

Panencefalitis esclerosante subaguda: La solución de un acertijo^{1*}

CHARLES M. POSER²

Pocas enfermedades han atraído más la atención en recientes años que la panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). Posiblemente, esto se deba a que ésta enfermedad destruye niños y adolescentes, o a que su curso es inexorable, lento y devastador progresando siempre hacia la muerte. Su peculiar distribución geográfica la hizo una interesante área de estudio aunque jamás proporcionó clave etiológica o patogénica alguna, pero, como resultado de todo lo anterior, científicos de diversos países contribuyeron a facilitar el conocimiento de esta enfermedad.

En 1959, Ludo van Bogaert y sus colaboradores reunieron en el Instituto Bunge de Antwerp, Bélgica, a científicos de más de 16 países para la realización de un simposio sobre las encefalitis. Aproximadamente la mitad de las presentaciones fueron dedicadas a las encefalitis subagudas. La enfermedad que hoy en día conocemos, como panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) había sido informada en casi todos los países europeos, pero no existían datos sobre su existencia en otras partes del mundo exceptuando los Estados Unidos.

1. Presentado en el Simposio conmemorativo del vigésimo aniversario de la Universidad del Norte, Barranquilla, agosto 14, 15 y 16 de 1986.

2. Departamento de Neurología, Escuela de Medicina de Harvard y Unidad Neurológica, Beth Israel Hospital, Boston

* Traducción por: Wolfgang Múnar, M.D.

© Universidad del Norte

En septiembre de 1967, John Sever y sus colegas del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Ceguera de Bethesda, Maryland, organizaron una conferencia sobre el virus del sarampión y la PEESA a la cual asistieron representantes de siete países. Este segundo encuentro fue dedicado, principalmente, a los aspectos virológicos e inmunológicos y había sido diseñado fundamentalmente para evaluar la importancia de los hallazgos etiológicos que habían sido realizados hasta la fecha. El "Primer simposio internacional sobre panencefalitis esclerosante subaguda" se realizó en mayo de 1983, en la Universidad Americana de Beirut, Líbano, para celebrar los 50 años de la publicación del primer caso conocido de PEESA, por Dawson en 1933.

Es gratificante resaltar que, en menos de una generación, muchas de las incógnitas sobre la PEESA han sido resueltas y que la mayoría de quienes han contribuido a su conocimiento están todavía entre nosotros.

Las Encefalitis subagudas

Sólo habían pasado unos pocos años después de la epidemia de encefalitis de von Economo cuando James R. Dawson Jr., joven patólogo general de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee, publicó el primero de dos casos a los que llamó encefalitis subaguda con cuerpos de inclusión (1933). Un año después (1934) publicó su segundo caso y escribió que "debido a la presencia de la lesión citopatológica característica se



M. Bouteille

piensa que este caso (el primero, del año anterior) debe considerarse como un tipo especial de encefalitis y diferenciarse del grupo de las encefalitis epidémicas". También pensó que la presencia de cuerpos de inclusión era evidencia de actividad viral. Las inclusiones eran levemente similares a las del herpes simple, pero, pese a este parecido, Dawson expuso que "se puede concluir que no son herpéticas ya que los conejos, siendo altamente susceptibles al virus del herpes simple, no desarrollaron lesiones al inocularseles por vía intracerebral, subcutánea y corneal el tejido cerebral de cada paciente". Todos los intentos que realizó para transmitir la enfermedad de esta manera no sólo a conejos sino a gatos, ratones, monos y pollos fracasaron. Dawson sugirió que "debido a la identidad patológica de ambos casos se sugiere que constituyen un grupo nuevo previamente desconocido de encefalitis, para el que se sugiere un nombre poco comprometedor: encefalitis de inclusión". Veinticinco años después, en 1958, en una carta dirigida a Webb Haymaker escribiría: "Me gustaría dejar bien en claro que, de no haber sido por el Dr. Goodpasture, no hubiese sabido que las inclusiones eran importantes y que debían ser informadas"

De esta manera, Dawson inició una era que habría de ser una de las más excitantes para la neurología clínica, la neuropatología y la virología. Es importante anotar que las lesiones que describió se localizaba casi exclusivamente en la materia gris del cerebro.

Sólo en 1939, se informó de nuevos casos de encefalitis subagudas. En ese año, Pette y Doring, publicaron cinco casos de lo que llamaron panencefalitis nodosa, resaltando su parecido con la encefalitis japonesa B. Sus casos 3 y 5 son considerados hoy ejemplos de PEESA. En éstos casos, las lesiones aparecieron tanto en la materia gris como en la blanca. En el mismo año, van Bogaert y De Busscher informaron de un caso de encefalitis subaguda a la que llamaron "esclerosis inflamatoria de la materia blanca hemisférica del tipo Spielmeier". Describieron el carácter único de los cambios patológicos y recordaron que, en 1931, Bodechtel y Guttman habían informado un caso similar bajo el mismo nombre. Seis años después van Bogaert (1945), basado en los cinco casos publicados, delineó las características clínicas y patológicas de esta enfermedad a la que llamó leucoencefalopatía esclerosante subaguda (LEESA). Es interesante que esta publicación que apareció en francés en una revista británica es la que usualmente se considera la original. Van Bogaert enfatizó el importante compromiso de la materia blanca lo que, según él, diferenciaba la LEESA de la panencefalitis de Pette y Doring y de la encefalitis por cuerpos de inclusión de Dawson. En sus casos no se informaba de la presencia de cuerpos de inclusión, lo cual no ha de extrañarnos teniendo en cuenta la costumbre de van Bogaert de utilizar un microscopio de bajo alcance.



P. Schilder

Los siguientes casos en informarse y aumentar el espectro de las encefalitis subagudas fueron los de Brain, Greenfield y Russell (1948). Estos presentaban cuerpos de inclusión y fueron correcta-

mente considerados como encefalitis del tipo descrito por Dawson. En 1950, Malamud, Haymaker y Pinkerton, publicaron casos adicionales de encefalitis por cuerpos de inclusión. Resaltaron que sólo alrededor de una docena de casos habían sido informados y escribieron que "nuestros casos muestran un gran parecido patoanatómico, sintomatológico y clínico con el desorden que van Bogaert llamó LEESA".



B. Sigurdsson

En 1950, apareció una importante revisión sobre LEESA publicada por Macken y Lhermitte. Aparte de informar algunos casos y de intentar transmitir la enfermedad a animales de laboratorio, resaltaron, como había hecho van Bogaert antes, el notorio compromiso de la materia blanca caracterizado por notoria desmielinización.

En 1951, Lumsden aseveró que el que debiera ser considerado como el primer caso publicado de LEESA había sido publicado en 1924 por Paul Schilder bajo el nombre de encefalitis periaxialis difusa.

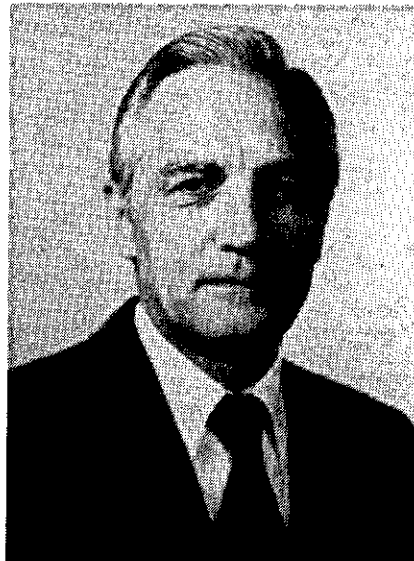
Identidad de los tres tipos de encefalitis subaguda

En 1948, Bonhoff fue el primero en observar las similitudes existentes entre estas diversas condiciones; posteriormente, Pette y Kalm (1950) y Malamud, Haymaker y Pinkerton (1950), llamaron la atención en relación a estas obvias similitudes. Greenfield (1950), acuñó el término Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) el cual fue rápidamente aceptado en las revistas de idio-

ma inglés, pero pasó mucho tiempo antes de que fuese acogido en el resto de Europa.

Dubois y colaboradores (1949), habían observado importantes cambios en el núcleo de las neuronas de un caso de PEESA, pero solo hasta 1950, Lhermitte reconoció su verdadera naturaleza de cuerpos de inclusión. En un caso de LEESA, descrito por Martin, Macken y Hess, se describía la presencia de cuerpos de inclusión. Lhermitte aseveró que, pese a encontrarse similitudes entre los tres grupos de encefalitis subagudas, debía aún mantenerse su individualidad, al menos temporalmente, hasta que estuviere disponible mayor información en relación a su etiología.

Pese a estos informes, sólo diez años después se conoció la identidad etiológica de los tres subgrupos. Parte del problema resultaba del hecho de que existen diferencias topográficas importantes entre los tres subgrupos en términos de la distribución de las lesiones, así como el hecho de que en aquellos casos de LEESA en los que predomina el compromiso de la materia blanca era muy difícil demostrar la existencia de cuerpos de inclusión. Después del exhaustivo estudio de los cerebros con la entidad Poser y Rademecker sólo encontraron un cuerpo de inclusión en uno y dos en el otro.



W. Hadlow

Diagnóstico clínico

Posteriormente a la clásica descripción que van Bogaert realizara sobre las manifestaciones clíni-

cas e historia natural de la enfermedad, el compromiso del sistema nervioso periférico fue informado por Radermecker en 1949, proporcionando una importante característica diferencial con las demás condiciones subagudas que sólo comprometen el sistema nervioso central.

Sin embargo, resultó más importante la descripción que Radermecker realizara ese mismo año en relación a un particular patrón electroencefalográfico que se pensó fuese patognomónico de la LEESA, pero que Cobb y Hill (1950) encontraron en pacientes con encefalitis por cuerpos de inclusión reforzándose nuevamente la identidad existente entre estas entidades. De hecho, Poser y Radermecker en 1957 identificaron retrospectivamente, y basándose solamente en los hallazgos electroencefalográficos, el que posiblemente fue uno de los primeros casos de su tipo en los Estados Unidos. Balthazar en 1944 y Brain y colegas en 1948, ya habían observado anomalías en el EEG de sus pacientes con encefalitis subagudas.



C. Lumsden

Akelaitis y Zeldis (1942) y Malamud, Haymaker y Pinkerton (1950) informaron la existencia de cambios en el LCR, específicamente una elevación en la primera zona de la curva coloidal de oro (o su equivalente) en pacientes con encefalitis por cuerpos de inclusión. Sin embargo fueron Bucher, Matzelt y Pette (1952) quienes llamaron la atención en relación a la significancia diagnóstica de la elevación en las gammaglobulinas del LCR de pacientes con PEESA. Este hallazgo se considera hoy en día patognomónico de la entidad. El siguiente descubrimiento importante ocurrió en

1959, cuando Karcher, van Sande y Lowenthal detectaron, usando electroforesis en agar de LCR, lo que ellos llamaron la proteína M, que posteriormente se llamó inmunoglobulina G oligoclonal. Finalmente, Lowenthal, Karcher y van Sande en 1962 describieron las mismas bandas oligoclonales en el suero de pacientes con PEESA, demostrando de esta manera la condición sistémica de la entidad. Se le acredita a los anteriores autores el hecho de resaltar la similitud existente entre la PEESA y el visna, una infección viral lenta que ocurre en las ovejas de Islandia, y concluyeron que en la PEESA ocurría un largo período preclínico de incubación durante el cual se observaron anomalías séricas.



L. van Bogaert

Etiología

Dawson (1933, 1934), había sospechado claramente la naturaleza viral de esta enfermedad. Al realizar sus experimentos de transmisión en animales, había descartado por completo el virus del herpes simple como agente etiológico, después de períodos de observación de 3 a 6 meses. Van Bogaert (1939, 1945), había pensado mucho en un virus posiblemente similar, pero no idéntico al agente que había causado la encefalitis epidémica. Macken y Lhermitte (1950), habían producido lo que llamaron encefalitis en un conejo al cual habían inoculado material cerebral de uno de sus casos, pero no pudieron reproducir cambio patológico alguno en monos u otros animales de laboratorio. Martin, Macken y Hess (1950), informaron haber inducido encefalitis en ratones después de la tercera inoculación con el material

cerebral de su caso. Pelc, Perier y Quersin-Thiry (1958), al parecer tuvieron más éxito: dos macacos desarrollaron encefalitis después de la primera inoculación y uno de cuatro macacos lo hizo después de la segunda: ningún caso de encefalitis se desarrolló después de la tercera. Establecieron que, en uno de los macacos, las lesiones patológicas eran comparables a las informadas en humanos. Sherman, Davis y Haymaker (1961) fueron más allá y lograron demostrar fluorescencia con anticuerpos al herpes simple en uno de sus casos, aunque fueron cuidadosos al decir que esto no necesariamente implicaba al anterior como el agente etiológico.

Un gran número de agentes diferentes habían sido propuestos: el caso informado por Martin y colaboradores (1950), había ocurrido después de un episodio de tosferina; Simpson (1961) había asociado su caso con hepatitis viral, mientras que Toga y Martin (1961) y Caruso y colaboradores (1964), describieron sus casos después de vacunaciones contra la viruela.

El capítulo final en el descubrimiento de la etiología de la PEESA fue iniciado por Bouteille y colaboradores, en París el 7 de octubre de 1965, cuando describieron dos tipos de partículas virales, una similar al poliomavirus y la otra parecida al virus del sarampión. Dos meses y medio después, Gonatas y Shay (1965) describieron lo que pensaban eran partículas virales en el citoplasma de los astrocitos. Retrospectivamente, es bastante improbable que estas partículas tuviesen alguna significancia debido a que no se encontraban en el núcleo y no comprometían neuronas u oligodendroglia. Estos autores, sin embargo, realizaron una contribución extremadamente importante al sugerir que: "la demostración de partículas de probable naturaleza viral en una enfermedad humana del sistema nervioso central, con curso subagudo o crónico es de interés ya que se han encontrado virus en animales que sufren enfermedades crónicas del sistema nervioso central de naturaleza degenerativa o desmielinizante tales como el "scrapie", la visna y la enfermedad aleutiana del mink. La posibilidad de un papel lento en la patogénesis de enfermedades crónicas del sistema nervioso central humano debe ser reinvestigado en vista de los hallazgos aquí informados". Lowenthal y cols, (1962), habían realizado una sugerencia similar aunque menos específica.

Desde luego, a lo que ellos se referían era al trabajo pionero de Bjorn Sigurdsson, un patólogo de la Universidad de Islandia, quien, en 1954, había publicado los resultados de sus investigaciones sobre tres peculiares infecciones del ganado ovino islandés. Fue el primero en presentar el concepto de infección viral lenta, es decir, enfermedades con un prolongado período de incubación o período latente, causadas por agentes virales, y logró delinear los criterios para el diagnóstico de tales infecciones. Ya que su trabajo fue publicado en una revista veterinaria no recibió amplio reconocimiento hasta que William Hadlow, un patólogo veterinario británico llamó la atención sobre las marcadas similitudes entre el "scrapie", una enfermedad ovina de la que siempre se sospechó un origen viral lento, y el kuru, una entidad fatal recientemente descrita en la tribu primitiva de los Fore en Nueva Guinea (1959). Fue su carta la que introdujo este concepto en la literatura, contribuyendo así al entendimiento de la etiología y patogénesis de la PEESA.



J. Dawson

Los hallazgos de Bouteille fueron rápidamente confirmados por Tellez-Nagel y Harter en 1966 en los Estados Unidos, y en ese mismo año por Perier y Vanderhagen en Bélgica, y Ulrich y Kidd en Inglaterra.

Identificación inmunológica del virus del sarampión

El crédito por haber demostrado por primera vez que el agente etiológico de la PEESA es el virus del sarampión corresponde a Connolly y colegas en Belfast, Irlanda del Norte, cuya publicación apareció en marzo de 1967.

Ese mismo año, Schneck y colaboradores (1967), escribieron un artículo informando del inicio de PEESA unas pocas semanas después de la vacunación contra el sarampión. Aunque este informe puede haber apoyado la asociación entre PEESA y sarampión, preocupó más la posibilidad de incrementar la incidencia de PEESA debido a la recientemente introducida práctica de realizar vacunación masiva contra el sarampión. Este último concepto afortunadamente, resultó insostenible.

Aislamiento del virus

En diciembre de 1968, Horta-Barbosa y colaboradores, informaron haber aislado el virus del sarampión a partir de una biopsia cerebral de un paciente con PEESA, el cual fue apoyado unos pocos meses después por Payne y cols. (1969). Finalmente, Horta-Barbosa y cols. (1971), pudieron obtener el virus del sarampión, a partir de un ganglio linfático, confirmando así la naturaleza sistémica de la enfermedad. El posible mecanismo que explica la persistencia del virus del sarampión en el cerebro de los pacientes con PEESA fue propuesta por Hall y Choppin en 1979: la falta de anticuerpos a la proteína M del virus del sarampión en suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con PEESA combinada con la observación de que la proteína M no podía ser detectada en el tejido cerebral de estos individuos aunque las otras proteínas estructurales estuviesen presentes,— apoyan la hipótesis de que la infección persistente se encuentra asociada con una restricción en la capacidad replicativa del virus en el huésped, la cual induce una pérdida en la expresión de la proteína M.



J. Radermecker

Mayores avances en el entendimiento de la patogénesis de la PEESA y los peculiares cambios que ocurren en el virus del sarampión se encuentran por encima de los alcances de esta revisión. Debe mencionarse la posibilidad de un segundo factor necesario para explicar esta extraña forma de infección por el mismo virus que, en otras condiciones, causarían una infección tan benigna como el sarampión. Este argumento estaría apoyado por el ejemplo de los casos de PEESA ocurridos en grupos de pacientes de Nueva Zelanda después de la aplicación de la vacuna Salk.



J.G. Greenfield

Epidemiología

Una revisión histórica del desarrollo de nuestro conocimiento sobre PEESA estaría incompleta sin unos breves comentarios en relación a las diversas investigaciones epidemiológicas que se han realizado.

La enfermedad ha sido informada en casi todas las partes del mundo pero parece ser más prevalente en algunos países o áreas. Ya en los años 50 se había notado que ocurría con notoria mayor independencia en Bélgica, Polonia y Bulgaria. Importante crédito iría, sin embargo, a J.T. Jabbour de Memphis, Tennessee, por el establecimiento, en 1969, del primer registro de PEESA. En su primer informe, Jabbour y cols (1972), llamaron la atención en relación a la peculiar distribución de la enfermedad en los Estados Unidos con mayor predominio en la porción sureste del país. Fueron también los primeros en observar, que, en una gran proporción de pacientes, la in-

fección por sarampión había ocurrido antes de la edad de 2 años. Continuando este esfuerzo inicial, un registro similar fue establecido en el Medio Oriente por Haddad y colegas, en la Universidad Americana de Beirut, apareciendo su primer informe en 1974. Otros brotes cuasi-epidémicos de esta condición han sido observados en varias partes de Italia, incluyendo Cerdeña y Sicilia; en Irán, India, Colombia, entre las tribus sefarditas de Israel, la provincia del Cabo en Suráfrica y la que ya mencionamos de Nueva Zelanda .

Conclusión

La historia de la PEESA ilustra la importancia de la cuidadosa observación clínica y neuropatológica. La electromicroscopía, la virología y la inmunología han permitido importantes contribuciones a la solución de los problemas delineados por el clínico y el neuropatólogo. El diagnóstico clínico, por su parte, fue considerablemente facilitado por los cambios característicos del EEG y el LCR.