

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i2.2895>

Encefalopatía necrosante aguda como complicación de neumonía por virus Influenza B. Reporte de caso de autopsia

Acute necrotizing encephalopathy as a complication of pneumonia due to Influenza B virus. Autopsy case report.

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori

INTRODUCCIÓN

La infección por influenza B es un problema de salud pública con picos epidémicos reconocidos. Afecta población en general, con mayor susceptibilidad en grupos pediátricos, ancianos e inmunocomprometidos. Los virus de influenza causan una infección respiratoria aguda de espectro variable, desde un curso asintomático, un cuadro leve a moderado de rinitis o faringitis, hasta una neumonía aguda que puede tener desenlace fatal.

Muchas complicaciones pueden sobrevenir a una infección viral por influenza, principalmente la sobreinfección bacteriana con faringitis, amigdalitis o neumonía supurativa, y en menor proporción, una amplia gama de afección a otras vísceras, incluyendo miositis, miocarditis, pericarditis, mielitis transversa, síndrome de Reye y encefalopatía. De estos, la encefalopatía necrosante aguda (ENA) es una complicación pediátrica infrecuente, pero letal en una gran proporción de los casos descritos. En Japón, Taiwán y Korea ha sido estudiada y documentada extensamente donde ha habido la mayor parte de reporte de casos, aunque no exclusivo, ya que también se han reportado aislados casos similares en Estados Unidos, Inglaterra y otras partes de Europa.

Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori
alfonso.ristori.ap@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Ristori AG. Encefalopatía necrosante aguda como complicación de neumonía por virus Influenza B. Reporte de caso de autopsia. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (2): 129-141.

Así, la ENA presenta características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas que permiten integrarla como una entidad propia, cuya fisiopatología se fundamenta en la lesión endotelial de la barrera hematoencefálica mediada por citocinas proinflamatorias. Una de las características más estridentes es la instauración súbita y evolución rápida, mortal en la mayoría de casos documentados, y que deja repercusiones y secuelas casi siempre en los casos de supervivencia. En este artículo, se presenta un reporte de autopsia en un paciente femenino, infante de casi tres años de edad, previamente sano, que tras un cuadro infeccioso en donde se logró documentar infección por influenza B y otros virus, desarrolló abruptamente ENA con curso fatal en pocos días.

RESUMEN CLÍNICO

Paciente femenino de 2 años y 9 meses, hija única de padres no consanguíneos, y aparentemente sanos, con discrepancia de edad de casi 20 años (madre de 27 años, padre de 46). No tuvo ningún antecedente heredofamiliar relevante para la enfermedad aquí relatada, tampoco así los antecedentes perinatales ni los no patológicos. Los padres refirieron que había sido vacunada contra influenza en la temporada invernal pasada. No se había documentado ningún cuadro infeccioso previo que requiriera hospitalización.

Inició su padecimiento final a finales de junio (2023), con tos expectorante intermitente, acudió con médico particular quien diagnosticó faringoamigdalitis y recetó amoxicilina e ibuprofeno, la madre agregó ambroxol; hubo mejoría parcial, sin embargo, se agregó fiebre nocturna de 38°C y somnolencia. Los dos días posteriores presentó evacuaciones líquidas sin moco ni sangre y persistió la fiebre de entre 38 y 40°C no controlada con antipiréticos, agregándose vómito en proyectil y pérdida de sostén cefálico, esto último progresó con rigidez de extremidades, bruxismo, ausencia de respuesta a estímulos verbales y

pérdida del control de esfínter urinario, por lo que acudieron a este Instituto al tercer día de iniciado el padecimiento final.

A su ingreso (tercer día de padecimiento) se documentó rigidez de extremidades, pérdida del estado de alerta, palidez sin exantema, taquicardia de 140 lpm e hipotensión de 86/41 que descendió a 55/34, ameritando traslado inmediato a sala de choque. Hubo hipotermia periférica y retraso del llenado capilar, ameritando adrenalina y ventilación mecánica invasiva. Una radiografía de tórax documentó atelectasia apical derecha y aumento de trama parahiliar. Se manejó con ceftriaxona y vancomicina. Además, una tomografía simple de cráneo documentó edema cerebral grave, con zonas en parche hipodensas en parénquima cerebral supratentorial, predominantemente frontotemporales bilaterales difusas, y herniación amigdalilar bilateral, por lo cual no se realizó punción lumbar.

Los cultivos y examen general de orina resultaron negativos. Por el estado neurocrítico de la paciente, se indujo sedación y manejo hídrico con terapéutica antiedema. Un día después (día 4 de padecimiento) mostró ausencia de pulsos y piel reticulada; se otorgó RCP (5 ciclos por 10 minutos) más adrenalina y norepinefrina, recuperando TA de 95/55 y FC de 140 lpm, además con hiperglucemia de 387.6 mg/dL. Se demostró por laboratorio falla hepática (transaminasemia con ALT de hasta 1539 y AST de hasta 1597), y un USG ocular mostró papiledema y otros datos de edema cerebral.

Al día siguiente (día 5 día de padecimiento, y último), se realizó un panel viral respiratorio, positivo para adenovirus, *Rhinoenterovirus* e influenza B. Además, se diagnosticó falla endocrinológica por hiperglucemias de difícil control e hipernatremia persistente, que agravó la hipotensión a pesar de uso de aminos, con hipotermia, ausencia de reflejos de tallo, sin respuesta pupilar, demostrando clínicamente

datos de muerte encefálica. Un gammagrama cerebral reportó ausencia de perfusión cerebral. Por última vez, presentó bradicardia de 53 lpm y ausencia de pulsos, se declaró el fallecimiento a las 20:38 horas.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Se realizó estudio de autopsia, con consentimiento informado firmado, sin restricciones, de un paciente femenino lactante mayor/infante clínicamente eutrófico y sin dismorfias faciales o malformaciones evidentes. La exploración de cavidades serosas no mostró alteraciones. Los pulmones pesaron más de lo esperado para la edad (PD 188 g vs 88 g / PI 180 g vs 76 g), con aspecto congestivo, hemorragia subpleural y aumento de consistencia a consolidada en comparación con la consistencia esponjosa esperada, la superficie de corte mostró evidente congestión de predominio basolateral y parahiliar. **Figura 1**

El estudio histológico de ambos pulmones mostró un exudado y trasudado proteináceo, linfoplasmocitario y mínimamente polimorfonuclear en los espacios alveolares, con depósito

de fibrina polimerizada y membranas hialinas; atipia epitelial reactiva de neumocitos membranosos, e hiperplasia de neumocitos tipo II; macrófagos intraalveolares, algunos espumosos. **Figuras 2 y 3**

Además, presentó bronquitis/bronquiolitis linfocítica con agregados linfoides activados por

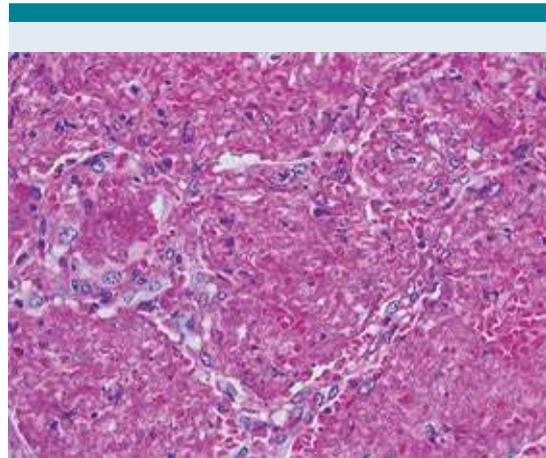


Figura 2. Hemorragia alveolar difusa con detritos inflamatorios y de células epiteliales destruidas.

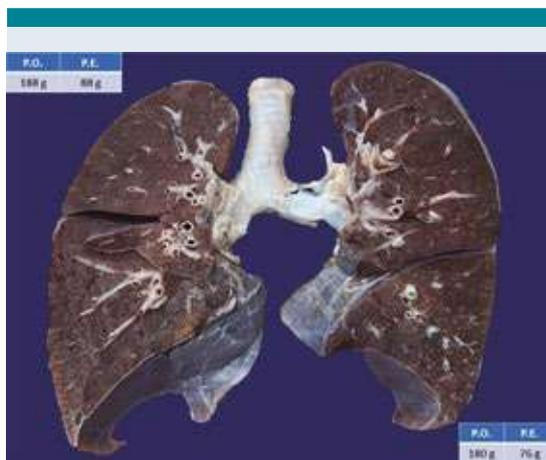


Figura 1. Aspecto macroscópico congestivo, condensado y hemorrágico a la superficie de corte en ambos pulmones.

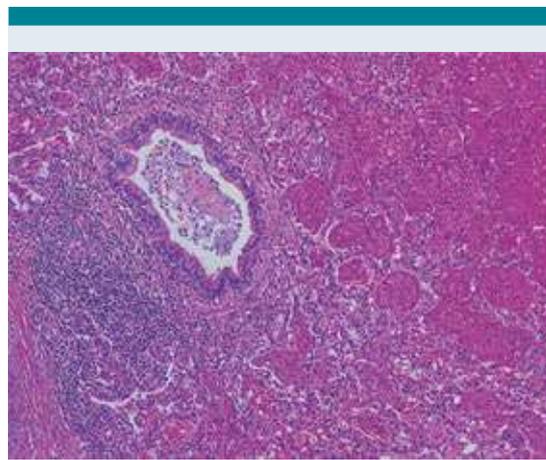


Figura 3. Las áreas de consolidación y hemorragia alveolar alternan con bronquiolos terminales que muestra hiperplasia folicular linfóide y tapones de moco.

centros germinales y secreciones mucoides espesas, en algunos campos organizado de aspecto hialino amorfo (sobre todo en bronquiolos terminales), con leucocitos entremezclados (linfocitos, plasmáticas, neutrófilos). **Figura 4**

No se identifican inclusiones virales sugerentes de adenovirus en las células epiteliales, ni se identificaron microorganismos. La laringe mostraba hemorragia puntiforme focal en su porción proximal, correspondiente a erosión y ulceración focal de la mucosa con depósito de material fibrinoide, e infiltrado inflamatorio mixto, predominantemente linfocitario y en menor proporción plasmacítico y neutrofílico, sin microorganismos.

El encéfalo presentó peso superior al esperado (1.460 g vs 1.064 g), con edema acentuado a expensas de aplanamiento de circunvoluciones y estrechamiento evidente de surcos en toda la corteza y congestión venosa acentuada de leptomeninges. Al corte se observó compresión ventricular bilateral, y aspecto congestivo e isquémico simétrico intenso en los núcleos de la base

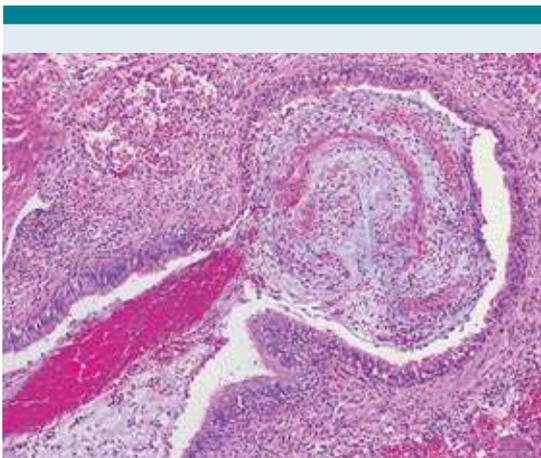


Figura 4. Un bronquiolo respiratorio con tapón de moco denso e impactado que contiene hemorragia reciente, fibrina y numerosos elementos inflamatorios agudos.

y en el tallo cerebral (**Figura 5**). No se documentó trombosis en el seno venoso longitudinal superior.

La lesión isquémica-hemorrágica se documentó principalmente en globo pálido, putamen y tálamo, de color café pardo oscuro intenso nítidamente demarcado, y consistencia firme pero friable. El examen histológico de los ganglios basales y el tallo cerebral reveló necrosis hemorrágica extensa con pérdida difusa de sustancia cerebral, neuronas intensamente isquémicas y degeneración microquística vacuolar multifocal (**Figura 6 Y 7**); también se documentó de manera focal activación microglial positiva para CD68 y oligodendrogliosis. **Figura 8**)

La corteza cerebral y el cerebelo mostraban retracción neuronal hipóxica-isquémica acentuada, en hipocampo y neuronas de Purkinje. No se identificó infiltrado inflamatorio, manguitos linfocitarios perivasculares, vasculitis, evidencia de microorganismos, ni daño citopático viral.

Los ganglios linfáticos mostraron al examen histológico hiperplasia folicular florida con



Figura 5. Necrosis hemorrágica simétrica, bilateral, de núcleos de la base, que tiene un color café oscuro, parduzco, intenso.

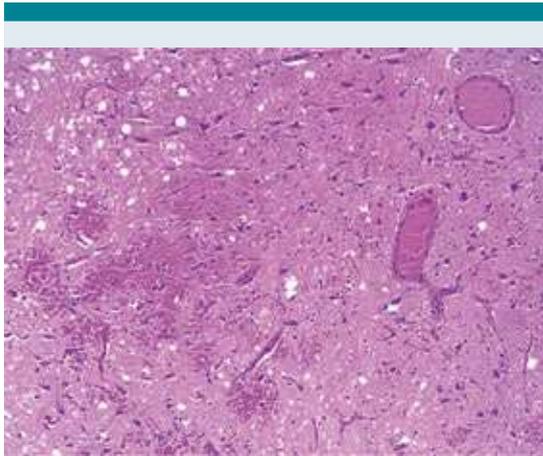


Figura 6. Histológicamente se caracteriza por edema con degeneración microquística, pérdida de sustancia cerebral, congestión vascular y lesión neuronal hipóxico e isquémica intensa.

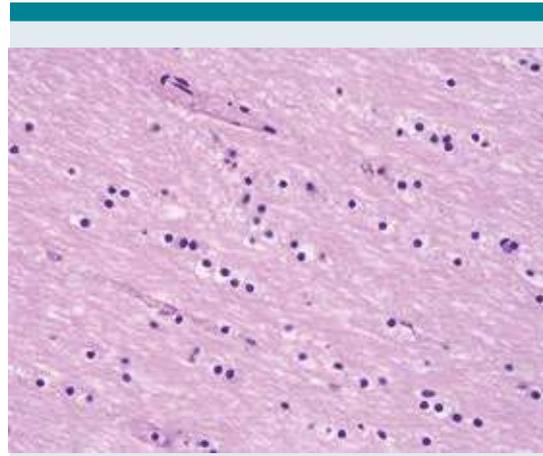


Figura 8. Activación oligodendroglial y microglial focal.

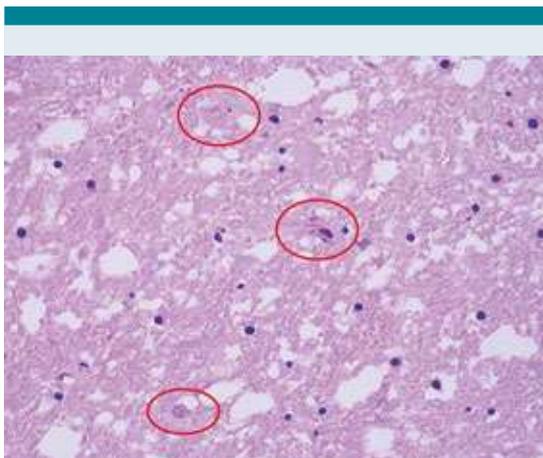


Figura 7. En las áreas más intensas, hay degeneración microquística por edema y destrucción cerebral, con fantasmas de neuronas muertas por isquemia e hipoxia.

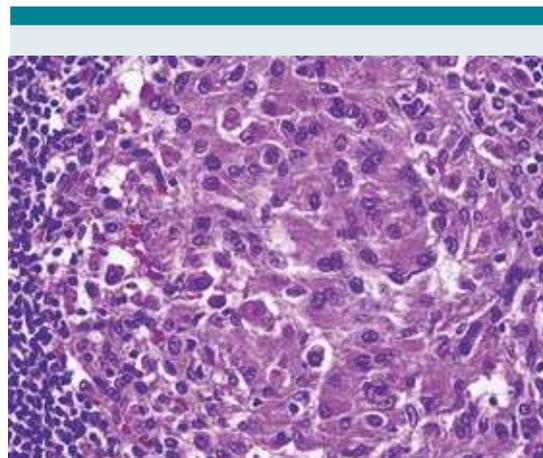


Figura 9. Los centros germinales del tejido linfóide en ganglios, bazo y el asociado a la mucosa de tubo digestivo, muestran un patrón reactivo de células dendríticas prominentes, sin displasia.

expansión, hiperplasia e hipertrofia de células dendríticas foliculares positivas a CD21, CD35, HLA-DR, CD3, CD4, CD20 y CD163, sin evidencia de displasia (**Figuras 9 Y 10**). Los centros

germinales presentan poblaciones de linfocitos B CD20+ conservadas y macrófagos activados CD163+. Se observaron linfocitos T CD3+ paracorticales conservados, con adecuada relación

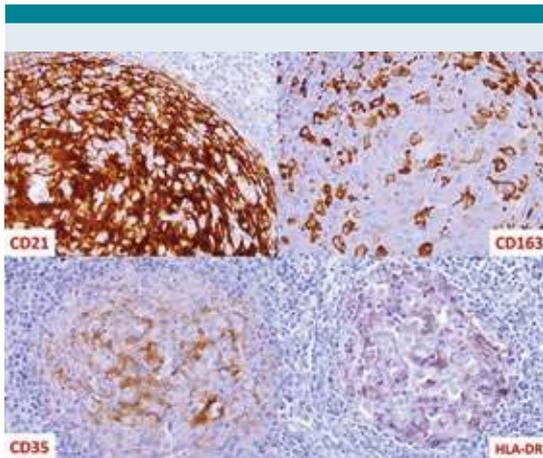


Figura 10. Las células dendríticas proliferadas son intensamente positivas para CD21, CD35, y en menor proporción para CD163 y HLA-DR.

de subpoblaciones de linfocitos CD4+ y CD8+ (aproximadamente 2:1). Los cordones medulares presentaban expansión histiosinusoidal. No se identifican microorganismos ni cambios citopáticos virales. Los mismos hallazgos se observaron en el tejido linfoide asociado con las mucosas, del bazo y del timo.

A nivel de la unión esofagogástrica y la mucosa gástrica corporal se observó infiltrado inflamatorio mixto y presencia focal de estructuras levaduriformes y pseudohifas positivas al PAS, con morfología compatibles con *Candida spp*; inflamación submucosa y congestión vascular acentuada. La pared de músculo liso con miocitólisis vacuolar y patrón marmoleado característico de la hipoxia e isquemia visceral, al igual que la pared muscular propia del intestino delgado, del colon y de la vejiga, y del músculo esquelético en el diafragma y psoas.

El corazón pesó ligeramente más de lo esperado (70 g vs 56 g), con discreta dilatación de cavidades derechas y del seno coronario, y al estudio histológico se observó un área de ne-

crisis isquémica/hemorrágica a nivel de tabique interventricular, con pérdida de la delimitación celular, hipereosinofilia con cariólisis, extravasación eritrocitaria y mínima (o ausente) afluencia leucocitaria, correspondiente a infarto de miocardio temprano (aproximadamente de 4 a 12 horas de evolución por histología).

El hígado presentó un peso discretamente menor a lo esperado (341 g vs 394 g), con áreas puntiformes de aspecto hemorrágico, e histológicamente mostró focos de necrosis hemorrágica hepatocitaria zonal centrolobulillar, sin afluencia leucocitaria ni vasculitis, sin embargo, no se evidenció esteatosis citoplásmica. El páncreas macroscópicamente conservado, sin embargo, se identificó un foco microscópico de necrosis enzimática periférica, con pérdida acinar, digestión y lisis, sin hemorragia ni infiltrado inflamatorio asociado. Ambos riñones también pesaron más de lo esperado (RD 61 g vs 47 g / RI 63 g vs 46 g) a expensas de áreas congestivas y hemorrágicas multifocales, con adecuada relación cortico-medular; en la histología observamos la corteza con necrosis tubular isquémica multifocal, con cilindros hemáticos, epiteliales y proteináceos; la médula renal con congestión pasiva acentuada y hemorragia reciente multifocal.

Como hallazgos adicionales, se identificaron numerosos quistes pequeños en la corteza de ambos ovarios que correspondieron a folículos quísticos y quistes foliculares. Además, se documentó un esplenúnculo accesorio.

DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

I. NEUMONÍA BILATERAL PANLOBULAR VIRAL.

- Panel viral respiratorio positivo para virus de influenza tipo b, *Rhinoenterovirus* y adenovirus.

II. ENCEFALOPATÍA NECROSANTE AGUDA.

- Necrosis simétrica del tálamo y tallo cerebral, edema cerebral intenso, degeneración microquística multifocal, activación microglial y oligodendrogliosis.

III. Hiperplasia folicular linfoide florida y proliferación intensa de células dendríticas foliculares (ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a las mucosas, bazo y timo).

IV. Esofagocarditis aguda moderada, erosiva, con presencia de estructuras levaduriformes y seudohifas morfológicamente compatibles con *Candida spp.*

V. Datos anatómicos de choque.

VI. Laringotraqueítis erosiva necrosante superficial (historia clínica de intubación orotraqueal).

VII. Ambos ovarios con folículos quísticos.

VIII. Un bazo accesorio.

DISCUSIÓN

A pesar de que los reportes de encefalitis o encefalopatía aguda con necrosis de cuerpos basales ya existían desde finales de los 70's, algunos diagnosticados como síndrome de Reye y otros referidos como tóxicos, además asociados en algunos casos a infecciones virales,^{1,2,3} se podría decir que la primera recopilación seria y formal de casos pediátricos de ENA con caracterización clínica, tomográfica y anatomopatológica bien definida, se le pueden atribuir a la publicación del profesor Mizuguchi en 1995,⁴ en donde describe una serie de 41 casos de pacientes pediátricos en Japón, entre 5 meses y 10 años de edad (46% lactantes entre 6 y 18 meses), con antecedentes de infección de vías respiratorias y cuadro febril, de evolución rápida, todos evolucionaron a coma y una tasa de fallecimiento de hasta 28%. Los pacientes que describen se

consideraban previamente sanos, con antecedentes poco relevantes y con presentación súbita y espontánea de los síntomas. Las características clínicas fueron de síntomas inespecíficos en la mayor parte de casos, pero Mizuguchi y sus colaboradores encontraron como hallazgos característicos fiebre, hepatomegalia sin ictericia, convulsiones, estado de coma y postura de decorticación o descerebración.

La evolución la describen extremadamente rápida, entre 0.5 y 3 días entre el inicio del prodromo y los signos de disfunción cerebral. Por laboratorio destacó disfunción hepática con transaminasemia, uremia, acidosis metabólica e hipoproteinemia, así como hiperproteínorraquia. También realizaron cultivos que fueron negativos en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y heces. Aquí cabe mencionar que sí se logró documentar anticuerpos para virus de influenza A en cinco pacientes y Coxsackie A9 en uno, y se aisló influenza B en dos pacientes, y rotavirus en otros dos. Probablemente lo más impresionante fueron los hallazgos radiológicos, la tomografía computarizada mostraba edema cerebral intenso y lesión hemorrágica simétrica, bilateral, en ganglios de la base (tálamo, cápsula interna, núcleo lenticular), sustancia blanca periventricular, cerebelo (núcleo dentado), y el tegmento del puente.

Dicha lesión hemorrágica se observó como hipodensidad en el estudio sin contraste y con realce hiperdenso al contraste en proporción variable. Así mismo, con resonancia magnética las lesiones del tálamo en todos los pacientes mostraron áreas de hiperintensidad en ambas secuencias T1 y T2; además, en ningún paciente se documentó trombosis vascular con métodos de imagen. Este hallazgo de la imagen brillante del tálamo ya había sido descrito dos años antes, en 1993, por los doctores Wang y Huang⁵, en un artículo en que describen tres casos pediátricos de lactantes entre 9 y 14 meses con síntomas inespecíficos, y signos parecidos de estupor y semicoma, descartando

intoxicación, síndrome de Reye, infección del sistema nervioso central y síndrome de choque hemorrágico, tanto por clínica y laboratorio; ellos documentaron hiperecogenicidad bilateral del tálamo en los tres casos, que decidieron llamar signo de “tálamo brillante”, e hipodensidad talámica bilateral con tomografía computarizada, sin realce con el contraste.

No sólo habían descrito estos hallazgos radiológicos antes, sino que, en respuesta al artículo original de Mizuguchi, el doctor Wang respondió en cartas al editor⁶ que había casos reportados en Taiwán, Reino Unido y Estados Unidos, similares a los que Mizuguchi reportó y que justificaba no haber encontrado casos similares en la literatura afuera de Japón. Por tanto, para 1997 Mizuguchi vuelve a publicar sus casos, integrando la experiencia de Wang y casos aislados reportados por el mundo, para poder integrar la encefalopatía necrosante aguda como una enfermedad cerebral pediátrica novedosa, prevalente en sus países de origen.⁷ Cabe mencionar que, en su artículo original de 1995, reportan hallazgos histopatológicos de biopsia hepática realizada en catorce pacientes vivos y en cuatro pacientes fallecidos al momento de autopsia, así como el examen del cerebro de los mismos cuatro fallecidos en que se pudo realizar necropsia; los hallazgos del hígado fueron inespecíficos, destacando esteatosis moderada a grave en 61% de las biopsias, sin patrón hepático característico ni necrosis o colestasis, y los cerebros mostraron edema intenso y una descoloración café parda-negrucza bilateral del tálamo y tegmento del puente con hemorragia petequiral, que al microscopio correspondía con necrosis hemorrágica, pérdida neuronal y glial extensa, congestión, pobre calidad de tinción por la pérdida tisular, y ausencia de gliosis, activación microglial, inflamación, vasculitis, trombosis ni lesión de las paredes vasculares.

Para 1997, ya se habían documentado 59 casos en Japón, 15 en Taiwán, 2 en Reino Unido y

1 en Estados Unidos, y se documentó por vez primera (al menos en la investigación realizada a este momento) una relación etiológica razonablemente constante entre infecciones virales y la presentación de ENA, fundamentalmente de vías respiratorias, destacando 9 pacientes con infección por influenza A, 2 por influenza B, y 31 por otras infecciones respiratorias de vías superiores, sugiriendo una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la infección respiratoria como el mecanismo fisiopatológico de la ENA. Además, al documentar los hallazgos de laboratorio y de histopatología, Mizuguchi documenta diferencias importantes con respecto al síndrome de Reye (que se considera el principal diagnóstico diferencial), ya que en la ENA no hay daño mitocondrial en el tejido hepático, ni presentan hiperlactatemia o hiperamonemia, aunque sí disfunción hepática, mientras en que en el Reye se documenta deformación de las mitocondrias, elevación de ácido láctico y de amonio, e hipoglucemia. Igual, las lesiones por imagen y neuropatología características de infarto bilateral, simétrico, del tálamo y otras regiones del tallo y cerebelo, no se describen en el síndrome de Reye, aparte del edema cerebral que sí es característico. La descripción original de Mizuguchi y sus colaboradores, incitó la búsqueda de establecer una asociación específica entre las infecciones por virus de influenza y el desarrollo de ENA, y para el 2001 Yoshikawa publicó una serie de 20 casos⁸, de las últimas cuatro temporadas de influenza estacionaria (desde 1997), con edad media de 3 años (entre 13 meses a 12 años), en 15 de ellos se corroboró infección por influenza A (H3N2 y H1N1) por PCR, y de los cuales cinco presentaron los hallazgos neuroradiológicos característicos de la descripción de ENA y fallecieron tres, hipotetizando que la lesión cerebral con edema difuso y necrosis hemorrágica simétrica de los sitios específicos se debe a lesión endotelial con hiperpermeabilidad vascular mediada por citocinas inducidas por la infección viral,^{9,10} no necesariamente relacionado con encefalitis

que se pueda corroborar por cultivos y estudio citoquímico del líquido cerebroespinal.

La proporción de casos de ENA asociada a influenza favorece por mucho las cepas de influenza A, sobre las de tipo B, como lo demuestra el estudio de Morishima en 2002, en donde, de 202 casos de encefalitis / ENA durante la epidemia del 98-99 de influenza invernal, en 148 se documentó por cultivo viral, PCR y serología con detección de anticuerpos, infección por virus influenza; de esos, 130 fueron influenza A H3N2, 17 fueron influenza tipo B, y uno clasificable.¹¹ Se sabe que la alta virulencia y patogenicidad de los virus influenza se fundamentan en la capacidad de deriva antigénica de sus glucoproteínas de superficie hemaglutinina y neuraminidasa, característica que les permite generar epidemias, más conocidas y estudiadas en los subtipos A que en los B, ya que los mecanismos que permiten la deriva antigénica en los virus influenza B parecen ser más complejos.¹²⁻¹⁴ El cambio antigénico, por otro lado, se considera restringido a los subtipos de influenza A y les permite generar pandemias a lo largo de tiempo con grandes períodos de intervalo.

Independientemente de la cepa, el mecanismo fisiopatológico propuesto para explicar la ENA en la infección por influenza se fundamenta en la respuesta inflamatoria sistémica, mediada por una tormenta de citocinas proinflamatorias que desencadena la exposición de antígenos, fundamentalmente de interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral, y varias quimiocinas, que inducen apoptosis de las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica, células de la glía y neuronas, induciendo así edema, destrucción tisular, y los síntomas y signos sistémicos consecutivos, además de causar o desencadenar daño colateral por la disrupción multiorgánica que incluye daño hepático, renal, trastornos de coagulación, acidosis, y se convierte en un ciclo

de deterioro progresivo, rápido y fulminante.¹⁵⁻¹⁷ Es curioso que el daño tisular que se describe en prácticamente todos los casos de ENA elude al componente inflamatorio de las encefalitis virales de otras etiologías, permitiendo inferir que la lesión citotóxica de los tejidos afectados no está directamente relacionada con el agente viral, a pesar de que en algunos modelos de experimentación *in vitro* y con animales de ensayo sí se ha podido establecer una vía de entrada del virus a través de nervio periférico, hacia el sistema nervioso central, produciendo encefalopatía y neuroinflamación.^{18,19}

En 2009, el Dr. Neilson y un gran grupo de colaboradores publicaron un artículo, que describía una mutación novedosa heterocigota tipo de sentido erróneo (c.1880C>T, p.Thr585Met) del gen *RANBP2* (Ran Binding Protein 2)²⁰, que codifica una proteína de poro nuclear, en una familia con predisposición a desarrollar ENA (varios parientes afectados, o recurrencia en el paciente afectado), que parecía tener rasgos autosómicos dominantes según el árbol familiar. Dicha mutación no se documentó en pacientes que presentaron ENA, pero no estaban vinculados de manera familiar ni había sido recurrente, por lo cual establecieron que las mutaciones en *RANBP2* identifican alelos de susceptibilidad para desarrollar ENA familiar o recurrente, y posteriormente fue designada como **ENA1**. Reportes más recientes describen nuevas mutaciones del mismo gen *RANBP2* (p.Trp681Cys) como causa de ANE recurrente (ANE1).²¹

La proteína codificada por *RANBP2* funciona como un enlace del citosol y citoesqueleto con el núcleo a través del poro nuclear, una unidad multicanal de la membrana nuclear que permite paso de moléculas pequeñas por difusión pasiva, sin necesidad de adaptadores o gradientes dependientes de fosfato, y sus funciones son diversas, incluyendo unión a exportina, modificación de proteínas que entran al núcleo, moldeamiento de la membrana nuclear posterior

a la mitosis, regulación y distribución de mitocondrias durante la citocinesis, entre otras.²² Estas funciones son de vital importancia para el funcionamiento celular, y pueden explicar la fisiopatología de la ENA a través de alteración de la función metabólica celular, aumento de la susceptibilidad al daño oxidativo por estrés celular, y probablemente por daño viral inducido por alteración de la beta-oxidación de ácidos grasos, alterando el transporte de los mismo a la mitocondria. Sin embargo, esto no explica el desarrollo de ENA en los casos sin asociación familiar ni recurrencia, en donde no existen mutaciones de RANBP2. Todo esto sostiene el principio que la ENA se desarrolla por vía multifactorial, donde la interacción hospeder-agente depende del estado inmunológico nativo y el adquirido, la susceptibilidad al estrés y la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas. Por lo tanto, la recomendación del estudio genético aplica en los casos con antecedentes familiares de ENA o de ENA recurrente,²³ aunque podría ampliarse este criterio al contexto.

De lo expuesto anteriormente, pueden despertarse algunos cuestionamientos con respecto al caso que se aquí se expone: (1) la falta de criterios clínicos, radiológicos y laboratoriales establecidos para el diagnóstico de ENA, (2) ciertas inconsistencias del estudio patológico (aunque el diagnóstico se establece con la autopsia), (3) la rareza del diagnóstico considerando la evidente predisposición geográfica y étnica, y (4) si existe necesidad de realizar estudios genéticos para caracterizar una enfermedad en donde no existe familia previamente afectada, ni recurrencia documentada (el evento fue fatal), pero sin poder descartar que sí tenga un componente genético.

El diagnóstico de encefalopatía o encefalitis asociada infección viral debe ser sospechado por clínica, por los médicos de primer contacto, ya que el curso de la ENA puede ser fatal

en los primeros 3 hasta 5 días, y no da tiempo de establecer otras posibilidades diagnósticas. Ese parece haber sido el caso en este reporte, ya que no se sospechó por clínica de ENA a pesar de que el cuadro clínico cumplía con el criterio de una encefalopatía de 1 a 3 días de evolución precedida por un cuadro infeccioso febril (respiratorio) con deterioro de la consciencia hasta desarrollar coma, y no se realizaron todos los estudios de imagen, ni de laboratorio, que se requieren para establecer el diagnóstico de ENA.^{24,25} Aunque sí se documentó edema cerebral intenso y zonas de hipodensidades, el único estudio tomográfico (simple) no describe las características de los ganglios basales, a pesar de ser evidentes en la anatomía patológica, y no se realizó una resonancia magnética que permitiera documentar el hallazgo de "tálamo brillante" tanto en T1 como T2 (sí se solicitó por parte de neurocirugía, pero no se realizó). No se determinó amonio en sangre, ya que la sospecha clínica era de neuroinfección (sepsis de foco cerebral), sin considerar el antecedente clínico de pródromos de infección respiratoria. Se difirió el realizar la punción lumbar, razonablemente, por el edema cerebral intenso; aquí es donde pudo haberse realizado una adecuada obtención de líquido cerebroespinal en el momento de la autopsia, para documentar la bien descrita hiperproteínorraquia sin pleocitosis característica de ENA; nuevamente, ante el desconocimiento de la entidad, este material no se procuró. Lo que sí se logró documentar fue la hipertransaminasemia, que se atribuyó en vida a falla hepática sin otra especificación. Todo esto nos lleva a especular que la ENA es una entidad poco conocida dada su rareza en occidente, puesto que el lector podrá notar que la mayor parte de literatura está documentada en Japón y alrededores.

El estudio anatomopatológico demuestra, a nivel de sistema nervioso central, todos los hallazgos descritos en los reportes originales y subsecuentes, de ENA. Probablemente una inconsistencia sea la falta de esteatosis hepática, ya que está

descrita como leve a moderada en la mayor parte de los casos; sin embargo, en el contexto clínico, de laboratorio y los hallazgos de neuropatología, hallar o no esteatosis no es relevante para el diagnóstico. La neumonía observada en este paciente es exactamente igual a la descrita en las neumonías virales por influenza, y por adenovirus: hallazgos inespecíficos y variables dependiendo del tiempo de evolución y la intensidad de la enfermedad. No se encontraron inclusiones virales sugerentes de adenovirus en la autopsia, y no se realizó inmunohistoquímica para documentar el virus en el tejido; esto no es necesario tampoco, ya que la infección viral se documentó con un panel viral por PCR positivo para influenza B, adenovirus y Rhinovirus. Asumo que la el virus de influenza B fue el causante de la ENA, aunque podría ser sinérgico con la infección por adenovirus que también puede llegar a causar neumonías severas y respuesta inflamatoria sistémica, pero los reportes de la literatura a nivel mundial han ligado el desarrollo de ENA principalmente a virus de influenza A (H3N2, H1N1) y B, y en menor proporción a Metapneumovirus, HHV6, HHV7, parainfluenza, varicela, enterovirus, rotavirus, rubéola, virus Coxsackie A9, Sarampión, Parvovirus B, Herpes simple, Dengue, *E. coli*, y SARS-Cov2.^{24, 26-28}. No se ha relacionado la ENA con *Rhinovirus* ni con Adenovirus (hay aislados reportes de adenovirus con encefalitis/encefalopatía necrosante aguda, pero no parecen cumplir los criterios clínicos ni laboratoriales establecidos para ENA como tal).²⁹ Esto tampoco sería una rareza, ya que está bien establecida la etiología viral en este caso y el desarrollo de la enfermedad, y hay un virus influenza B implicado.

Un hallazgo importante, desde el punto de vista anatomopatológico, es la hiperplasia intensa y florida de células dendríticas foliculares que se documentó en los tejidos linfoides; este hallazgo es infrecuente, no antes descrito en los casos reportados de ENA, y no debería suponer un impedimento para el diagnóstico. Se ha docu-

mentado a lo largo del tiempo una reacción similar a la aquí observada, en pacientes que presentan infección por VIH, en etapas tempranas. Se ha documentado bien la importancia de las células dendríticas en la infección por virus de influenza A, sus vías de señalización, de presentación de antígeno y de activación y capacitación de linfocitos T CD4+ y CD8+ ante el virus.³⁰ No hay mucha información respecto y, sin embargo, es un fuerte indicador de la reactividad del estado inmunológico ante una infección viral intensa y en etapas muy tempranas de su evolución.

Finalmente, establecer si el diagnóstico amerita o no confirmación genética podría considerarse un capricho, ya que en efecto no existe historia familiar de un evento parecido, aunque esta paciente era hija única del matrimonio, y naturalmente no llegó a demostrar que podía ser recurrente. De haber sido diagnosticada como ENA a tiempo, probablemente habría fallecido igual, dada la súbita e inexorable evolución del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

La importancia de esta publicación radica en enfatizar el reconocimiento de una enfermedad clínica, radiológica, laboratorio y patología bien descrita y establecida como entidad propia, asociada con una infección viral. La rápida identificación puede permitir una terapéutica adecuada, así mismo explorar el espectro de una enfermedad rara por naturaleza en nuestra población y seguramente subdiagnosticada que nos permita investigar diferencias genéticas si existe predisposición o recurrencia en casos de supervivientes al cuadro inicial, y así contribuir con los casos ya publicados a nivel internacional. Es nuestra obligación convertir el lamentable fallecimiento de un paciente, en una herramienta de utilidad diagnóstica, terapéutica, y de investigación, para usufructo de la población pediátrica y de la comunidad científica.

REFERENCIAS

1. Dinn J. J. Acute necrotizing encephalitis. *Irish journal of medical science.* 1977;146(11): 368-380.
2. Aoki N. Acute toxic encephalopathy with symmetrical low density areas in the thalami and the cerebellum. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.*1985;1(1): 62-65.
3. Mizuta, R. A case of Reye's syndrome with elevation of influenza A CF antibody. *Shonika Rinsho,* 1979; 32: 2144-2149.
4. Mizuguchi, M., Abe, J., Mikkaichi, K., Noma, S., Yoshida, K., Yamanaka, T., Kamoshita, S. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1995;58(5):555-561.
5. Wang, H. S., Huang, S. C. Infantile panthalamic infarct with a striking sonographic finding: the "bright thalamus". *Neuroradiology.* 1993;35(2):92-96.
6. Wang H. S. Acute necrotising encephalopathy of childhood presenting with multifocal, symmetric brain lesions occurring outside Japan. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1995; 59(6):661.
7. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain & development.* 1997;19(2): 81-92.
8. Yoshikawa, H., Yamazaki, S., Watanabe, T., Abe, T. Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997 to 2001 influenza seasons. *Journal of child neurology.* 2001;16(12):885-890.
9. Ito, Y., Ichiyama, T., Kimura, H., Shibata, M., Ishiwada, N., Kuroki, H., Furukawa, S., Morishima, T. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *Journal of medical virology.*1999;58(4):420-425.
10. Aiba, H., Mochizuki, M., Kimura, M., Hojo, H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology.* 2001; 57(2):295-299.
11. Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., Okabe, N., Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. 2002 Sep 1;35(5):512-7. doi: 10.1086/341407. Epub 2002 Aug 7. PMID: 12173123.
12. Treanor J. Influenza vaccine--outmaneuvering antigenic shift and drift. *The New England journal of medicine.* 2004;350(3):218-220.
13. Schweiger, B., Zadow, I., Heckler, R. Antigenic drift and variability of influenza viruses. *Medical microbiology and immunology.* 2002;191(3-4):133-138.
14. Lindstrom, S. E., Hiromoto, Y., Nishimura, H., Saito, T., Nerome, R., & Nerome, K. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *Journal of virology.*1999;73(5): 4413-4426.
15. Nunoi, H., Mercado, M. R., Mizukami, T., Okajima, K., Morishima, T., Sakata, H., Nakayama, S., Mori, S., Hayashi, M., Mori, H., Kagimoto, S., Kanegasaki, S., Watanabe, K., Adachi, N., Endo, F. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*2005;47(2):175-179.
16. Kawada, J., Kimura, H., Ito, Y., Hara, S., Iriyama, M., Yoshikawa, T., Morishima, T. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *The Journal of infectious diseases.*2023;188(5):690-698.
17. Wang, G. F., Li, W., Li, K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Current opinion in neurology.*2010;23(3):305-311.
18. Sumikoshi, M., Hashimoto, K., Kawasaki, Y., Sakuma, H., Suzutani, T., Suzuki, H., Hosoya, M. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *Journal of medical virology.* 2008;80(6):1072-1078.
19. Jang, H., Boltz, D., Sturm-Ramirez, K., Shepherd, K. R., Jiao, Y., Webster, R., Smeyne, R. J. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2019;106(33): 14063-14068.
20. Neilson, D. E., Adams, M. D., Orr, C. M., Schelling, D. K., Eiben, R. M., Kerr, D. S., Anderson, J., Bassuk, A. G., Bye, A. M., Childs, A. M., Clarke, A., Crow, Y. J., Di Rocco, M., Dohna-Schwake, C., Dueckers, G., Fasano, A. E., Gika, A. D., Giannis, D., Gorman, M. P., Grattan-Smith, P. J., Warman, M. L. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *American journal of human genetics.* 2009; 84(1):44-51.
21. Sell, K., Storch, K., Hahn, G., Lee-Kirsch, M. A., Ramantani, G., Jackson, S., Neilson, D., von der Hagen, M., Hehr, U., Smitka, M. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation. *Brain & development.* 2016;38(8):777-780.
22. Neilson D. E. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Current opinion in pediatrics.* 2010;22(6):751-757.
23. Suri M. (2010). Genetic basis for acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Developmental medicine and child neurology.*2010;52(1): 4-5.
24. Wu, X., Wu, W., Pan, W., Wu, L., Liu, K., Zhang, H. L. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinico-radiologic disorder. *Mediators of inflammation.* 2015; 792578.
25. Singh, R. R., Sedani, S., Lim, M., Wassmer, E., Absoud, M. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-



- radiological phenotype. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2015;19(2):106-113.
26. Kaur, P., Sharma, S., Konanki, R., Prasad, A. N. Fever, Seizures and Encephalopathy: From Bush Fires to Firestorms. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022; 25(4):587-600.
 27. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., Griffith, B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020; 296(2):E119–E120.
 28. Delamarre, L., Gollion, C., Grouteau, G., Rousset, D., Jimena, G., Roustan, J., Gaussiat, F., Aldigé, E., Gaffard, C., Duplantier, J., Martin, C., Fourcade, O., Bost, C., Fortenfant, F., Delobel, P., Martin-Blondel, G., Pariente, J., Bonneville, F., Geeraerts, T., NeuroICU Research Group. COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(9):1004-1006.
 29. Sakrani, N., Almazrouei, S., Mohan, S., Ramsi, M. Adenovirus as a rare cause of acute necrotising encephalitis. *BMJ case reports*. 2019;12(12):e232338.
 30. Waithman, J., Mintern, J. D. Dendritic cells and influenza A virus infection. *Virulence*. 2012;3(7):603-608.