecha diagnóstica se obtuvo impronta corneal misma que fue negativa para rabia. El 24 de abril de 1984 presentó anisocoria por midriasis izquierda, con franco deterioro del estado neurológico y de sus funciones vitales hasta fallecer ese mismo día.

Hallazgos *postmortem*

El encéfalo fue fijado durante diez días en una solución de formol al 10%; pesó 1490 gramos, y exteriormente sólo mostró signos de edema cere-

bral y congestión. En cortes coronales no se observaron alteraciones macroscópicas y se incluyeron cortes de 4 y 5 micras para estudio histológico, mismos que fueron teñidos con hematoxilina y eosina, tanto de la corteza frontal, parietal, temporal y occipital, hipocampo, hipotálamo, mesencéfalo, puente, bulbo raquídeo, como de niveles medulares cervical, dorsal y lumbar. En todos los cortes estudiados se encontraron acúmulos de linfocitos perivascuales (Figura 1), con abundantes cuerpos de Negri, en ocasiones múltiples en una sola neurona (Figura 2) o únicos de gran tamaño (Figura 3) siempre en el citoplasma. Se identificaron también neuronas atroficas, agónicas en muchos de los cortes estudiados y neuronofagia (Figura 4). Un hallazgo importante fue la presencia de cuerpos de Negri y vacuolas en el citoplasma de las neuronas de las astas anteriores de la médula espinal; en las células de Purkinje, junto a los cuerpos de Negri, se identificaron vacuolas. En los cortes de la corteza cerebral logramos observar estructuras acidófilas redondeadas, idénticas a los cuerpos de Negri, libres en el neuróplio (Figura 5); en el hipocampo, además, observamos datos de hipoxia crónica muy importantes, con depoblación neuronal notable y muchas de las neuronas con atrofia evidente (Figura 6). La mayoría de los cortes mostraron proliferación de astrocitos y de microglia en fase de bastón, ambos en forma difusa.

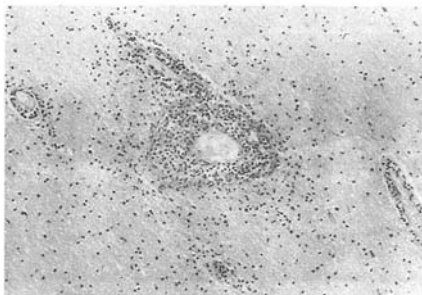


Figura 1. Infiltrado linfocitario perivascular

Las parótidas presentaban un infiltrado linfocitario denso, así como estructuras puntiformes en

el citoplasma de las células epiteliales, que se interpretaron como cuerpos de inclusión probablemente virales. Los pulmones tenían zonas de condensación en 80%, predominantemente en ambas porciones basales; el resto de la necropsia no mostró alteraciones

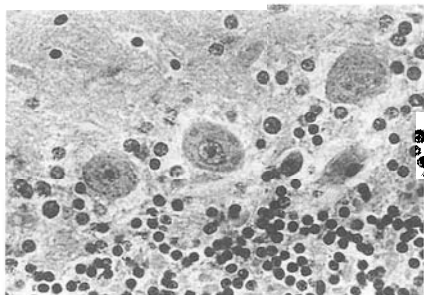


Figura 2. Cuerpos de Negri en las células de Purkinje. Al centro se observa una neurona con múltiples cuerpos de inclusión.



Figura 3. Cuerpo de Negri gigante.

Discusión

La encefalomiелitis rábica es una enfermedad que desafortunadamente aún se presenta con cierta frecuencia en algunos países, siendo su historia natural, en general de pocos días; afecta con mayor frecuencia a los hombres^{5, 6} y en México, el perro es el principal transmisor de la enfer-

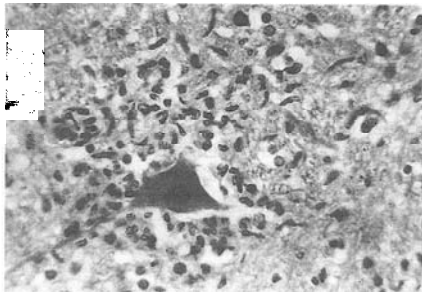


Figura 4. Neuronofagia

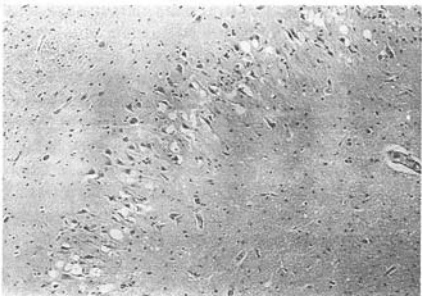


Figura 5. Corteza cerebral con cuerpos acidófilos libres en el neuropilo.

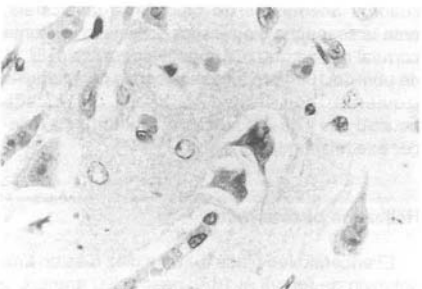


Figura 6. Atrofia neuronal en fase de cromatolisis.

medad⁹ a diferencia de lo que se informa en otros lados, en donde los zorillos, las zorras o los murciélagos son los agentes más importantes.^{1, 2, 5} El paciente aquí presentado fue un hombre joven mordido por un cachorro, quien desarrolló un cuadro clínico atípico, que tuvo una evolución prolongada para este padecimiento, con manifestaciones psiquiátricas iniciales. A consecuencia de esta larga evolución, se explican algunos de los hallazgos histológicos como son la gliosis y proliferación de la microglia, cambios que solamente se observan en un padecimiento de evolución crónica.¹⁰ La gran cantidad de cuerpos de inclusión, el tamaño de los mismos y la presencia de cuerpos acidófilos libres en el neuropilo, tienen también como única explicación, el tiempo prolongado de duración del padecimiento.¹¹ En la encefalitis rábica, los cambios neuropatológicos típicos se detectan en las neuronas del hipocampo y las células de Purkinje del cerebelo y difícilmente se puede encontrar daño en otras neuronas;¹² el caso que aquí informamos tiene la característica de haber presentado cuerpos de inclusión en todos los cortes del encéfalo y de la médula espinal.

El sitio del inóculo fue en las manos, lo cual va de acuerdo con lo informado por Dupont³ y Larraza⁹ como principal lugar de entrada del rabdovirus. Con relación al periodo de incubación, existe mucha controversia, ya que hay quienes le dan más importancia al sitio de la mordedura, mientras que otros consideran más importante la cantidad del inóculo; así, una mordedura en el cuello o en la cara acorta el tiempo de aparición de la enfermedad, mientras que en las extremidades lo alarga. El periodo de incubación en este caso fue de aproximadamente 53 días, lo cual es congruente con el promedio encontrado en otras publicaciones. Los síntomas iniciales en el paciente como la irritabilidad, la ansiedad, el malestar general y la afección de vías aéreas superiores, son similares a los encontrados por Anderson;⁵ sin embargo, en los estudios realizados en México, las manifestaciones que con mayor frecuencia inician la enfermedad son fiebre, dolor y parestesias en el sitio de la mordida, lo cual se presenta en más del 60% de los casos.⁹ Por otro lado, el cuadro clínico estuvo dominado por manifestaciones psiquiátricas que desorientaron el diagnóstico inicial, esta confusión

se ha presentado hasta en 9.5% de los pacientes.² La segunda posibilidad diagnóstica, es decir, la intoxicación medicamentosa, se plantea en el 4.3% de los casos de rabia,⁵ y finalmente, se considera a una infección viral de otra índole como diagnóstico inicial, hasta en el 21.7%. Cabe agregar que en ocasiones, en un 26.3% de los reportes, las manifestaciones clínicas de la rabia son tan poco específicas, que se llega al diagnóstico de la misma hasta el fallecimiento del enfermo, por lo que no es raro que el estudio de la impronta comeal en el presente caso fuera negativa. La hipotensión arterial, las crisis de bradicardia, así como el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética que el paciente presentó, podrían explicarse por las alteraciones hipotálamicas ocasionadas por el rabdovirus^{6,7,9,12} o el edema cerebral secundario, mismos que fueron demostrados histológicamente.

En general, el estar en contacto con un paciente que padece de encefalitis rábica produce angustia tanto a los familiares, como al personal médico y paramédico encargado del cuidado de dicho enfermo, ya que el rabdovirus ha sido aislado en la saliva y en las secreciones respiratorias;^{13, 14, 15, 16} estos fluidos son considerados como de alto riesgo, mientras que no ha sido encontrado en el líquido cefalo-raquídeo, la orina, las lágrimas o la sangre, considerando a estos últimos como de bajo riesgo.¹⁷ Sin embargo, es importante extremar las medidas de protección e higiene cuando se tenga contacto con cualquier producto biológico, lo que no significa alejarse de los pacientes por temor al contagio.

Como ya se ha mencionado, no es común que la evolución de la enfermedad vaya más allá de las dos semanas, lo que marca la diferencia en el caso aquí presentado; en una serie nacional publicada por Larraza y cols.,⁹ se encontró que en 52 casos, el tiempo máximo de sobrevida fue de 15 días, con un promedio de 5.43. Sin embargo, cabe señalar que se reportan en la bibliografía mundial al menos diez casos con una evolución prolongada,^{5, 13} e incluso, hay tres pacientes que han logrado sobrevivir a la enfermedad.^{1, 6, 7} Debido a que en todos ellos se menciona que los cuidados intensivos prolongan el tiempo de sobrevida (ya que mantienen las funciones vitales mientras que la respuesta inmune se encarga de limitar el daño producido

por los virus), no es conveniente evitarlos en el paciente en forma prematura aun con el diagnóstico ya establecido. Por último, cabe destacar que la profilaxis postexposición debe aplicarse a la mayor brevedad posible, ya que recientemente se ha logrado mejorar la calidad de la vacuna.

Referencias

1. Morrison AJ, Wenzel RP. Rabies. A review and current approach for the clinician. *South Med J* 1985; 78: 1211.
2. Dupont JR, Earle KM. Human rabies encephalitis: a study of forty nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965; 15: 1023
3. Cardenas-Lara J. La rabia selvática como problema de producción. *Gac Méd Méx* 1975; 110: 16
4. Dirección General de Medicina Preventiva de la Secretaría de Salud. La rabia en México, 1988 - 1993. *Salud Pública Méx* 1994; 36: 462.
5. Anderson JL, Nicholson KG, Tauxe RV y col. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: Epidemiology, diagnosis and prevention. *Ann Int Med* 1984; 100: 728.
6. Hattwick M, Weis TT, Stechschulte J y col. Recovery from rabies, a case report. *Ann Int Med*; 1972; 76: 931.
7. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E y col. Recovery from rabies in man. *Ann Int Med* 1976; 85: 44.
8. Helmick CG. The epidemiology of human rabies post exposure prophylaxis, 1980-1981. *JAMA* 1983;250: 1990.
9. Larraza O, Olivera-Rabiela JE, Poucel-López S. Rabia humana: estudio clínico y anatomopatológico de 52 casos. *Patología* 1978; 16: 59.
10. Duchén LW. General Pathology of neurons and neuroglia. En: Adams JH, Corsellis J, Duchén LW. *Greenfield's Neuropathology. USA: Edward Arnold Publishers*, 1984:1.
11. Dorfman C. Long survival human rabies: Histopathological findings. Conferencia presentada en el XXIII Meeting of The Canadian Association of Neuropathologists. Toronto, Canada. Octubre 1988.
12. Adams JH, Corsellis J, Duchén LW. *Greenfield's Neuropathology. USA: Edward Arnold Publishers*, 1984:280.
13. Bhatt DR, Hattwick M, Gersden R y col. Human rabies: diagnosis, complications and management. *Am J Dis Child* 1974; 127: 862.
14. Cohen SL, Gardner S, Lany C y col. A case of rabies in man. Some problems in diagnosis and management. *Br Med J* 1976; 1: 1041.
15. Duenas A, Belsey MA, Escobar J, Medina P. Isolation of rabies virus outside the human CNS. *J Infect Dis* 1973; 127: 702.
16. Leach CN, Johnson HN. Human rabies with special reference to virus distribution and titer. *Am J Trop Med* 1940; 20: 335.
17. Anderson JL, Williams P, Layde J y col. Nosocomial rabies: investigations of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *AJPH* 1984;74:370.