

Encefalitis equina Venezolana. Fórmula leucocitaria relativa.

Américo Negrette.

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela.

Resumen. Se estudiaron cincuenta frotis sanguíneos de pacientes de una epidemia de Encefalitis equina Venezolana. Se encuentra que en casi todos los casos la fórmula leucocitaria relativa es patológica, y que las alteraciones se distribuyeron de la manera siguiente: neutrofilia, 22 casos; neutropenia, 21 casos; eosinofilia moderada, 3 casos; eosinofilia evidente, 3 casos; eosinopenia, 24 casos; basofilia moderada, 3 casos; linfocitosis, 9 casos; linfocitopenia, 24 casos; monocitosis moderado, 5 casos. Presentaron plasmocitos linfoides en sangre periférica, 14 casos. Hubo pacientes que presentaron, simultáneamente, dos o más de estas alteraciones. Se hacen consideraciones acerca de los hallazgos reportados por otros autores, y los nuestros; con extensión a otros problemas encefalíticos virales.

Venezuelan equine encephalitis: relative differential leukocyte count.

Invest Clin 25:53-65, 1968.

Abstract. Fifty peripheral blood smears from patients with Venezuelan equine encephalitis were studied. Most of the cases showed a pathological differential formula and such alterations were distributed as follows: neutrophilia, 22 cases; neutropenia, 21 cases; moderate eosinophilia, 3 cases; high eosinophilia, 3 cases; eosinopenia, 24 cases; moderate basophilia, 3 cases; lymphocytosis, 9 cases; lymphocytopenia, 24 cases; moderate monocytosis, 5 cases. Fourteen cases showed lymphocytic plasmocytes in peripheral blood. There were patients who presented simultaneously two of more of the described alterations. Our results are compared with those from other authors and discussed with regard other encephalitis or viral problems.

INTRODUCCION

Diferentes autores (1, 2, 6, 7, 18, 28, 29), han estudiado las variaciones de la fórmula leucocitaria de la encefalitis equina venezolana, en infecciones de laboratorio, reacciones vaccinales, y en moderado número de casos clínicos.

En 1943, en un caso de infección de laboratorio ocasionada por el virus de la encefalitis equina venezolana (7), se describe una cifra de 88% de granulocitos en la fórmula leucocitaria. En 1952 (18) se habla de gran aumento de polinucleares (a veces hasta 90%) en personas atacadas por el virus de la encefalitis equina venezolana. En 1954 (29), de un total de seis pacientes vacunados contra la encefalitis equina venezolana, tres presentaron 43% de linfocitos; uno, 76% de segmentados neutrófilos; y dos, monocitosis de 9 y 12%. En el mismo año, un caso humano voluntario, inoculado con virus de la encefalitis equina venezolana aislado de la epidemia (28), presentó fórmula leucocitaria normal. En 1959, caso accidental (pinchazo de laboratorio) presentó el primer día 90 % de granulocitos neutrófilos, pero el tercer día bajó a 51% . En el mismo lapso, los linfocitos pasaron de 4 a 38%, y los monocitos de 5 a 8 % (2). En 1962, en un caso de infección humana de laboratorio con el virus de la encefalitis equina venezolana (6), el paciente presentó primero linfocitosis (43%) y gran monocitosis (24%); y luego, a los quince días monocitosis moderada de 9%.

En 1962, durante la epidemia de encefalitis equina venezolana que azotó a la Guajira venezolana (20), decidimos estudiar la fórmula leucocitaria relativa en un grupo de 50 pacientes, lo que nos pareció una casuística considerable (tratándose de esta enfermedad), capaz de dejar algunas incógnitas que plantea la fórmula leucocitaria relativa de la encefalitis equina venezolana, debido a ciertas diferencias entre los hallazgos reportados previamente.

MATERIAL Y METODO

La sangre se obtuvo de cincuenta pacientes, a un grupo de los cuales R. Sellers y S. Ryder (comunicación personal) le aislaron el virus de la encefalitis equina venezolana en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Las edades de los pacientes variaron desde nueve meses hasta treinta y dos años.

Los frotis sanguíneos, provenientes de punción digital, se hicieron el mismo día, a pacientes que estaban en el periodo de estado de la enfermedad; y fueron teñidos con colorante Wright y estudiados al microscopio de luz con lente de inmersión: 1000 X.

Previamente, con el menor aumento (100 X), se escogió una región de buena distribución celular, en una zona de los frotis ni muy gruesa ni muy fina, entre el cuerpo y la cola. El conteo se hizo siguiendo una dirección de greca, pero cubriendo todo el ancho del portaobjeto, y tratando en lo posible de contar casi todas las células del área escogida.

Con ese propósito se limitó a un poco más del diámetro de un campo, el desplazamiento direccional transversal del objetivo.

RESULTADOS

Segmentados neutrófilos: Veintidós pacientes (44% de los casos) presentaron más del 77%; en siete (14%) su cantidad fue normal; y veintiuno (42%), tuvieron menos del 54%. Prácticamente hubo un número de pacientes, con neutrofilia, similar al de pacientes con neutropenia. Se hace evidente que fueron pocos los que tuvieron un número normal de neutrófilos (Fig. 1).

Segmentados eosinófilos: Casi la mitad de los pacientes (48%) no presentaron eosinófilos en sangre periférica. Un 6% de los casos, evidenció eosinofilia moderada (6 a 7% de eosinófilos); y otro 6% de los casos, presentó un considerable aumento de 11 a 16% de eosinófilos. Esto hace un total de 12% de los casos, con eosinofilia. En veinte casos (40%), fue normal la cifra de eosinófilos (Fig. 2).

Segmentados basófilos: Treinta y nueve pacientes no presentaron basófilos; ocho pacientes evidenciaron solamente un basófilo. Por lo tanto, cuarenta y siete pacientes (94% de los casos) fueron normales. Tres pacientes (6 % de los casos) tuvieron 2% de basófilos, lo que se considera basofilia moderada (Fig. 3).

Linfocitos: Siete pacientes proporcionaron cifras normales. Veinticuatro casos presentaron cifras in-

feriores al 20%, evidenciando una linfocitopenia que en ocasiones llegó a ser muy marcada (3 ó 4 ó 7 de linfocitos). Hubo un caso de un niño de tres años de edad, con 9%. Diecinueve pacientes (38% de los casos) dieron cifras superiores al 39% de linfocitos. Pero sólo nueve (18%) fueron considerados como linfocitosis indudables (Fig. 4).

Monocitos: Sólo cinco pacientes (10% de los casos) presentaron un pequeño aumento de 8 a 13% en la cifra de monocitos. Otros cinco pacientes, no tuvieron monocitos; y los cuarenta restantes (80% de los casos), dieron valores normales (Fig 5).

Plasmocitos (linfoides): Ocho pacientes presentaron 1% de plasmocitos; cuatro pacientes, 2% dos pacientes, 3%; los treinta y seis restantes (72 % de los casos), no tuvieron. Por tanto, más de la cuarta parte de los casos (28 %), presentó plasmocitos linfoides (células plasmáticas) en sangre periférica (Fig. 6).

DISCUSION

Hay gran disparidad de criterio entre los diferentes autores, en relación con los valores normales de la fórmula leucocitaria relativa. Mientras que Rothlin y Undritz (27) y Dacie y Lewis (9) aceptan hasta 45% de linfocitos en el adulto normal, Osgood, Sturgis y Bethell, Schilling, Wintrobe (17), dan respectivamente: 60, 38, 35 y 33, como cifras normales máximas. Iguales variaciones ocurren con los neutrófilos y también, aunque en menor grado, con

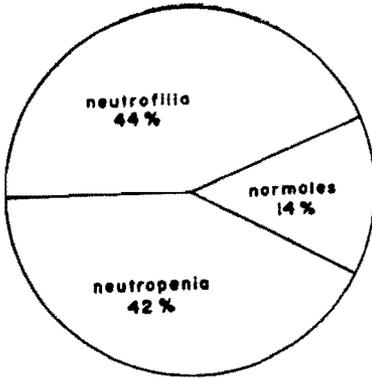


Fig. 1.

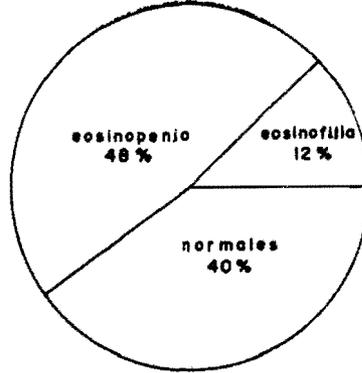


Fig. 2.

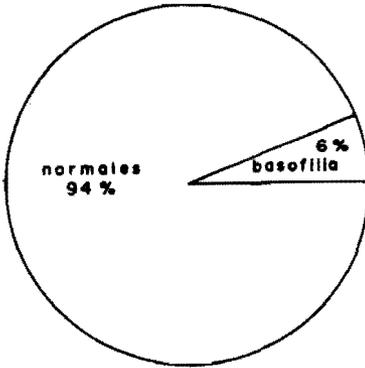


Fig. 3.

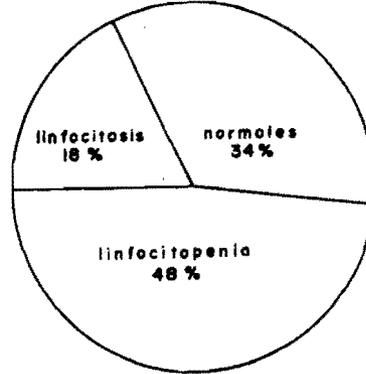


Fig. 4.

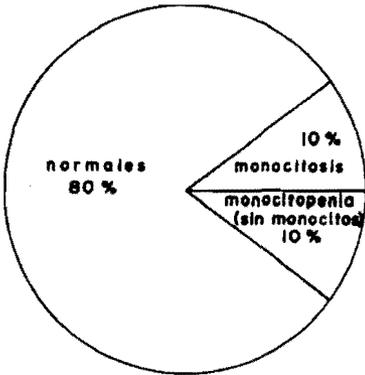


Fig. 5.

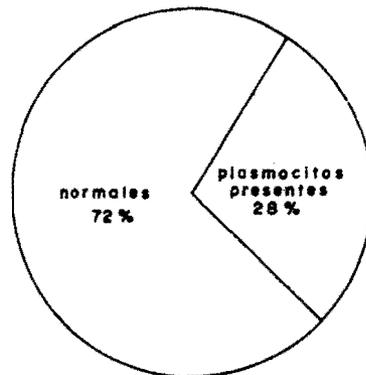


Fig. 6.

los eosinófilos, basófilos y monocitos. Mientras Osgood señala la cifra de 3 a 4 monocitos, para la edad de doce años en adelante, Suzuki acepta 6. Osgood considera normales 42 y 38 linfocitos, respectivamente, para 15 años y la edad adulta; pero Suzuki sólo acepta 23 para ambas edades (5).

Se acepta que en los primeros días después del nacimiento, hay más neutrófilos circulantes; que desde la primera semana hasta los cuatro años aproximadamente, hay más linfocitos; y que, en cualquier edad, hay menos monocitos circulantes en comparación con los otros tipos celulares mencionados (24).

Comentaremos la repercusión que la encefalitis equina venezolana, y otros procesos virales, determinan en la fórmula leucocitaria relativa. En 1967, dieciséis de cuarenta personas vacunadas para la encefalitis equina venezolana (1), sufrieron neutropenia transitoria entre el tercer y el quinto día después de la vacunación. Este hecho podría explicar en parte, la neutropenia que hallamos en el 42% de nuestros pacientes. Pudiera ocurrir que se trataba de pacientes que tenían de tres a cinco días enfermos. Salvando, desde luego, la distancia que media entre vacunación y enfermedad.

Hay autores (33) que relacionan la neutrofilia con la virulencia del agente y la capacidad defensiva del organismo. De tal manera que, dicen, no habrá neutrofilia en las infecciones leves ni en las muy severas, ni en los pacientes muy débiles

y sin resistencia. Algunos citan a las infecciones virales como de causa de linfocitosis (17). En nuestro estudio, la neutrofilia logró margen sobre la linfocitosis, y se observó (como se ve generalmente en la fórmula leucocitaria relativa) una evidente correlación negativa entre segmentados neutrófilos y linfocitos. Es decir, que los mayores valores de neutrófilos corresponden a los menores de linfocitos y viceversa.

Con respecto a la cifra máxima de linfocitos en el adulto nuestra experiencia nos inclina a tomar la cifra de 39% como límite; aunque pensamos, y en esto estamos de acuerdo con Farreras Valenti, que un adulto normal no pasa generalmente de 35% de linfocitos (12). Con el niño, en cambio, se puede ser más amplio porque tiende a tener una cifra más alta; sobre todo en los primeros años de la vida. Pero, de 7 años en adelante más de 39% de linfocitos, es patológico.

En lo que se refiere a los linfocitos en nuestros pacientes, un niño de dos años, con 66% y otro de un año, con 70%, aunque están en los límites de los valores normales para varios autores, parecen tener cifras algo elevadas. Sobre todo, si se toma en cuenta que hemos encontrado en este mismo estudio, niños de veinte meses de edad, con 13% de linfocitos, niños con 19% de linfocitos y cinco años de edad. Este asunto de la cifra normal de linfocitos en diferentes etapas de la infancia, necesita un estudio más detenido. Calificamos de linfocitosis el resultado que produjeron nueve de estos ca-

sos, porque se trataba de pacientes con edades de 7 años en adelante; pero dejamos como de dudosa calificación, en el mismo sentido, a los pacientes que aunque presentaban más del 39% de linfocitos, tenían edades inferiores a los siete años (cinco casos) o desconocidas (cinco). Realmente sólo podemos asegurar que el 18% de nuestros pacientes presentó linfocitosis (Fig. 4).

Se hace evidente que los basófilos prácticamente no son alterados por la enfermedad (Fig. 3).

La eosinofilia (que se presentó en seis de nuestros cincuenta casos: 12%) ha sido descrita en la mononucleosis infecciosa (21), supuestamente producida por un virus o una rickettsia. También Chan (8) encontró 15% de eosinófilos en un niño de seis años que padecía encefalitis japonesa. Whitby (32) habla de eosinofilia en la convalecencia de la varicela. Existe la posibilidad de que un moderado comprometimiento suprarrenal, en algunas afecciones virales, determine un aumento de eosinófilos en sangre periférica; tanto más cuanto que, algunas virosis (mononucleosis, dengue) se acompañan además de gran astenia en la convalecencia. Se acepta 5% como inicio de eosinofilia. Pero también se reconoce que en los países tropicales la cifra es ligeramente más elevada (19).

Por eso, a pesar de que generalmente se consideran los valores normales de eosinófilos, entre 1 y 4%, en este estudio sólo hablamos de eosinofilia moderada, con cifras superiores al 5%.

En la encefalitis equina venezolana se ha hablado de neutrofilia (7, 18). Por acción de la vacuna se ha descrito linfocitosis (29). Un voluntario inoculado presentó fórmula leucocitaria normal (28). Otro caso que presentó 90% de neutrófilos, tenía 51% cuarenta y ocho horas después. Un caso de infección humana de laboratorio, con el virus de la encefalitis equina venezolana (6) presentó 25% de monocitos. Esta cifra nos parece excepcional. Las cantidades referidas en la literatura revisada, y nuestras cifras más elevadas: 10, y 11 y 13%, ni siquiera se le aproximan.

En la encefalitis ocasionada por el virus de California, se ha encontrado: 70% de neutrófilos y 25% de células en cayado (23); 11% de bandas y 10% de linfocitos (32); 80% de segmentados y 11% en banda (34). Estas manifestaciones de desviación hacia la izquierda, no las hemos visto en la encefalitis equina venezolana.

En la encefalitis de San Luis se ha descrito desviación hacia la izquierda de la fórmula leucocitaria en el 68% de los pacientes (3), en la primera semana; con retorno a la normalidad en la segunda semana. En una epidemia ocurrida en Houston en 1965, se observó discreto aumento de los segmentados y pocas formas inmaduras (25). En tres casos con evidencia serológica de infección, se encuentra respectivamente: 81, 58 y 94% de polimorfonucleares (15). Uno de los casos presentó 8% de monocitos.

En el dengue, Sydenstricker (30) refiere 20 a 40% de granulocitos. En la encefalomiелitis equina en el hombre, Fothergill (13) da cifras de 60 a 90%. Nosotros en la encefalitis equina venezolana en el hombre, encontramos estos valores en más de la mitad de los casos; pero en el 32% de los casos, encontramos neutropenia. En un brote de dengue en Vietnam del Sur, un niño presentó 10% de monocitos y 50% de neutrófilos, mientras que otro presentaba 68% de segmentados (14). Nelson (22), hablando de una epidemia de dengue ocurrida en 1964 en Tailandia, dice que la cuenta diferencial era normal.

En dos casos de infección por virus Restan (grupo C de arbovirus), se encontró linfocitosis de 58% en uno, y de 74% en el otro (16).

En una infección por virus Ossa (arbovirus C) en Panamá, la fórmula leucocitaria fue normal (26).

En un caso de encefalitis japonesa, con eosinofilia, se encontraron normales los neutrófilos, linfocitos y monocitos (8).

De ocho niños, con edades desde un mes a siete años, enfermos de encefalitis equina del este, cinco presentaron 74% o más de segmentados neutrófilos; con un porcentaje que varió, en general, de 54 a 90%. Los linfocitos estuvieron entre 3 y 33% (11).

No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica relacionada con el hallazgo que nosotros hicimos de la presencia de células plasmáticas linfoides en un 28% de los pacientes de encefalitis equina vенеzo-

lana. Creemos que es anormal la presencia de plasmocitos en sangre periférica; y en este sentido discrepamos de quienes sostienen la posibilidad de que su presencia sea normal aunque rara (10). Estamos más de acuerdo con Leavell (17) cuando dice que generalmente no se observan plasmocitos en sangre periférica.

Las cifras han sido comparadas con la siguiente fórmula leucocitaria relativa que consideramos normal según nuestra experiencia: segmentados neutrófilos, 60-70%; eosinófilos, 1-4%; basófilos, 0-1%; linfocitos, 25-35%; monocitos, 3-6%. Al considerar la validez de las cifras en la fórmula leucocitaria relativa, es necesario tener en cuenta que si se enumeran doscientas células, la variación es de $\pm 7\%$ (4); y si se cuentan 100 células, la variación es de $\pm 10\%$ (9). Aplicando este criterio, damos como normales los siguientes valores extremos: segmentados neutrófilos, 54-77%; eosinófilos, 1-5%; basófilos, 0-1%; linfocitos, 22-39%; monocitos, 3-7%.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Slavia Ryder, por facilitarme la bibliografía pertinente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALEVIZATOS A., MCKINNEY R., FEIGIN R.D.: Live attenuated Venezuelan equine encephalomyelitis virus vaccine. I. Clinical effects in man. *Am J Trop Med Hyg* 16:762, 1967.

- 2- BARQUERIZO L., MARMOL F.: Aislamiento del virus de la encefalomiélitis equina venezolana, del suero sanguíneo y faringe de un caso humano. *Rev Ecuat Hig Med Trop* 16:1-8, 1959.
- 3- BARRET F.: St. Louis encephalitis in children during the 1964 epidemic. *JAMA* 193:381-385, 1965.
- 4- BERNARD J., BESSIS M.: *Hematología Fundamental*. Pág. 91. Toray-Masson S.A. Barcelona. 1965.
- 5- BESSIS M.: *Citology of the blood and the blood-forming organs*. Pág. 168. Grune & Stratton, Inc. New York. 1956.
- 6- CARPIO F., MUSSGAY M., SATURNO A.: Cuatro casos humanos de infección por el virus de la encefalitis equina venezolana. *Acta Cient Vlna* 13:90-93, 1962.
- 7- CASALS J., CURNEN E., THOMAS L.: Venezuelan equine encephalomyelitis in man. *J Exptl Med* 77:521-530, 1943.
- 8- CHAN Y.C.: Isolation of Japanese encephalitis virus from the blood of a child in Singapore. *Am J Trop Med Hyg* 15:567, 1966.
- 9- DACIE J.V., LEWIS S.M.: *Hematología Práctica*. Págs. 63-64. Ediciones Toray S.A. Barcelona, 1965.
- 10- DUNCAN-EASTHMAN R.: *Hematología Clínica*. Págs: 113-115. Editorial Paz Montalvo. Diana. Artes Gráficas. Madrid. 1963.
- 11- FARBER S., HILL A., CONNERLY M., DINGLE J.: Encephalitis in infants and children, caused by the virus of the eastern variety of equine encephalitis. *JAMA* 114:1725-1731, 1940.
- 12- FARRERAS-VALENTI P.: *Patología y Clínica del Sistema Leucocitario*. Pedro Pons, A. *Patología y Clínica Médicas*. Tomo V. Pág. 286 Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispanoamericana, S.A. Barcelona, 1953.
- 13- FOTHERGIL L.D.: *Encefalomiélitis equina*. Cecil, R.; Loeb, R. *Tratado de Medicina Interna*. Pág. 71. Editorial Interamericana S.A. México. 1953.
- 14- HALSTEAD S., VOULGAROPOULOS E., TIEN N.H., UDOMSAKDI S.: Dengue hemorrhagic fever in South Vietnam; report of the 1963 outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 14:819, 1965.
- 15- IRVINE R.: Acute viral encephalitis in Jamaica. *Am J Trop Med Hyg* 12:916, 1963.
- 16- JONKERS A.: Reston virus, a new group c arbovirus from Trinidad and Surinam. *Am J Trop Med Hyg* 16:74, 1967.
- 17- LEAVELL B.S., THORUP Jr. O.A.: *Hematología Clínica*. Págs. 16, 297, 299. Editorial Interamericana S.A. México. 1960.
- 18- LEVI-CASTILLO R.: The problems of human and equine encephalomyelitis in Ecuador. *Acta Trop* 9:77-80, 1952.
- 19- MARCHAL G., DUHAMEL G.: *Las Consultas Diarias en Hematología*. Pág. 169. Toray Masson S.A. Barcelona 1965.
- 20- NEGRETTE A.: Encefalitis equina venezolana. *Manifestaciones clínicas iniciales*. *Invest Clíin* 5:55-57, 1963.
- 21- NEGRETTE A.: La eosinofilia como componente de la fórmula leucocitaria

- en la mononucleosis infecciosa epidémica. *Invest Clfn* 10:51-52, 1964.
- 22- NELSON E.: Hematologic findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 13:642, 1964.
- 23- QUICK D.T.: California encephalitis virus infection: a case report. *Am J Trop Med Hyg* 14:456, 1965.
- 24- REBUCK J.W.: The lymphocytic tissue. Pág. 148. Paul B. Hoeber, Inc. New York. 1960.
- 25- RIGGS S.: St. Louis encephalitis in adults during the 1964 Houston epidemic. *JAMA* 193:284, 1965.
- 26- RODANICHE, E. de.: Isolation of two antigenically distinct arbovirus of group C in Panamá. *Am J Trop Med Hyg* 13:839, 1964.
- 27- ROTHLIN E., UNDRITZ E.: *Planches d'hématologie Sandoz*. Pág. 38. Sandoz Frobenius Ltd. Basiela. 1952.
- 28- SANMARTIN-BARBERI C., GROOT J., OSORNO-MESA E.: Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 3:283, 1954.
- 29- SUTTON L.; BROOKE C.: Venezuelan equine encephalomyelitis due to vaccination in man. *JAMA* 155:1473-1476, 1954.
- 30- SYDENSTRICKER U.P.: *Dengue*. Cecil, R.; Loeb, R. *Tratado de Medicina Interna*. Pág. 14. Editorial Interamerican S.A. México. 1953.
- 31- THOMPSON W.: Isolation of California encephalitis group virus from a fatal human illness. *Am J Epidemiol* 81:245, 1965.
- 32- WHITBY L.E.H., BRITTON C.J.C.: *Alteraciones de la sangre*. Pág. 513. Salvat Editores S.A. Imprenta Hispanoamericana S.A. Barcelona. 1949.
- 33- WINTROBE M.M., JAGER B.U., THORN G.W.: *Reacciones a la lesión*. Harrison, T.R. *Medicina Interna*. Pág. 449. Editorial Fournier. S.A. México. 1957.
- 34- YOUNG D.J.: California encephalitis virus. Report of three cases and review of the literature. *Am J Int Med* 65:419-428, 1966.