

ENCEFALOPATIA MIOCLONICA POS-ANOXICA (SINDROME DE LANCE-ADAMS)

ESTUDO ANATOMOPATOLOGICO DE DOIS CASOS

*PEDRO F. MOREIRA FILHO **
*MARCOS R. G. FREITAS **
*MYRIAM D. HAHN ***
*DANIEL CINCINATUS **
*OSVALDO JOSÉ M. NASCIMENTO ***

O único exame anatomopatológico relatado, até o presente, na literatura, em paciente apresentando síndrome de Lance-Adams³ deve-se a Castaigne e col.² Estes autores verificaram que as lesões no córtice cerebral eram discretas e não havia qualquer alteração neuronal importante. Um certo grau de sate-litose foi encontrado sobretudo nos lobos frontais, associado, algumas vezes, à moderada proliferação astrocitária. A substância branca dos hemisférios cerebrais estava normal. Os núcleos da base apresentaram alterações importantes. Nos núcleos sub-talâmicos foi assinalado despovoamento neuronal e nos neurônios restantes o citoplasma estava vacuolizado e retraído ao redor do núcleo. Essas lesões neuronais, vinham acompanhadas de proliferação moderada de células astrocitárias. Comprometimento semelhante foi encontrado nos núcleos ventrais laterais do tálamo associado a notável gliose astrocitária. Lesões importantes foram igualmente observadas no tronco cerebral, sobretudo nos núcleos da ponte e, em menor grau, nos núcleos do tegmento. No cerebelo, o comprometimento limitava-se à camada granular, sem proliferação glial.

Estudos neuropatológicos têm sido feitos em animais, após sofrerem períodos variáveis de hipóxia cerebral. Miller e Meyers⁴, após interromperem o fluxo sanguíneo da aorta e das veias cavas superior e inferior em macacos Rhesus, dividiram os achados neuropatológicos em três grupos: alterações cerebrais, após curto período de sobrevivência; comprometimento encefálico depois da interrupção circulatória cerebral nos animais sem alterações da pressão arterial; acometimento cerebral após longa sobrevivência dos animais com hipotensão arterial. No primeiro grupo, o exame macroscópico do encéfalo não mostrou qualquer alteração. Microscopicamente, contudo, foram observadas alterações citológicas difusas variando de animal para animal. Estas lesões consistiam na diminuição de afinidade tintorial do núcleo e citoplasma, picnose nuclear com retração e

Trabalho da Disciplina de Neurologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: * Professores Assistentes: ** Neuropatologista.

eosinofilia citoplasmática, além de neurônios com cromatólise central, sendo este o achado mais frequente. As alterações microscópicas foram relativamente constantes, principalmente no tronco cerebral. As células neuronais exibiam graus variados de lesões, dependentes do tempo de sobrevida. Quando morriam nos primeiros 3 a 5 dias, as lesões neuronais predominantes eram de retração e eosinofilia citoplasmática com picnose nuclear. Alguns neurônios exibiam perda da afinidade tintorial e limites citoplasmáticos imprecisos. Os animais com maior sobrevida, mostravam rarefações das células neuronais. Foram observadas também áreas focais de lesões contendo acúmulo de células macrofágicas. Os vasos de pequeno calibre e os capilares exibiam paredes aumentadas, células endoteliais tumefeitas e aumentadas em número.

As lesões mais evidentes no cerebelo consistiam de homogeinização das células de Purkinje, além de rarefação das mesmas em algumas áreas. Nos núcleos da base, o comprometimento maior se deu na área reticular da substância negra e em ambos os globos pálidos que mostravam lesões necróticas severas, com intensa infiltração macrofágica.

Os achados neuropatológicos no terceiro grupo de macacos (acometimento cerebral após longa sobrevida dos animais com hipotensão arterial) concentraram-se no córtice cerebral e núcleos da base, principalmente no putamen e núcleo caudado. O comprometimento em tais locais consistiu em necrose no trajeto de canais venosos de pequeno calibre.

O exame microscópico dessas áreas revelou neurônios com picnose nuclear e hipercromáticos. Cariorrexis foi encontrada na maioria das células na área de necrose. Em todos os tipos celulares desta região, a substância de Nissl mostrava-se pobremente corada. Grandes neurônios exibiam alterações celulares típicas de isquemia.

Em 1973, Salford, Plum e Brierley⁷ submeteram a exame neuropatológico ratos em que foi feita ligadura unilateral da artéria carótida e submetidos durante trinta minutos a graus variáveis de hipoxemia. Nenhuma anormalidade foi encontrada no hemisfério contralateral à ligadura, e no hemisfério ipsolateral também não havia qualquer comprometimento naqueles animais sacrificados imediatamente após o período de hipóxia. Contudo, nos ratos em que foram instituídos trinta minutos de reoxigenação, alterações neuronais isquêmicas estavam presentes nos hemisférios ipsolaterais a ligadura, na maioria dos animais expostos a PaO₂ de 28mmHg e foram mais pronunciados após a PaO₂ de 21mmHg. Somente alguns neurônios corticais exibiram a clássica alteração celular isquêmica, com nítido pericarion, e o nucleólo não era sempre distinguível. O citoplasma apresentava variável eosinofilia. Várias células achavam-se nos estágios intermediários entre a microvacuolização e alterações isquêmicas; alguns exibiam microvacúolos residuais no pericarion. Nenhuma anormalidade significativa foi encontrada nos astrócitos, na oligodendroglia, microglia, substância branca e vasos sanguíneos, no cérebro ou no cerebelo, de qualquer desses animais.

A oportunidade que tivemos de fazer o estudo anatomopatológico em dois enfermos que apresentaram abalos mioclônicos após períodos variáveis de hipóxia cerebral^{5,6} nos leva ao presente relato.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — S.R.N. (Registro 27400. Hsopital Universitário Antonio Pedro), sexo feminino, 25 anos de idade, brasileira, preta. Início em 30 de abril de 1977, quando passou a apresentar hipertermia, tosse com expectoração amarelada, cefaléia e dispnéia progressiva. Em 1º de maio foi internada com o diagnóstico clínico e radiológico de broncopneumonia estafilocócica bilateral. Com o agravamento da dispnéia, foi entubada e colocada no respirador artificial para melhor ventilação. Três dias depois, apresentou crise convulsiva generalizada do tipo tônico-clônica. Foi medicada e, 24 horas após, passou a apresentar abalos mioclônicos de forte intensidade, bilaterais e sincrônicos, nos quatro membros, músculos da face e tronco. Instituído o tratamento com diazepam, obteve discreta melhora destes abalos musculares. A paciente piorou progressivamente da infecção pulmonar, desenvolvendo septicemia. Antecedentes pessoais e familiares sem importância. *Exame físico* — Paciente torporosa, normohidratada, escleróticas ictericas, mucosas hipocoradas, cianose de extremidades. Temperatura axilar 37,5°C; pulso 124 b.p.m.; respiração 40 r.p.m.; pressão arterial 100/60 mmHg. Ausculta cardíaca: ritmo de galope, 124 b.p.m., bulhas normofonéticas. Ausculta pulmonar: estertores crepitantes, roncos e sibilos disseminados em ambos os pulmões, mais intensos à esquerda. Abdome algo distendido com peristaltismo diminuído, ausência de visceromegalias. *Exame neurológico* — paciente torporosa, apresentando abalos mioclônicos na face, no tronco e nos quatro membros, de grande amplitude, tornando-se mais intensos com os ruídos e à realização do exame neurológico. Hipotonia generalizada. Reflexos cutâneo-abdominais abolidos, cutâneo-plantares em extensão bilateralmente. Reflexos profundos vivos e simétricos. A paciente reage aos estímulos algicos com a retirada do membro estimulado. Nervos cranianos e fundos oculares sem alterações.

Exames complementares — Hematias 5175000/mm³, Hematócrito 45%, lecometria global 22000 cels/mm³ (OB, OE, OMI, OJ, 4OB, 48 seg., 8 linf., 4M). Glicose 100/mg%, uréia 18mg%, creatina 0,8mg%. Gasometria arterial em 2-5-77 no ar atmosférico: pH 7.440, PCO₂ 34,6mmHg, PO₂ 43,6mmHg, saturação de oxihemoglobulina 81%, gradiente alveolar arterial de O₂ 64,9mmHg, bicarbonato atual 22,8mEq/l, bicarbonato padrão 24mEq/l, excesso de base + 0,5mEq/l, hemoglobina atual 12,0%. Gasometria arterial em 4-5-77 (paciente no Bird Mark 7, com F1 O₂ de 0,4): pH 7,405 pCO₂34 68mmHg, pO₂ 56,7mmHg, saturação de oxihemoglobulina 89,7%, bicarbonato atual 26,5mEq/l, bicarbonato padrão 26,5mEq/l, excesso de base + 2,4mEq/l, hemoglobina atual 12,0g%. Líquido cefalorraquidiano: claro, transparente, 30cmH₂O de pressão, O cels/mm³, 49mg% de proteínas, 52mg% de glicose e 120 mEq/l de cloretos. Radiografia de tórax: condensações nos pulmões e formação de pneumatoceles, maiores à esquerda, compatível com pneumonia.

Evolução — Piora progressiva do quadro septicêmico. No dia anterior ao óbito, a paciente entrou em coma, cessaram os abalos mioclônicos, hipotonia, arreflexia generalizada, midríase paralítica bilateral. Subseguiu-se apnéia e morte em 8-5-1977.

Exame anatomopatológico — Macroscopicamente notou-se edema cerebral discreto. A microscopia, notam-se leptomeninges contendo vasos dilatados e congestos, sendo que alguns contêm células inflamatórias polimorfonucleares, somente na luz. O espaço perivascular acha-se distendido. A microscopia dos núcleos da base observam-se células neuronais com morfologia habitual e as estruturas vasculares com as mesmas alterações acima. Os cortes histológicos do cerebelo, revelam leptomeninges com dilatação e congestão vascular, com numerosas células polimorfonucleares e mononucleares em sua luz. A camada molecular, a de células de Purkinje e a granulosa, não revelam particularidades. A substância branca exhibe vasos congestos e espaços perivasculares distendidos. O núcleo dentado evidencia neurônios com características habituais. *Conclusões* edema e congestão cerebral, perivascularite. A *causa mortis* foi broncopneumonia com abscedação e tuberculose pulmonar.

Caso 2 — L.M.P. (Registro 144364, Hospital Universitário Antonio Pedro), sexo feminino, 61 anos de idade, brasileira, preta. A paciente internou-se para submeter-se à histerectomia total. Feita a raquíanestesia, durante o ato cirúrgico ocorreu parada cardíaca, que durou mais ou menos 4 minutos. Ao recuperar-se encontrava-se em coma e, algumas horas após, apresentou crises convulsivas generalizadas do tipo tônico-clônico que cederam com o uso de diazepam e manitol. Dois dias depois, iniciaram-se abalos mioclônicos nos quatro membros e tronco, poupando a face. Medicada com clonazepam, houve regressão parcial das mioclonias. Antecedentes pessoais e familiares sem importância. *Exame físico* — Paciente torporosa, normohidratada, escleróticas anictéricas, mucosas coradas. Temperatura axilar 36,8°C; Pulso 90 b.p.m.; Pressão arterial 120/80 mmHg. Abdome: fígado a 3 cm do rebordo costal, baço impalpável. *Exame neurológico* — Paciente torporosa, apresentando abalos musculares nos quatro membros e tronco. Hipotonia generalizada. Reflexos cutâneo-abdominais abolidos: cutâneo-plantares em extensão bilateralmente. Reflexos profundos presentes e simétricos. Sensibilidade reagindo aos estímulos álgicos com flexão dos quatro membros. Nervos cranianos e fundos oculares normais.

Exames complementares — Hemograma, glicose, uréia e creatinina normais. Gasometria arterial no aerosol contínuo pH 7,273, PCO₂50,8mmHg, pO₂132,6mmHg, saturação da oxihemoglobina 98%, bicarbonato atual 22,6mEq/l, bicarbonato padrão 21,2mEq/l, excesso de base 4,2mEq/l, hemoglobina 12g%. Líquido cefalorraquidiano — claro, límpido, 3 cels/mm³, 40mg% de proteínas, 58mg% de glicose e 120 mEq/l de cloretos. Eletrocardiograma: ritmo sinusal 90 b.p.m., baixa voltagem nas derivações dos membros. Eletrencefalograma anormal generalizado por apresentar ritmo lento de 3 a 5 cps de média e grande voltagem, difuso, mal estruturado, instável e interrompido frequentemente por ondas bifásicas ou ondas sharp a intervalos mais ou menos regulares de 2 a 4 segundos.

Evolução — Após o início das mioclonias, a paciente foi progressivamente entrando em coma. Concomitantemente houve a cessação dos abalos musculares. O exame neurológico revelou arreflexia generalizada e abolição do reflexo córneo-palpebral bilateralmente. Óbito 4 dias após a cirurgia.

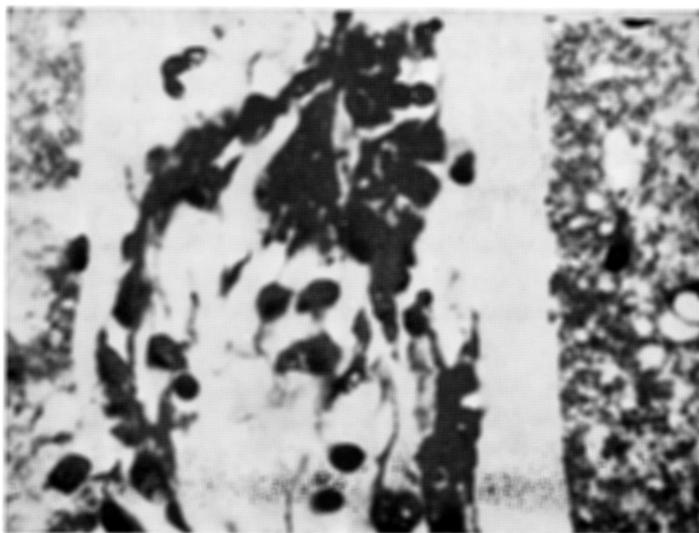


Fig. 1 — Caso 2 (L.M.P.) — Estrutura vascular no córtice exibindo células endoteliais tumefeitas, volumosas e dispostas irregularmente na parede do vaso. H.E.— oc. 10 x— Obj. .'. 40 x.

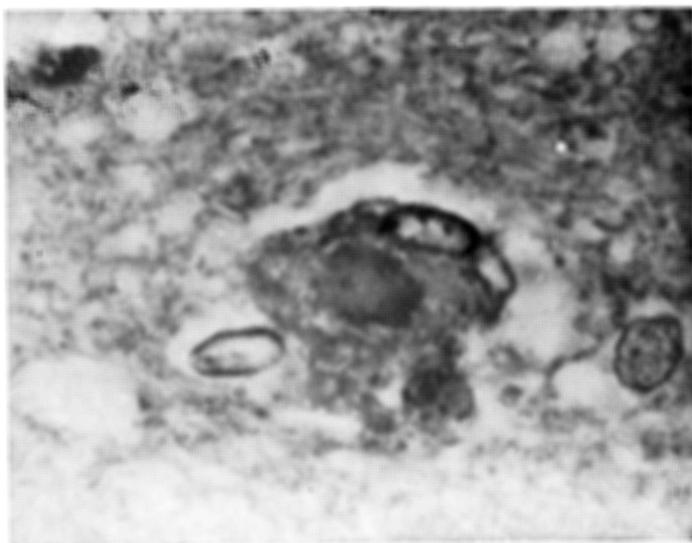


Fig. 2 — Caso 2 (L.M.P.) — Neurônio exibindo no citoplasma a presença de material com formato irregular, limites imprecisos e levemente PAS positivo. PAS-oc. 10 x — Obj. .'. 100 x.

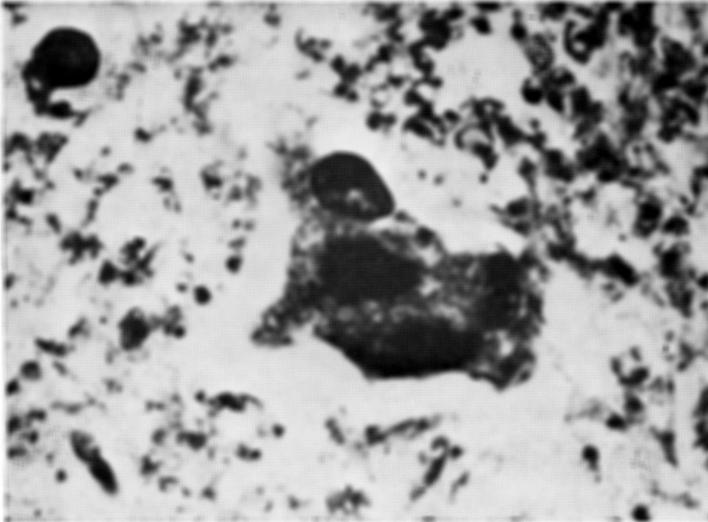


Fig. 3 — Caso 2 (L.M.P.) — Neurônio contendo material ou inclusão no citoplasma e células fusiformes hipertrofiadas, em contigüidade ao corpo neuronal. H.E.— oc. 10 x — Obj. .: 100 x.

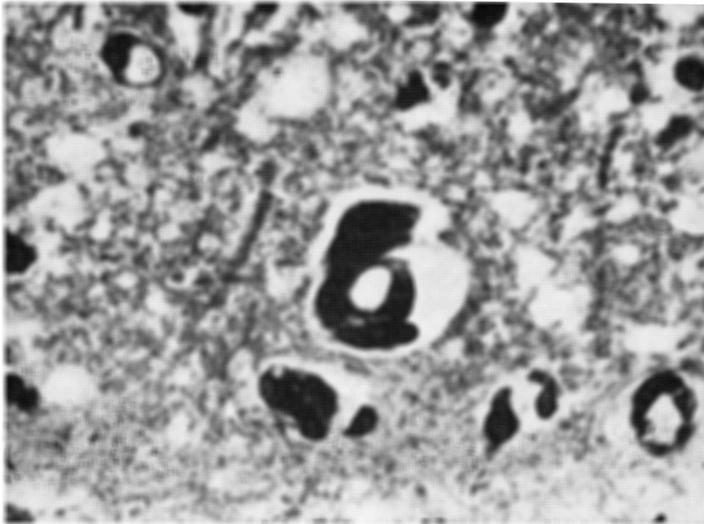


Fig. 4 — Caso 2 (L.M.P.) — Neurônio com alterações isquêmicas junto a um capilar. H.E.— oc. 10 x Obj. .: 40 x.

Exame anatomopatológico — O estudo macroscópico mostrou cérebro pesando 1300g, com edema cerebral.

À microscopia, observa-se leptomeninges com áreas moderadamente espessadas às custas de proliferação fibroblástica e outras com vasos acentuadamente dilatados e congestos. O córtice cerebral exhibe numerosos vasos de pequeno calibre, arteríolas e capilares, dispostos de forma irregular. Tais vasos mostram células endoteliais volumosas, com núcleos proeminentes, por vezes em mitose e dispostos irregularmente na parede do vaso (Fig. 1). Os neurônios apresentam diferentes aspectos: na maior parte evidenciam citoplasmas retraídos, e eosinofílicos e núcleos picnóticos, hiper cromáticos de formato irregular, sendo por vezes triangular; outros neurônios contêm no citoplasma, material com formato irregular, às vezes arredondado, de cor purpúrea, PAS levemente positivo, Sudan negativo e com limites algo imprecisos, assumindo aspecto de inclusões. Observam-se ainda, neurônios com citoplasma tumefeito, vacuolizado e basofílico. A coloração para a substância de Nissl (Cresil-violeta) revelou alguns neurônios com substância cromidial preservada, outros hiper cromáticos e perda de substância de Nissl nos neurônios lesados. Além disso, notam-se alguns astrócitos com núcleos aumentados e citoplasma eosinofílico e células microgliais hipertrofiadas. Em meio aos cortes, evidenciam-se ainda focos de hemorragia, além de congestão vascular. A substância branca apresenta aumento do espaço perivascular e bainha de mielina preservada.

Os cortes histológicos dos núcleos da base, revelam neurônios com acentuado grau de degeneração, notando-se ora com retração e eosinofilia citoplasmática e picnose nuclear, ora contendo o mesmo tipo de material descrito nos neurônios do córtice, ou seja, inclusões PAS levemente positivas, além de células nervosas resumidas a uma estrutura eosinofílica e sem evidências da estrutura nuclear. Outros neurônios contêm grânulos acastanhados de lipofucsina no interior de seu citoplasma. Na coloração pelo cresil-violeta, observam-se neurônios hiper cromáticos, outros com substância de Nissl mantida e outros com perda de substância de Nissl. Os neurônios de localização sub-talâmica mostram alterações semelhantes, alguns apresentando as inclusões já referidas.

Os vasos de pequeno calibre, arteríolas e capilares, mostram-se aumentados em número, com células endoteliais proeminentes e dispostas de modo irregular na parede do vaso. Observam-se ainda, vasos enovelados e vasos de grande e médio calibre, com paredes espessadas e colageinizadas além de congestão e aumento do espaço perivascular. O exame histopatológico do cerebelo exhibe acentuada rarefação das células de Purkinje e das células da camada granulosa. No núcleo denteado, observam-se neurônios com morfologia habitual e outros com retração e eosinofilia citoplasmática e picnose nuclear. Notam-se ainda presença de pigmento acastanhado no citoplasma de alguns neurônios. A substância branca exhibe distensão dos espaços perivasculares.

Conclusão: Lesões neuronais isquêmicas, hemorragias focais intraparenquimatosas consequentes à isquemia, edema e congestão, aterosclerose discreta, aracnoidite crônica. A *causa mortis* foi atribuída a broncopneumonia bilateral.

COMENTARIOS

O estudo anatomopatológico do caso 2 revelou alterações semelhantes às descritas por Castaigne e col.², às experimentais de Miller e Meyers⁴ e de Salford, Plum e Brierley⁷. O caso 1 não apresentou lesões neuronais, nem vasculares que pudessem ser atribuídas ao mesmo mecanismo que desencadeou as lesões do caso 2.

O caso 2 mostrou alterações importantes, sendo lesões neuronais proeminentes e assumindo graus variados de comprometimento, notando-se desde neurônios com vacúolos citoplasmáticos até com cariorrexis e perda do contorno citoplasmático, assumindo o aspecto de total degeneração. Em meio a estas lesões, foram também evidenciadas lesões neuronais isquêmicas clássicas (picnose nuclear com eosinofilia e retração citoplasmática) e neurônios contendo, no interior de seu citoplasma, material ou inclusão de forma irregular, às vezes arredondada e coloração anfífila. Tal material não exibia as características das inclusões observadas nos casos de epilepsia mioclônica, como os corpos de inclusão de Lafora. Na literatura por nós consultada, não encontramos referência a este corpúsculo. Tentando esclarecer a sua composição histoquímica, este material mostrou-se levemente positivo na coloração pelo PAS (Fig. 2) e foi negativo para o Sudan, hematoxilina fosfotungstica, prata (pelo método da reticulina), para a coloração de Alcian Blue, Vermelho Congo e não refringindo a luz polarizada. A sua significação não nos foi possível de ser estabelecida, mas sugeriu-se que pudesse ser indicativa de um estágio prévio de degeneração completa do corpo neuronal. Observa-se, ainda, a presença de células fusiformes com núcleos hipertrofiados ao redor do corpo neuronal fazendo-nos supor que um provável processo de neuronofagia estivesse também ocorrendo, tratando-se portanto de microglias. Estas alterações foram vistas tanto em neurônios com aspecto de completa degeneração, como nos neurônios contendo as inclusões (Fig. 3). Além das lesões neuronais, evidenciou-se ainda a presença de neurônios parcial ou totalmente degenerados, próximos ou dentro do espaço perivascular (Fig. 4), sugerindo uma retração do tecido nervoso, levando a uma aproximação destas estruturas. A idéia de que o parênquima nervoso pudesse ter retraído foi nos dado ainda pelo número aumentado de estruturas vasculares de pequeno e médio calibre, observadas tanto no córtice como nos núcleos da base, embora esta alteração pudesse significar apenas uma neoformação vascular consequente ao processo isquêmico, assemelhando-se aos achados de Miller e Meyers⁴. Deve-se salientar ainda, que estes casos apresentavam células endoteliais tumefeitas, dispostas irregularmente em sua parede chegando, por vezes, a assumir um aspecto de vaso malformado (Fig. 1).

A histopatologia do cerebelo do caso em apreço, revelou lesões neuronais isquêmicas clássicas no núcleo denteado e uma extensa e acentuada rarefação dos neurônios da camada granulosa. Esta lesão de caráter bastante discutível, observada por nós em alguns casos de rotina, sem evidências clínicas de disfunção cerebelar, parece ser segundo Blackwood¹, uma lesão agônica de causa desconhecida.

RESUMO

Foram feitos estudos neuropatológicos em dois casos de pacientes que apresentaram encefalopatia mioclônica pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams). O encéfalo mostrou lesões neuronais difusas, comprometendo principalmente o córtice, tálamo e estruturas sub-talâmicas, desde lesões discretas caracterizadas pela presença de vacúolos intracitoplasmáticos (primeira alteração vista na anoxia) até neurônios totalmente degenerados, notando-se vários neurônios com lesões clássicas de isquemia. A presença de material de inclusão anfífilica discretamente PAS positiva observado no citoplasma neuronal foi diferente das inclusões verificadas nos casos de epilepsia mioclônica com corpúsculos de Lafora. Não conseguimos identificar a constituição destas inclusões, apesar de serem feitos diferentes métodos de coloração. Não encontramos também, na literatura, referência a tal tipo de inclusão. Foram também encontradas alterações vasculares, consistindo de vasos proliferados com células endoteliais tumefeitas. Tais células apresentaram-se com disposição anárquica, provavelmente devidas à anoxia isquêmica. A diferença dos achados anatomopatológicos, entre os casos 1 e 2, são provavelmente decorrentes do mecanismo diverso da instalação da anoxia.

SUMMARY

Myoclonic encephalopathy post-anoxic (Lance-Adams syndrome): anatomopathologic study of two cases.

Two cases of Lance-Adams syndrome with anatomopathologic study are reported. There were evidences of diffuse neuronal degeneration in the brain. These changes were most seen in the neurones of the cortical layers, thalamus and subthalamic nuclei. The cells changes were similar of those seen in ischaemic disease. Some neurones showed intracytoplasmatic inclusions staining with the P.A.S. method. These inclusions were readily distinguished from the Lafora bodies.

REFERENCIAS

1. BLACKWOOD, W. — Normal structure and general pathology of the nerve cell and neuroglia. IN BLACKWOOD, W. & CORSELLIS, J. A. N. — Greenfield's neuropathology. 3 ed. Edward Arnold Publishers Ltd, London, 1976.
2. CASTAIGNE, P.; CAMBIER, J.; ESCOUROLLE, R.; CATHALA, H. P. & LECASBLE, R. — Observation anatomo-clinique d'un syndrome myoclonique post-anoxique. Rev. Neurol. (Paris) 111:60, 1964.
3. LANCE, J. W. & ADAMS, R. D. — The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. Brain 86:111, 1963.
4. MILLER, J. R. & MEYERS, R. E. — Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. Neurology (Minneapolis) 22:888, 1972.

5. MOREIRA FILHO, P. F. — Encefalopatia mioclônica pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams). Tese. Universidade Federal Rio de Janeiro, 1979.
6. MOREIRA FILHO, P. F.; FREITAS, M. R. G.; CAMARA, V.; QUAGLINO, E. & SARMENTO, R. — Encefalopatia mioclônica pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams): registro de seis casos. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 39:162, 1981.
7. SALFORD, L. G.; PLUM, F. & BRIERLEY, J. B. — Graded hypoxia oligemia in rat; neuropathological alterations and their implication. Arch. Neurol. (Chicago) 29:234, 1973.

Departamento de Medicina Clínica — Hospital Universitário Antonio Pedro da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense — 24030 Niterói, RJ — Brasil.