

# SOCIEDAD DE NEURO-PSIQUIATRIA Y MEDICINA LEGAL

SESION DEL MIERCOLES 7 DE JUNIO DE 1950

*Presidencia del Dr. Jorge Voto Bernales*

**RAÚL JERÍ, U. GARCÍA CÁCERES y J. ARIAS STELLA : Reacción  
de Jarisch-Herxheimer en neurosífilis. (Informe  
de dos casos fatales durante el tratamiento  
con penicilina).**

La reacción de Jarisch-Herxheimer o choque terapéutico es un fenómeno inflamatorio agudo que se presenta cuando ciertas formas de sífilis son tratadas con drogas espirilicidas. Este fenómeno se acompaña en muchas oportunidades de agravación del cuadro clínico.

La reacción fué descrita por JARISCH en 1895 (1), pero la concepción actual del fenómeno fué elaborada por HERXHEIMER y KRAUSE (2). El efecto original se observó en pacientes tratados con fricciones de pomada mercurial. Se pudo notar entonces que las lesiones de roseola sífilítica incrementábanse durante la fase inicial del tratamiento. JADASSOHN, en 1898, confirmó este hallazgo y FINGER, en 1910, notó que el fenómeno era particularmente ostensible cuando se usaba salvarsán en el tratamiento de las diversas formas de sífilis. Posteriormente se ha descrito la reacción con el empleo de todos los agentes antisifilíticos.

El término choque terapéutico, ideado por STOKES (3), sirve para recalcar su potencial gravedad ya que tiene especial importancia en las formas tardías de la sífilis, porque puede ocasionar la muerte de los enfermos en forma dramática y a veces inesperada. En los últimos años se ha comprendido que esta reacción se produce en todas las estructuras afectadas por la sífilis, en cualquiera de las etapas de la enfermedad y que es un problema

terapéutico frecuente al tratar pacientes con las drogas antisifilíticas modernas, especialmente los arsenicales y la penicilina.

### *Mecanismo*

Se desconoce la causa del fenómeno. Se ha ideado diversas teorías para explicarlo sin que hasta el presente exista una que elucide satisfactoriamente la reacción en todos los casos. BÖHME creía que se trataba de un mecanismo vascular reflejo. En la piel recalcó la acentuación del dermatografismo como parte integral del fenómeno. BÖHMIG opinaba que la reacción era una respuesta anafiláctica del organismo frente a la droga antisifilítica. MILLIAN (4) suponía que el efecto de Jarisch-Herxheimer era una forma de activación terapéutica del proceso de la enfermedad. JARISCH-HERXHEIMER (2) y después HOUGHTON opinaban que se debía más bien a la liberación de endotoxinas de las espiroquetas destruidas que reaccionaban con los tejidos sifilíticos sensibilizados y producían exacerbación de las lesiones. Según otra hipótesis, la reacción se atribuía a irritación producida por los treponemas vivos antes de su destrucción. Ninguna de las teorías explicaba todos los tipos de reacciones, ya que éstas se podían presentar sin evidencias de trastornos vasculares reflejos ni era demostrable la existencia de respuesta anafiláctica frente a los agentes antisifilíticos. Tampoco podía explicarse cómo los agentes espirilicidas (mercurio, bismuto) podían producir, en algunas oportunidades, un fenómeno idéntico al que se observaba con las drogas más potentes. Sin embargo, no se podía negar que mientras más poderoso era el agente treponemicida la reacción era más frecuente, más intensa y más grave. Se opinaba que la reacción en los arsenicales estaba en cierta relación con la dosis y que podía evitarse o disminuirse usando dosis iniciales pequeñas.

El empleo de la penicilina en la terapéutica de la sífilis ha vuelto a prestar actualidad a la reacción porque se ha observado que se presenta con gran frecuencia cuando se emplea dicha droga. Así también ha servido para dudar de la veracidad de la hipótesis que con mayor frecuencia se aceptaba, ya que la reacción no se produce en otras enfermedades no espiroquetósicas, que son también susceptibles de un ataque rápido por los agentes quimioterápicos o antibióticos.

*Caracteres clínicos de la reacción de Jarisch-Herxheimer.*

La reacción se produce al comienzo del tratamiento, generalmente dentro de las primeras 24 o 48 horas después de recibir la dosis inicial del agente treponémico. Las manifestaciones generales comprenden : escalofrío, fiebre, malestar, vómitos, cefalea, artralgias etc.

La reacción local está dada por una exacerbación de las lesiones sifilíticas de la piel, mucosas, laringe, aparato cardiovascular, nervios ópticos, sistema nervioso central o aparato locomotor. La duración varía desde algunas horas hasta varios días, pero por lo general se extiende a más de 24 horas. Habitualmente no reviste mayor gravedad pero en la literatura se han descrito algunos casos de brusca agravación y aún de muerte por ruptura de aneurisma de la aorta, asfixia por edema laríngeo, convulsiones por edema cerebral, cefalea por intensificación de meningitis sifilítica o ceguera por compromiso de los nervios ópticos.

Después de emplear extensamente la penicilina en todas las formas de sífilis MOORE y colaboradores (5) llegaron a observar que el fenómeno de Herxheimer se presenta en forma de una reacción febril en el 41% de los casos de sífilis reciente. Es una respuesta que sigue la ley del todo o nada, es decir que no se produce con una dosis de 5 unidades por kilo, pero ocurre con igual frecuencia entre las dosis de 10 a 120,000 unidades por kilo de peso corporal. La temperatura comienza a elevarse dos horas después de la primera inyección, a las 8 horas alcanza el máximo que generalmente es de 39°, decae rápidamente y llega a su nivel normal a las 18 horas. Clínicamente la reacción no tiene importancia en las sífilis reciente y la fiebre se acompaña de un fenómeno local que describiremos más adelante. FARMER (6) ha observado además que la reacción puede volver a presentarse con la repetición de pequeñas dosis y que no depende del número de espiroquetas que existen en el organismo. En 32 casos de sífilis cardiovascular TUCKER y FARMER (7) hallaron que sólo 4, que padecían de neurosífilis con líquido cerebroespinal de tipo "activo", tuvieron respuestas febriles.

Entre nosotros CASTAÑEDA (8) encontró, en 25 casos de sífilis cardiovascular tratados con penicilina, agravación clínica del proceso en 7 y alteraciones electrocardiográficas transitorias en 11, consistió en modificaciones de la onda T, desviaciones del segmento ST y ligeros cambios en la despolarización ventricular. Es de lamentar que en este trabajo no se hicieran determinaciones frecuentes de la temperatura en los primeros días del

tratamiento ni se describiera el criterio seguido para diagnosticar los casos de aortitis sífilítica.

MOORE (5) cree que se ha exagerado mucho el peligro de la reacción de Jarisch-Herxheimer en la sífilis cardiovascular, interpretando las muertes bruscas presentadas en la literatura como "simples coincidencias". Sin embargo, DIEFENBACH (9) piensa que la penicilinoterapia produjo una brusca dilatación aneurismática y obstrucción bronquial completa en uno de sus casos de sífilis cardiovascular asociado también a neurosífilis. SCOTT, MAXWELL y SKINNER (10) han descrito un caso neurosífilis cardiovascular y neurológica en el que se produjo la ruptura de un aneurisma dentro del esófago.

En la sífilis congénita PARDO y TUCKER (11) observaron que la respuesta febril era similar y con una frecuencia igual a la que se presentaba en los casos de sífilis reciente adquirida. En el grupo de 93 niños que estudiaron murieron 9, pero en ningún caso atribuyeron la muerte a la reacción de Jarisch-Herxheimer.

#### *La reacción de Jarisch-Herxheimer en los neurolúeticos.*

En 1944 STOKES (3) y colaboradores encontraron 4 casos de neurosífilis que hicieron reacciones de tipo Herxheimer y mostraron síntomas de mielitis transversa, convulsiones jacksonianas, exacerbación de dolores fulgurantes, manía y alucinaciones. Dos años más tarde el mismo grupo de investigadores (12) observó que durante las primeras 24 a 48 horas del tratamiento algunos pacientes mostraban exacerbación de los síntomas y signos neurológicos. Esto se veía con especial frecuencia en los paralíticos generales. En los 161 casos analizados ocurrieron 6 reacciones serias : uno tuvo convulsiones intensas, otro presentó hemorragia cerebral, dos tuvieron convulsiones leves, un paralítico presentó agravación maniaca y falleció y dos enfermos hicieron mielitis transversa. La mayor parte de estos enfermos mejoró subsecuentemente. En 1948, dichos investigadores (13) afirmaron que se podían precipitar graves crisis cuando se comenzaba el tratamiento con dosis que variaban de 20,000 a 80,000 unidades cada 3 horas. TUCKER y ROBINSON (14) encontraron reacciones en el 26% de 288 neurolúeticos tratados con penicilina y describieron 2 casos que hicieron agravación ostensible del cuadro clínico, presentando convulsiones repetidas. LERÉ-BOULET y SAPIN (15) describieron el caso de un paralítico que hizo convulsiones generalizadas, convulsiones jacksonianas y hemiplejia con el

tratamiento penicilínico. HOEKENGA y FARMER (16) estudiaron el fenómeno en 349 pacientes, encontrando reacciones febriles en el 34%, mientras que en otros tipos neurosifilíticos la incidencia de pirexia variaba del 16 al 36%. Los más susceptibles fueron los pacientes que tuvieron un aumento apreciable de las proteínas y del número de células en el líquido céfalo raquídeo. En este grupo sólo 6 pacientes exhibieron trastornos neurológicos o mentales : 2 tuvieron convulsiones y desorientación, uno alucinaciones y uno irritación meníngea. Cuatro de éstos padecían de parálisis general y dos de neurosífilis asintomática. En 3, las reacciones fueron transitorias, pero en los otros 3 revistieron tal gravedad que fue necesario internarlos en una institución para enfermos mentales.

SCOTT, MAXWELL y SKINNER (10) estudiaron 2 casos fatales de neurosífilis tratados con penicilina. El primero fue de una mujer que sufría de meningitis sifilítica y que falleció 7 horas después de la primera dosis de 60 mil unidades de penicilina. La muerte fue producida por una intensa reacción focal alrededor de un goma parieto-temporal. El segundo caso fue también una meningitis sifilítica que falleció 49 horas después de ingresar por ruptura intraesofágica de un aneurisma sacular de la aorta. Recientemente EPSTEIN y KEY (17) han descrito dos graves reacciones de Herxheimer en el sistema nervioso en una serie de 87 pacientes tratados con penicilina y fiebre. SHAFER y SHENKIN (18) han relatado también otra reacción fatal durante el tratamiento con penicilina.

MOORE sostiene que cuando se comienza el tratamiento con este anti-biótico se debe esperar que el 10% de los paralíticos generales hagan una brusca agravación de los síntomas, presentado convulsiones, coma, accidentes focales vasculares, excitación, confusión, manía, alucinaciones o delusiones paranoicas y esquizoides.

#### *Anatomía patológica de la reacción de Jarisch-Herzheimer.*

Hasta el presente sólo se han publicado 6 informes sobre la anatomía patológica del choque terapéutico. HERXHEIMER y KRAUSE (2) describieron en el corion una infiltración de linfocitos y células cebadas, tanto difusa como perivascular. Encontraron también considerable edema en el tejido conjuntivo. PINKUS (19) observó marcada infiltración celular alrededor de los vasos sanguíneos, que se presentaban congestionados. FRIBOES (20) notó, asimismo, congestión, edema e infiltración por leucocitos polimorfonucleares. También existía tumefacción y carioquinesis en el endotelio de

las vénulas superficiales. KOLMER describió un aumento considerable de los cambios inflamatorios observando congestión, edema e infiltración de linfocitos y células plasmáticas. SHELDON y HEYMAN (21) así como HUME, BINFORD, TURNER y CUMBERLAND, (5) los primeros trabajando en seres humanos tratados con penicilina y los últimos en animales de experimentación (conejos sifilíticos tratados con la misma droga), llegaron a conclusiones idénticas con respecto a la patología cutánea de la reacción. Para dichos autores existía una definida evolución en las alteraciones morfológicas. Al principio los capilares y pequeños vasos mostraban marcada congestión, posteriormente se repletaban de leucocitos polimorfonucleares. Estas células se alineaban a lo largo de las paredes vasculares y emigraban al tejido conjuntivo vecino. La capa endotelial de estos vasos se hinchaba y se ponía prominente. Las paredes vasculares, así como los tejidos vecinos, se edematizaban y se infiltraban con leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Esta infiltración y edema no sólo comprometía el tejido conjuntivo, se extendía también a la superficie epitelial adyacente. Después del apagamiento de la fase aguda el edema desaparecía pero el endotelio vascular permanecía conspicuo por un corto tiempo. Aparecía entonces una ligera infiltración de grandes células mononucleares en el estroma. En ninguna etapa del proceso inflamatorio se encontró un número apreciable de eosinófilos. No se observó tampoco cambios degenerativos importantes en las paredes vasculares ni formación de trombos. Las alteraciones se hallaban estrictamente confinadas a las lesiones sifilíticas y aparecían dentro de las 4 horas después de comenzado el tratamiento y amenguaban dentro de las primeras 18 horas.

SHELDON y HEYMAN (21) afirman que han observado los mismos cambios en un goma cerebral de uno de los pacientes que murió durante tratamiento con penicilina y que fué estudiado por SCOTT.

#### *Casística.*

En una pequeña serie de 20 casos de sífilis nerviosa tratada con penicilina y fiebre hemos encontrado 2 casos fatales de choque terapéutico. El método de tratamiento de los primeros 11 casos ha sido descrito en otro lugar (22) por lo que procedemos a relatar inmediatamente las dos observaciones mencionadas, que constituyen, a nuestro entender, la primera descripción anatómica de la reacción de Jarisch-Herxheimer en el sistema nervioso.

CASO N° 1. *Neurosífilis tardía meningovascular con lesiones gomosas espinales. Reacción de Jarisch-Herxheimer encefálica.*

*Historia y examen.* F. D., sexo femenino, 28 años, ingresó al Hospital Loayza, Departamento de Medicina Interna (Pabellón 4) el 29 de agosto de 1949 por incapacidad para mover los brazos y las piernas. La enfermedad comenzó en marzo de 1949 con ligera dificultad para mover la lengua y para articular palabras. Brusca-mente el 4 de agosto tuvo dolor en los hombros y brazos, localizado, intermitente, intenso, con una sensación de debilidad y calor moderado en ambas extremidades superiores. Dos días después experimentó dolor y parestesias en las piernas. El 8 de

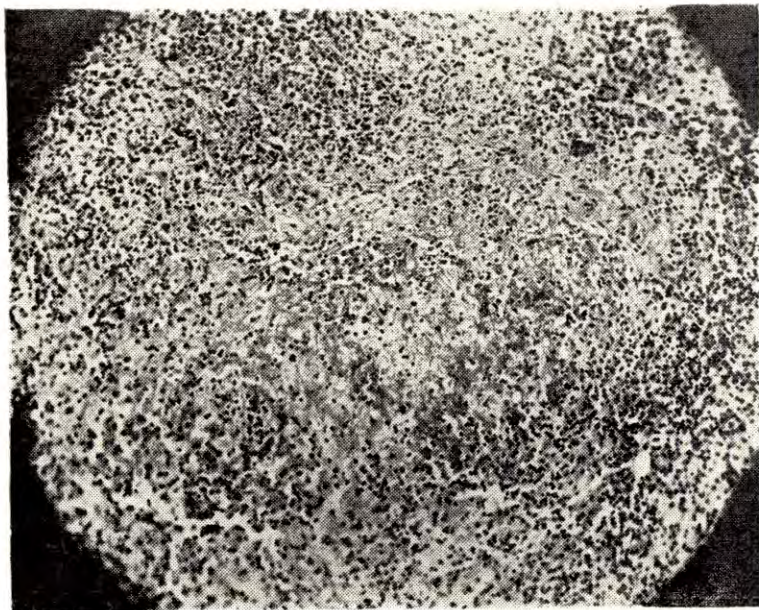
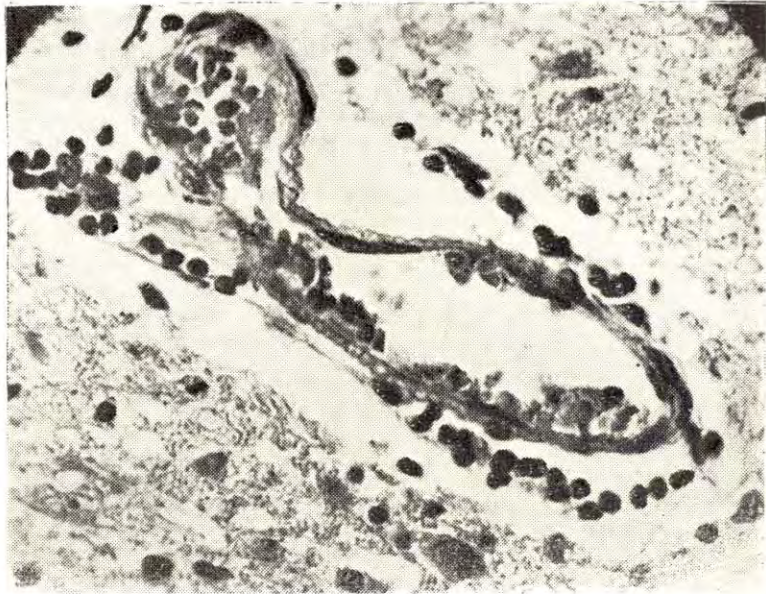


Fig. 1. Caso 1. *Goma reciente de la médula dorsal.*

agosto no pudo mover la pierna derecha, y dos días después tampoco la izquierda. La parestesia en los brazos se pronunció rápidamente llegando a tal punto que sólo podía mover ligeramente los antebrazos. También experimentaba dificultad para respirar, retención urinaria y el 25 de agosto apareció incontinencia urinaria, distensión abdominal y marcado estreñimiento.

El marido tuvo sífilis mientras servía en el ejército. La enferma tuvo 6 gestaciones, 3 acabaron en parto eutócico, a término, sin complicaciones puerperales. Los otros tres embarazos terminaron en parto prematuro (de 5, 7 y 8 meses) con fetos muertos.

El examen físico reveló una mujer joven, bien nutrida, ligeramente deprimida, colaboraba poco en el interrogatorio y en el examen, quejumbrosa, hondamente preocupada por la gravedad de su enfermedad. Estado de conciencia, inteligencia y memoria normales. Presión arterial sistólica : 82 mm. Hg., diastólica 62 mm. Hg., temperatura oral 37°C, pulso 120 por minuto, respiraciones superficiales, 26 por minuto. En el abdomen se palpaba la vejiga cerca del ombligo (contenía 2500 c.c. de orina ligeramente turbia). Presentaba una cuadriplegia con las piernas en extensión y los brazos en flexión; úlceras de decúbito en las regiones sacra y trocánteras; en el dedo gordo del pie derecho una zona necrótica negrusca; marcada atrofia de los músculos de los muslos y piernas. Apreciable debilidad en los movimientos de los brazos



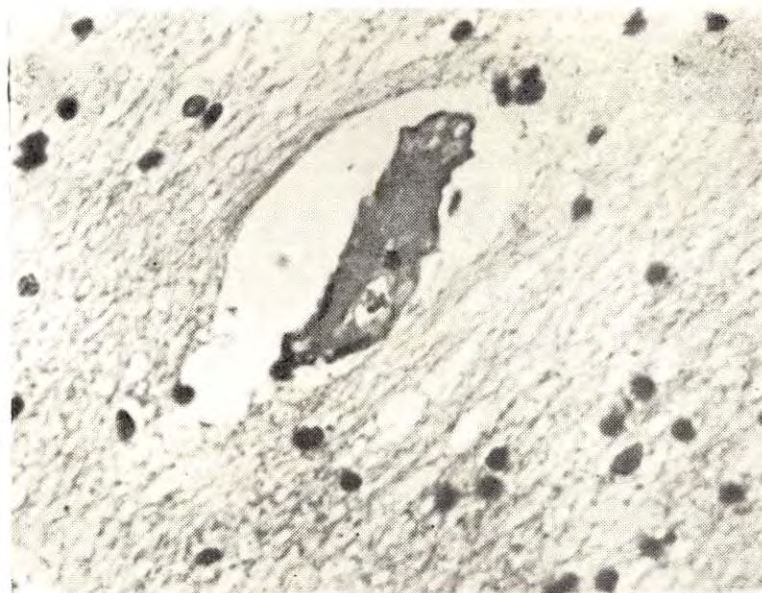
*Fig. 2. Segmento superior medular. Tumefacción endotelial; infiltrado perivascular a predominio de polinucleares.*

y antebrazos y no podía mover los dedos ni las muñecas. Reflejos exagerados en los miembros inferiores, clonus patelar y aquiliano y respuestas plantares en extensión dorsal bilateral. Reflejos cutáneo-abdominales abolidos. Termoanestesia e hipoalgesia desde el tercio superior del abdomen hasta los talones y gran dificultad para percibir los estímulos de peso y presión. En el fondo del ojo : congestión moderada de los discos ópticos con ligero engrosamiento de los vasos retinianos. Además, parálisis del nervio hipogloso izquierdo.

*Exámenes de laboratorio.* Proteinuria moderada con marcada hematuria microscópica. Hemograma : 4.530,000 glóbulos rojos y 13,400 leucocitos : 46% de poli-



morfonucleares, 1% de eosinófilos, 8% de monocitos y 45% de linfocitos. Velocidad de sedimentación de los hematíes 14 mm. a la hora, úrea en sangre 22 mg.%, glucosa en sangre 80 mg.%, reacciones serológicas de Kahn y Mazzini fuertemente positivas (cuatro cruces). El líquido cerebrospinal de color amarillo limón, fluía muy lentamente, presentó coagulación masiva e inmediata, 3,400 mg.% de proteínas, reacciones de Pandy y Nonne fuertemente positivas (cuatro cruces), la numeración celular era de 8 elementos mononucleares. No se hicieron otros exámenes porque el líquido se coaguló rápidamente y sólo se pudo obtener un espécimen de 2 c.c. La compresión yugular no produjo aumento en el flujo del líquido cerebro-espinal.

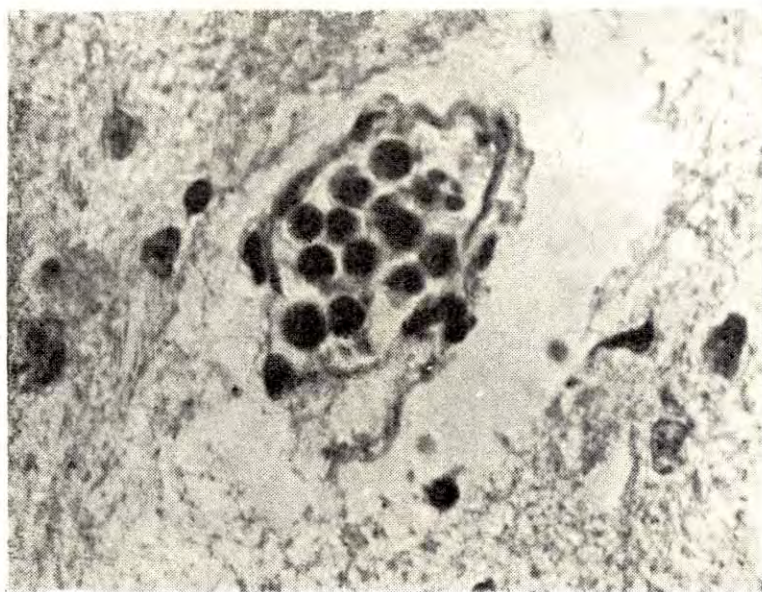


*Fig. 3. Cerebro, sección a nivel del lóbulo frontal. Marcado edema perivascular. Oclusión completa por trombo fibrinoso.*

*Evolución.* La evolución en el Hospital fué prácticamente igual hasta los últimos 3 días. Permaneció 22 días en la sala. En el segundo día de hospitalización tuvo fiebre moderada (38.2) que cayó espontáneamente al día siguiente. Al principio se pensó que padecía de un tumor extraespinal, pero después del examen de sangre y líquido céfalo raquídeo era evidente que sufría de una sífilis bulbo-espinal tardía, de tipo meningo-vascular con paquimeningitis dorsal alta. Se comenzó a emplear la penicilina el 15 de septiembre de 1949 a una dosis de 125,000 unidades cada 4 horas, por vía intramuscular. Varias horas después de la primera dosis tuvo fiebre, que persistió por 3 días y alcanzó hasta 39.5°C. Los últimos 4 días de su vida, mientras recibía el tratamiento con penicilina, fueron borrascosos. Presentó marcada

dificultad respiratoria, especialmente durante la inspiración, abundantes rales bronquiales y formación de secreciones que no podían ser espectoradas y murió el 19 de septiembre, cianótica, sudorosa, con respiración boqueante, con signos de colapso periférico.

*Autopsia.* Practicada 17 horas después del deceso (por J. A. S.). El examen macroscópico reveló el cadáver de una mujer joven en regular estado de nutrición. Había una pequeña placa necrótica en el 4º dedo del pie derecho. Escara sacra de 10 cms. de longitud. En la cavidad pleural izquierda, 300 c.c. de líquido turbio, amarillento y las serosas recubiertas de exudado, fibrinoso. El pulmón derecho con múltiples focos bronconeumónicos terminales en todos los lóbulos. En el pulmón izquierdo, focos bronconeumónicos en el lóbulo inferior. La mucosa vesical congestionada y recubierta de exudado purulento.

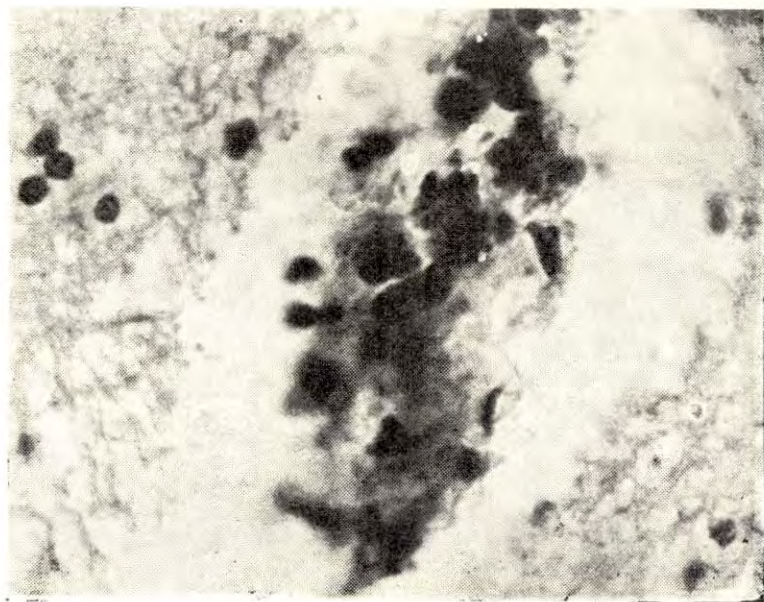


*Fig. 4. Bulbo. Trombo de fibrina y polinucleares.  
Dilatación del espacio de Virchow-Robin.*

En el cerebro se encontró moderada congestión y edema subaracnoideo. Los cortes vértico-transversales de Pitres no revelaron alteraciones macroscópicas. Tampoco se las encontró en los pedúnculos cerebrales, la protuberancia, ni en el bulbo raquídeo. Abierto el canal medular la médula estaba muy friable desde el engrosamiento cervical hasta los últimos segmentos dorsales; se la fijó en formol al 10% para un examen posterior. Ya con la pieza fijada se observó en la sección transversal de la porción superior de la médula dorsal, un foco amarillento, de aspecto caseoso, redondea-

do, de 4 mm. de diámetro, que interesaba la hemimédula derecha y parte de la izquierda. Este foco se extendía en una longitud de 5 mm. y estaba rodeado, hacia arriba y hacia abajo, de otros focos, múltiples y de menor tamaño. La paquimeninge dorsal engrosada y en muchas zonas íntimamente adherida a la leptomeninge igualmente espesada: alcanzando en conjunto hasta un grosor de 1-¼ mm. Existía además ligero enturbiamiento de la leptomeninge cervical y lumbar.

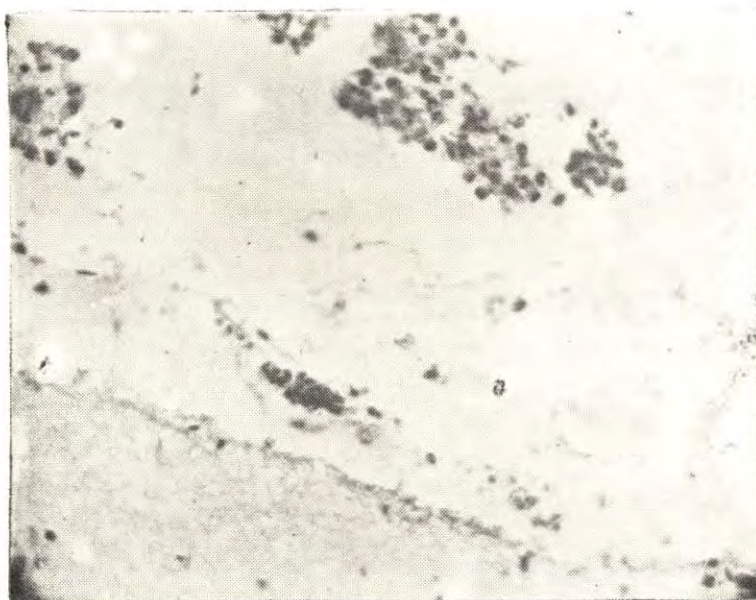
En el examen microscópico se pudo comprobar que los focos medulares correspondían a nódulos caseosos, de contorno irregular, rodeados de extensas zonas con infiltración de células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y ocasionales polinucleares. En este tejido inflamatorio destacaban numerosos vasos de neoformación.



*Fig. 5. Caso 1. Capilar cerebral. Tumefacción y necrosis del endotelio. Trombosis. Exudado con polinucleares.*

Con la coloración de fibras elásticas se observó armazones vasculares en el centro de todos los focos necróticos. Habían zonas necróticas de reciente formación, con restos celulares y células en picnosis y cariorexis en su parte central. Aquí eran especialmente visibles algunos polinucleares eosinófilos en la densa infiltración mononuclear periférica. Fuera de las lesiones gomosas el tejido medular había sufrido severo reblandecimiento edematoso, las células nerviosas estaban profundamente degeneradas y los vasos congestionados, con densos collares perivascuales de células redondas. En algunas arteriolas la pared fué completamente disociada por el infiltrado. Había reacción de la glía y focos de infiltración inflamatoria dispersos. La paqui y lepto-

meninge adosadas, sobre todo en la parte posterior, formaban una gran banda de fibras conjuntivas con infiltración inflamatoria, vasos neoformados y presencia de pequeños gomas que incluían una que otra célula gigante multinucleada. Las raíces de los nervios raquídeos con marcada infiltración peri y endoneural a mononucleares. Por encima (porción cervical) y por debajo (segmentos dorsal inferior y lumbar) de la zona de los gomas, había congestión de los vasos subaracnoideos y parenquimales; leptomeningitis, caracterizada por infiltración difusa y perivascular de células redondas y en ciertas zonas necrosis hialina del conjuntivo en el espacio subaracnoideo. Numerosos vasos medulares presentaban hialinización de la pared e infil-



*Fig. 6. Caso 1. Espacio subaracnoideo cerebral. Edema y foco de exudado fibrino-leucocitario.*

tración perivascular mono y polinuclear. En algunos vasos el lumen estaba total o parcialmente ocluido por masas fibrinosas.

Habían focos de hemorragia y de infiltración inflamatoria dispersos. En el bulbo, base cerebral y segmento superior de la médula, había también congestión, leptomeningitis y lesiones de hialinización y oclusión vascular por masas fibrinoleucocitarias. En algunos vasos a este nivel la infiltración perivascular era a predominio de polinucleares. En otros capilares había necrosis del endotelio. En la corteza cerebral el espacio subaracnoideo mostraba marcado edema, existían infiltrados perivasculariales y en zonas exudado fibrinoso con leucocitos polinucleares. La lesiones de

hialinización, necrosis, y oclusión vascular por tapones de fibrina y polinucleares eran especialmente marcadas en la corteza cerebral.

Las secciones de pulmones mostraron los focos bronconeumónicos ya descritos. Aparte de la cistitis no se encontró lesión de importancia en otros órganos.

*CASO N° 2. Parálisis general. Aneurisma aórtico. Compresión de la vena subclavia izquierda. Reacción de Jarisch-Herxheimer con aneurisma disecante de la aorta y lesiones inflamatorias agudas meningo-encefálicas.*

*Historia y examen.* S. N., sexo femenino, negra, 54 años, ingresó al Hospital Loayza, Departamento de Medicina Interna (Pabellón 4) el 27 de noviembre de 1949. Sufrió desde septiembre del mismo año de dolor severo en la pierna izquierda, desde la pantorrilla hasta la rodilla. Cuando acudió al hospital caminaba con bastante dificultad. Parece que tuvo fiebre discreta en su domicilio por varios días. En octubre experimentó dolor en el hombro izquierdo que se agravaba con los movimientos. En la última semana de noviembre observó tumefacción del brazo izquierdo que avanzó desde los dedos hasta el hombro y fué seguida de sensación de frío en dicho miembro. Desde noviembre experimentaba disnea de esfuerzo, nicturia, rápida baja de peso y sed marcada. Padece de acarosis desde septiembre. El resto de los antecedentes personales y familiares sin importancia.

El examen clínico mostró una mujer de edad mediana, en regular estado de nutrición y con acarosis infectada generalizada. Temperatura oral 37.2°C, pulso 104 por minuto, respiraciones 24 por minuto, presión arterial sistólica 140 mm. Hg y diastólica 60 mm. Hg. Ligero edema en el tórax, más acentuado en el lado izquierdo. El brazo izquierdo marcadamente tumefacto por edema blando y caliente. Había también moderado edema de las piernas y muslos. Pupilas iguales, reaccionaban normalmente a la luz y a la acomodación. En el fondo del ojo se veía atrofia gris bilateral de los discos ópticos y esclerosis retiniana moderadamente avanzada (Grado III de la escala de Wagener-Keith). Lengua brillante con papilas atrofiadas y además en la línea media una ulceración triangular de 7 mm. de longitud. Tumor pulsátil supraclavicular izquierdo. En los pulmones se percibían signos de consolidación en ambos lóbulos inferiores. Las arterias radiales algo esclerosadas. La auscultación del corazón reveló reforzamiento del segundo ruido aórtico y un suave soplo sistólico aórtico. En el área mitral se escuchaba también un soplo sistólico, grave, de mediana intensidad. Reflejos patelares exagerados, con respuestas policinéticas y clonus de la rodilla y del talón en ambos miembros inferiores. Reflejos cutáneo-plantares en extensión dorsal bilateral. En el examen fluoroscópico pudo apreciarse el arco aórtico agrandado y una propulsión anormal del cayado. Los otros órganos y sistemas eran normales en el examen físico.

*Exámenes de laboratorio.* Marcada piuria y leve proteinuria. Hematíes : 2.300.000 y leucocitos 7.400. La fórmula diferencial mostraba 92% de polinucleares, 2% de eosinófilos, 2% de monocitos y 4% de linfocitos. Hemoglobina 7 gr.%, volumen globular 25.5% c.c., volumen globular medio 97 micras cúbicas, hemoglobina medio globular 29 y concentración de homoglobina globular media 29.8%, reticulocitos 1.9%. La extensión reveló hipocromía y anisocitosis. Proteínas séricas 4.4% gms., albúmina 1.2% gm., globulinas 3.2% gms., relación albúmino-globulina 0.4. La radiografía de los pulmones mostró signos de líquido en la cavidad pleural derecha. La punción

lumbar demostró una presión inicial de 95 mm. de líquido. Líquido céfalo raquídeo transparente, 100% mg. de proteínas, aumento de globulinas (dos cruces), 740% mg. de cloruros, 45% mg. de glucosa, 38 elementos mononucleares por mm. cúbico, benují coloidal 0022222221100, reacciones de Kahn y Mazzini fuertemente positivas (tres cruces). En la sangre las reacciones serológicas eran también fuertemente positivas (cuatro cruces).

*Evolución en el hospital.* Como tenía una acarosis infectada, se le trató con penicilina a razón de 50,000 unidades cada 4 horas, por vía intramuscular, hasta 200,000 unidades, no más por haberse agotado la droga. Seis horas después de comenzar el tratamiento tuvo una reacción febril y la temperatura (38°) duró 3 días. Durante los primeros 19 días en el hospital la enferma estuvo medianamente bien y sólo experimentó malestar durante el tratamiento con penicilina. Hecho el diagnóstico de neurosífilis tardía se decidió tratarla, contrariando la opinión de uno de nosotros con dosis masivas de penicilina. El 15 de diciembre de 1949 comenzó con 125,000 unidades por vía intramuscular, cada 4 horas. En las primeras 24 horas sólo hubo reacción febril moderada. En el segundo día, cuando había recibido 2 millones de unidades, experimentó disnea brusca y severa, rápida respiración superficial, gran posturación y dolor transfixiante en el lado izquierdo del tórax. La temperatura cayó a 35.4°C (oral), la presión arterial a 125/80 mm. de Hg., el pulso a 90 por minuto, las respiraciones aumentaron a 44 por minuto. Murió en gran angustia el 17 de diciembre de 1949.

*Autopsia.* Fué realizada 10 horas después de la muerte. El examen *post mortem* mostraba el cadáver de una mujer adulta en regular estado de nutrición. Se apreciaba moderado edema en los miembros inferiores y en las partes declives, marcada ingurgitación de las venas superficiales de la región anterior del tórax, en las cavidades pleurales líquido hemorrágico, aproximadamente 150 cc. en cada una de ellas. No existían adherencias intrapleurales, ni nada característico en la cavidad abdominal. En la porción ascendente de la aorta, parte anterior, se encontró un gran aneurisma disecante, de 7 x 4 cms. limitado hacia arriba por el nacimiento de los vasos braquiocefálicos y hacia abajo por el borde superior de las aurículas; el saco aneurismático ocupado por un gran coágulo sanguíneo de reciente formación. Fuera de los límites del aneurisma, numerosas sufusiones sanguíneas sub-pericárdicas en las aurículas y subadventiciales en la aorta y en los vasos braquiocefálicos. Se encontró un aumento del líquido pericárdico. La pared interna de la aorta, con numerosas placas de ateroma y esclerosis, algunas ulceradas. A 4 cms. por encima de las válvulas sigmoideas aórticas existía una ulceración transversal en comunicación directa con el saco aneurismático.

En el sistema nervioso central había gran edema subaracnoideo, a presión, con líquido cristal de roca. Edema notable de la substancia cerebral más pronunciado en el polo occipital. A nivel del lóbulo frontal derecho, adherencias organizadas entre la pia y la duramadre, difíciles de desprender. Marcada atrofia de la masa encefálica, con un peso de 829 gms. surcos profundos y notable disminución del volumen de las circunvoluciones; dilatación moderada del sistema ventricular y en el epéndimo, finas granulaciones. Los cortes frontales a diversos niveles mostraban la estructura macroscópica del resto del cerebro con caracteres normales.

En el examen histológico del cerebro y de la médula espinal se comprobó : reacción meníngea de tipo inflamatorio con infiltración de células de tipo linfoide y plasmáticas, especialmente alrededor de los capilares; en algunas zonas, polinucleares, especialmente alrededor de los capilares, algunos con manifiesta marginación de los leucocitos en su pared interna. La reacción inflamatoria perivascular se apreciaba igualmente, aunque en grado menor, en el parénquima nervioso, tanto del cerebro como de los diferentes segmentos del sistema nervioso central. Reacción glial no muy manifiesta alrededor de las neuronas y notable en las neuronas del asta anterior de la médula, donde se apreciaba además tigrolisis y cambios degenerativos en los núcleos.

En conclusión, el examen *post mortem* mostró una neurosífilis parenquimatosa de tipo paralítico asociada a un aneurisma de la aorta, que comprimía la vena subclavia izquierda y sufrió una brusca disección espontánea pocas horas antes de la muerte. Además, lesiones inflamatorias meningo-encefálicas muy agudas, caracterizadas por infiltración pericapilar de células linfoides, plasmáticas y polinucleares y marcado edema cerebral.

#### *Comentario*

Se ha presentado dos casos graves de neurosífilis que fallecieron a consecuencia de reacciones de Jarisch-Herxheimer de tipo encefálico.

El primero corresponde a neurosífilis meningovascular con lesiones predominantemente espinales. La enferma hizo un síndrome de compresión medular desde el 5º segmento cervical por paquimeningitis sifilítica. Algunos signos físicos se explicaban por el compromiso bulbar secundario al proceso meníngeo, especialmente la dificultad respiratoria y la parálisis del XII par craneal izquierdo. La evolución en el hospital fué prácticamente estacionaria, pero varias horas después de comenzar el tratamiento con penicilina tuvo una reacción febril y se agravó bruscamente. El examen *post-mortem* reveló gomas medulares dorsales, lesiones de paquimeningitis cérvico-dorsal y leptomeningitis generalizada. Estas lesiones no explicaban la causa de la muerte pues habían permaneciendo idénticas cuando menos un mes antes del deceso. Es por tanto muy probable que la enferma falleciera a consecuencia de un reacción de Jarisch-Herxheimer encefálica, como queda demostrado : 1) por la reacción febril varias horas después de comenzar a recibir la penicilina; 2) por la brusca agravación del cuadro clínico y la muerte de la enferma a los 4 días después de iniciado el tratamiento antibiótico y 3) porque además de las lesiones características de la sífilis gomosa medular y de la meningitis sifilítica se han encontrado lesiones agudas vasculares encefálicas, caracterizadas por hialinización del endotelio, trombos fibrino-leucocitarios, infiltraciones pe-

rivasculares a predominio de polinucleares y exudado fibrino-leucocitario en el espacio subaracnoideo cortical.

El segundo caso era el de una parálisis general con sífilis aórtica de tipo aneurismático. Esta enferma, afebril cuando se le vió por primera vez hizo alza térmica rápida después de comenzar el primer curso de penicilina. Vinculamos el fenómeno a un choque terapéutico moderado. Quince días más tarde recibió 125,000 unidades de penicilina cada 4 horas. Casi inmediatamente después de comenzar el tratamiento se observó una rápida elevación térmica y la muerte sobrevino antes de las 48 horas, en un estado de intenso dolor torácico y de colapso periférico. La autopsia reveló gran edema cerebral y edema de las meninges espinales, además de un aneurisma disecante de la aorta torácica. Existían también lesiones típicas de parálisis general progresiva en el sistema nervioso central. Las lesiones en los otros órganos eran leves y no explicaban la causa de la muerte. Creemos que esta enferma falleció por una reacción de Jarisch-Herxheimer de tipo aórtico-encefálico. Esta opinión se basa en las siguientes razones : 1) la elevación de la temperatura casi inmediatamente después de comenzar el tratamiento con penicilina; 2) la marcada agravación de la paciente dentro de las primeras horas de iniciada la terapéutica con el antibiótico y la muerte antes de las 48 horas y 3) las lesiones agudas y graves que se encontraron en la necropsia, tanto en el aparato cardiovascular como en el sistema nervioso. La lesión aórtica podía ser una coincidencia, pero los cambios patológicos del sistema nervioso, de un tipo muy severo y muy agudo, no correspondían a las alteraciones que se encuentran en una infección crónica del encéfalo. Las lesiones agudas estaban representadas en este caso por un edema enorme de las meninges cerebro-espinales e infiltración perivascular con células polinucleares y mononucleares.

Hasta el presente no se ha hecho una descripción evolutiva de las lesiones de la reacción de Herxheimer en el encéfalo. Es probable que las alteraciones del choque terapéutico en el sistema nervioso tengan una evolución similar a las modificaciones anatómicas que se han descrito en las lesiones cutáneas. Hemos visto que en la piel se produce congestión, edema e infiltración con polimorfonucleares y en una segunda etapa infiltración con grandes células mononucleares. Es muy posible que la invasión perivascular siga, en el sistema nervioso, la misma evolución, especialmente en las zonas que rodean a las lesiones sifilíticas, y por tanto creemos que las lesiones encontradas en nuestros casos (edema, congestión, infiltra-



ción polimorfonuclear y mononuclear) correspondan a la fase tardía de la reacción de Jarisch-Herxheimer en el sistema nervioso central.

### Sumario

Se presentan dos casos probables de reacción de Jarisch-Herxheimer de tipo encefálico. Las lesiones anatomopatológicas en el sistema nervioso incluyen cambios en las meninges y en el sistema vascular, caracterizadas por marcado edema, congestión variable e infiltración perivascular con células polimorfonucleares. Se presentan las fotografías de los especímenes macroscópicos y las microfotografías de zonas con lesiones típicas.

### Bibliografía

1. JARISCH : "Therapeutische Versuche bei Syphilis", *Wien. Med. Wchnschr.*, 1895, 45 : 720.—
2. HERXHEIMER, K. & KRAUSE : "Ueber eine bei Syphilochenvorkommende Quecksilberreaktion", *Deutsche med. Wchnschr.*, 1902, 28 : 895.—
- HERXHEIMER, K. & MARTIN, H. : "So-called Herxheimer Reactions", *Arch. Dermat. & Syphil.*, 1926, 13 : 115.—
3. STOKES, J. & colaboradores : *Clinical Syphilology*, Philadelphia, Saunders, 1944.—
4. MILLIAN, G. : Syphilis, "Reaction de Herxheimer, Biotropisme", *Paris med.* 1920, 37 : 91.—
5. MOORE, J. E. y colaboradores : "Penicillin and the Jarisch-Herxheimer Reaction in early, cardiovascular and neurosyphilis", *Transactions of the Association of American Physicians*, 1948, 61 : 176.—
6. FARMER, T. W. : "Jarisch-Herxheimer Reaction in early syphilis treated with crystalline penicillin G", *Jour. Amer. Med. Ass.*, 1948, 138 : 480.—
- TUCKER, H. A. & FARMER, T. W. : "Penicillin in cardiovascular syphilis. Immediate effects of administration", *Arch. Int. Med.*, 1947, 80 : 322.—
8. CASTAÑEDA, L. : "Penicilina en Sífilis Cardiovascular", *Rev. San. Pol.*, 1949, 9 : 52.—
9. DIEFENBACH, W. C. L. : "Fatal Jarisch-Herxheimer Reaction with sudden aneurysmal dilatation and complete bronchial obstruction following Penicillin therapy", *New Eng. Jour. Med.*, 1949, 241 : 95.—
10. SCOTT, V.; MAXWELL, T. W.; SKINNER, J. S. : "The Jarisch-Herxheimer Phenomenon in Late Syphilis. Probable Fatal Reactions to Penicillin", *Jour. Amer. Med. Ass.*, 1949, 139 : 217.—
11. PARDO, O. A. & TUCKER, H. A. : "The Jarisch-Herxheimer Reaction in Early congenital Syphilis. A study of ninety-three patients treated with Penicillin alone", *Amer. Jour. Syphil.*, 1949, 33 : 225.—
12. GAMMON, G., STOKES, J. & colaboradores : "Penicillin therapy alone in Neurosyphilis : An analysis of clinical results", *Ann. Int. Med.*, 1946, 25 : 412.—
13. STOKES, J. y colaboradores : "Three years of Penicillin alone in Neurosyphilis", *Amer. Jour. Syphil.*, 1948, 32 : 28.—
14. TUCKER, H. A. & ROBINSON, R. C. V. : "Neurosyphilitic patients treated with Penicillin. Probable Herxheimer Reactions", *Jour. Amer. Med. Ass.*, 1946, 132 : 281.—
15. LEREBoullet, J. & SAPIN : "Accidents encéphaliques graves au cours du traitement par la pénicilline d'un cas de paralysie générale", *Soc. Med. Hop. Paris*, 1947, 4 : 775.—
16. HOEKENGA, M. T. & FARMER, T. W. : "Jarisch-Herxheimer Reaction in Neurosyphilis treated with

Penicillin", *Arch. Int. Med.*, 1948, 82 : 611.— 17. EPSTEIN, N. & KEY, J. : "Treatment of neurosyphilis with artificial fever", *Arch. Dermat. & Syphil.*, 1949, 60 : 543.— 18. SHAFER & SHENKIN citado por Virgil Scott en una comunicación personal al autor y publicado en *Amer. Jour. Syphil.*, 1950.— 19. PINKUS, F. : "Ueber die hyperämischen Hautreaktion nach Salvarsan, namentlich Frühreaktionen", *Dermat. Ztsch.*, 1911, 18 : 672.— 20. FRIBOES, W. : "Beitrag zur Klinik und Histopathologie der lokalen Salvarsan Hautreaktion", *Dermat. Ztschr.*, 1911, 18 : 1044.— 21. SHELDON, W. H. & HEYMAN, A. : "Morphologic changes in syphilitic lesions during the Jarisch-Herxheimer Reaction", *Amer. Jour. Syphil.*, 1949, 33 : 213.— 22. JERÍ, R. : "Tratamiento de la neurosífilis con penicilina y fiebre. Resultados inmediatos en 11 casos avanzados", *Rev. San. Pol.*, 1950, 10 : 7.— 23. MERRITT, H.; ADAMS, R.; SOLOMON, H. : *Neurosyphilis*, Oxford University Press., New York, 1946.

*Discusión* : Dr. Carrillo-Broatch : Deseo saber si conocen los trabajos de Borkowski, Francis, Smith, quienes afirman que los paralíticos generales y en general los sífilíticos, fallecen no por la reacción de Herxheimer, sino por lesiones específicas que provoca la penicilina en la corteza cerebral. El otro punto que deseo aclarar se refiere a la aseveración de los presentadores de que no se conocen publicaciones sobre anatomía patológica de estos casos; mencionaré a Peter Gerd, quien en un trabajo aparecido en *Der Nervenarzt*, en enero de 1947, relata las lesiones encontradas en pacientes fallecidos después de accidente salvarsánico. Además, L. T. Coggeshall y Milton Helpern describen los hallazgos anatómo-patológicos encontrados en el encéfalo a raíz de tratamiento con paludismo.

Dr. Trelles : Los presentadores plantean problemas muy discutidos desde hace mucho tiempo; han abordado el asunto con acopio de documentación y nos traen dos observaciones con estudio anatomopatológico. Creo que es difícil discutir un problema de la naturaleza del que acabamos de escuchar, sino se ha compenetrado del mismo por la lectura atenta. Tengo algunas preguntas y comentarios que hacer a su trabajo. El Dr. Jerí ha dicho que la reacción de Herxheimer es un choque terapéutico; me parece que hasta el presente no hay acuerdo entre los investigadores sobre lo que es la reacción de Herxheimer. Un choque terapéutico es un choque anafiláctico producido por el medicamento empleado. Los choques de los arsenobencenos, es menester diferenciarlos de los accidentes ocasionados por la reacción de Herxheimer. Si es un choque producido por los arsenobencenos, lo indicado es suspender el tratamiento; los arsenicales producen edema cerebro-meníngeo. Cuando se trata de una reacción de Herxheimer—que es una reactivación de la enfermedad, como si se hubiese sacado al agente etiológico de su encapsulamiento y se lo hubiese puesto activo y es lo que se admite en Alemania, Francia y en Europa en general— lo indicado

es continuar con el mismo tratamiento hasta vencer la reacción. El punto interesante de este trabajo es el hecho de la gravedad que parece existir en el tratamiento con penicilina en la neurosífilis, pues era casi un dogma el admitir y aconsejar a los pacientes con neurosífilis tratamiento con penicilina, recalcando su completa inocuidad. Sin embargo, la observación de los ponentes nos obligaría a ser cautos. Por otra parte nos traen datos interesantes sobre el mecanismo de lo que puede ser la reacción de Herxheimer, con experimentos sobre el sistema arterial periférico; desde este punto, parece que se trata de un fenómeno de vasodilatación, con lo cual caeríamos en la hipótesis de Ricker y Rosenblatt, quienes piensan que la mayor parte de los trastornos tóxicos actúan por intermedio del sistema arterial periférico, con sus cuatro fases conocidas, que han sido divididas por Scheinker en los dos fenómenos de vasoparálisis y vasotrombosis, fenómenos que hemos considerado en ocasión anterior con motivo de nuestro trabajo sobre Malaria Cerebral. El primer caso es cuestionable; se trata evidentemente de una mielitis transversa, sumamente extendida, con lesiones meníngeas, por sí sola capaz de producir la muerte. El segundo caso es muy interesante y está apoyado por los hallazgos anatomopatológicos que inducen a pensar que se ha producido el fenómeno de vasodilatación causante de la muerte por ruptura del aneurisma.

Dr. Honorio Delgado : Desearía saber si los autores de la comunicación atribuyen un papel muy importante a la gravedad de los casos, notoria en el primero, en el desencadenamiento de la reacción y si se podría sacar una lección práctica en el sentido de no tratar con penicilina a pacientes neuro-sifilíticos graves.

Dr. Jerí: Al Dr. Carrillo-Broatch me permito responderle que no hemos pensado que las lesiones mortales en este caso hayan sido producidas por la penicilina; las lesiones por este medicamento sólo se presentan cuando la inyección es intratecal, entonces se producen lesiones hemorrágicas, trombóticas e inflamatorias, por eso evitamos la vía intratecal para la administración de penicilina. Respecto a las lesiones anatómicas encontradas en pacientes fallecidos después de medicación salvarsánica no hemos tenido por qué ocuparnos con ello, porque ese no era el tema de nuestro trabajo. Pero si los accidentes salvarsánicos son reacciones de Herxheimer, deben tener idéntica base fisiopatológica, considerando que el salvarsán puede producir otras lesiones de encefalopatía tóxica. Con respecto al paludismo, debo manifestar que nuestros pacientes no han sido tratados con paludismo ni con tifoidea. Al Dr. Trelles me permito responderle que hemos considerado

que se trata de reacción de Herxheimer por la evolución clínica : eran pacientes graves pero con estado general bastante bueno y después de las primeras horas que seguían a la inyección de penicilina hacen fiebre elevada, se agrava la sintomatología y mueren antes de las 48 horas y al examen se encuentran lesiones anatomopatológicas agudas en el encéfalo, asociación de síntomas y lesiones que no se halla en la sífilis nerviosa de tipo tardío. Acerca del peligro del tratamiento con penicilina, estamos de acuerdo con su gravedad. Moore opina que esta reacción recién se está conociendo. No hemos aceptado los mecanismos. Simplemente la ocurrencia de dos casos en el tiempo de dos meses, nos ha movido a hacer esta presentación. La causa de la muerte en el primer caso es muy discutible, pero su cuadro anatomopatológico es muy característico, pues corresponden a las lesiones encontradas por Heldon y Sheldon en las reacciones de Herxheimer. A estos mismos autores hemos consultado los casos y han opinado que se trata de lesiones de tipo Herxheimer. En relación con la atinada observación clínica del Dr. Honorio Delgado, Shtoll hace la misma observación y hay que tener cuidado de hacer tratamiento antisifilítico en los que tienen mielitis sifilítica y parálisis general progresiva; esto lo confirma Moore. Los que presentan sífilis espinal tienen tendencia a hacer mielitis transversa; el 74% de paralíticos generales hacen fiebre y el 10% reacciones graves. La reacción es tanto más grave cuanto más seria es la lesión sifilítica del sistema nervioso; no se conoce la causa de esta fatal relación. Igualmente en los que tienen sífilis orgánica, reaccionan más los que presentan mayor compromiso sifilítico del sistema nervioso.

#### SESION DEL MIERCOLES 21 DE JUNIO 1950

*Presidencia del Dr. Jorge Voto Bernales*

EMILIO MAJLUF y NIZA CHIOK : **Idiotéz amaurotica.**  
**Caso anatomo-clínico.** (Nota preliminar)

#### *Introducción*

La observación que sigue encaja en el cuadro de la llamada idiotéz amaurotica, afección ciertamente rara. Tiene el doble interés, de corresponder a una niña de raza indígena y de haberse podido comprobar el diagnóstico clínico por el examen anatomopatológico.