

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE: CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

ALEXANDRE ALENCAR*
MARLEIDE MOTA GOMES**
WILSON FERNANDES**

Foi realizado um estudo clínico, laboratorial, eletroencefalográfico, sorológico e virológico em 4 pacientes com o diagnóstico clínico de "panencefalite subaguda esclerosante". Em todos constatou-se uma elevada concentração de anticorpos contra sarampo, tanto no líquido céfalo-raquidiano como no soro sanguíneo, sendo que em 3 pacientes a concentração de anticorpos era mais elevada no líquido céfalo-raquidiano. Em dois destes pacientes foram feitas biópsias cerebrais, que evidenciaram um processo meningo-encefálico crônico, com focos de neuroniofagia esparsos e infiltrados inflamatórios perivascularares de natureza linfoplasmocitária. Ao mesmo tempo fez-se uma revisão de 18 casos desta enfermidade, já publicados, agora no sentido de estudar mais detidamente a natureza da infiltração inflamatória meníngea e perivascular. O aspecto histopatológico resumia-se em infiltração linfoplasmocitária meníngea esparsa, contrastando com densos infiltrados inflamatórios perivascularares também linfoplasmocitários, muitas vezes com grande riqueza em "corpos de Russell". Em vista destes achados sugere-se a possibilidade de que os anticorpos contra sarampo, encontrados em elevada concentração no líquido céfalo-raquidiano destes pacientes, sejam produzidos nos infiltrados perivascularares do próprio tecido nervoso.

Estudando já há alguns anos a "panencefalite subaguda esclerosante" em seus variados aspectos clínicos e anátomo-patológico (Alencar, Cavalcanti & Brock, 1965, Alencar, 1969 e 1975 e Alencar & Monteiro, 1971 e 1974) e tendo em vista tratar-se de uma virose crônica com características muito especiais, era natural que nos interessássemos pelos aspectos imunológicos do problema.

Com efeito, trata-se de uma doença determinada por um mixovírus do grupo do vírus do sarampo, senão por ele próprio, como estudos morfológicos, imunológicos e imunológicos parecem demonstrar com segurança (Bouteille et al., 1965, Connolly et al., 1967, Dayan et al., 1967 e 1971, Freeman et al., 1967, Katz et al., 1970, Legg, 1967, Lennette et al., 1968, Ter Meulen, 1972, Payne et al., 1969, Perier & Vanderhaeghen, 1965, Saunders et al., 1969, Sever & Zeman, 1968 e Tellez & Hartner, 1966). Em alguns casos raros isolou-se também, além do mixovírus, um vírus papova (Brodano et al., 1970 e Muller et al., 1971). Um de nós (Alencar, 1975) teve a oportunidade de estudar um pa-

*Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal 926, 20000 – Rio de Janeiro, Brasil.

**Instituto de Neurologia da UFRJ.

Recebido para publicação em 29 de setembro de 1977.

ciente com "panencefalite subaguda esclerosante" em que a participação de vírus papova era muito sugestiva, do ponto de vista histopatológico. Todavia, apesar destes casos isolados em que o vírus papova também se encontra presente, a sua participação no processo ainda permanece obscura, razão pela qual esta enfermidade é considerada como uma neurovirose crônica, determinada pelo vírus do sarampo. A titulação de anticorpos contra sarampo, no sangue e no líquido céfalo-raquidiano, particularmente neste último, é sempre muito elevada, o que sugere uma infecção ainda em plena evolução.

O estudo sorológico de 4 pacientes internados, comparado com o estudo histopatológico de biópsias cerebrais realizadas em 2 deles, serviu de base para uma revisão histopatológica de outros casos já publicados em trabalhos anteriores, focalizando desta vez os aspectos imuno-histológicos. Constatamos alguns fatos interessantes, que nos animaram a esta publicação.

MATERIAL E MÉTODOS

O material de estudo com que foi realizado este trabalho consta das seguintes partes:

a) quatro pacientes internados, com o diagnóstico clínico-laboratorial e eletroencefalográfico de "panencefalite subaguda esclerosante", com biópsia cerebral confirmando o diagnóstico em dois deles;

b) revisão de 18 casos de "panencefalite subaguda esclerosante" já publicados, nos quais agora, tendo em vista os aspectos imunológicos faz-se uma análise em profundidade da natureza dos infiltrados inflamatórios encontrados, procurando-se enquadrá-los em novos conceitos.

a) *Pacientes com o diagnóstico clínico-laboratorial e eletroencefalográfico de "panencefalite subaguda esclerosante".*

1º Caso: N.G.S. — Reg. nº 28068, do Instituto de Neurologia Deolindo Couto, da UFRJ. Tratava-se de uma criança de 9 anos, de cor parda, do sexo masculino, brasileiro. Observação realizada a 10/6/1975. Esta criança apresentou, há cerca de 1 ano, episódio infeccioso que cursou com febre alta, havendo perda da consciência e convulsões. Após esta ocorrência a criança voltou à escola, sem maiores problemas. Em novembro de 1974 começou a apresentar distúrbios do comportamento e da atenção, seguida de perda progressiva da visão. A partir de janeiro de 1975 houve acometimento da audição, com profunda alteração da ideação e desorientação têmporo-espacial. Na história patológica pregressa não há relato de nenhuma anormalidade. Foi vacinado contra sarampo aos 3 anos de idade. Sem importância, igualmente, a história familiar. O exame físico mostrou uma criança em bom estado de nutrição, hidratada, corada, em decúbito ativo no leito. O exame neurológico mostrou marcha titubeante, amaurética força conservada nos 4 membros. O exame da coordenação motora foi impossível de realizar. Os reflexos, tanto superficiais como profundos, estavam presentes e simétricos, sendo os patelares pendulares. Quanto à sensibilidade, reagia aos estímulos algícos. O exame dos nervos cranianos mostrou, em relação ao II par, palidez da papila. Estrabismo divergente à esquerda. Reflexos fotomotor e consensual abolidos. Submetida a exames complementares verificaram-se os seguintes fatos: E.E.G. anormal, com descargas bilaterais de 3 a 5 c/s e ondas agudas de voltagem elevada, de distribuição difusa; líquido céfalo-raquidiano límpido, incolor, sem coágulos. Volume retirado 7 ml. Citologia global 1 cel/mm. Proteínas totais 31 mg%. Reação de Ross-Jones negativa. Benjoin coloidal 00000.12210.00000.0. Reação de Pandy fracamente positiva. Weichbrecht, Takata-Ara e VDRL negativas. A eletroforese das proteínas séricas mostrou: Proteínas totais 7,00 g/100 ml, sendo: Albumina 56,8% (3,98 g/100 ml); Globulina alfa 1, 3,4% (0,24 g/100 ml); Globulina alfa 2, 11,0% (0,77 g/100 ml); Globuli-

na beta, 9,5% (0,66 g/100 ml); Globulina gama 19,3% (1,35 g/100 ml). A pesquisa de anticorpos contra sarampo no líquido céfalo-raquidiano mostrou, pela técnica da fixação do complemento, uma titulação de 1/32 que é altamente sugestiva de um processo em desenvolvimento pelo vírus do sarampo.

2º Caso: J.R. da S. Reg. nº 28.106 do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ. Criança com 10 anos de idade, do sexo masculino, de cor parda, brasileiro. Observação de 7/7/1975. A história da enfermidade começa há 9 meses, quando a genitora observou que a criança apresentava alteração da memória para fatos recentes, além de queda abrupta do rendimento escolar. Há oito meses já não conseguia ler e escrevia com grande dificuldade letras ininteligíveis, grandes, sem respeitar as pautas. O quadro foi se agravando progressivamente, até a impossibilidade total da escrita. De alguns meses para cá já não consegue segurar objetos e permanece alheia ao meio ambiente. Há oito meses apresentou uma crise convulsiva tônico-clônico generalizada, com sialorréia intensa e liberação esfínteriana. Estas convulsões foram se tomando mais intensas e freqüentes. A deterioração mental vem se acentuando ao ponto de não conseguir mais articular a palavra. Há um mês está confinada ao leito. Na história patológica pregressa foi relatado que o desenvolvimento psicomotor foi normal até os 9 anos de idade. Teve sarampo aos 3 anos. Apresenta coriorretinite, constatada no início da doença atual, e tratada como se fosse toxoplasmose. Não há casos semelhantes na família. O exame físico mostrou paciente em regular estado de nutrição, hidratado, corado, com os membros superiores fletidos. Tremores no dimídio corporal direito, às vezes acompanhado pelo segmento cefálico. Este tremor ocorre em resposta a estímulos externos. Fácies hebetado, com sialorréia. Abalos mioclônicos quando em repouso, notadamente nas raízes dos membros. A marcha é do tipo atáxico-titubeante, com aumento da base de sustentação e tendência à retropulsão. Hipertonia nos quatro membros, estando a força muscular aparentemente conservada. A coordenação não pôde ser pesquisada, por não haver cooperação do paciente. Abolição dos reflexos cutâneos-abdominais e sinal de Babinski presente. Reflexos profundos exaltados, notadamente os aquileus. O exame dos pares cranianos mostrou um II par com sinais de coriorretinite, bilateralmente. Reflexos córneo-palpebral e fotomotor presentes. Ausência de estrabismo. Quanto à sensibilidade o paciente reage aos estímulos algícos. O exame psiquiátrico mostrou paciente demenciado. Os exames complementares mostraram E.E.C. anormal, com depressão da bioeletrogênese no hemisfério esquerdo e paroxismos hipersíncronos de 3 a 5 c/s de distribuição difusa. O exame do líquido céfalo-raquidiano mostrou líquido límpido, incolor, sem coágulos. A eletroforese das proteínas séricas e do líquido céfalo-raquidiano mostrou os seguintes aspectos: proteínas séricas: 1º exame: proteínas totais 7,00 g/100 ml, sendo albumina 52,3% (3,60 g/100 ml); Globulina alfa 1, 4,3% (0,30 g/100 ml); Globulina alfa 2: 12,0% (0,84 g/100 ml), Globulina beta 12,4% (0,86 g/100 ml), Globulina gama 19,0% (1,34 g/100 ml). O segundo exame mostrou proteínas totais iguais a 6,11g/100ml sendo: albumina 49% (2,99 g/100 ml); Globulina alfa 1,5% (0,30 g/100 ml); Globulina alfa 2 : 16% (0,98 g/100 ml); Globulina beta 15% (0,92g/100 ml); globulina gama 15% (0,92 g/100 ml). Em relação ao líquido céfalo-raquidiano obtivemos os seguintes resultados: Pré-albumina 5,0%; Albumina 45,0%; Globulina alfa 6,0%; Globulina beta 16,0% e Globulina gama 28,0%. A pesquisa de anticorpos anti-sarampo, no líquido céfalo-raquidiano e no soro sanguíneo, mostrou em 3 exames sucessivos a concentração de 1/64 no líquido céfalo-raquidiano e de 1/16 no soro sanguíneo. A tentativa de isolamento de vírus do sarampo, a partir de tecido nervoso obtido por biópsia cerebral, de soro sanguíneo e de líquido céfalo-raquidiano foi negativa. Foram realizadas duas biópsias cerebrais, com os seguintes resultados: 1ª biópsia: "O exame histopatológico mostrou substância cinzenta cerebral com acentuada perda da população neuronal. Os neurônios remanescentes aparecem, em sua maior parte, hipercromáticos e contraídos. Há presença de acúmulos microgliais. Algumas áreas corticais estão com o aspecto de "status sponjosus". Existem infiltrados inflamatórios perivasculares de natureza linfoplasmocitária, com histiócitos. Na substância branca observa-se intensa proliferação astrogliar (gliose da substância branca). O diagnóstico histopatológico foi de panencefalite nodular do tipo Pette-Doring (panencefalite subaguda esclerosante). Foi realizada uma segunda biópsia 3 meses depois, que revelou: "Leptomeninges em processo de fibrose. A substância cinzenta

cortical exhibe grande perda da população neuronal, com intenso processo de gliose. Na substância branca a gliose atinge enorme intensidade. Observam-se vasos sangüíneos congestos e a presença de infiltrados inflamatórios perivasculares linfoplasmocitários com histiócitos. Foram encontrados acúmulos microgliais nodulares. O diagnóstico histopatológico foi de panencefalite nodular tipo Pette-Doring (panencefalite subaguda esclerosante). Em relação à 1ª biópsia cerebral, esta 2ª mostrou que o processo progrediu consideravelmente no grau de intensidade das lesões (Ver Figs. 1 e 2).

3º Caso: G.S.M. Reg. nº 29.545 do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ, com oito anos de idade, do sexo masculino e de cor branca, nacionalidade brasileira. Observação de 8/6/1976. A história da enfermidade desta criança começa aos 3 meses de idade, quando a genitora notou que a cabeça do paciente era maior que o normal e que a criança não conseguia sustentá-la. Nesta ocasião foi feita uma derivação ventrículo-atricul. O desenvolvimento psicomotor sempre foi retardado, tendo andado somente com 5 anos de idade, demorado muito a falar. Em janeiro de 1976 foi percebida crescente dificuldade na deambulação, posiçãc anômala das mãos e também abalos musculares nos braços e pernas, mais acentuado à direita e no segmento cefálico. Existe atualmente impossibilidade para sentar sozinho, dificuldade para falar e deglutir. Incontinência esfinteriana. Não há lembrança de possíveis episódios febris antecedendo o quadro, bem como de cefaléias ou de vômitos. Na história patológica progressa existe o relato de parto a fórceps e cirurgia aos 3 meses para hidrocefalia (derivação ventrículo-atricul). A gestação foi normal. Sarampo aos 6 meses complicado por pneumonia. Não há casos semelhantes na família. O exame físico mostrou paciente em regular estado de nutrição, notando-se assimetria craniana com achatamento parieto-occipital à esquerda, com perímetro cefálico de 53 cm, movimentos córeo-atetésicos e abalos mioclônicos no pé direito. Permanece de pé com apoio e a marcha só é possível com auxílio. A força está conservada e há hipertonia elástica nos 4 membros. Hipertonia paradoxal. Coordenação aparentemente conservada. Reflexos superficiais e profundos normais. Reage aos estímulos nociceptivos. Em relação aos pares cranianos não parecia haver anormalidades. O exame psiquiátrico mostrou apoucamento mental. Os exames complementares mostraram E.E.G. anormal generalizado, com descargas bilaterais de 2 a 4 c/s de hipervoltagem e periodicidade relativa, sucedida de depressão da bioeletrogênese, com distribuição difusa. Eletroencefalograma sugestivo de panencefalite subaguda esclerosante. O exame do líquido céfalo-raquidiano mostrou líquido de aspecto límpido e sem coágulos, de cor ligeiramente esverdeada. Proteínas totais 83 mg%. Citologia global 2,7 cls/mm. A eletroforese das proteínas séricas e do líquido céfalo-raquidiano mostrou os seguintes resultados: Proteínas séricas — Proteínas totais 6,94 g/100ml, sendo albumina 52,0% (3,61 g/100 ml); Globulina alfa 1 — 7,0% (0,49 g/100 ml), Globulina alfa 2 — 13,0% (0,90 g/100 ml); Globulina beta 12,0% (0,83 g/100 ml); Globulina gama 16,0% (1,11 g/100 ml). Proteínas do líquido céfalo-raquidiano: Albumina 20%, Globulina alfa 1, traços; Globulina alfa 2, traços; Globulina beta 11% e Globulina gama 69%. A pesquisa de anticorpos anti-sarampo, realizada pela reação de fixação do complemento mostrou, no soro sangüíneo uma titulação de 1/8 e no líquido céfalo-raquidiano da ordem de 1/32, fortemente sugestivas de um processo ainda em evolução pelo vírus do sarampo. O isolamento do vírus, a partir de fragmentos de biópsia cerebral e de líquido céfalo-raquidiano foi tentada em culturas de células LLC, Hep-2, HeLa e camundongos, com resultados negativos. A biópsia cerebral mostrou os seguintes resultados: o exame histopatológico mostrou córtice cerebral com as leptomeninges ligeiramente espessadas, vasos sangüíneos congestos e discretos acúmulos inflamatórios perivasculares de natureza linfoplasmocitária. Foram também observados alguns nódulos microgliais esparsos. Na substância branca vê-se proliferação da astrogli. Diagnóstico histopatológico: Panencefalite nodular tipo Pette-Doring (panencefalite subaguda esclerosante) (Ver. Fig. 3).

4º caso: S.G.M. Reg. nº 29.090, do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ, com 12 anos de idade, sexo feminino, de cor parda e nacionalidade brasileira. Observação feita a 02/09/76. A história desta criança, segundo relato dos pais, começa quando surgiram “tremores” na mão esquerda, que posteriormente acometeram também a re-

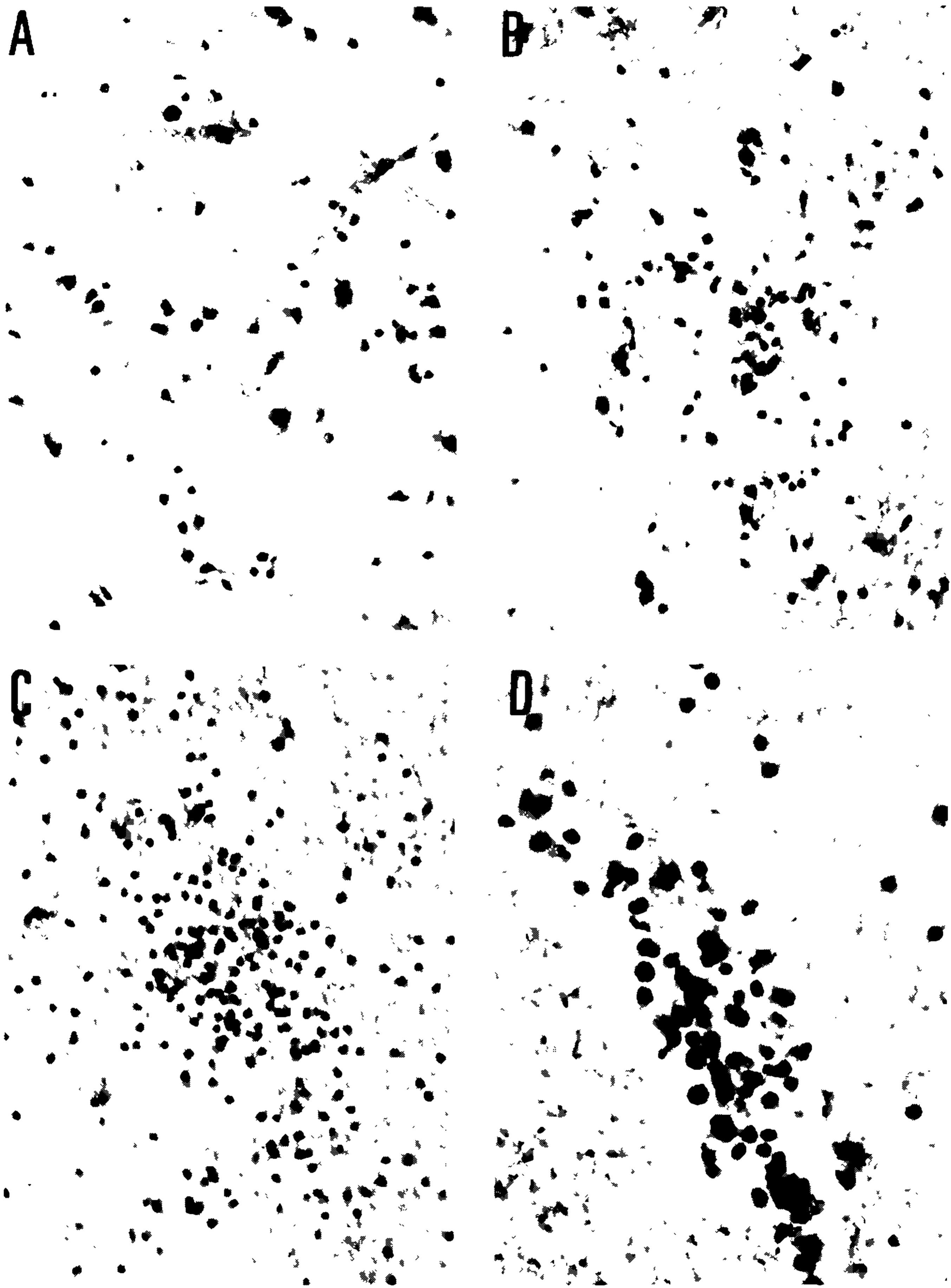


Fig. 1. Primeira biópsia cerebral do caso nº 2. A: Campo microscópico em aumento médio, vendo-se grande perda da população neuronal. Alguns neurônios remanescentes mostram sinais de lesão celular crônica. B: Aspecto esponjoso do córtice cerebral, com acúmulos microgliais. C: Substância branca, mostrando intensa gliose. D: Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, de localização perivascular. Col.: H & E. Aumento Oc. 10 X; Obj. 24 X (exceto em C, 45 X, Leitz).

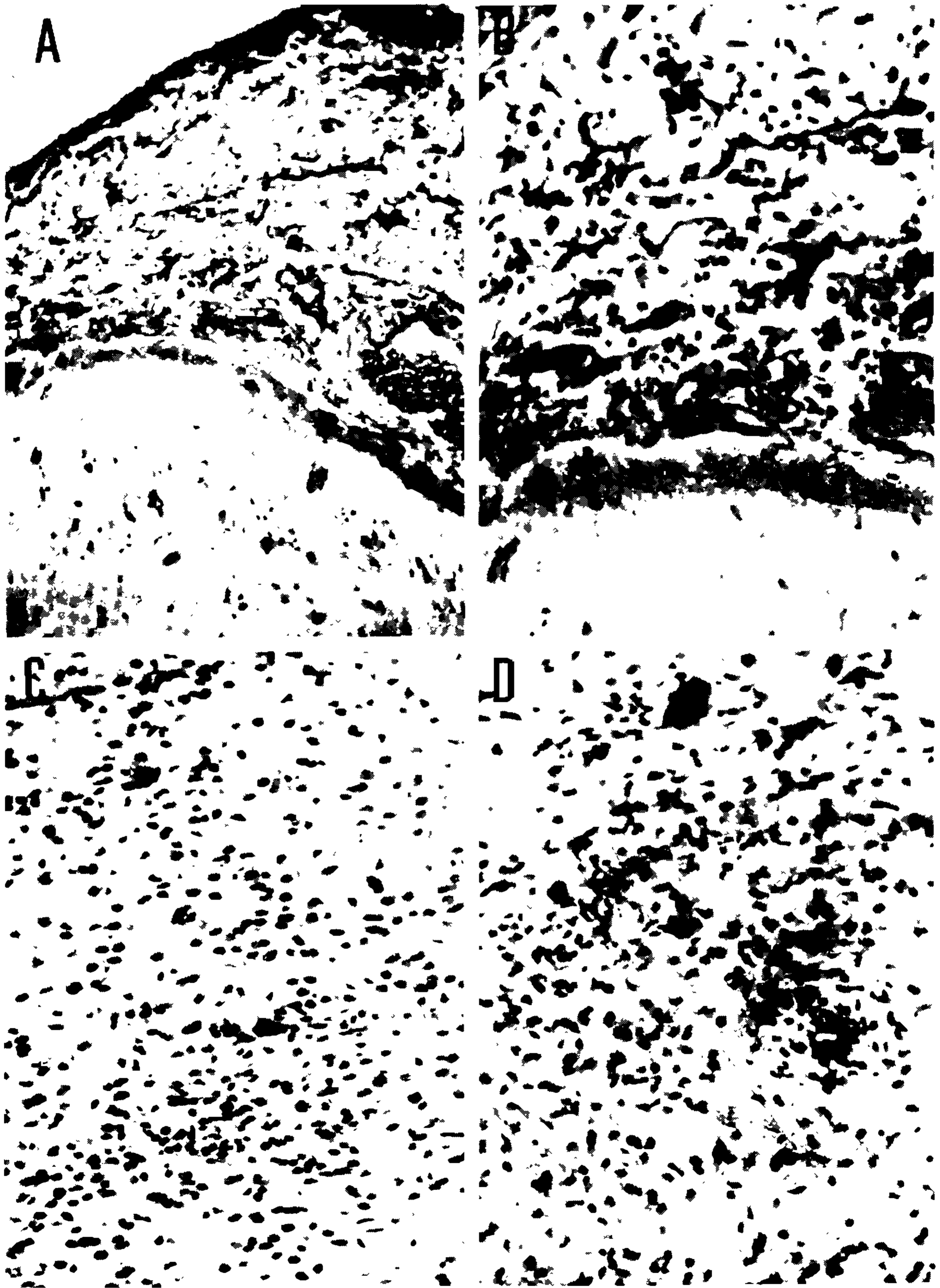


Fig. 2. Segunda biópsia cerebral do caso nº 2. A e B: Intensa fibrose das leptomeninges, com infiltração inflamatória linfoplasmocitária. Gliose marginal. Perda da população neuronal, com focos de neuroniofagia. Col. Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. C e D: Dois campos microscópicos da substância branca cerebral, evidenciando gliose muito pronunciada, com infiltração microglial difusa. Col. Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.



Fig. 3. Biópsia cerebral do caso nº 3. A e B mostram aspectos do córtice cerebral, com perda da população neuronal e neurônios remanescentes mostrando hiperchromatismo (lesão celular crônica). Col.: H & E. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. C: Campo microscópico com perda da população neuronal, infiltrados inflamatórios perivascularares e foco de neuroniofagia. Col.: Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. D: Aspecto da substância branca cerebral, com intensa proliferação de núcleos gliais (gliose anisomórfica) e acúmulos gliais nodulares. Col.: Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. E: Vaso sanguíneo cortical com infiltrado inflamatório perivascular. Col.: H & E. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

gião homóloga contra-lateral. Não sabem informar quando precisamente começaram tais "tremores". O "tremor" não era freqüente, surgindo quando a paciente ia executar movimentos ou segurar objetos. No dia 10/7/75 a paciente apresentou a primeira convulsão tônico-clônica, com sialorréia, mas sem liberação esfíncteriana. Progressivamente a criança começou a apresentar distúrbios do comportamento, da memória e finalmente perda da capacidade visual. Na história patológica pregressa há de interessante um quadro infeccioso de sarampo aos 4 anos de idade. Os antecedentes familiares não têm importância no caso. O exame físico mostrou paciente presa ao leito, com abalos mioclônicos no membro superior direito, pés varoquinos e membros superiores em flexão. Há amaurose com movimentos erráticos dos globos oculares. O exame de marcha, da estática e da amplitude dos movimentos, devido ao estado da paciente, não pôde ser executado. Há hipertonia global. Os reflexos superficiais estão abolidos. Sinal de Babinski presente bilateralmente. Hiperreflexia profunda global. Quanto à sensibilidade a criança reage aos estímulos algícos. Mentalmente apresenta-se demenciada. Os exames complementares mostraram: E.E.G. anormal, apresentando ritmo de base lento, difuso, com atividade epileptógena paroxística bilateral sincrônica, indicativa de disfunção centroencefálica. O líquido céfalo-raquidiano apresentava-se límpido, incolor. Reações de Khan, Kline e VDRL negativas. Proteínas totais 28mg%. A eletroforese das proteínas liquoríficas mostrou os seguintes resultados: 5.0%; Albumina 55,6%; Globulina alfa 1, 3.0%; Globulina alfa 2, 3.0; Globulina beta 6,6%; Globulina gama 26,8%. A pesquisa de anticorpos para sarampo, no soro sanguíneo e no líquido céfalo-raquidiano, pelo método da inibição da hemaglutinação mostrou os seguintes resultados: no soro sanguíneo 1/160 e no líquido céfalo-raquidiano 1/40.

b) Revisão de 18 casos de "panencefalite subaguda esclerosante" tendo em vista agora os aspectos imunológicos.

A alta concentração de anticorpos anti-sarampo encontrada no líquido céfalo-raquidiano dos 4 pacientes estudados levou-nos a rever material já observado, constante de algumas publicações, procurando se possível, relacionar esta grande produção de anticorpos com aspectos histopatológicos. Tínhamos uma indicação, neste sentido, no trabalho de Meulen, Katz & Muller, 1972 demonstrando, por imunofluorescência, que as células meníngeas e adventícias dos vasos sanguíneos cerebrais em casos de "panencefalite subaguda esclerosante", reagiam positivamente quando em presença do antígeno específico. Além disso, alguns trabalhos anteriores (Cuttler et al., 1967 e 1968, Kolar, 1968 e Link et al., 1973) já haviam demonstrado a produção de imunoglobulinas pelo sistema nervoso, principalmente em casos de "panencefalite subaguda esclerosante".

Procuramos estudar os seguintes aspectos:

- a) a reação meníngea, se havia infiltração inflamatória e qual a natureza celular desta infiltração;
- b) se havia infiltração inflamatória perivascular e qual a sua composição celular;
- c) se havia infiltração inflamatória no interior do próprio parênquima nervoso, além dos já conhecidos acúmulos microgliais, alguns resultantes da neuroniofagia.

Os resultados obtidos foram muito interessantes e permitiram, com o material dos pacientes biopsiados e o estudo sorológico completo, algumas conclusões importantes, como veremos a seguir.

RESULTADOS

No estudo histopatológico em que realizamos a revisão dos casos desta enfermidade, guardados em nossos arquivos, constatamos os seguintes aspectos, que serão descritos de acordo com os itens há pouco relacionados:

a) Reação meníngea: a que se observa na “panencefalite subaguda esclerosante” é sempre discreta, fazendo-se habitualmente em focos, notadamente na profundidade dos sulcos cerebrais, concomitantemente com fibrose difusa em grau intenso, como seu viu em relação à biópsia do paciente nº 2 (Figura nº 2). A infiltração inflamatória sendo focal e não difusa, explica a pequena quantidade de células encontradas no exame citológico (habitualmente em torno de $2,5 \text{ cels/mm}^3$), contrastando com a maior concentração de proteínas líquóricas, bem maior que o aumento de células (dissociação albumino-citológica moderada). Este aspecto da meningite predominantemente focal e infiltrados perivascularares, pôde ser observado em todos os casos de autópsias revistos (ver Figs. 4, 5 e 6). A composição celular é predominantemente do tipo linfoplasmocitário, com alguns histiócitos e freqüentemente a presença de “corpos de Russell”, bem como de formações hialinas aparentemente derivadas destes últimos.

b) Infiltração inflamatória perivascular: presente em todos os casos examinados e em muitos verdadeiramente exuberantes (Figs. 5 e 6). Estes infiltrados inflamatórios são constituídos por linfócitos do tipo B e “corpos de Russell”, células responsáveis pelos altos níveis de anticorpos para sarampo encontrados no líquido céfalo-raquidiano. Estes anticorpos são de produção local, no próprio sistema nervoso central como Cuttler, 1967 e 1968 já havia demonstrado, certamente por estas grandes massas linfoplasmocitárias. Em alguns pacientes, além de infiltrado perivascular inflamatório, encontramos também massas amorfas hialinas, geralmente arredondadas, acidófilas, situadas nos espaços perivascularares, dando a impressão de proteína coagulada (Fig. 7).

c) Infiltração inflamatória no parênquima nervoso: em todos os casos observou-se a infiltração do parênquima nervoso, notadamente nas porções adjacentes aos vasos sangüíneos, por células linfocitárias e plasmocitárias vindas dos espaços perivascularares parcialmente retos pela infiltração inflamatória (Fig. 8). Freqüentemente também foram encontrados “corpos de Russell” bem como massas protéicas globulares, aparentemente derivadas destes últimos.

DISCUSSÃO

Os infiltrados inflamatórios perivascularares, bem como os acúmulos celulares meníngeos, ambos formados por linfócitos, plasmócitos e “corpos de Russell” parecem ser os responsáveis pelos altos níveis de anticorpos para sarampo encontrados no líquido céfalo-raquidiano, pois a produção local de anticorpos, no sistema nervoso central, já é fato comprovado (Cuttler et al., 1968 e Dayan et al., 1967). É altamente significativo que nos 4 pacientes por nós examinados existissem anticorpos para sarampo no líquido céfalo-raquidiano, três deles em concentração maior do que no soro sangüíneo, como a reação de fixação do complemento demonstrou. No quarto paciente a concentração sérica era maior que a líquórica, porém a técnica com que foi demonstrada (inibição da hemaglutinação) parece ser menos sensível que a precedente (fixação do complemento). De qualquer maneira, a simples presença de anticorpos para sarampo neste paciente, mesmo em concentração menor que a sérica, é muito importante, pois no sistema nervoso central não existe uma produção de anticorpos para sarampo residual, após a infecção original, como ocorre no resto do organismo constituindo a base da chamada “resposta secundária” imunológica. No sistema nervoso central a presença destes anticorpos, em qualquer fase da vida, é sempre indicativa de infecção em atividade por este vírus.

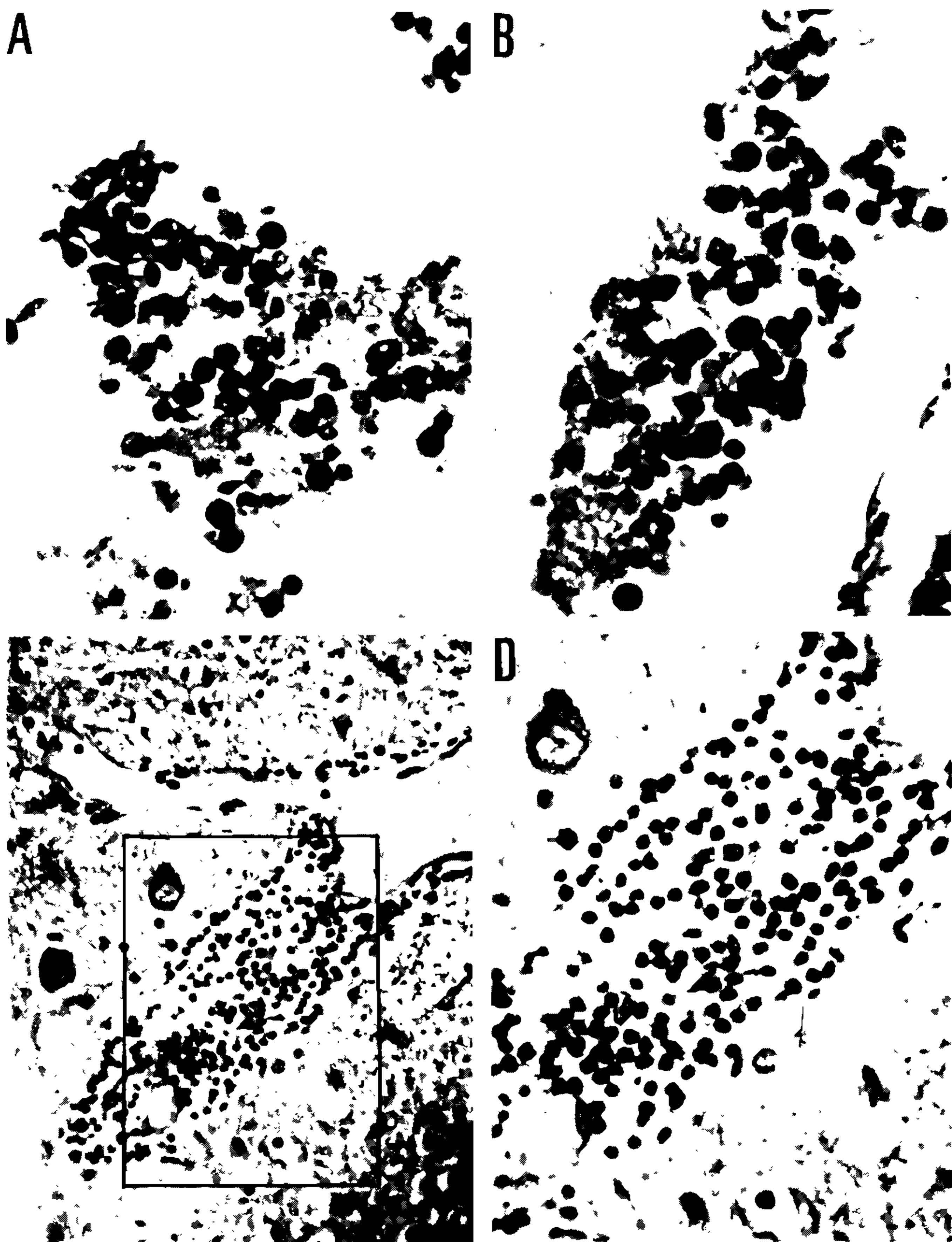


Fig. 4. A e B: Dois campos microscópicos mostrando acúmulos celulares inflamatórios concentrados no espaço subaracnoideano cerebral. Observar a constituição celular formada por monócitos (histiócitos) linfócitos e plasmócitos. Col. H & E. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. C e D: Infiltrados inflamatórios perivascular linfoplasmocitário. Em (B) pormenor em maior aumento. Col. H & E. Oc. 10 X., Obj. 24 X, Leitz.

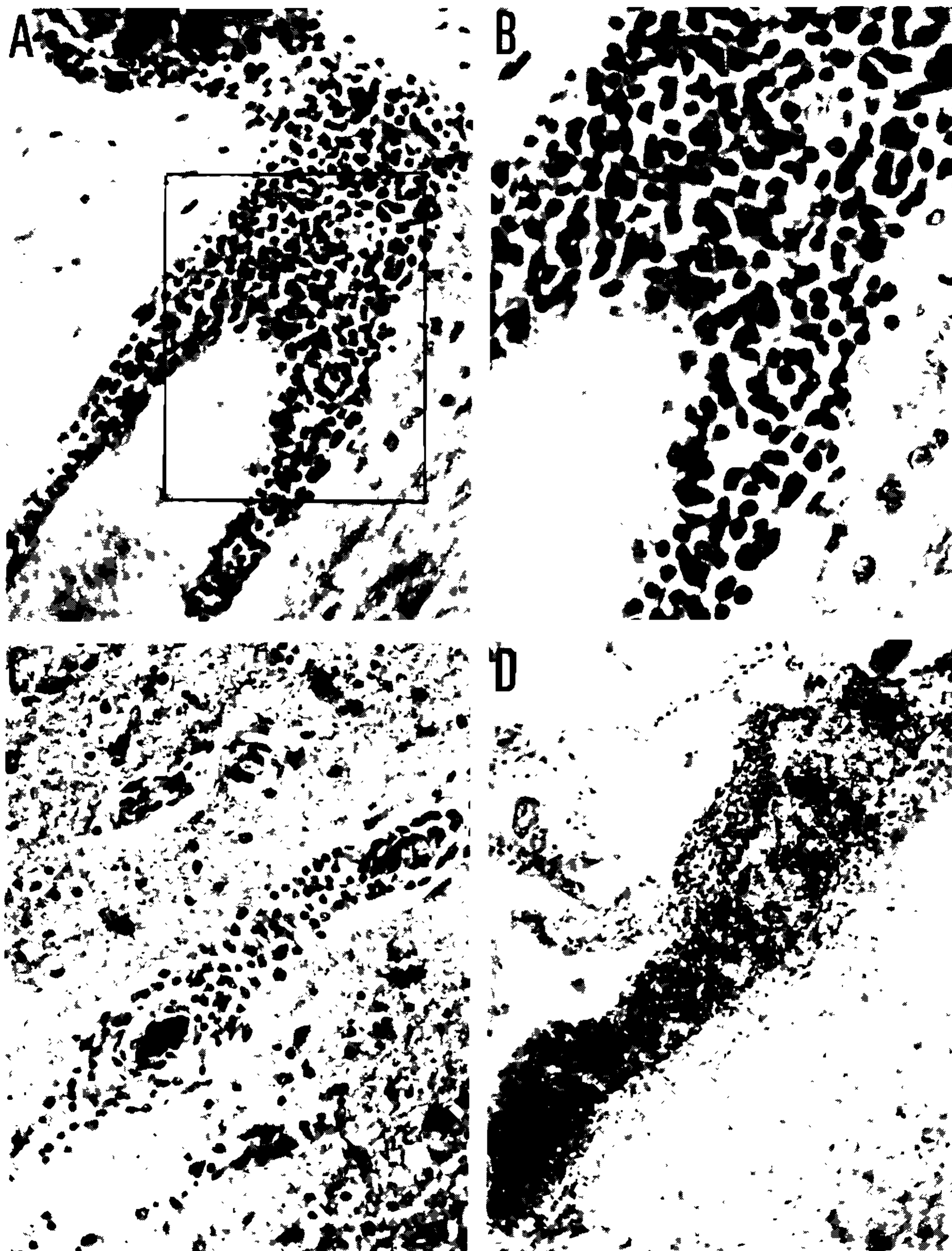


Fig. 5. A, B e C: Infiltrados linfoplasmocitário perivascular, com a presença de histiócitos. A fotomicrografia B é um pormenor, em grande aumento, do campo assinalado em A, para evidenciar sua constituição celular. Col. A, B e C: H & E, Oc. 10 X; Obj. 10 X (A e C), 45 X (B). D: Infiltrado inflamatório meníngeo, de constituição celular idêntica a dos infiltrados perivascular. Col. H & E. Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz.

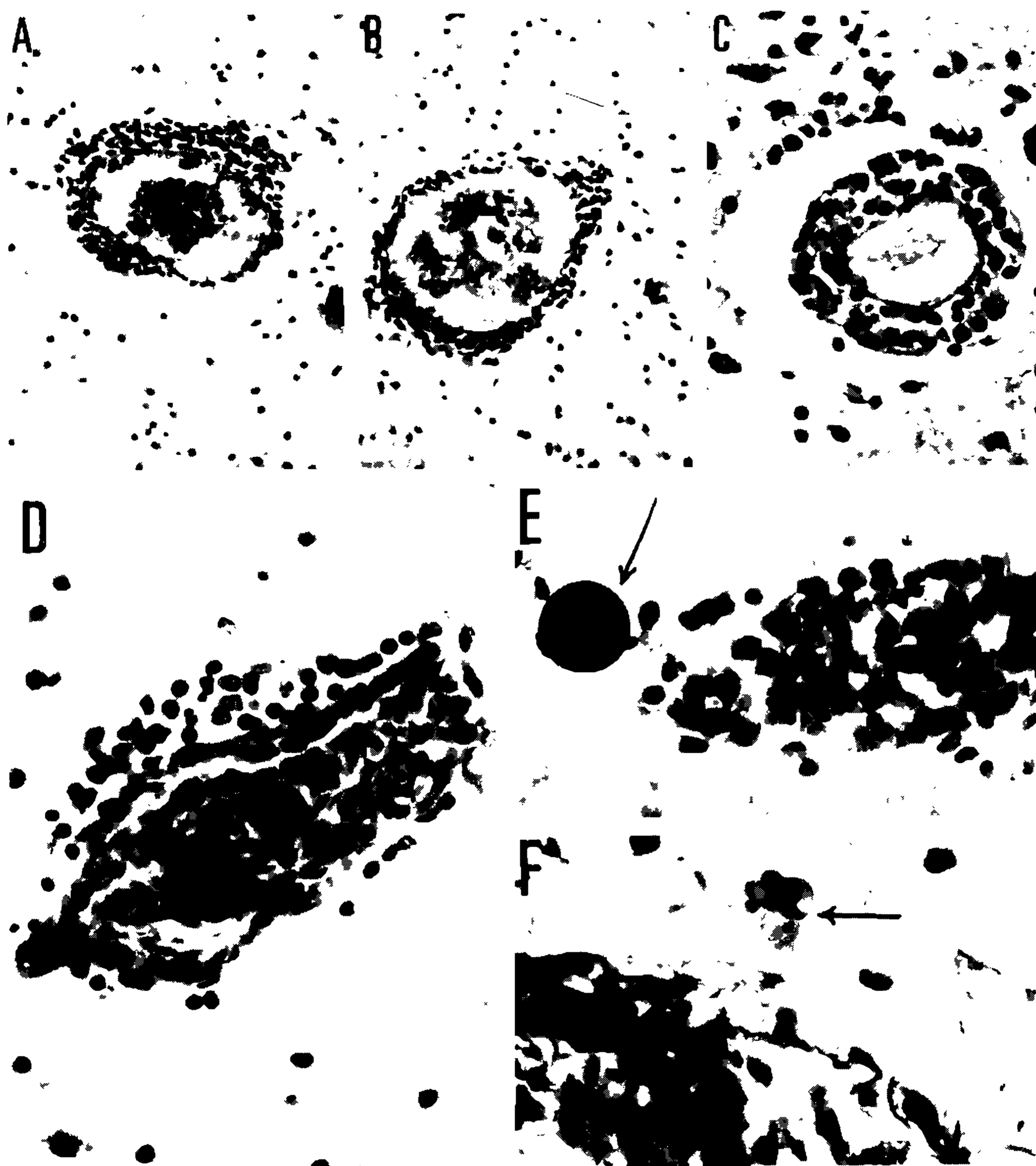


Fig. 6. A e B: Dois campos microscópicos semelhantes, mostrando infiltrados inflamatórios perivascularres linfoplasmocitários. Col. H & E. Oc. 10 X, Obj. 10 X, Leitz. C e D: Dois campos microscópicos mostrando infiltrados inflamatórios perivascularres, vendo-se em (C) a propagação inflamatória ao parênquima nervoso adjacente. Col. H & E. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. E e F: Corpos de Russell no espaço perivascular. Col: Tricrômico de Gomori (em E) e impregnação pelo carbonato de prata (em F). Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

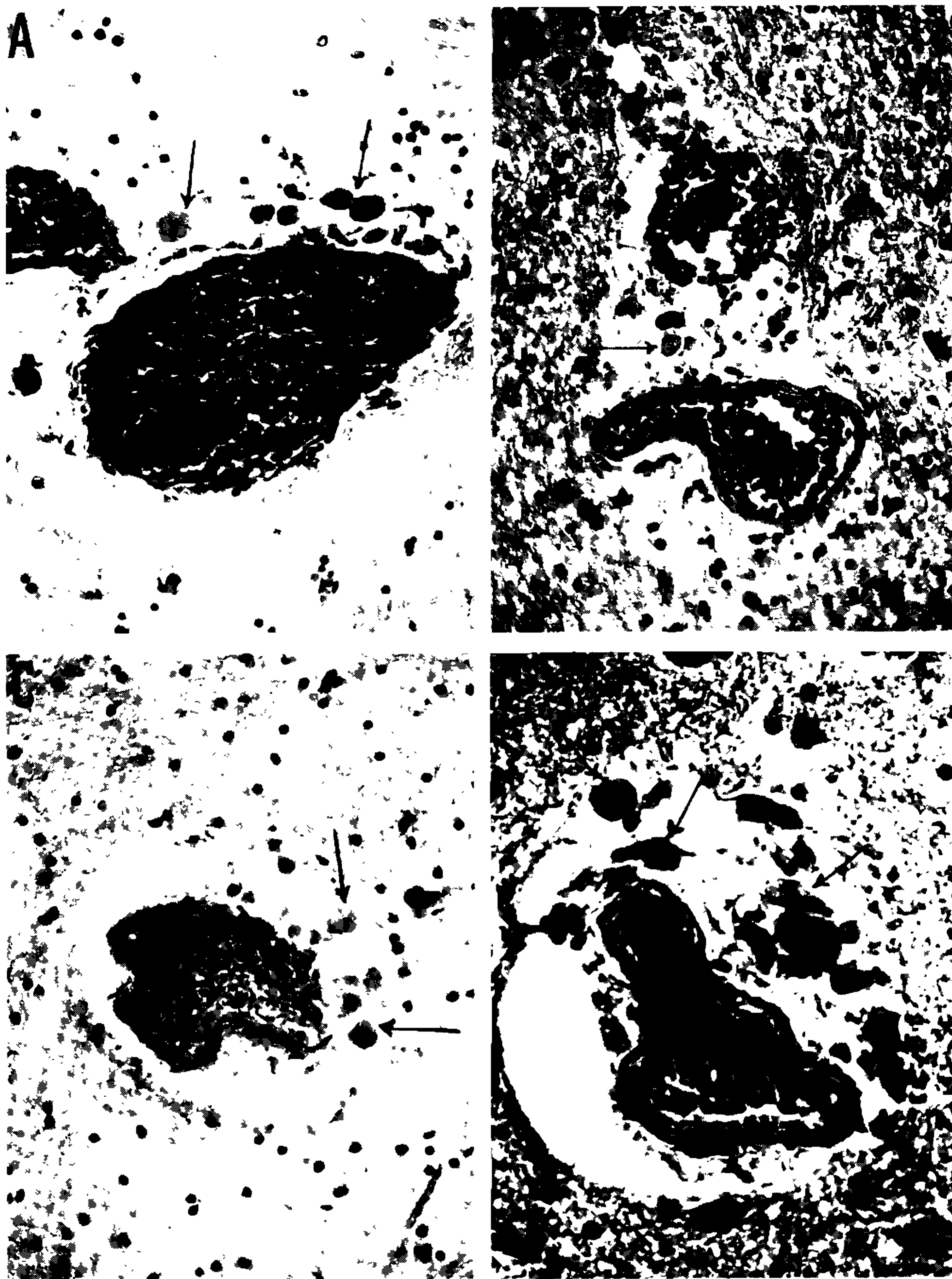


Fig. 7. A, B, C, D: Quatro campos microscópicos diversos mostrando a precipitação de substância protéica de forma irregularmente globular no espaço perivascular. Col.: Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X, Obj. 24 X (A, B, D) e 10 X, (em C).

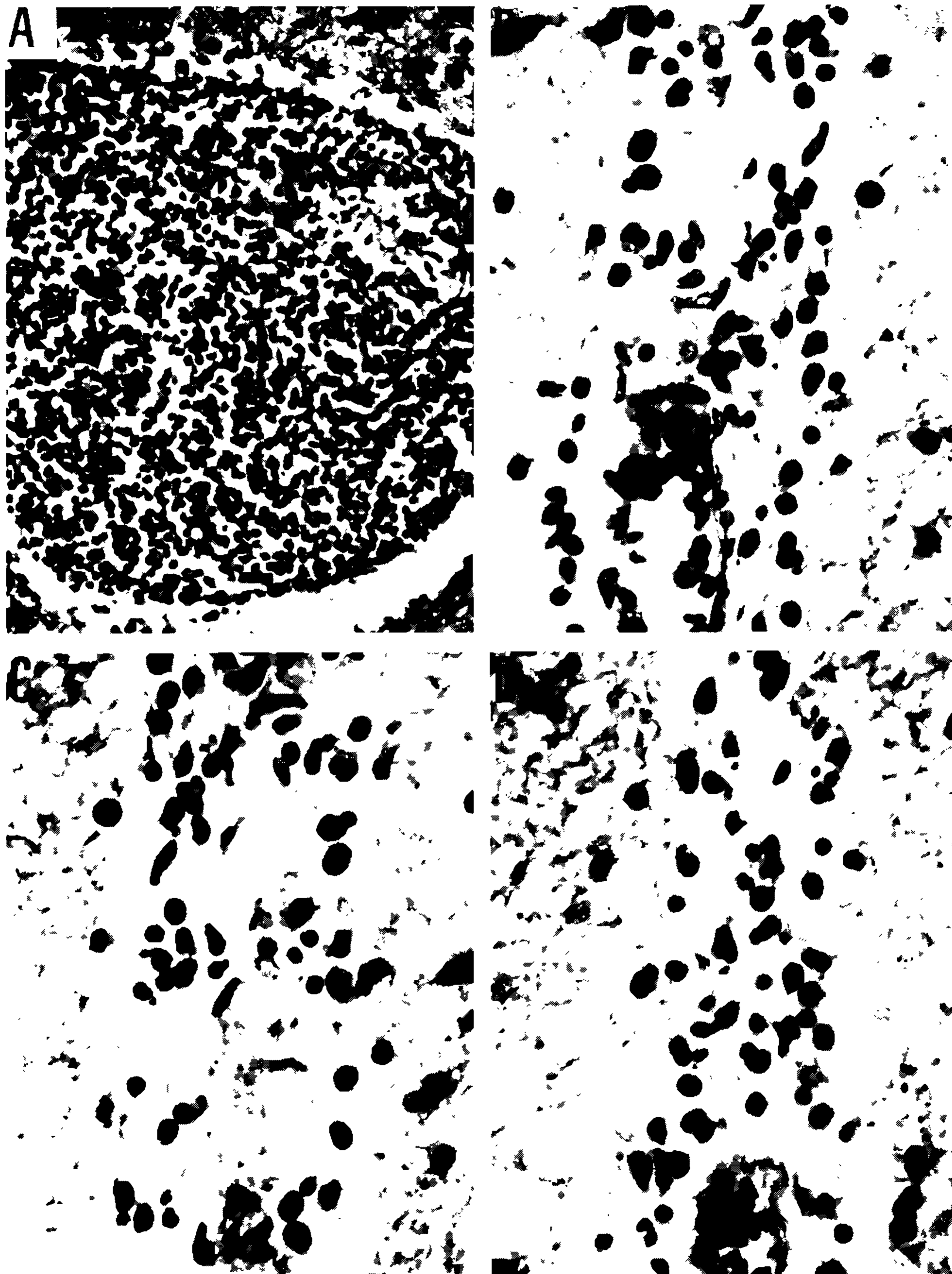


Fig. 8. A: Campo microscópico mostrando um enorme infiltrado inflamatório perivascular. Col: Tricrômico de Gomori. Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz. B, C, D: Três campos microscópicos mostrando vasos sanguíneos com células inflamatórias perivascularres, algumas infiltrando o parênquima nervoso adjacente, que se mostra muito edemaciado. Pode ver-se claramente que o infiltrado é constituído predominantemente por plasmócitos, linfócitos e monócitos. Col: H & E. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz.

Um aspecto que queremos destacar em nosso trabalho foi a ocorrência de lesões retinianas no paciente de nº 2, que chegou a ser tratado como portador de toxoplasmose. Estas lesões de cório-retinite na "panencefalite subaguda esclerosante" já têm sido assinaladas com alguma frequência (Robb & Watters, 1970, Nelson et al., 1970, Landers & Klintworth, 1971 e Font et al., 1973) e deve estar sempre em mente dos profissionais que se interessam por estes assuntos, para não ser confundida com a cório-retinite toxoplásmica, como ocorreu com o nosso paciente.

Tendo-se por base os aspectos histopatológicos observados e relacionando-os com os resultados imunológicos encontrados nos quatro pacientes estudados podemos admitir que a moderada hiperproteïnoraquia encontrada nos pacientes com "panencefalite subaguda esclerosante" deve-se a um aumento de globulinas. Estas parecem ser principalmente alfa e gama globulinas, no caso veiculadoras de anticorpos para sarampo. Elas devem ser sintetizadas no próprio sistema nervoso central, como já de algum tempo se suspeitava (Cutler et al., 1967 e 1968, Kolar, 1968 e Link et al., 1973), às custas de linfócitos B e plasmócitos encontrados em tão grande número nos espaços perivasculares.

CONCLUSÕES

A "panencefalite subaguda esclerosante" é uma neurovirose crônica determinada pelo vírus do sarampo com o qual já foi constatada, em alguns casos, associação com vírus papova, cuja participação no processo é desconhecida. A demonstração de que o vírus do sarampo é responsável pela enfermidade faz-se pelo isolamento do vírus em culturas mistas de tecido e pela titulação de anticorpos anti-sarampo, encontrados em alta concentração no soro sangüíneo e no líquido céfalo-raquidiano, freqüentemente em concentração mais elevada neste último. Estes anticorpos são produzidos no próprio sistema nervoso central, por linfócitos e plasmócitos encontrados em acúmulos na profundidade dos sulcos cerebrais e, mais freqüentemente, em espessos manguitos inflamatórios perivasculares em plena substância nervosa. O isolamento do vírus do sarampo em culturas mistas de tecido foi conseguido por vários autores, mas em nosso meio, até o momento, todas as tentativas fracassaram.

AGRADECIMENTOS

Queremos agradecer ao Dr. Ismar Fernandes, responsável pela Seção Eletroencefalografia do Instituto de Neurologia da UFRJ os laudos dos eletroencefalogramas dos pacientes estudados; ao Dr. Darcy Santos e Dr. Alberto Barbosa Hargreaves os exames líquidos e eletroforeses realizadas; ao Dr. Raimundo Diogo Machado, Chefe do Departamento de Virologia da UFRJ, pelas titulações de anticorpos anti-sarampo que foram realizadas bem como pelas tentativas do isolamento do vírus; ao Dr. Hermann Schatzmayr, Chefe do Laboratório de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz pelo estudo imunológico do caso nº 4 bem como ao Dr. Portugal Pinto, responsável pelo Departamento de Neurocirurgia do Hospital Marcilio Dias, que gentilmente nos cedeu e permitiu a publicação dos resultados dos exames laboratoriais do caso nº 4.

SUMMARY

*Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE):
histopathological and immunological correlations.*

The Authors relate a clinical, laboratorial, electroencephalographic and virological study of four patients with the clinical diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis

(SSPE). All four had high levels of anti-measles antibodies in the cerebrospinal fluid and in the blood, and in three of them the levels were higher in the cerebrospinal fluid. Cerebral biopsies were performed on two of these patients, showing a picture of chronic meningoencephalitis, with scattered foci of neurophagia and perivascular inflammatory infiltrates of lymphocytes and plasma cells. The Authors also review eighteen previously published cases, in order to analyse more fully the nature of the perivascular and meningeal inflammatory infiltrates. The histopathologic is of slight meningeal inflammatory reaction, which contrasts with the dense perivascular infiltrates of lymphocytes and plasma cells, which frequently present a great number of Russell bodies. In view of these findings, the Authors suggest that the anti-measles antibodies, which were found in such high concentrations in the cerebrospinal fluid, might be produced in the perivascular inflammatory infiltrates within the central nervous system.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, A., CAVALCANTI, J. S. & BROCK, M., 1965 — Encefalites atípicas. Estudo clínico e anátomo-patológico de 6 casos. *J. Bras. Neurol.* XVII 1-3, 3-92.
- ALENCAR, A., 1969 — Alterações nucleares nas panencefalites subagudas esclerosantes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 27,3; 159-173.
- ALENCAR, A. & MONTEIRO, E., 1971 — Panencefalite subaguda esclerosante; transmissão de agente encefalitogênico humano ao macaco rhesus. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 29,4; 387-408.
- ALENCAR, A., 1973 — Panencefalite subaguda esclerosante: participação da oligodendroglia no processo desmielinizante. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 71, 4; 383-418.
- ALENCAR, A. & MONTEIRO, E., 1974 — Panencefalite subaguda esclerosante: estudo comparativo entre as lesões humanas e as experimentalmente determinadas por agente encefalitogênico de origem humana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 72,3/4, 237-261.
- ALENCAR, A., 1975 — Panencefalite subaguda esclerosante (SSPE) de longa evolução. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 73,3; 215-230.
- BRODANO, G. B., OYANAGI, S., KATZ, M. et al, 1970 — Presence of two different viral agents in brain cells of patients with subacute sclerosing panencephalites. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 134-230.
- BOUTEILLE, M., FONTAINE, C., BEDRENNE, C. & DELARUE, J., 1965 — Sur un cas d'encéphalite subaigue à inclusions: étude anatomo-clinique. *Rev. Neurologique* 113; 454-458.
- CONNOLLY, G. H., ALLEN, I. V. & HURWITZ, L. J., 1967 — Measles virus antibody and antigen in SSPE. *Lancet* 1 :542-544.
- CUTTNER, R.W.P., WATTERS, G.V., HAMMERSTAD, J.P. et al., 1967 — Origin of cerebral fluid gamma globulin in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Arch Neurol.*, 18 :620-628.
- DAYAN, A. D., GOSTLING, J. V. T., GREAVES, J.L. et al., 1967 — Evidence of a pseudomyxovirus in the brain in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1;980-981.
- DAYAN, A.D. & STOKES, M.I., 1971 — Immunofluorescent detection of measles virus antigens in cerebral spinal fluid cells in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet*, 1 :891-892.
- FONT, R. L., JENIS, E.H. & TUCK, K.D., 1973 — Measles maculopathy associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Path.* 96 :168-174.
- FREEMAN, J. M., MAGOFFIN, R. L. & LENNETTE, E. H. et al., 1967 — Additional evidence of the relation between subacute inclusion-body encephalitis and measles virus. *Lancet*, 2 :129-131.
- KATZ, N., RORKE, L. B., MASLAND, W.S. et al., 1970 — Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of a virus encephalitogenic for ferrets. *J. Infec. Dis.* 121 :188-195.
- KOLAR, O., 1968 — Immunopathologic observations in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 18 :107-111.

- LANDERS, M. B. III & KLINTWORTH, G. K., 1971 – Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Arch. Ophthalmol.* 86 :156-163.
- LEGG, N. J. 1967 – Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalitis. A study in 22 patients. *Brit. Med. J.* 3 :350-352.
- LENNETTE, E. H., MAGOFFIN, R. L. & FREEMAN, J. M., 1968 – Immunologic evidence of measles virus as an etiologic agent in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18 :21-29.
- LINK, H., PANELIUS, M. & SALMI, A. A., 1973 – Immunoglobulins and measles antibodies in subacute sclerosing panencephalitis. Demonstration of synthesis of oligoclonal IgG with measles antibody activity within the central nervous system. *Arch. Neurol.* 28 :23-30.
- Ter MEULEN, V., KATZ, M. & MULLER, D., 1972 – Subacute sclerosing panencephalitis: A Review. In “*Current Topics in Microbiology and Immunology*” 57 :1-38, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. New York.
- Ter MEULEN, V., KATZ, M., KACKELL, Y. M. et al., 1972 – Subacute sclerosing panencephalitis: In-vitro characterization of viruses isolated from brain cells in culture. *J. Infec. Dis.*, 126 :11-17.
- MULLER, D., Ter MEULEN, V., KATZ, M. et al., 1971 – Cytochemical evidence for the presence of two viral agents in subacute sclerosing panencephalitis. *Lab. Invest.* 25, 337-342.
- NELSON, D. A., WEINER, A., YANOFF, M. et al., 1970 – Retinal lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Ophthalmol.* 84 :613-621.
- PAYNE, F. E., BAUBLIS, J. V. & ITABASHI, H. H., 1969 – Isolation of measles virus from cells cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *New Eng. J. Med.* 281 :585-589.
- PERIER, O., VANDERHAEGHEN, J. J., 1965 – Indications etiologiques apportées par la microscopie electronique dans certaines encephalites humaines. *Rev. Neurologique* 115-250.
- ROBB, R. M. & WATTERS, G. V., 1970 – Ophthalmic manifestations of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Ophthalmol.*, 83 :426-435.
- SEVER, J. L. & ZEMAN, W., 1968 – Sorological studies of measles and subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18 :95-97.
- TELLEZ-NAGEL, I. & HARTNER, D. H., 1966 – Subacute sclerosing leukoencephalitis: ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions. *Science* 154 :899-901.