

## LESIONES ISQUEMICO-ANOXICAS DEL ENCEFALO EN FETOS Y RECIEN NACIDOS FALLECIDOS. ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ENRIQUE CABRERA"

*Dra. Alma Torres Silva,\* Dra. Carmen Coba Morales,\*\*  
Prof. Jesús Cabrera Arregoitia\*\*\* y Prof. Jorge Sainz Ballesteros\*\*\*\**

Se realiza un estudio anatomopatológico de las lesiones isquémico-anóxicas en fetos y recién nacidos fallecidos. Se indica que las lesiones encontradas fueron de 2 tipos. Se describen las características estructurales y de localización, su relación con la hemorragia cerebral y la madurez estructural de los fetos y recién nacidos.

### INTRODUCCION

Las lesiones isquémico-anóxicas encefálicas que se presentan en fetos y recién nacidos son básicamente de 2 tipos: áreas de infartos isquémicos de la sustancia blanca periventricular, lo que se ha denominado leucomalacia y la necrosis neuronal. Las características de cada tipo de lesión varían con el tiempo de evolución que haya tenido el área dañada.

*Larroche et al.* han estudiado detalladamente estos tipos de lesiones y han descrito la leucomalacia como una lesión de tipo arterial;<sup>1-5</sup> también han detallado extensamente la necrosis neuronal.<sup>6,7</sup> *Hill y Volpe*<sup>8</sup> han hecho una pormenorización de estas lesiones de tipo hipóxico-isquémicas, con un análisis de su fisiopatología y de los síndromes neurológicos que son secuelas de las mismas.

Estos autores han descrito cuadros estructurales que incluyen además de la leucomalacia y la necrosis neuronal, otros cuadros con sus peculiaridades, estos son: el *status marmoratus*, la necrosis neuronal parasagital y el daño cerebral isquémico focal y multifocal.

La leucomalacia periventricular fue representada primeramente por *Virchow* en 1867 y reconsiderada por *Banker y Larroche* en 1962.<sup>2,5</sup> Esta lesión se caracteriza por zonas de necrosis de coagulación en la sustancia blanca

\* Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

\*\* Residente de 3er año en Anatomía Patológica.

\*\*\* Titular de la Facultad «Enrique Cabrera». Jefe del Servicio de Anatomía Patológica.

\*\*\*\* Profesor Auxiliar. Especialista de II Grado.

periventricular, que incluyen las regiones adyacentes a los ángulos externos periventriculares y a veces pueden ser extensas y llegar hasta la corteza.

La leucomalacia aparece en zonas de anastomosis entre las ramificaciones más distales de las ramas más superficiales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior y las ramificaciones terminales pequeñas de las proximales lenticuloestriadas de estas arterias y las arterias paramedianas del centro oval.<sup>2, 4, 8</sup>

La necrosis neuronal afecta de manera peculiar las áreas corticales: tales como las circunvoluciones central y precentral, la corteza visual (cisura calcarina), el sector Sommer del hipocampo, el *subiculum* y las regiones de transición del hipocampo con el lóbulo temporal. Se toma también de manera selectiva el núcleo geniculado externo y el tallo cerebral.<sup>6, 7, 9-11</sup>

En relación con la patogenia de estas lesiones se ha señalado que ocurre de una forma más característica en niños a término,<sup>7, 11</sup> con estados asfícticos, trabajo de parto prolongado y complicado, en las distocias dinámicas con contracciones anormales, durante una extracción por fórceps y circulares apretadas al cuello. Todas estas situaciones pueden ocasionar una asfixia más o menos intensa.

*Volpe* señala que en el recién nacido existe de una manera particular la necrosis neuronal del tallo cerebral. En el recién nacido que ha sufrido asfixia, la necrosis neuronal afecta a esas formaciones de manera altamente selectiva y puede observarse incluso un aspecto macroscópico sugestivo de necrosis neuronal. Todas las células nerviosas se desintegran y son sustituidas por gliosis intensa en la periferia de los núcleos del colículo inferior, las fibras son pálidas, desmielinizadas y fragmentadas.

En la protuberancia las células de los núcleos de los nervios craneales se tornan picnóticas, pero la lesión más característica está confinada a la corteza gris cerebral y cerebelosa, donde las grandes células nerviosas se desintegran y sus núcleos se fragmentan, esta cariorrexis difusa simula polimorfonucleares neutrófilos.

La necrosis neuronal del *subiculum* se ha detallado por *Friede*.<sup>4</sup> En el cerebelo se ha descrito la necrosis neuronal en el área del núcleo dentado.<sup>10</sup>

La lesión crónica evolutiva de la leucomalacia está representada por una esclerosis de la sustancia blanca con hidrocefalia o sin ésta, además de la degeneración quística multilocular. Puede producirse por encefalia si existe comunicación entre el área de cavitación y el ventrículo lateral.<sup>7</sup>

Las lesiones crónicas como secuelas de la necrosis neuronal producen atrofas corticales, como microgirias, ulegirias y asimetrías de estructuras nerviosas; el estado marmóreo es también una forma crónica de la necrosis neuronal aguda de los núcleos de la base.<sup>4</sup>

En este trabajo nosotros presentamos los resultados encontrados en relación con las lesiones hipóxico-isquémicas encontradas en recién nacidos fallecidos con poco tiempo de supervivencia y en fetos.

## MATERIAL Y METODO

Se tomaron para este trabajo los encéfalos de fetos cuya muerte se produjo intraparto y con 24 semanas o más de madurez o de más de 500 g de peso y recién nacidos fallecidos independientemente del peso al nacer o madurez estructural. Se excluyeron los fetos y recién nacidos con malformacio-

nes congénitas del sistema nervioso central y aquéllos donde no se utilizó una técnica adecuada en la extracción o fijación del cerebro.

Se estudiaron un total de 80 encéfalos, que fueron recolectados en el periodo comprendido del 1ro de junio de 1979 al 31 de octubre de 1981, en el Hospital General Docente «Enrique Cabrera».

Se realizó la extracción del encéfalo de acuerdo con el método descrito por *Beneke* (1910) y *Potter y Addair* (1949).<sup>12</sup>

Después de fijado el encéfalo en formol al 20 0/0, se realizó el estudio macroscópico para valorar la madurez encefálica y realizar una descripción de las lesiones que estén presentes.

El estudio de la madurez cerebral se realizó según *Larroche*.<sup>12</sup>

Se efectuaron cortes verticotransversales según el método descrito por *Gruenwald y Laurence*,<sup>13</sup> mediante los cuales se obtuvieron bloques de tejido que incluyeran la circunvolución frontal ascendente y un bloque que contiene el putamen, el núcleo caudado, el *globus pallidus*, el tálamo y los núcleos subtalámicos. Un bloque con el asta de Ammon, y otro con la corteza temporal; bloques que contienen sustancia blanca periventricular del cuerno anterior y del cuerno occipital y temporal del ventrículo lateral y otro con la cisura calcarina.

Las estructuras señaladas fueron tomadas de ambos hemisferios cerebrales.

Del cerebelo se obtuvo un corte del núcleo dentado. Un bloque con la parte superior de la protuberancia. El bulbo se tomó al nivel de las olivas.

Al realizar el estudio se describieron las características de la superficie cerebral, del parénquima, y se tomaron cortes de las lesiones que aparecieron al examen.

Los distintos fragmentos tomados fueron incluidos en parafina, para posteriormente realizar cortes de 10 micras aproximadamente.

Se realizó un estudio microscópico detallado de los cortes seleccionados de los 80 encéfalos escogidos para este estudio. De ese total se encontraron 16 encéfalos en los cuales se observó macroscópica o microscópicamente o ambas, lesión anóxico-isquémica, los que constituyeron la muestra para la descripción anatomopatológica de estas lesiones.

Además de la coloración de hematoxilina y eosina, se realizaron las tinciones de ácido paraaminosalicílico (PAS), *luxol fast blue*, *cresyl violeta* y *oil red*.

Las historias clínicas de los fetos y recién nacidos fueron revisadas para la identificación de cada caso y para la elaboración del diagnóstico final de la necropsia.

La edad gestacional o maduración se determinó mediante el estudio de la maduración estructural del encéfalo, riñón y pulmón.<sup>11 15</sup>

Se obtuvieron del examen necrópsico completo aquellas otras lesiones o afecciones de importancia.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 80 casos de recién nacidos fallecidos y fetos, de los cuales 16 presentaron lesiones isquémico-anóxicas. Hubo 13 recién nacidos y 3 fetos.

En la tabla aparecen relacionados los 16 casos, cómo se distribuyeron las lesiones en relación con la maduración y en los recién nacidos el tiempo de vida; la relación de estas lesiones con la hemorragia cerebral y en los que hubo evidencia de anoxia intraparto. Aparece también la enfermedad asociada y los hallazgos en las placentas que nos fue posible estudiar.

Hubo 9 casos en los que se diagnosticó leucomalacia periventricular y 13 en los que el diagnóstico fue de necrosis neuronal, en 6 casos se encontraron ambas lesiones.

De los 16 casos, 8 tuvieron hemorragia cerebral, subependimaria complicada con hemorragia subaracnoidea e intraventricular.

Las lesiones de leucomalacia se observaron en la sustancia blanca periventricular del cuerpo anterior y posterior del ventrículo lateral y del cuerno temporal; 6 casos se asociaron con hemorragia subependimaria.

Macroscópicamente se observaron como lesiones de varios *mm* de diámetro de color blanquecino, con tendencia a ser esféricas, de bordes no bien delimitados. Estas lesiones cuando son tan pequeñas y por el color blanquecino que tienen, pueden pasar inadvertidas al observador. Hubo un caso en el cual no se hizo el diagnóstico macroscópico y en un corte de sustancia blanca periventricular del cuerno anterior del ventrículo lateral se encontró microscópicamente una leucomalacia incipiente.

El aspecto macroscópico y microscópico de esta enfermedad está condicionado, como es lógico, por el tiempo de evolución que tenga la lesión en el momento en que el patólogo la observa.

La forma incipiente de leucomalacia puede pasar inadvertida macroscópicamente y al examen microscópico con la tinción de hematoxilina y eosina se observa el tejido cerebral dañado, homogéneo y con eosinofilia y se destaca aún más con la tinción de PAS (figura 1).

A medida que la lesión evoluciona, el tejido toma una disposición en empalizada y son característicos los cuerpos redondos rosados que resaltan en el campo microscópico; estos cuerpos redondos se han denominado «bolas de retracción» figura 2)<sup>12</sup> y se han considerado como el producto de la degeneración del axón. Con la tinción de PAS se tiñen intensamente, así como con el *luxol fast blue* y la tinción de plata de Gomori.

El centro de la lesión comienza a reblandecerse, las bolas de retracción comienzan a desintegrarse y proliferan los elementos gliales, lo que le da un aspecto de «malla enmarañada» y hay proliferación de vasos de neoformación (figura 3).

Posteriormente se pueden observar histiocitos cargados de lípidos, esto sólo lo observamos en un caso que tuvo hemorragia intraparenquimatosa extensa, en el cual consideramos que la lesión de leucomalacia fue extensa y de varios días de evolución y ésta haya predispuesto a la hemorragia; además, este recién nacido (caso 3) fue el que tuvo mayor tiempo de supervivencia.

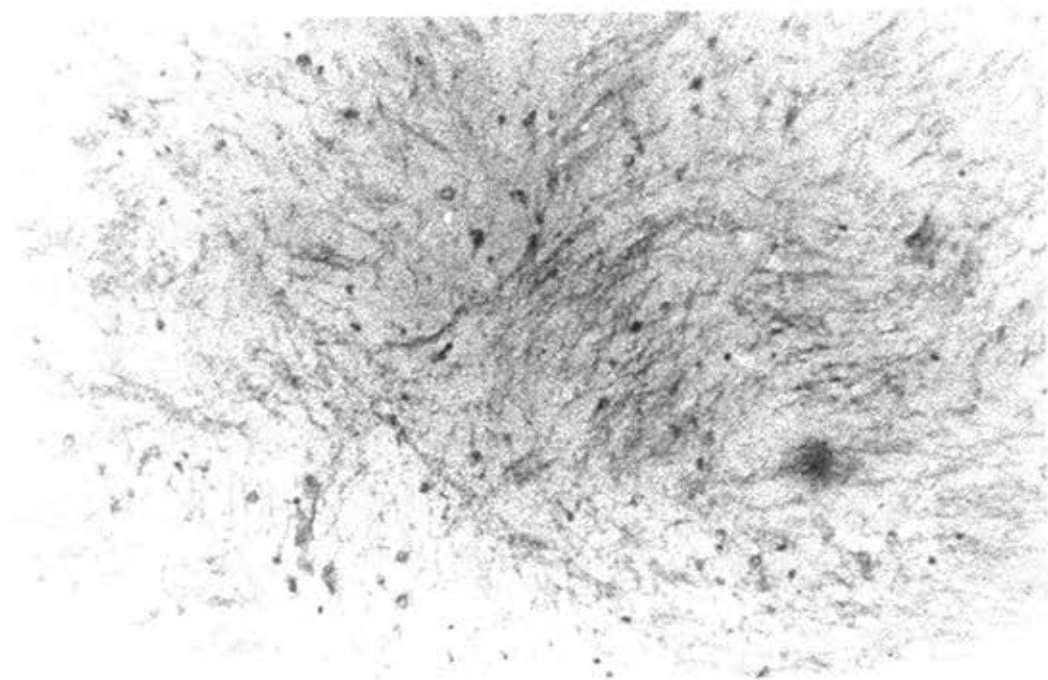
No encontramos en nuestro material esclerosis de sustancia blanca con dilatación ventricular, ni quistificación del parénquima.

Los 9 casos en los cuales se encontró leucomalacia fueron recién nacidos, pero en 3 casos (el 8, 9, y el 10) los niños vivieron muy poco tiempo y en todos se observaron lesiones en franca evolución, por lo que indiscutiblemente esta lesión comenzó intraútero.

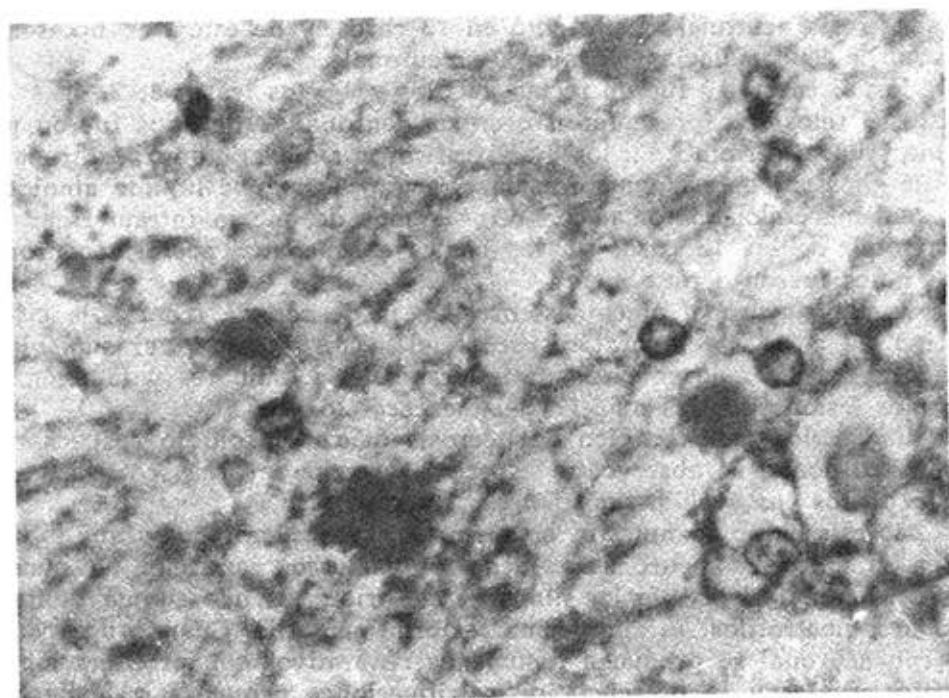
TABLA Lesiones isquémico-anóxicas del encéfalo en fetos y recién nacidos fallecidos. Estudio anatomopatológico

Número	Recién nacido		Feto			Relación de los casos estudiados				Enfermedad asociada	Lesión placentaria
	A término	Tiempo de vida	Pretérmino	A término	Pretérmino	Leucomalacia	Necrosis neuronal	Hemorragia cerebral	Anoxia intraparto		
1				X			X		X		Infarto inflamación
2					X		X		X		Infartos extensos
3		27 días	X			X	X			Enterocolitis	No estudio
4					X		X		X		Cambios degenerativos
5		10 días	X			X	X	X		Hidrotórax ascitis	No estudio
6		15 horas	X				X	X		EMH	No estudio
7	X	2 días					X		X	EMH	No estudio
8		1 hora	X			X		X	X		Hematoma
9		7 horas	X			X	X	X	X	EMH	No estudio
10	X	5 minutos				X			X	Hernia diafragmática	No estudio
11	X	1 día				X	X			Bronconeumonía	No estudio
12	X	1 día					X		X	Bronconeumonía EMH	Inflamación aguda
13		12 horas	X			X	X	X		—	No estudio
14		9 días	X			X	X	X		Hemorragia pulmonar	No estudio
15		3 días	X				X	X		Hemorragia pulmonar	No estudio
16		55 horas	X			X		X		Hemorragia pulmonar	No estudio





**FIGURA 1.** Leucomalacia incipiente. H y E 100x.



**FIGURA 2.** Leucomalacia. «Bolas de retracción». H y E 400x.

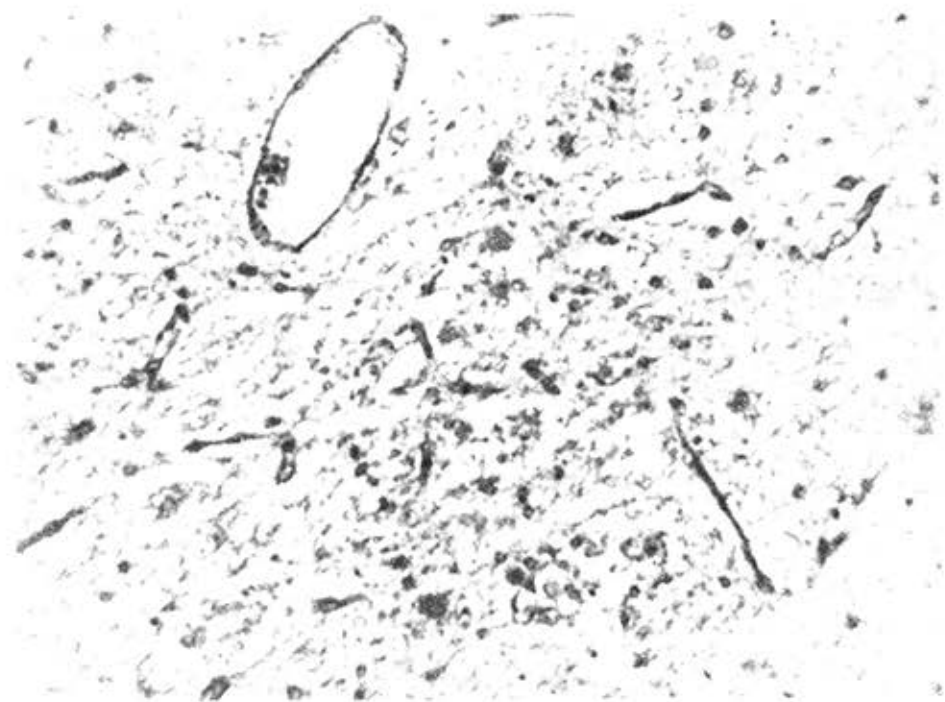


FIGURA 3. Leucomalacia. Proliferación de vasos sanguíneos. H y E 100x.

La necrosis neuronal se presentó en 13 casos, y de éstos, en 6 casos se asociaron la leucomalacia y la necrosis neuronal.

De los 13 casos, 10 fueron recién nacidos y 3 fetos (casos 1, 2, 4).

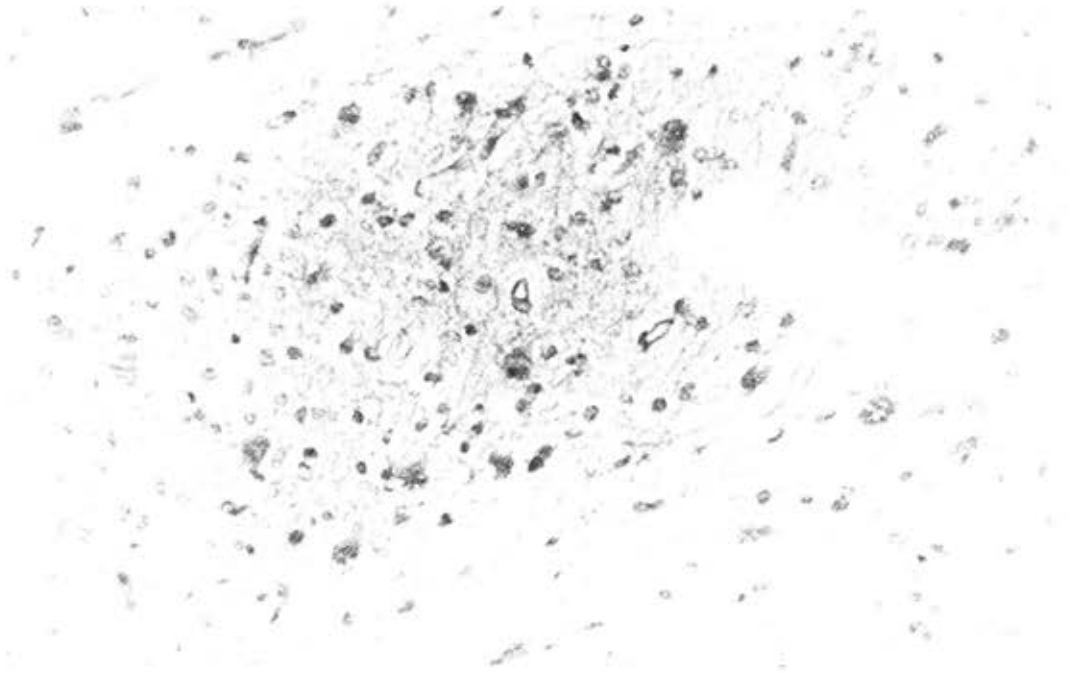
Estos 3 fetos sólo presentaron necrosis neuronal, 2 de ellos fueron pre-término y uno a término. En los 3 se verificaron signos de anoxia intraparto. En 2 de ellos se observó una broncoaspiración masiva de líquido amniótico y en uno un cefalohematoma, con otros signos de anoxia intrauterina.

En total, de los 13 casos en los cuales se encontró necrosis neuronal, sólo 3 niños fueron a término.

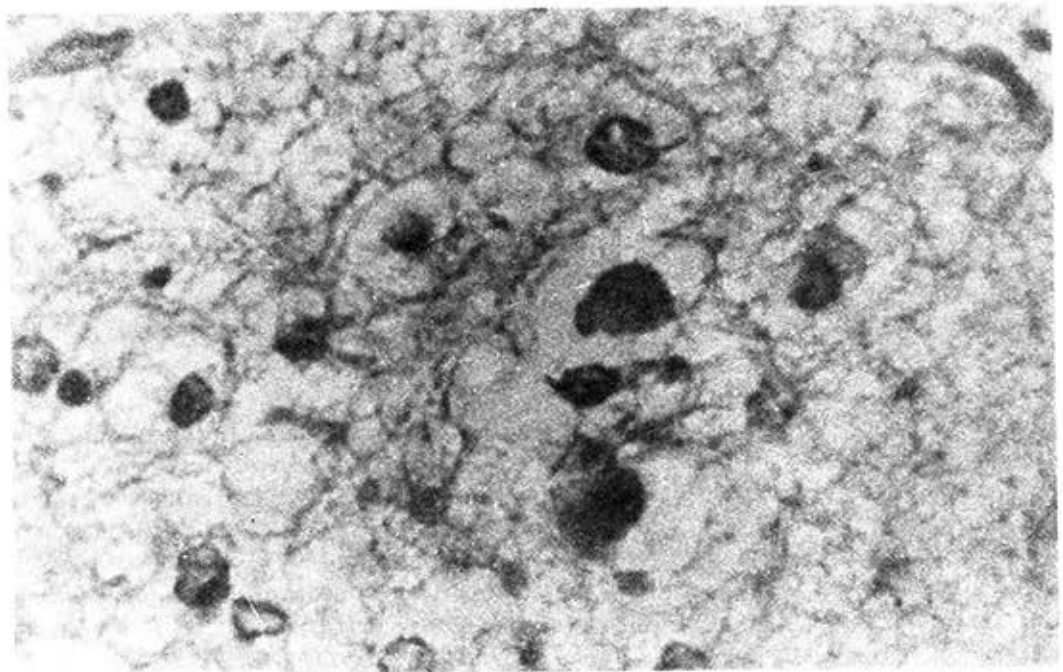
La necrosis neuronal afecta extensas áreas de corteza frontal, la cisura calcarina, la corteza temporal, el área del sector Sommer, el *subiculum*, también el cerebelo, los núcleos protuberanciales y bulbares y también encontramos lesiones en los núcleos del mesencéfalo.

El diagnóstico macroscópico de necrosis neuronal sólo lo sospechamos en un caso, donde se observó un aspecto jaspeado de áreas corticales. En el resto de los casos el diagnóstico fue microscópico.

La necrosis neuronal muestra el mismo aspecto microscópico que el descrito en el adulto. Las neuronas pueden observarse con retracción del núcleo; un aspecto característico en los niños es la cariorrexis que simula polimorfonucleares neutrófilos. El citoplasma se torna acidófilo. Cuando desaparece el cuerpo neuronal se producen fenómenos reparativos con proliferación de elementos gliales y la presencia de calcificaciones pequeñas o histiocitos. Conjuntamente los haces nerviosos sufren procesos de degeneración y desintegración (figuras 4-7).

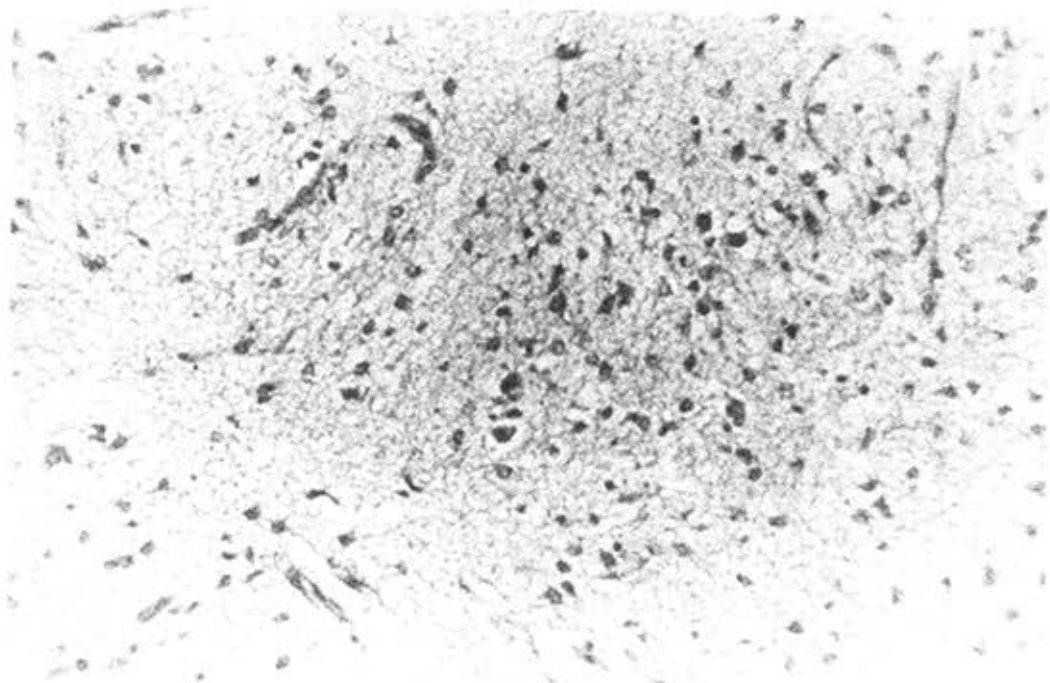


**FIGURA 4.** Núcleo protuberancial con neuronas en vías de necrosis. H y E 100x.

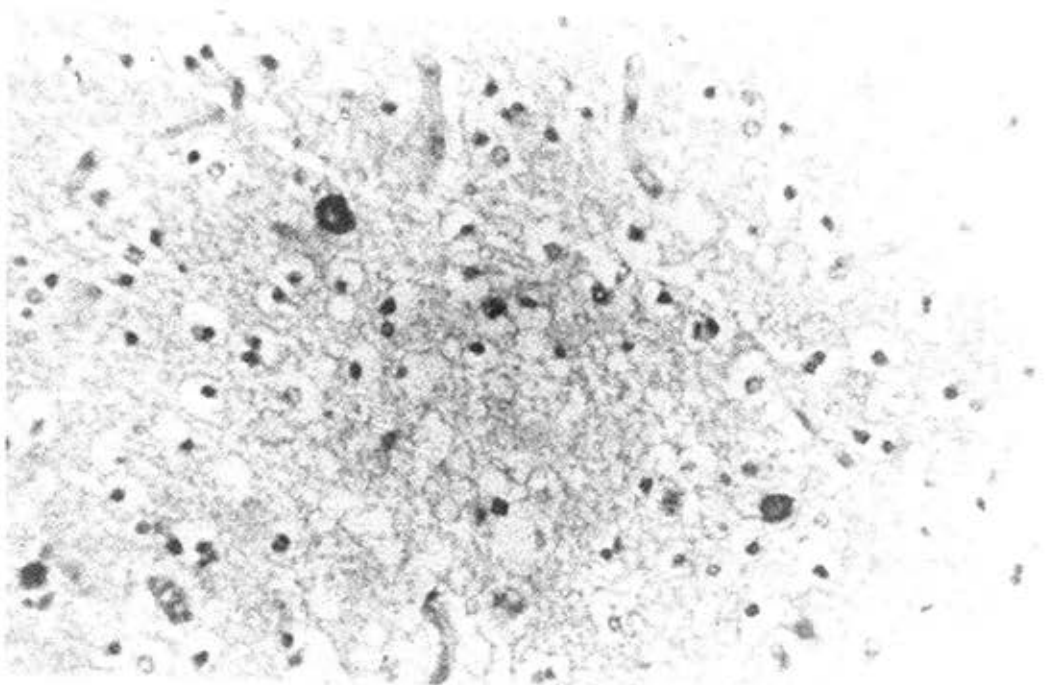


**FIGURA 5.** Neuronas de núcleo protuberancial. Obsérvese la cariorrexis. H y E 400x.





**FIGURA 6.** Núcleo de oliva inferior bulbar con necrosis neuronal, pérdidas de neuronas y proliferación glial. H y E 100x.



**FIGURA 7.** Corteza cerebral. Despoblación neuronal y calcificaciones. H y E 100x.

Un aspecto llamativo es el aspecto panorámico de despoblación neuronal que se produce cuando la necrosis es extensa. Observamos un caso (número 9) con necrosis neuronal en los núcleos grises de la base (figura 8).

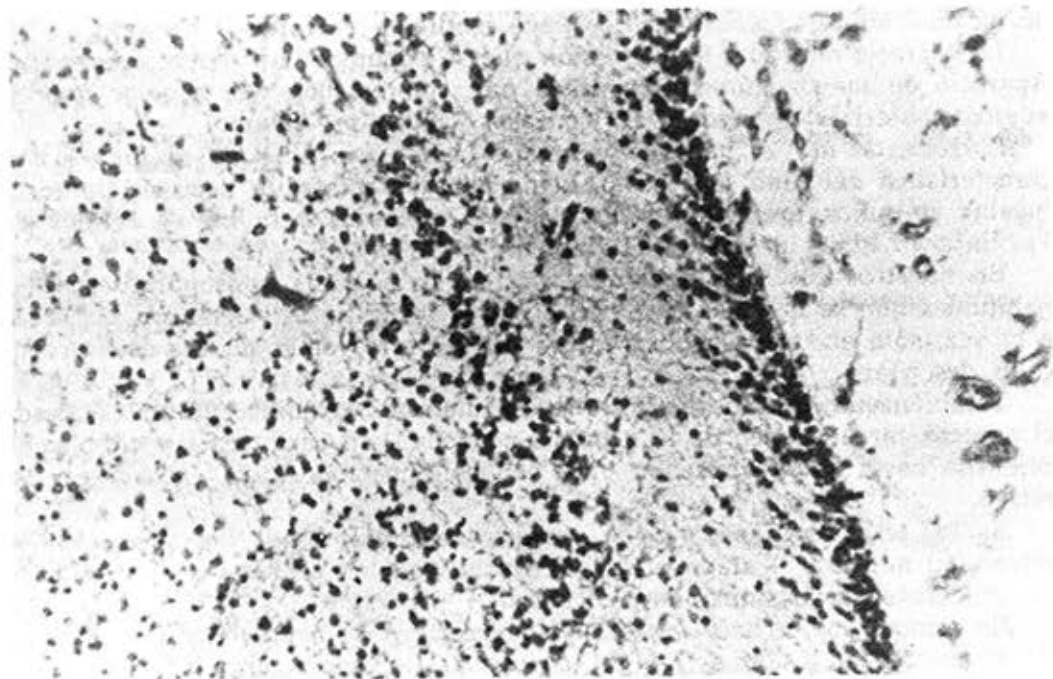


FIGURA 8. Corteza cerebelosa. Ausencia de células de Purkinje. H y E 100x.

## DISCUSION

Las lesiones anóxico-hipóxicas que aparecen en el recién nacido son básicamente de 2 tipos: la necrosis neuronal y el infarto de la sustancia blanca periventricular que se ha denominado leucomalacia.

La leucomalacia ocurre básicamente en niños pretérminos y acompaña muchas veces a la hemorragia subependimaria. *Larroche* ha descrito que aparece con una frecuencia del 18,8 0/0; en nuestro trabajo la frecuencia fue del 20 0/0.<sup>5</sup>

Se ha señalado la aparición de esta lesión en fetos;<sup>2 12</sup> todos nuestros casos fueron recién nacidos, pero 3 de ellos con muy poco tiempo de supervivencia y con lesiones de leucomalacia bien establecida, lo que evidencia su comienzo intraútero.

El aspecto de la leucomalacia en todos nuestros casos fue similar a lo descrito por otros autores y el resultado de las tinciones especiales utilizadas fue similar.<sup>1-5</sup> Hubo un caso en el cual el diagnóstico macroscópico no se hizo y microscópicamente se encontró leucomalacia incipiente.

El hecho de que estas lesiones muchas veces sean pequeñas y su color blanquecino, hace que requieran que el observador las busque con paciencia y con muy buena iluminación. Además, se recomiendan los cortes sistemáticos que incluyan la sustancia blanca periventricular.

La relación de la leucomalacia con la hemorragia cerebral, sobre todo subependimaria, ha sido destacada por distintos autores.<sup>1-11</sup> En nuestro trabajo, de los 9 casos que tuvieron leucomalacia en 6 hubo asociación con hemorragia subependimaria abierta a espacio subaracnoideo y sistema ventricular. Esos 6 casos fueron todos niños pretérmino. La lesión hemorrágica de localización subependimaria es poco frecuente en niños a término.

La necrosis neuronal fue la lesión que se encontró con mayor frecuencia. Apareció en mayor número de niños pretérminos, hay que señalar que en nuestro material la mayoría de los casos fueron pretérmino.

*Larroche et al.*<sup>7-11</sup> han señalado que la necrosis neuronal es una lesión característica del niño a término, otros han informado la necrosis pontosubicular en niños pretérminos,<sup>9</sup> así como en la oliva bulbar y células de Purkinje en niños prematuros también.<sup>10</sup>

En nuestros casos las localizaciones de la necrosis neuronal fueron las habituales que se han descrito; no en todos los casos se afectaron las áreas a la vez, sólo en un caso observamos que se tomaron todas las áreas corticales descritas.

También encontramos las lesiones en distintos estadios evolutivos, desde el aspecto característico de la necrosis neuronal con cariorrexis y citoplasma acidófilo hasta la proliferación glial con calcificación como fenómeno reparativo.

En los estadios iniciales de la necrosis neuronal, donde comienza a verse retracción nuclear, el diagnóstico diferencial con los problemas de artefactos de fijación se hace sumamente difícil.

En estos casos se hace un diagnóstico certero de necrosis neuronal cuando se encuentra lesión activa de cariorrexis, acidofilia citoplasmática o la despoblación neuronal extensa con el fenómeno reparativo de gliosis.

Hemos dicho antes, en el desarrollo de este trabajo, que el aspecto de estas lesiones varía con el tiempo de evolución de la misma. *Larroche*<sup>7</sup> ha descrito la atrofia quística, la poroencefalia, las atrofas corticales y el estado marmóreo, que son resultados de lesiones hipoxémicas de tipo de infarto o de necrosis neuronal, las cuales aparecen tardíamente como resultado evolutivo de estas lesiones agudas.

En nuestro material no encontramos ningún ejemplo de estos tipos de lesiones con tal grado de cronicidad, esto debe estar dado porque el mayor volumen de nuestro material está constituido por fetos y niños que sobrevivieron poco tiempo.

Hubo un caso (caso 9, tabla 1) en el cual encontramos una necrosis neuronal en los núcleos grises de la base y pensamos que ésta es la lesión temprana de lo que se ha descrito como estado marmóreo.

## SUMMARY

An anatomopathologic study of ischemic-anoxic lesions in still births and dead newborns is made. The lesions found are of two types. Their structural and locational characteristics, as well as their relationship with cerebral hemorrhage and structural maturity of still births and newborns, are described.

## RÉSUMÉ

On réalise une étude anatomopathologique des lésions ischémico-anoxiques chez des foetus et nouveau-nés morts. On signale que les lésions trouvées furent de 2 types. On décrit les caractéristiques structurales et de localisation, leur rapports avec l'hémorragie cérébrale et la maturité structurale des foetus et nouveau-nés.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Amstrong; M. Norman*: Periventricular leucomalacia in Neonates. Complications and sequelae. Arch Dis Child 49: 367-375, 1974.
2. *Banker, B. Q.; J. C. Larroche*: Periventricular leucomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. Arch Neurol 7: 386-410, 1962.
3. *Hart, M. N.; G. M. Galloway; M. J. Dunn*: Perivascular anoxiaischemia lesions in the human brain. Neurology 25: 477-482, May 1975.
4. *Hill, A.; J. J. Volpe*: Seizures, Hypoxic-ischemic Brain Injury and intraventricular haemorrhage in the newborn. Ann Neurol 10 (2): 109-121, Aug, 1981.
5. *Larroche, J. C.*: Developmental Pathology of neonate. Amsterdam, London, New York, Excerpta Medica, 1977. Pp. 402-406.
6. —————: Cerebral Massive Necrosis Biol. Neonate 13: 340, 1968.
7. —————: Developmental Pathology of Neonate. Amsterdam, London, New York, Excerpta Medica 1977. Pp. 404-444.
8. *Volpe, J. J.*: Lesión cerebral perinatal por hipoxia isquémica. Clin Ped Nort Am 24: 541, 1976.
9. *Friede, R. L.*: Ponto subicular lesion in perinatal anoxia. Arch Pathol 94: 343-354, 1972.
10. *Takashima, S.*: Olivocerebellar lesions in infants born prematurely. Brain Dev 4: 361-369, 1982.
11. *Towbin, A.*: Central Nervous System Damage in the human fetus and newborn infant. Am J Dis Child 119: 529-541, June, 1970.
12. *Larroche, J. C.*: Development du systeme nerveux central pendant la vie intrauterine. Etude regionale et pathologique spécifique. Acta Paediatr Latina XVII (Suppl 6): 676-696, 1964.
13. *Gruenwald, P.; K. M. Laurence*: Method of the examining the brain fo the newborns. Dev Med Child Neurol 10: 64-68, 1968.
14. *Larroche, J. C.*: Developmental Pathology of neonate. Amsterdam-New York. Excerpta Medica, 1977. Pp. 13-14.
15. —————: Developmental Pathology of neonate. Amsterdam, London, New York, Excerpta Medica, 1977. Pp. 327-334.

Recibido: 22 de junio de 1986. Aprobado: 2 de diciembre de 1986.

Dra. *Alma Torres Silva*. Avenida 49, No. 3409, Reparto Kohly, Ciudad de La Habana, Cuba.