

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE: PARTICIPAÇÃO DA OLIGODENDRÓGLIA NO PROCESSO DESMIELINIZANTE¹

ALEXANDRE ALENCAR *

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara

SUMÁRIO: Estudo anátomo-clínico de 6 casos de panencefalite subaguda esclerosante (SSPE), onde se procura demonstrar serem as desmielinizações observadas nesta doença, na substância branca cerebral, causadas pela destruição, por parasitismo viral, das células oligodêndricas, que são as células responsáveis pela mielinização das fibras nervosas ao nível do sistema nervoso central. Após uma introdução em que se mostra, do ponto de vista histórico, a evolução dos conceitos histológicos a respeito da célula oligodêndrica, faz-se a apresentação anátomo-clínica dos 6 casos. Nos capítulos seguintes procura-se demonstrar que as alterações da mielina encontradas são devidas a destruição da oligodendróglia.

ENTRE os componentes do tecido nervoso a oligodendróglia é aquela que menos freqüentemente tem sido objeto de investigação sistemática. Isto deve-se, em parte, ao fato de ter sido este tipo celular o último a ser conhecido entre os constituintes normais do tecido nervoso, sendo também aquele cujas técnicas específicas de impregnação argêntica para seu estudo, em nível de microscopia óptica, revelam-se extremamente caprichosas. As colorações anilínicas rotineiras para estudo do tecido nervoso não permitem uma identificação segura desta célula, havendo possibilidade de confusão com outros tipos celulares, notadamente astrócitos se o

tecido se mostra edemaciado, o que é habitual em material patológico.

O advento da microscopia eletrônica, não obstante a confusão inicial na identificação dos tipos celulares pela nova técnica, veio facilitar enormemente o reconhecimento destas células em preparações rotineiras ultrafinas, possibilitando considerável avanço em nossos conhecimentos ao revelar sua participação em numerosos processos normais e patológicos do Sistema Nervoso Central.

Constatou-se ser a oligodendróglia o elemento fundamental da mielinogênese no Sistema Nervoso Central, verdadeira homóloga da célula de SCHWANN a qual, como é sabido,

¹ Recebido para publicação a 18 de julho de 1973.

* Chefe da Divisão de Neuropatologia do Instituto de Neurologia da U.F.R.J. Chefe do Laboratório de Fisiopatologia do Departamento de Patologia e Doenças Tropicais do Instituto Oswaldo Cruz. Prof. Titular de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Vassouras, F.U.S.F.

produz a mielina no Sistema Nervoso Periférico. Esta homologia já havia sido entrevista por RIO HORTEGA (1, 2, 3) ao afirmar ser a oligodendróglia a célula responsável pela mielinização do Sistema Nervoso Central. Anos mais tarde suas observações foram confirmadas e ampliadas pela microscopia eletrônica. Deve-se destacar também a importante participação da oligodendróglia na gênese do edema cerebral (4, 5, 6, 7), como foi muito bem exposto por SARA LUSE (6, 7) em uma série de importantes trabalhos.

Nas revisões bibliográficas históricas costuma-se atribuir a ROBERTSON (8) a primeira descrição da oligodendróglia. Sabe-se, porém, que este Autor, usando um método próprio de impregnação do tecido nervoso pela platina, identificou um tipo celular que na verdade era uma mistura de oligodendróglia verdadeira e micróglia. O termo criado por ROBERTSON (8) — mesóglia — mostra bem que suas idéias pendiam mais para uma célula de origem mesodérmica, a micróglia, que para uma célula de origem neural. Apesar de ROBERTSON (8) ter realmente visto a oligodendróglia, a verdadeira descoberta desta célula deve-se a RIO HORTEGA (1, 2, 3) que não somente a identificou como mostrou suas relações com os demais componentes do tecido nervoso, destacando sua importância.

Considerações sobre a oligodendróglia normal e patológica.

A) Oligodendróglia normal: a oligodendróglia é uma estirpe celular do Sistema Nervoso Central isolada por RIO HORTEGA (1, 2, 3) do chamado "terceiro elemento" de CAJAL.

Com efeito, ensinava este pesquisador que no Sistema Nervoso Central existiam 3 tipos celulares: a) os neurônios; b) os astrócitos; c) núcleos celulares cujas expansões citoplasmáticas não se evidenciavam por nenhuma das técnicas de impregnação argêntica até então empregadas. Estes "núcleos nus" CAJAL considerou como pertencentes a uma linhagem celular ainda não descrita.

Anos mais tarde RIO HORTEGA (1, 2, 3) distinguiu neste "terceiro elemento" duas células distintas: a micróglia, de origem mesodérmica, e a oligodendróglia, de origem ectodérmica. Em relação à micróglia verificou-se que ela exercia importante ação fagocitária, como representante do Sistema Retículo-Endotelial no tecido nervoso. Não obstante sua enorme importância em patologia nervosa, não cabe neste trabalho maiores considerações a seu respeito, pois foge ao tema a que nós nos propusemos.

RIO HORTEGA (1, 2, 3) dedicou a oligodendróglia 3 importantes monografias, hoje consideradas clássicas, nas quais estudou minuciosamente sua morfologia, histogênese, distribuição topográfica e funções. Em relação a estas últimas realizou um outro trabalho (9) no qual traçou a homologia entre a oligodendróglia e as células de SCHWANN do Sistema Nervoso Periférico, já naquela época reconhecidas como responsáveis pelo fenômeno da mielinização das fibras nervosas.

O trabalho de GEREN (10) feito com microscopia eletrônica, mostrando que a mielinização do Sistema Nervoso Periférico se fazia pelo envolvimento do axônio pelo citoplasma da célula de SCHWANN em um movi-

mento rotatório espiralado, explicou a estrutura lamelar concêntrica das bainhas de mielina quando vistas ao microscópio eletrônico ou em difração pelos raios X. Estes estudos levaram muitos pesquisadores a procurar o mesmo, ao nível do Sistema Nervoso Central.

A demonstração de que as expansões da oligodendróglia também se enrolam nos axônios a fim de constituir a mielina, levou algum tempo, porém numerosos trabalhos (6, 11, 12) acabaram por demonstrar tal fato, confirmando a homologia já entrevista por RIO HORTEGA (9) há mais de 50 anos. Existem algumas diferenças, todavia. No Sistema Nervoso Periférico cada segmento internodal é mielinizado por uma única célula de SCHWANN, enquanto que no Sistema Nervoso Central para cada segmento de expansões diversas, que podem pertencer a mais de uma célula oligodendrítica, contribuem para sua mielinização.

Em 1951 LUMSDEN e POMERAT (13) descreveram a atividade pulsátil da oligodendróglia. Esta célula apresenta um ritmo de contração e expansão bem evidente, cíclico, de função desconhecida, mas que permite identificá-la com segurança em culturas de tecido nervoso, pois é a única célula dotada de tal atividade.

B) Oligodendróglia patológica: no estudo da oligodendróglia patológica, e também da normal, deve-se sempre destacar os trabalhos pioneiros de PENFIELD (14, 15, 16), que não somente criou um método próprio para o estudo destas células e da micróglia (17), baseado em uma simplificação do original clássico de RIO HORTEGA, como também descreveu

uma alteração muito característica da oligodendróglia, a chamada "tumefação aguda" (acute swelling) que é a lesão mais comum e precoce, do ponto de vista microscópico, a ocorrer no tecido nervoso.

A oligodendróglia algumas vezes pode sofrer uma "degeneração mucóide" (18, 19), processo este muitas vezes confundindo-se com a tumefação aguda da célula.

Alguns anos após a descrição de RIO HORTEGA (1, 2, 3), BAILEY e BUCY (20) descreveram os primeiros casos de formações tumorais devidas a proliferação destas células. Os oligodendrogliomas entraram na patologia do Sistema Nervoso Central. O estudo citológico definitivo destes tumores feito com impregnação argêntica, foi realizado por RIO HORTEGA (21).

Sendo a oligodendróglia a célula numericamente mais importante do Sistema Nervoso Central e aquela que mais precocemente se altera sofrendo o processo da tumefação aguda, sua importância no estudo do edema cerebral é de fundamental importância. Com efeito, sabe-se hoje que o edema cerebral é fundamentalmente intracelular, pois o tecido nervoso é praticamente desprovido de espaço extracelular (4, 5, 6, 7, 11). Todo o edema do tecido nervoso faz-se às custas da tumefação da oligodendróglia, pelo menos em suas fases iniciais quando ainda é reversível.

A importância do estudo da oligodendróglia nos processos em que há alteração da bainha de mielina parece bem evidente. Nas escleroses disseminadas (esclerose em placas, doença de DEVIC, doença de BALÓ) ainda não foram realizados estudos bem di-

rigidos neste sentido, porém, de um modo geral, admite-se que em todos os processos desmielinizantes existe uma diminuição numérica dos oligodendrócitos. No grupo das escleroses difusas, duas doenças, a leucoencefalopatia metacromática descrita por GREENFIELD (22, 25) e a doença de KRABBE (26, 30), tivemos o fenômeno da desmielinização definitivamente ligado a uma deficiência enzimática da oligodendróglia. Na leucoencefalopatia metacromática trata-se da deficiência em uma sulfatase, enquanto que na doença de KRABBE (25) há diminuição de uma galactocerebrosidase.

Em ambas as entidades a deficiência enzimática das células oligodendricas acarreta uma mielinização pobre e imperfeita, observando-se verdadeira hipoplasia das células oligodendricas, principalmente da oligodendróglia interfascicular responsável pela mielinização dos grandes tractos fibrosos encefálicos. Nas leucoencefalites, principalmente nas leucoencefalites alérgicas (experimentais e post-vacinais) o comprometimento primário da oligodendróglia parece bem evidente (31, 32).

A destruição da oligodendróglia também ocorre nas leucoencefalites por vírus. Tem sido observada claramente na leucoencefalopatia multifocal progressiva (33, 34, 35) virose associada freqüentemente a linfomas, na qual aparecem focos de desmielinização na substância branca cerebral. Segundo tudo parece indicar, é determinada por vírus do grupo papova (33, 36).

Na panencefalite subaguda esclerosante (SSPE) neurovirose determinada por uma variante do vírus do

sarampo, ou pelo próprio vírus do sarampo agindo em condições especiais (37, 42) as partículas virais têm sido observadas não somente no interior de células neuronais, como também dentro de elementos da glia, incluindo a oligodendróglia (43). As referências específicas ao comprometimento da oligodendróglia nesta enfermidade são um pouco vagas, variando desde observações em que esta estirpe celular é referida como inalterada (44) até outras em que demonstra-se a presença de inclusões no interior destas células (43).

Este trabalho é uma tentativa de relacionar diretamente as desmielinizações observadas nesta doença, que são numerosas e extensas, com a destruição da oligodendróglia.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos como material de estudo 6 casos de polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON (45, 46) que é um dos subtipos anátomo-clínicos da panencefalite subaguda esclerosante (SSPE). Na forma de DAWSON (45, 46) as inclusões intracelulares, tanto no interior de neurônios como dentro de células da glia, são bem evidentes.

As necrópsias foram completas. Dos 6 casos de polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON um já foi publicado (50) mas não focalizando especificamente este problema. Os demais são inéditos. Não foram encontradas alterações significativas em outros órgãos.

O Sistema Nervoso Central foi retirado e fixado em solução de formol a 10%, por imersão das peças no líquido fixador. Grande parte do material foi incluído em parafina, após prévia desidratação, com microtomia de 5 micra. Os cortes em parafina foram utilizados para orientação histopatológica geral e identificação dos corpúsculos de inclusão. Como processos de coloração usamos a hematoxilina-eosina, e o método de NISSL modificado pelo cresil-violeta para o estudo das células nervo-

As desmielinizações foram evidenciadas pelos métodos de HEIDENHAIN-WOELKE e pelo de SPIELMEYER, este último feito em cortes por congelação de 25 micra. Usamos, também, a impregnação argêntica pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA, principalmente nas variantes dupla, tríplex e variante para oligodendróglia, todas elas feitas em cortes por congelação de 25 micra.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO N.º 1: H. M. F., Reg. N.º 17.957 (INUFRJ). Internada a 12/9/67. Paciente de cor branca, casada, com 23 anos, natural de Mendes, Est. do Rio, onde vivia.

Início da doença há cerca de 15 dias, com o aparecimento de movimentos anormais dos membros superiores (adução) e flexões do tronco, involuntários, durando de 20 a 25 segundos cada crise. Há 5 dias, crise convulsiva generalizada, com perda

dos sentidos. Não havia referências a antecedentes infecciosos no início da doença. O exame direto da paciente revelou indivíduo do sexo feminino, em regular estado de nutrição. Estática normal. Durante a marcha executava os movimentos acima referidos. Força conservada. O exame da coordenação foi prejudicado pela não cooperação da paciente. Hipertonía generalizada. Pares cranianos sem anormalidades. O exame mental revelou pobreza de compreensão na execução de ordens simples. A evolução do caso fez-se com piora gradativa, ocorrendo o êxito letal 5 meses depois (15/2/68). A paciente faleceu em estado de extrema caquexia, em rigidez de decorticação. Os exames de laboratório revelaram: a) Raios X de crânio e tórax normais; b) Urina com traços fortes de albumina; c) O hemograma somente se apresentou anormal nas fases finais, com uma leucocitose de 10.000 neutrófilos/mm³, o que foi atribuído a infecção de escaras; d) A eletroforese das proteínas plasmáticas mostrou o seguinte resultado:

	Albumina	α_1 Globulina	α_2 Globulina	β Globulina	γ Globulina	Proteínas totais (método de biureto).
Valores encontrados (% relativa).	36,0%	9,4%	15,3%	18,7%	20,6%	
Valores encontrados. (Em G/mm de soro sanguíneo).	2,66	0,70	1,14	1,38	1,52	7,4

e) O exame do líquido céfalo-raquiano evidenciou de anormal aumento das proteínas da ordem de 40mg%. Reações das globulinas ocasionalmente positivas (PANDY e WEICHBRODT); f) O eletroencefalograma, realizado pelo Dr. Ismar Fernandes, mostrou: "E.E.G. exteriorizando surtos ocasionais de ondas de 5 c/s a 7 c/s dominantes nas áreas posteriores".

Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 544 (Fig. N.º 1). Cadáver de indivíduo do sexo feminino, de cor branca, aparen-

tando a idade cronológica, em grau extremo de caquexia. Presença de rigidez cadavérica nos quatro membros, em atitude de rigidez de descorticação. Escaras sobre o sacro e cristas ilíacas.

1) *Encéfalo:* a) Córtice cerebral: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes. Córtice cerebral fortemente edemaciado. Vasos sanguíneos extremamente congestionados. Os vasos do polígono de Willis não se apresentavam alterados. Cortes vértico-frontais passando pelos lobos frontais, quiasma

óptico, tubérculos mamilares e lobos occipitais mostraram substância cinzenta do córtice-cerebral edemaciada, com os vasos sanguíneos congestionados. Em muitos locais apresentava-se adelgada. A substância branca por baixo destas áreas onde o córtice mostrava-se adelgado, mostrava áreas de rarefação de aparência esponjosa. Estas modificações da substância branca localizavam-se notadamente nos lobos frontais, occipitais e parietais. O sistema ventricular aparecia ligeiramente dilatado. Núcleos cinzentos da base do cérebro de aspecto normal, salientando-se apenas hemorragias punctiformes perivasculares.

b) Tronco cerebral: O mesencéfalo apresentava-se normal ao exame macroscópico, salientando-se a congestão dos vasos sanguíneos. Substância negra conservada. Na ponte e no bulbo raquiano o aspecto era normal.

2) *Cerebelo*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos extremamente congestionados. Corte horizontal do órgão, passando pelo sulco circunferencial, mostrou substância cinzenta e branca de aparência normal. Núcleos denteados sem anormalidades.

3) *Medula espinhal*: Vasos das leptomeninges congestionados. O parênquima nervoso não evidenciava nenhuma alteração macroscópica, a não ser a congestão dos vasos sanguíneos.

Resumo do laudo histopatológico:

a) Córtice cerebral: Leptomeninges distendidas por líquido de edema, com infiltração mononuclear discreta e vasos sanguíneos extremamente congestionados. No córtice subjacente observava-se discreto grau de gliose na primeira camada cortical. Nas demais, a citoarquitetonia aparecia bastante alterada pela presença de infiltração inflamatória difusa, com tendência a constituição de pequenos conglomerados. Empobrecimento da população neuronal. Os neurônios remanescentes apresentavam-se todos em cromatólise. Presença, em muitos neurônios, de inclusões acidófilas intranucleares, simples ou múltiplas, cercadas por um halo claro, deslocando o nucléolo e cromatina nu-

clear para baixo da membrana nuclear. Presentes, também, freqüentemente, inclusões intracitoplasmáticas, estas porém bastante irregulares quanto à forma e dimensões. Por toda a substância cinzenta encontravam-se focos de neuronofagia. Vasos sanguíneos fortemente congestionados, cercados por manguitos inflamatórios. Micróglia mobilizada sob a forma de células em bastonete. Grande hiperplasia da glia astrocitária. Na substância branca notava-se intensa desmielinização, com acentuada hiperplasia da glia astrocitária. A oligodendróglia mostrava-se com inclusões semelhantes às encontradas nos neurônios e aparecia numericamente diminuída. Nas áreas desmielinizadas observava-se interrupção dos axônios. A desmielinização da substância branca não era difusa nem uniforme, aparecendo apenas nos locais onde havia, também, hiperplasia astrogliã. Coincidiam com as áreas que ao exame macroscópico mostravam-se alteradas.

b) Núcleos da base: Aspecto semelhante ao descrito para o córtice cerebral, porém com alterações muito menos exuberantes.

c) Mesencéfalo: Vasos sanguíneos meningeos e parenquimatosos congestionados. Infiltrados inflamatórios perivasculares mais discretos que no córtice cerebral. Substância negra conservada. Presença de alguns nódulos gliais esparsos.

d) Ponte: Congestão intensa dos vasos sanguíneos das leptomeninges e parenquimatosos. Presença de manguitos inflamatórios perivasculares. Intenso edema. Núcleos pontinos com os neurônios mostrando hiperchromatismo do tipo "lesão celular crônica" (SPIELMEYER). Foram vistos alguns nódulos gliais.

e) Bulbo raquiano: Congestão vascular intensa, com manguitos inflamatórios perivasculares. Olivas bulbares exibindo numerosos focos de neuronofagia. Neurônios dos núcleos bulbares em cromatólise, com vacuolização e excentricidade nuclear. Não havia perda da mielina.

f) Cerebelo: Leptomeninges infiltradas por elementos inflamatórios mononucleares. Vasos sanguíneos congestionados. Na camada molecular não se observavam

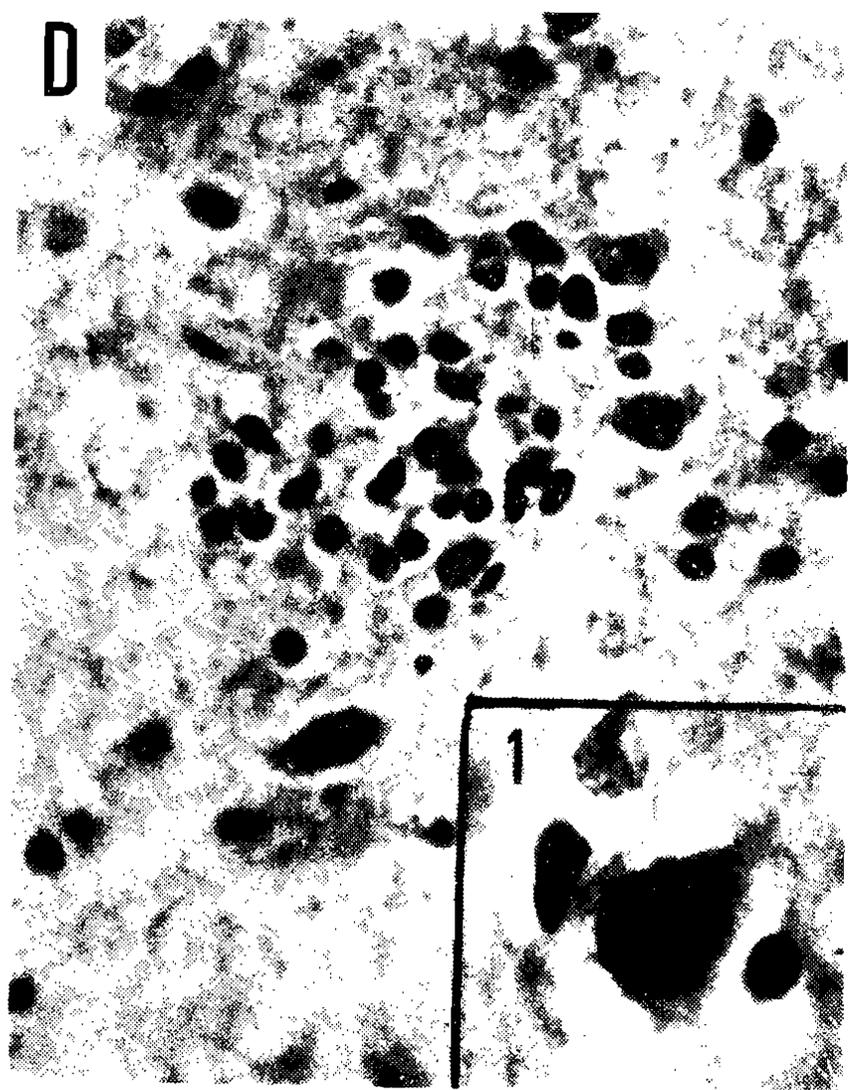
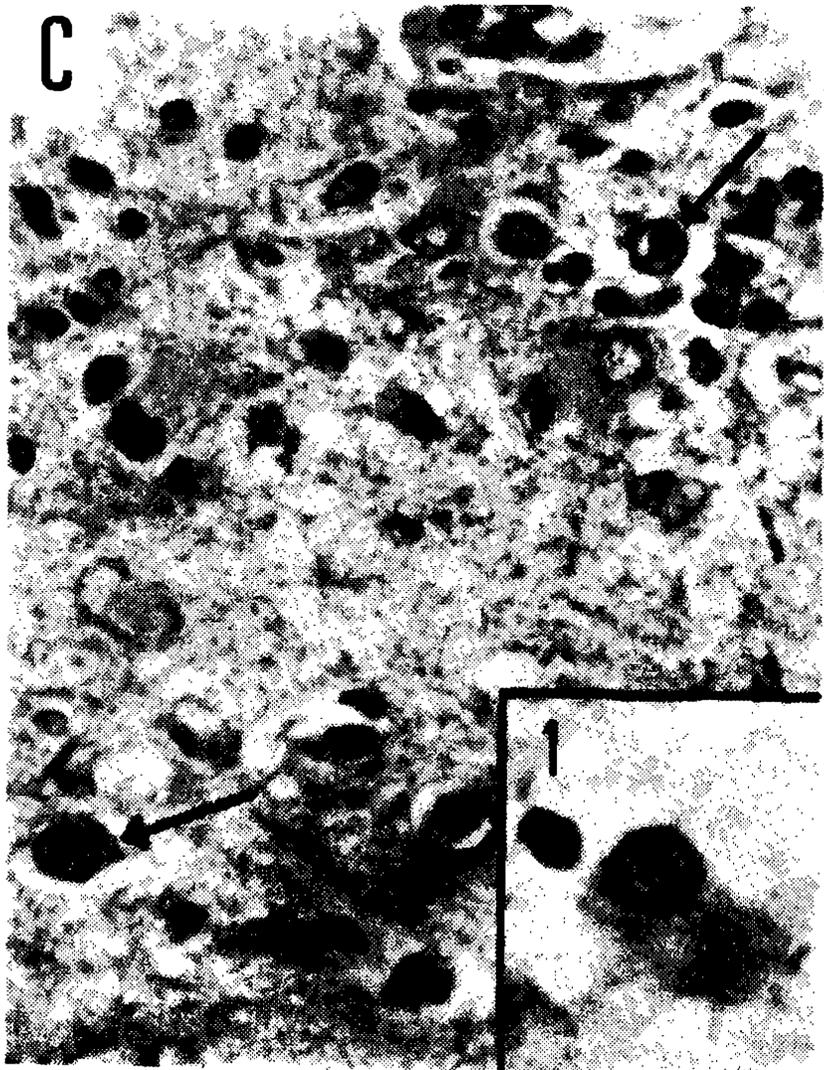
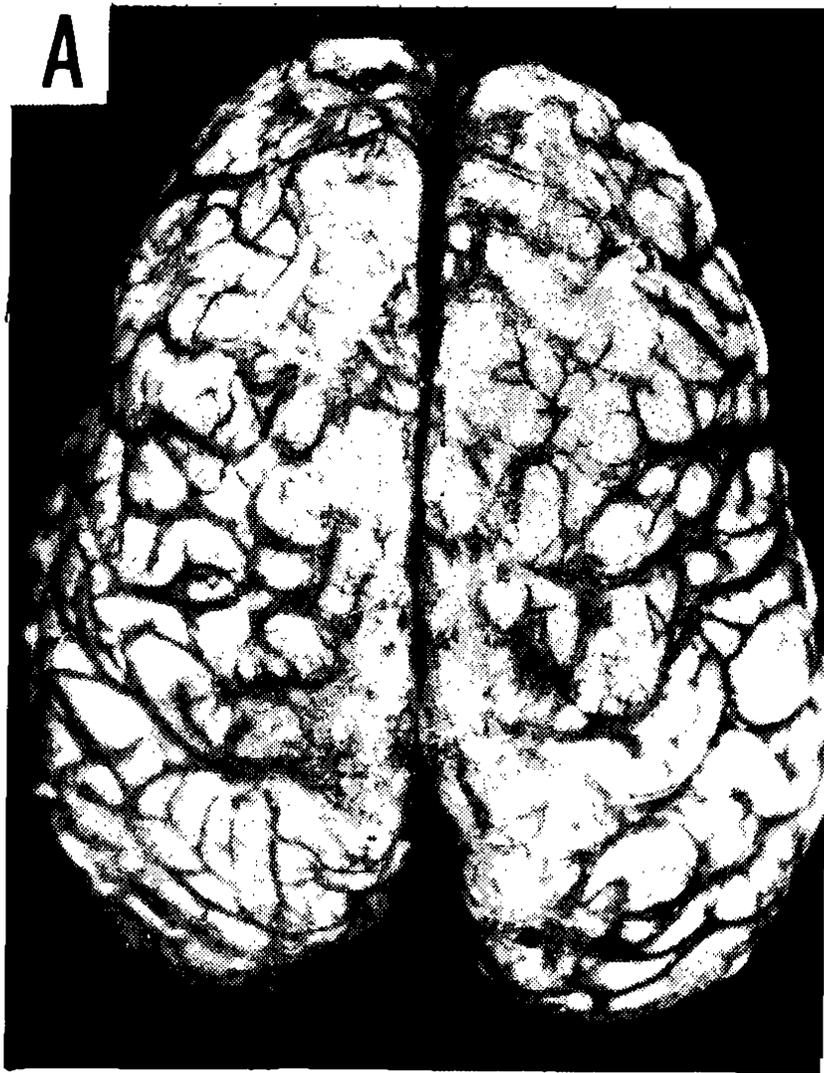


Fig. 1 — *Caso n.º 1* — A) Encéfalo observado por sua face superior. Notar edema da substância nervosa e grande congestão dos vasos sanguíneos; B) Pormenor, visto com maior aproximação, de uma área do lobo parietal. Notar a atrofia cortical e a desintegração da substância branca; C) e D) Dois campos microscópicos mostrando infiltração inflamatória difusa (em C) e nodular (em D). As setas indicam células com inclusões acidófilas intranucleares. Os dois pormenores, assinalados nas fotomicrografias (C) e (D) mostram, respectivamente, inclusões acidófilas intranucleares em núcleo de célula oligodêndrica (em C) e em célula nervosa (em D). Estes campos microscópicos foram escolhidos em áreas de desintegração da substância nervosa cerebral semelhantes ao da fotomicrografia (B).

alterações. Células de Purkinje rarefeitas. Grânulos normais. Na substância branca a mielina era normal. Núcleos denteados com focos de neuronofagia.

g) Medula espinhal: Cortes realizados em segmentos cervicais, torácicos, lombares e sacros mostraram substância branca de aspecto normal. Os grandes motoneurônios das pontas anteriores freqüentemente apareciam em cromatólise, com os núcleos excêntricos e vacuolizados.

h) Topografia das lesões: A principal alteração anatômica encontrada neste caso consistia em focos de neuronofagia, distribuídos por toda a substância nervosa, mas com predomínio quase absoluto pelo córtice cerebral, com infiltração inflamatória perivascular e grande gliose difusa da substância branca. Zonas de desmielinização da substância branca cerebral, subcorticais, notadamente nos lobos frontais, occipitais e parietais, com atrofia da substância cinzenta correspondente. Foram vistos numerosíssimos neurônios com inclusões acidófilas intranucleares e intracitoplasmáticas, também presentes nos núcleos da oligodendróglia, numericamente muito diminuída.

Diagnóstico anátomo-patológico: Pannencefalite subaguda esclerosante (tipo poliiencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

CASO N.º 2: R. R. S., Reg. N.º 13.406 (INUF RJ). Internado a 1/4/64. 10 anos, branco, natural do Estado da Guanabara (Belford Roxo), onde residia.

Início da doença há mais ou menos 2 meses, quando os pais começaram a perceber que a criança começou a ficar apática, indiferente a suas atividades diárias (os pais são lavradores). Ao mesmo tempo começou a deixar cair os objetos de suas mãos, tais como talheres durante as refeições. Em seguida passou a ter dificuldades em se locomover. O exame direto do paciente mostrou criança do sexo masculino, em mau estado geral, distrófica, com escaras (veio transferida de um outro serviço). Tecido adiposo subcutâneo escasso. Pelos normalmente distribuídos para a idade e sexo. Crânio e coluna sem displasias macroscopicamente visíveis. Os diversos outros aparelhos orgânicos sem anormalidades. O exa-

me da marcha, estática e coordenação, não foi possível de ser realizado, pois o paciente não somente não compreendia as ordens que lhe eram dadas, como também devido a forte hipertonia que o mantinha no leito, em posição supina, em opistotono. A motilidade voluntária estava muito diminuída. Grande hipertonia universal, inclusive da musculatura facial, com trismo. Hiper-reflexia superficial, com sinal de Babinski bilateral. Hiper-reflexia profunda universal. O exame dos pares cranianos dos I, IX, X, XI e XII não pôde ser realizado. II, III, IV e VI os movimentos de ambos os olhos não mostraram paralisias. O paciente enxergava objetos luminosos e cerrava as pálpebras quando os mesmos iam de encontro aos seus olhos. VIII o paciente percebia os sons. Durante todo o período em que esteve internado apresentou freqüentes surtos febris, com temperaturas de até 42°C, que cediam com antitérmicos. A evolução do caso fez-se com piora gradativa, falecendo o paciente após 2 meses de internação (4 meses de evolução).

Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 491. (Fig. N.º 2). Cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, apresentando a idade cronológica, em grau profundo de caquexia. Presença de escaras. Rigidez cadavérica presente nos 4 membros. Posição do cadáver em rigidez de decorticação.

1) *Encéfalo:* a) Córtice cerebral: Leptomeninges lisas, finas e brilhantes. Circunvoluções adelgadas, com os sulcos alargados. Vasos sanguíneos congestos. Vasos do polígono de Willis de aspecto normal. Cortes vértico-frontais passando pelos lobos frontais, quiasma óptico, tubérculos mamilares e lobos occipitais mostraram substância cinzenta adelgada, com a substância branca de aspecto esclerosado. Dilatação uniforme do sistema ventricular, conseqüente à atrofia da substância cinzenta cortical. Núcleos da base de aparência normal, salientando-se unicamente a congestão dos vasos sanguíneos.

b) Tronco cerebral: O mesencéfalo não se apresentava alterado ao exame macroscópico, o mesmo ocorrendo à ponte e bulbo raquiano. Chamava a atenção a congestão dos vasos sanguíneos.

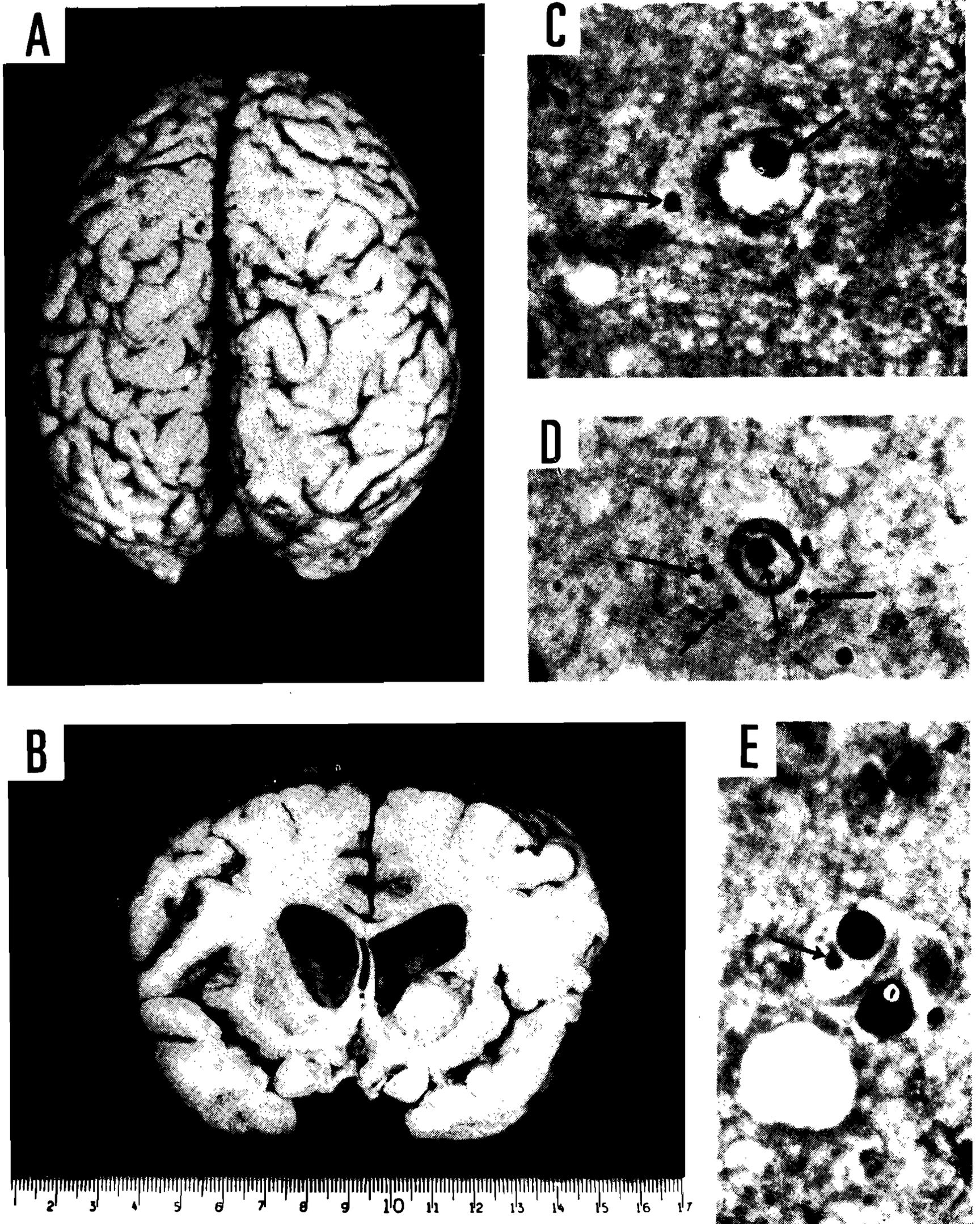


Fig. 2 — *Caso n.º 2* — A) Encéfalo visto por sua face superior. Notar um ligeiro adelgaçamento das circunvoluções cerebrais; B) Corte frontal do encéfalo, mostrando dilatação do sistema ventricular, conseqüente a atrofia cortical; C) e D) Células neuronais, com inclusões acidófilas intracitoplasmática e intranuclear (assinaladas por setas). Col.: Tricômico de GOMORI. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz; E) Célula oligodêndrica, com inclusão acidófila intracitoplasmática (assinalada por seta) e intranuclear. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz.

2) *Cerebelo*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos congestionados. Corte horizontal do órgão, passando pelo sulco circunferencial mostrou córtice cerebelar aparentemente normal. Substância branca de consistência endurecida.

3) *Medula espinhal*: Vasos das leptomeninges de aspecto congesto. O parênquima medular não se apresentava alterado.

Resumo do laudo histopatológico:

a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges ligeiramente espessadas, com os vasos extremamente congestionados e com pequena infiltração por elementos linfo-histiocitários. Na substância cinzenta cortical constatava-se acentuado edema do tecido. As células nervosas apareciam rarefeitas e as remanescentes mostravam-se hipercromáticas e contraídas. Presença de inclusões acidófilas intracitoplasmáticas e intranucleares, simples ou múltiplas. As intranucleares apareciam cercadas por um halo claro, deslocando o nucléolo e cromatina para baixo da membrana nuclear. Vasos sanguíneos congestionados, cercados por manguitos inflamatórios. Presença de focos de neuronofagia. Na substância branca via-se desmielinização difusa, com grande hiperplasia e hipertrofia da glia astrocitária. Foram vistas inclusões também nas células da oligodendróglia, que se apresentava numericamente diminuída. Mobilização da micróglia.

b) *Núcleos da base*: Aspecto semelhante ao descrito para o córtice cerebral, porém com muito menor intensidade.

c) *Mesencéfalo*: Vasos sanguíneos meníngeos e parenquimatosos fortemente congestionados. No parênquima nervoso viam-se alguns focos de neuronofagia. Infiltrados inflamatórios perivasculares mais discretos que no córtice cerebral. Substância negra conservada.

d) *Ponte*: Leptomeninges ligeiramente espessadas e com os vasos congestionados. Grande hipertrofia e hiperplasia da glia astrocitária. Presença de numerosos focos de neuronofagia nos núcleos pontinos. Numerosos neurônios com inclusões, vistas também em núcleos oligodendrícos. Infiltrados inflamatórios perivasculares intensos.

e) *Bulbo raquiano*: Leptomeninges espessadas, com os vasos congestionados. Presença de focos de neuronofagia, principalmente nos núcleos denteados. Vasos cercados por infiltrados inflamatórios.

f) *Cerebelo*: Leptomeninges discretamente infiltradas por elementos inflamatórios. Vasos sanguíneos congestionados. Rarefação da camada de células de Purkinje. Camadas molecular e dos grânulos, normais. Gliose difusa da substância branca cerebelar, comprometendo os núcleos denteados.

g) *Medula espinhal*: Cortes realizados em segmentos cervicais, torácicos, lombares e sacros, não revelaram alterações dignas de registro, a não ser nos segmentos lombares, onde os grandes neurônios motores apareciam em cromatólise incipiente.

h) *Topografia das lesões*: A principal alteração anatômica encontrada neste caso consistia em atrofia cortical difusa, com hidrocefalia interna ex-vácuo. Histologicamente constatou-se a presença de inclusões acidófilas intranucleares e intracitoplasmáticas, não apenas em neurônios, mas também em células oligodendrícas. Havia desmielinização difusa e irregular da substância branca cortical, sem áreas preferenciais. Grande hipertrofia e hiperplasia da glia astrocitária da substância branca cortical. Focos inflamatórios importantes foram também encontrados nos núcleos pontinos.

Diagnóstico anátomo-patológico: Pa-nencefalite subaguda esclerosante (tipo poli-encefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

CASO N.º 3: C. A. C. O. Reg. N.º 16.197 (INUFRRJ). 7 anos, branco, masculino, brasileiro, natural do Estado da Guanabara (Inhaúma), onde residia. Observação feita a 27/1/1960 (*).

Início da doença há cerca de 15 dias, quando notaram os familiares que a criança não conseguia segurar os objetos com firmeza, deixando-os cair ao solo. Logo a seguir observaram diminuição da memória e incapacidade para reconhecer objetos de uso comum. Uma semana depois, a criança começou a ter dificuldade na marcha, caindo facilmente ao solo. Nesta ocasião apareceu

(*) Para maiores detalhes sobre este caso ver *J. Bras. Neurol.* XVII, 1-3-92, 1965.

tremor nas mãos, que se acentuava quando executava algum movimento para segurar alguma coisa. Disfagia para alimentos sólidos. Cefaléia pouco intensa, de localização imprecisa. Não havia febre. Nenhuma referência a traumatismo crânio-encefálico. Ao ser internada apresentava incontinência urinária e grande dificuldade no falar. O exame direto do paciente mostrou criança do sexo masculino, branca, em regular estado de nutrição, torporosa, respondendo com dificuldade as solicitações que lhe eram feitas. Faces amauróticas. Marcha, estática e coordenação impossíveis de serem pesquisadas, devido ao estado do paciente. Tremor nos membros superiores e movimentos clônicos de extensão e de flexão dos 4 membros. Hipertonia universal. Sinal de Babinski bilateral. Reflexos cutâneo-abdominais presentes. Reflexos profundos exaltados. Clono aquileu bilateral. Exame da sensibilidade prejudicado. Presença de escaras de decúbito. Amaurose. Surdez. O exame neuro-ocular (Dr. R. Fontes Lima) feito a 12/4/1960 mostrou: acuidade diminuída em AO (exame prejudicado). Leve estrabismo divergente. Midríase bilateral em AO. Em uma revisão feita um mês depois, verificou-se novamente estrabismo divergente, acrescentando-se miose e fundo de olho com atrofia óptica simples em AO. A evolução do caso fez-se com piora gradativa, terminando em caquexia. A temperatura, durante todo o tempo da internação, manteve-se em torno de 37°C e 38,5°C, exceto nos últimos dias, quando se manifestou uma hipertemia de 39°C falecendo a criança com 42°C, no dia 30/8/1960, 7 meses após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Os exames de laboratório revelaram: a) Raios X de crânio com impressões cerebriformes na tábua óssea interna. Tórax com processo congestivo difuso; b) Urina, com leves traços de albumina; c) Hemograma com moderada anemia, sem anormalidades na série branca; d) Reações de Wassermann, Kahn e Kline negativas; e) Eletroforese das proteínas plasmáticas:

Proteínas totais:	6,87 g%
Albumina:	3,72 g%
Globulinas:	3,15 g%
Relação A/G:	1,18 mg

Curva eletroforética:

Albumina:	54,17%
Globulina α_1 :	6,17%
Globulina α_2 :	13,57%
Globulina β :	15,65%
Globulina γ :	10,44%

f) O eletroencefalograma (Dr. Ismar Fernandes) mostrou: "eletroencefalograma sem modulação e sincronização, do tipo lento e difuso"; g) O exame do líquido céfalo-raquiano mostrou citologia global de 0,8 cels, com proteínas totais em 27 mg%. Reações das globulinas positivas. Glicose 41 mg%.

Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 402. (Fig. N.º 3). Cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, emaciado, apresentando escaras de decúbito na região sacra e sobre as espinhas ilíacas ântero-superiores.

1) *Encéfalo:* a) *Córtice cerebral:* Circunvoluções achatadas, com os sulcos cerebrais quase apagados. Vasos das leptomeninges fortemente congestionados. Vasos do polígono de Willis sem anormalidades. Cortes vértico-frontais, passando pelos lobos frontais, pelo infundíbulo hipofisário, pelos tubérculos mamilares e pelos pedúnculos cerebrais evidenciaram, além do edema do tecido, pequena dilatação do sistema ventricular. Substância cinzenta edemaciada, de aspecto suculento. Substância branca sem anormalidades, excetuando-se os vasos congestos. Núcleos da base normais.

b) *Tronco cerebral:* mesencéfalo, ponte e bulbo raquiano sem anormalidades, a exceção da congestão dos vasos sangüíneos.

2) *Cerebelo:* Leptomeninges finas, lisas e transparentes. Parênquima cerebelar aparentemente normal.

3) *Medula espinhal:* Macroscopicamente sem anormalidades, excetuando-se apenas a congestão dos vasos meníngeos.

Resumo do laudo histopatológico:

a) *Córtice cerebral:* As leptomeninges apresentavam-se edemaciadas, com exudato celular discreto no espaço subaracnoideano, constituído principalmente por linfócitos e

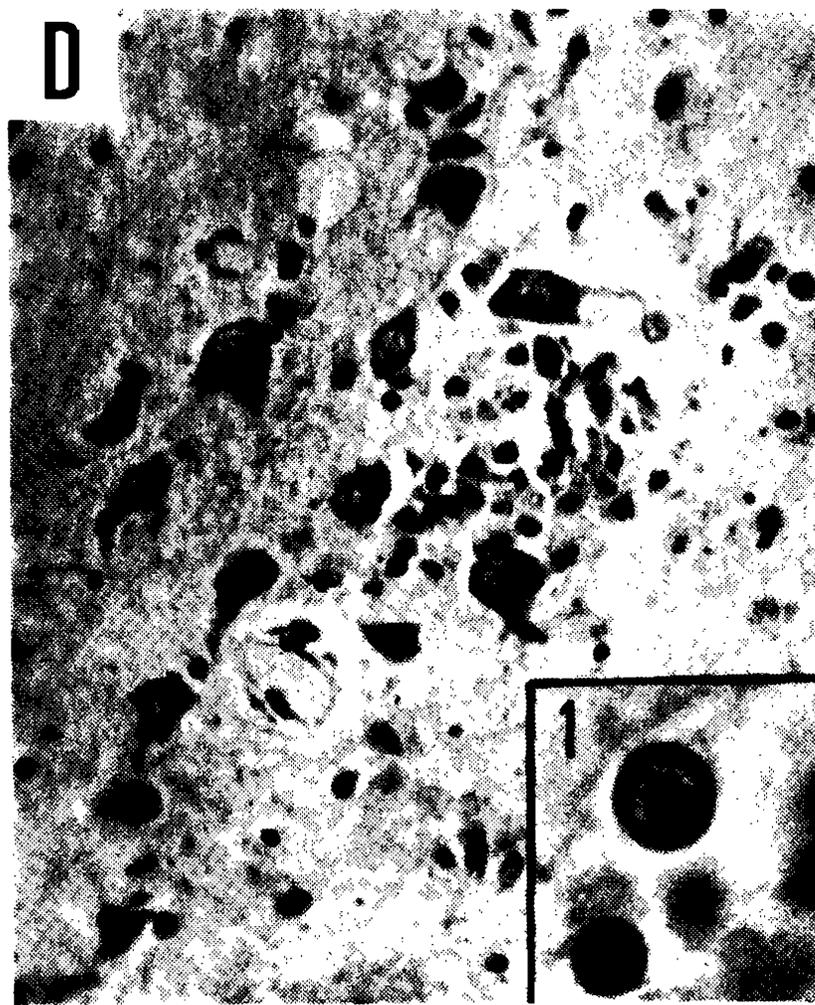
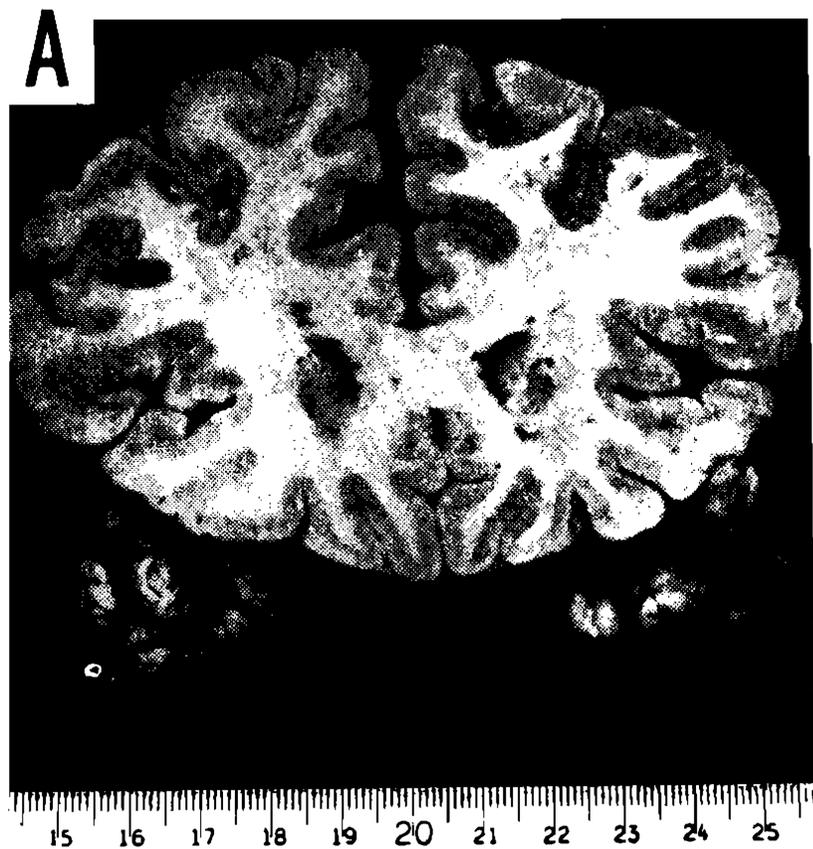


Fig. 3 — *Caso n.º 3* — A) Corte frontal do encéfalo. Observar o edema da substância cinzenta. Substância branca aparentemente normal; B) Corte do lobo frontal, mostrando integridade, a este nível, da mielina da substância branca. Col.: HEIDENHAIN-WEOLKE. Corte em parafina de 10 micra; C) Infiltrado perivascular. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz; D) Foco de neuronofagia em núcleo bulbar. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz. Os dois pormenores, que aparecem assinalados nas fotomicrografias (C) e (D) mostram, respectivamente, inclusão acidófila intranuclear em núcleo neuronal (em C) e em núcleo oligodêndrico (em D).

plasmócitos. O córtice cerebral mostrava-se edemaciado, com uma certa rarefação neuronal. As células nervosas remanescentes apresentavam-se em cromatólise. Presença de numerosíssimos nódulos gliais, alguns correspondendo a focos de neuronofagia. Presença em muitos neurônios de inclusões acidófilas intranucleares, do tipo A de COWDRY, simples ou, mais raramente, múltiplas. Não foram vistas inclusões citoplasmáticas. Muitas inclusões encontravam-se em células aparentemente normais, enquanto que outras eram vistas em neurônios em vias de desintegração, já cercados por reação microglial. Vasos sangüíneos com infiltrados linfoplasmocitários. Na substância branca não foram encontradas desmielinizações, exceto em algumas zonas dos lobos orbitários, onde a substância branca subcortical aparecia em desintegração, com forte hiperplasia da glia astrocitária. Nestas áreas foram vistas, também, inclusões intranucleares em células da oligodendróglia.

b) Núcleos da base: Foram encontrados alguns nódulos gliais, com figuras de neuronofagia. Inclusões vistas raramente. Os vasos sangüíneos apareciam congestionados, cercados por infiltração linfoplasmocitária.

c) Mesencéfalo: Sem anormalidades dignas de registro.

d) Ponte: Intensa congestão dos vasos sangüíneos, com numerosos focos de neuronofagia. Presentes inclusões dentro de neurônios e de células oligodendróicas. As desmielinizações eram muito discretas, somente vistas em uma revisão posterior do caso.

e) Bulbo raquiano: Vasos sangüíneos congestionados. Raras inclusões intraneuronais. Presença de alguns neurônios em processo de neuronofagia.

f) Cerebelo: Leptomeninges distendidas, edemaciadas, com pequeno infiltrado celular. Camadas molecular e dos grânulos, normais. Células de Purkinje rarefeitas. Não foram vistas desmielinizações. Vasos sangüíneos congestionados.

g) Topografia das lesões: As alterações anatômicas encontradas neste caso encontravam-se preferencialmente localizadas no córtice cerebral, principalmente orbitário, e nos núcleos da base, bem como na

ponte e bulbo raquiano. Na ponte as alterações eram muito pronunciadas. Alterações da mielina foram encontradas na substância branca subcortical dos lobos orbitários. Inclusões vistas em neurônios e em células oligodendróicas.

Diagnóstico anátomo-patológico: Panencefalite subaguda esclerosante (tipo polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

CASO N.º 4: C.G.C. Reg. N.º 12.505 (INUFRJ), 14 anos, feminino, parda, solteira, brasileira, natural de Nova Iguaçu, Estado do Rio, onde vivia. Observação feita a 26/6/1963.

Início da doença há cerca de 3 meses, com fraqueza nas pernas, caindo ao solo porém sem perda dos sentidos. Há dois meses começou a apresentar movimentos involuntários da musculatura facial. Alteração do humor, com grande irritabilidade. Nas últimas semanas tinha apresentado mutismo, cada vez mais acentuado. Ao ser internada, apresentava-se em estado de letargia, falando raras vezes. Incontinência urinária. Antecedentes pessoais sem importância. Antecedentes familiares: Mãe e primo do lado materno apresentaram há algum tempo movimentos involuntários do tipo coreico, tendo sido tratados e curados (Coréia de Sydenham?).

O exame direto da paciente revelou indivíduo do sexo feminino, de cor parda, em mau estado geral, sonolenta, apresentando-se no leito em decúbito ventral, com as pernas fletidas sobre as coxas e estas sobre a bacia. Membros superiores com as mãos semicerradas e antebraços fletidos sobre os braços. Presença de escara sobre a região sacra. Exames da estática, equilíbrio, marcha e coordenação, impossíveis de serem realizados. Hipertonia universal. Motilidade ativa voluntária: prejudicada. Motilidade ativa involuntária: tremores finos e discretos dos membros superiores, mais acentuados à esquerda, que se intensificavam pela movimentação passiva. Sinal da roda dentada no membro superior esquerdo. Reflexos superficiais normais. Reflexos profundos diminuídos. Exame da sensibilidade prejudicado. O exame dos pares cranianos foi muito prejudicado pelo estado da paciente. Todavia,

observou-se edema de papila bilateral. Reflexo fotomotor presente. A evolução da enfermidade fez-se com piora gradativa, sendo freqüentes as temperaturas de 39°C, que cediam com antitérmicos. A paciente faleceu em completa caquexia no dia 15/10/1963, após 4 meses de internação. A evolução do quadro até o êxito letal cumpriu-se em 7 meses.

Os exames de laboratório mostraram: a) Ventriculografia: assimetria ventricular, com V.L.D. maior que seu homólogo, e o 3 ventrículo desviado para o lado esquerdo; b) Urina com traços fortes de albumina; c) Hemograma dentro dos limites da normalidade; d) Reações de Khan e Kline negativas; e) O exame eletroencefalográfico da paciente, realizado pelo Dr. Ismar Fernandes mostrou: "E.E.G. realizado em condições precárias de repouso psíquico-sensorial, não exteriorizando potenciais epileptógenos".

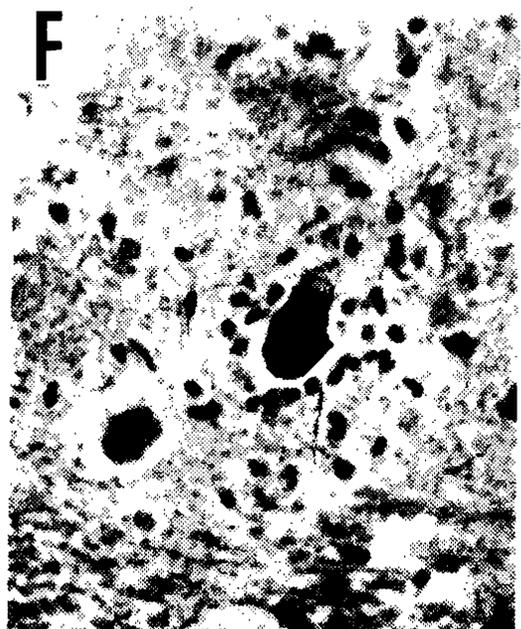
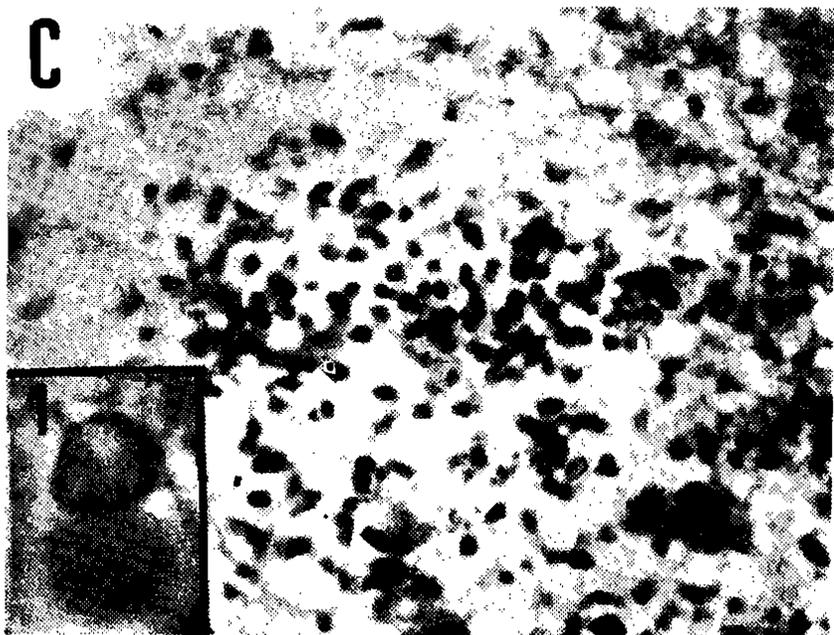
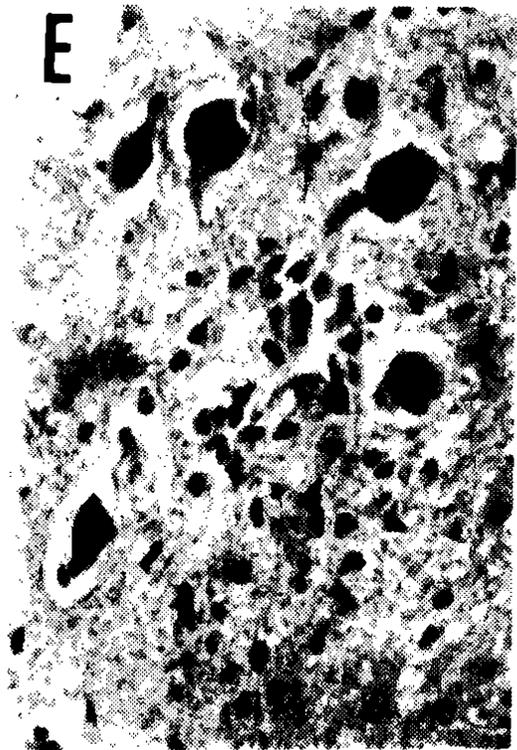
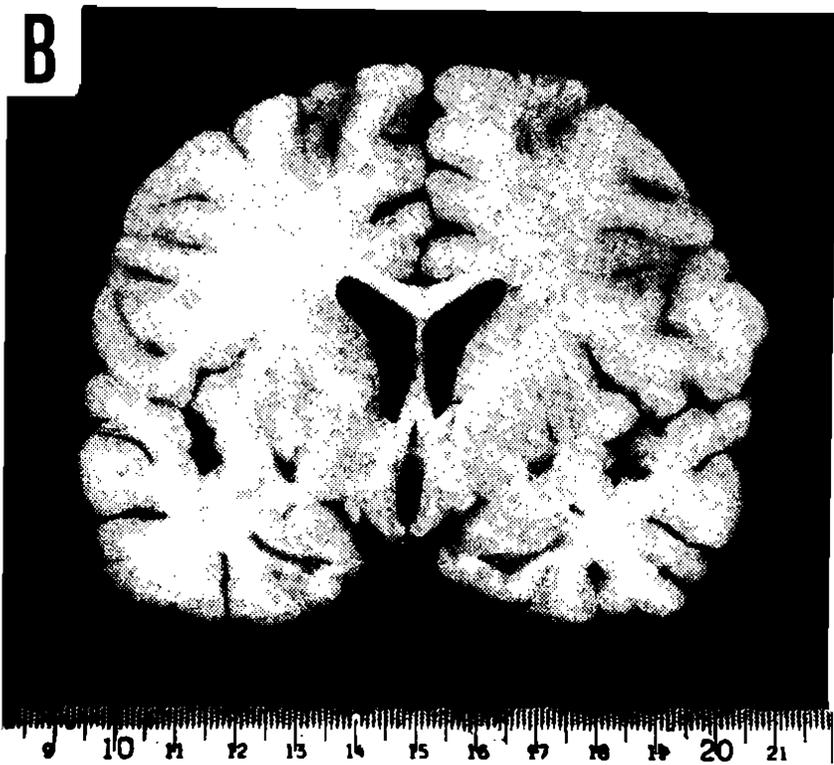
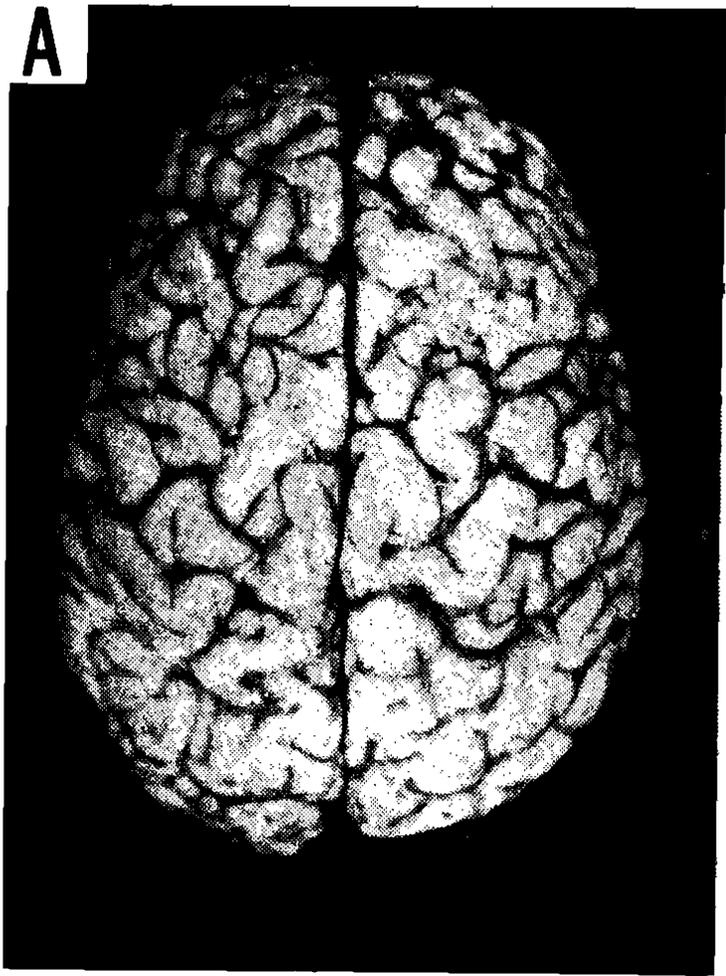
Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 480. (Fig. N.º 4). Cadáver de indiví-

duo do sexo feminino, de cor parda, em caquexia. Rigidez cadavérica presente nos quatro membros. Posição do cadáver em rigidez de decorticação.

1) *Encéfalo:* a) *Córtice cerebral:* Leptomeninges distendidas por líquido de edema, com os vasos congestionados. Vasos do polígono de Willis normais. Córtice cerebral ligeiramente atrófico, com os sulcos mais largos que o habitual. Cortes vértico-frontais passando pelos lobos frontais, temporais, tubérculos mamilares e pedúnculos cerebrais evidenciaram substância cinzenta adelgada. Substância branca de aparência normal. O sistema ventricular apresentava-se moderadamente dilatado, em consequência da atrofia cortical. Núcleos cinzentos da base do cérebro aparentemente normais.

b) *Tronco cerebral:* Leptomeninges lisas e brilhantes, com os vasos congestos. O mesencéfalo, a ponte e o bulbo raquiano não apresentavam alterações macroscopicamente visíveis, salientando-se unicamente a congestão dos vasos sangüíneos.

Fig. 4 — *Caso n.º 4* — A) Encéfalo visto por sua face superior. Notar congestão dos vasos sangüíneos e circunvoluções mais largas que o normal, devido ao edema; B) Corte frontal do encéfalo, evidenciando aspecto normal macroscópico da substância nervosa; C) Acúmulo inflamatório nodular, observado na substância cinzenta cerebral. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz; D) Manguito inflamatório perivascular, encontrado na substância branca. Col.: Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz; E) e F) Duas figuras de neuronofagia, observadas em núcleos bulbares. Col.: Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz. Os detalhes que aparecem nas fotomicrografias (C) e (D), são de células oligodêndricas da substância branca cerebral, com o citoplasma hialinizado e os núcleos celulares de aspecto vesiculoso, contendo restos de substância hialina acidófila. Col.: Hematoxilina-eosina. Corte em parafina de 5 micra. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz.



2) *Cerebelo*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com o espaço subaracnoideano distendido por líquido de edema. Vasos sanguíneos congestos. Corte horizontal do órgão, passando pelo sulco circunferencial, não revelou alterações no córtice cerebelar. A substância branca apresentava uma aparência esponjosa.

3) *Medula espinhal*: Leptomeninges com os vasos congestos. O parênquima medular não se apresentava alterado.

Resumo do laudo histopatológico:

a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges com o espaço subaracnoideano distendido por edema e ligeiramente infiltrado por linfócitos e algumas células histiocitárias. No córtice cerebral subjacente as células neuronais apareciam, em sua quase totalidade, em processo de "contração celular", hipercromáticas e contraídas. Núcleos celulares frequentemente em picnose. Não foram vistas inclusões. Na substância branca observava-se desintegração das bainhas de mielina, notadamente na substância branca subcortical. A glia astrocitária mostrava-se em grande hipertrofia, com muita diferenciação de gliofibrilas. Micróglia mobilizada sob a forma de corpúsculos grânulo-gordurosos. Os vasos sanguíneos apresentavam-se congestos, cercados por manguitos inflamatórios linfo-histiocitários. Presentes nódulos gliais. Tais alterações não se apresentavam de maneira uniforme por todo o córtice cerebral, vendo-se áreas onde aparecia quase normal. As alterações referidas eram mais frequentes nos lobos temporais, orbitários e nas porções mediais de todo o cérebro.

b) *Núcleos da base*: Nos núcleos cinzentos da base as alterações encontradas são semelhantes, se bem que muito menos intensas.

c) *Mesencéfalo*: Nas porções altas do mesencéfalo o parênquima nervoso aparecia praticamente normal, o que não se verificava nas porções mais baixas, já limítrofes com a ponte. A esta altura, o processo encefalítico era bem pronunciado, com os vasos sanguíneos cercados por densos infiltra-

dos inflamatórios. Presença de focos de neuronofagia, com numerosas inclusões intranucleares.

d) *Ponte*: Leptomeninges distendidas por edema, com infiltração linfo-histiocitária discreta. Vasos sanguíneos congestos. O parênquima nervoso mostrava-se densamente infiltrado por elementos microgliais mobilizados. Focos de neuronofagia muito frequentes. Grande quantidade de neurônios com inclusões acidófilas intranucleares do tipo A de Cowdry. As inclusões foram vistas também, em grande quantidade, nas células da oligodendróglia, tanto no interior dos músculos como no citoplasma. Vasos sanguíneos cercados por manguitos inflamatórios muito espessos. Perda da mielina nas fibras do pedúnculo cerebelar médio.

e) *Bulbo raquiano*: Leptomeninges com os vasos congestos e com pequena infiltração linfo-histiocitária. Parênquima nervoso mostrando numerosos focos de neuronofagia nos núcleos denteados. Os demais núcleos bulbares mostravam apenas cromatólise de seus neurônios, alguns mostrando excentricidade nuclear.

f) *Cerebelo*: Leptomeninges distendidas, com os vasos congestos e com pequena infiltração inflamatória esparsa. Camadas molecular e dos grânulos sem anormalidades. Células de Purkinje rarefeitas. Na substância branca cerebelar foi observada desintegração da mielina, com hiperplasia e hipertrofia da glia astrocitária. Presença de inclusões nos núcleos das células oligodendricas. Nos núcleos denteados foram vistos focos de neuronofagia.

g) *Medula espinhal*: Cortes horizontais de medula, realizados em segmentos cervicais, torácicos, lombares e sacros não evidenciaram alterações dignas de registro.

h) *Topografia das lesões*: As alterações anatômicas encontradas neste caso, se bem que de caráter difuso, predominavam nitidamente em algumas regiões do córtice cerebral (lobos temporais e orbitários), na ponte cerebral e substância branca cerebelar. Os núcleos denteados, tanto do bulbo raquiano como do cerebelo, estavam comprometidos. Foram vistos infiltrados inflamatórios perivasculares muito intensos no tronco cerebral, focos de neuronofagia e in-

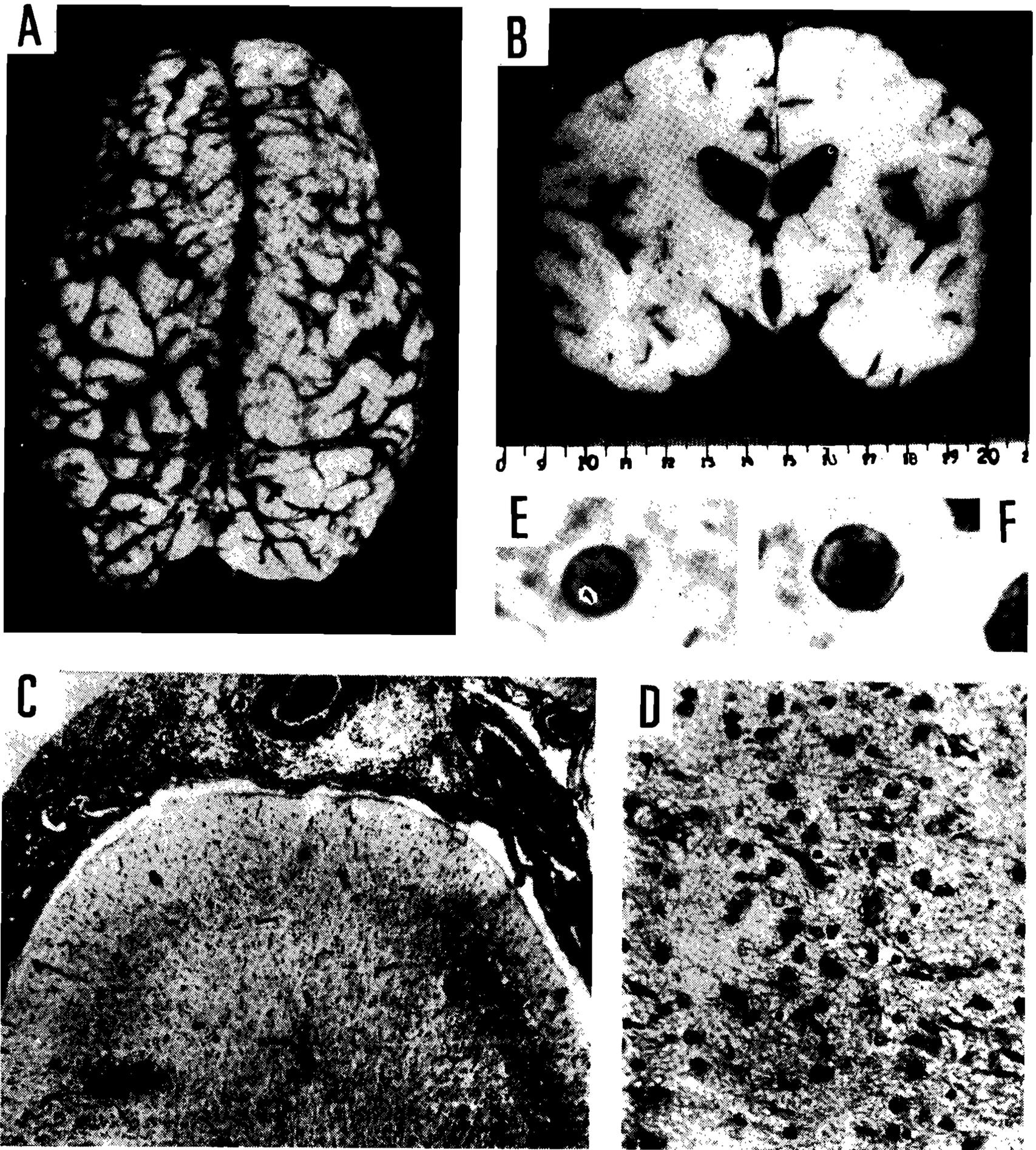


Fig. 5 — *Caso n.º 5* — A) Face superior do encéfalo. As circunvoluções aparecem engrossadas devido ao edema do tecido. Rede vascular congesta; B) Corte frontal do encéfalo, passando pelo infundíbulo hipofisário. Ligeira dilatação do sistema ventricular, conseqüente a atrofia cortical; C) Corte microscópico panorâmico de uma circunvolução onde se vê intensa fibrose das leptomeninges, com infiltrado inflamatório. Estes focos de meningite distribuía-se de maneira muito irregular pela superfície cerebral. Parênquima nervoso com intenso processo de gliose, atingindo córtice e substância branca. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 10 X, Leitz; D) Pormenor, em maior aumento, da gliose da substância branca. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz; E) e F) Duas células oligodêndricas da substância branca cerebral, com inclusões acidófilas intranucleares. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz.

clusões intranucleares e intracitoplasmáticas, tanto em células nervosas como em elementos da oligodendróglia.

Diagnóstico histopatológico: Panencefalite subaguda esclerosante (tipo polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

CASO N.º 5: J. P. F. Reg. N.º 23.963 (INUFRRJ), 7 anos, masculino, branco, estudante, natural de São Gonçalo, Niterói, onde vivia. Observação realizada a 19/5/972.

Encontrava-se doente há aproximadamente dois meses. Na vigência de tratamento para crise convulsiva (trinuride e gardenal) apresentando maneira súbita, tremores generalizados nos quatro membros e dificuldade para deglutir. Não há referência a nenhum processo infeccioso precedendo as manifestações acima referidas. A evolução do caso fez-se com piora gradativa, tendo ultimamente deixado de falar. Relata a mãe do paciente que, após suspender a administração do trinuride houve ligeira melhora, desfazendo-se a flexão dos antebraços sobre os braços, que já se havia instalado. O paciente passou, também, a deglutir melhor. No estudo dos antecedentes pessoais constatou-se que nasceu de gestação a termo, de parto distócico demorado, tendo custado muito a chorar. Entre os antecedentes familiares há referências a uma tia do paciente com crises convulsivas e desintegração mental progressiva.

O exame direto do paciente mostrou criança de cor branca, em bom estado geral de nutrição, com as mucosas coradas. Presença de abalos musculares nas faces, principalmente a esquerda, e na língua. Movimentos involuntários nos pés. Os abalos mioclônicos estão presentes em toda a musculatura corporal, mais acentuados no dimídio esquerdo. Sinal de Babinski presente. Mancha de cor de café com leite no hipocôndrio direito.

Durante todo o período em que esteve internado ocorreram freqüentes elevações de temperatura corporal, que cediam com o uso de antitérmicos. A evolução do quadro mórbido fez-se com piora gradativa, ocorrendo o êxito letal a 21/10/72, após 7 meses de evolução. Os exames de laboratório mostraram: a) Urina com traços fortes de

albumina; b) Hemograma dentro dos limites da normalidade; c) O exame do líquido céfalo-raquiano mostrou 0,9 cles/mm³ e 16 mg% de proteínas totais. Reações das globulinas negativas. Líquido de aspecto incolor; d) O exame eletroencefalográfico, realizado pelo Dr. Ismar Fernandes mostrou: "E.E.G. anormal, com ritmo de fundo lento: ocorrência de curtos de 3 a 5 c/s de voltagem elevada, e ondas agudas bitemporais, dominantes no lobo temporal direito".

Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 580. (Fig. N.º 5). Cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, emaciado, com os quatro membros em flexão. Presença de escaras sobre as cristas ilíacas e região sacra.

1) *Encéfalo:* a) *Córtice cerebral:* Leptomeninges fortemente edemaciadas, com os vasos congestionados. O parênquima nervoso subjacente apresentava-se igualmente muito edemaciado, como se podia julgar pelo apagamento dos sulcos cerebrais e pelo achatamento das circunvoluções. Vasos do polígono de Willis normais. Cortes frontais do encéfalo, passando pelos lobos frontais, temporais e occipitais mostraram substância cinzenta edemaciada, de aspecto suculento. A substância branca não se apresentava macroscopicamente alterada, a exceção da intensa congestão dos vasos sanguíneos. Os ventrículos laterais apareciam ligeiramente dilatados.

b) *Tronco cerebral:* Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos ligeiramente congestos. O exame do parênquima nervoso ao nível do mesencéfalo, ponte e bulbo raquiano não evidenciou nenhuma alteração visível macroscopicamente.

2) *Cerebelo:* Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos congestos. Parênquima nervoso aparentemente normal. Corte horizontal passando pelo sulco circunferencial, não evidenciou alterações na substância branca nem nos núcleos denteados.

3) *Medula espinhal:* Leptomeninges finas e transparentes, com os vasos congestos. Parênquima nervoso normal.

Resumo do laudo histopatológico:

a) *Córtice cerebral:* Leptomeninges distendidas por edema e por infiltração inflamatória

do tipo linfo-histiocitário. Essa infiltração inflamatória fazia-se de maneira muito irregular, sendo ocasionalmente abundante, principalmente na profundidade dos sulcos cerebrais. Em outros locais era quase ausente. Vasos sanguíneos fortemente congestos. No parênquima nervoso subjacente observava-se nítida gliose marginal da 1.^a camada cortical. Nas demais os neurônios apareciam em cromatólise, com microvacuolizações em seu citoplasma, ou mais freqüentemente, hiper-cromáticos e contraídos. Presentes nódulos gliais e focos de neuronofagia. Manguitos inflamatórios perivasculares presentes e muitas vezes espessos. A distribuição destas alterações de natureza inflamatória também se processava de forma muito irregular, alternando-se zonas comprometidas com outras onde se viam apenas alterações de natureza regressiva nas células neuronais. Em muitos neurônios os núcleos apareciam vacuolizados, com a cromatina marginalizada para baixo da membrana nuclear. O conteúdo destes núcleos era hialino, ligeiramente acidófilo, dando a impressão de conter inclusões do tipo vítreo. Na substância branca subcortical encontravam-se áreas de intensa proliferação da astróglia, com grande diferenciação de gliofibrilas. Oligodendróglia em tumefação aguda, com os núcleos picnóticos ou contendo inclusões do tipo vítreo. Foram vistas áreas de necrose do parênquima, com a presença de microgliócitos mobilizados sob a forma de corpos grânulo-gordurosos. Nas paredes ventriculares observava-se intensa gliose subependimária, às vezes prolongando-se para o interior da substância nervosa.

b) Núcleos da base: As alterações anatômicas observadas nos núcleos da base eram do mesmo tipo que as que se viam no córtice, ocorrendo porém com muito mais intensidade. Os infiltrados inflamatórios perivasculares geralmente eram muito densos.

c) Mesencéfalo: Leptomeninges com os vasos congestos. O parênquima nervoso não apresentava alterações dignas de registro.

d) Ponte: Leptomeninges com os vasos congestos. Núcleos pontinos sem anormalidades.

e) Bulbo raquiano: Leptomeninges ligeiramente espessadas, com os vasos congestos. Parênquima nervoso sem anormalidades.

f) Cerebelo: Leptomeninges com os vasos congestos, e ligeiramente distendidas por líquido de edema. Camadas molecular e dos grânulos sem anormalidades. Rarefação das células de Purkinje. Não foram encontrados os focos de desmielinização. Núcleos denteados normais.

g) Medula espinhal: Leptomeninges de espessura normal, com os vasos congestos. O parênquima medular não mostrou nenhuma alteração digna de registro.

h) Topografia das lesões: As alterações anatômicas encontradas neste caso, apesar de difusas, predominavam nitidamente nas seguintes regiões: córtice cerebral, núcleos da base e paredes dos ventrículos cerebrais. O tronco cerebral, que nesta enfermidade costuma estar intensamente comprometido, neste paciente era normal.

Diagnóstico anátomo-patológico: Panencefalite subaguda esclerosante (tipo polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

CASO N.º 6: H.S.R. Reg. N.º 17.480 (INUF RJ). Internado a 1/6/67. Brasileiro, branco, 13 anos, sexo masculino, natural da Guanabara, onde vivia (Rio Comprido).

Início da doença há aproximadamente dois meses, quando os pais observaram que o paciente começou a apresentar perturbações da memória, esquecendo com facilidade coisas elementares de seus hábitos diários. Ao mesmo tempo houve alteração do humor, passando a taciturno e pouco falando. Teve de ser retirado da escola, que freqüentava normalmente, devido ao acentuado decaimento de seu rendimento escolar. Há mais ou menos um mês começaram a aparecer abalos musculares em seus membros superiores, breves, irregulares, que no momento atingiam todo o corpo, sem perda da consciência. O andar também alterou-se, caindo facilmente ao solo. No momento apresentava, também, incontinência fecal e urinária.

O exame direto do paciente revelou indivíduo do sexo masculino, de cor bran-

ca, em bom estado de nutrição. Faces hebetadas, mantendo a boca entreaberta. Presença de abalos musculares nos quatro membros, irregulares, breves, às vezes de grande amplitude. A musculatura facial também participava de tais movimentos anormais. O exame da marcha mostrou que ela fazia de maneira irregular, com paradas freqüentes, como se o paciente hesitasse, sem saber o que fazer. Freqüentemente se desequilibrava, apoiando-se aos objetos próximos para não cair. A força e a coordenação pareciam conservadas. Hipertonia nos membros superiores. Reflexos superficiais e profundos, presentes e vivos. Reagia aos estímulos nociceptivos. O exame dos pares cranianos não revelou anormali-

dades. Quanto ao estado mental o paciente apresentava grande dificuldade na compreensão de ordens. Apatia e mutismo. Incontinência urinária e fecal. O quadro acima descrito progrediu sem nenhuma melhora, terminando em caquexia, em rigidez de decorticação. Êxito letal a 4/2/68. 10 meses após o aparecimento dos primeiros sintomas. Os exames de laboratório revelaram: a) Raio X, tórax normal; b) Urina: vestígios de albumina; c) O hemograma mostrou-se normal, excetuando-se um, realizado poucos dias antes da morte, que mostrou leucocitose de 10.800/mm³, atribuída a comprometimento pulmonar; d) A eletroforese das proteínas plasmáticas revelou:

Valores encontrados (% relativa).	Albumina	α_1 Globulina	α_2 Globulina	β Globulina	γ Globulina	Proteínas totais (método do biureto).
	38,5%	7,2%	12,0%	16,1%	26,2%	
Valores encontrados (em G/mm de soro sanguíneo)	3,08	0,58	0,96	1,28	2,10	8,0

e) O exame do líquido céfalo-raquiano mostrou 20 mg% de proteínas, com 1 cl/mm³. No mais, as reações foram normais; f) Reações de Kahn e Kline negativas; g) Foi feita a pesquisa de corpos metacromáticos no sedimento urinário (método de Austin) com resultados negativos; h) O exame eletroencefalográfico, realizado pelo Dr. Ismar Fernandes, revelou "EEG anormal, generalizado, com paroxismos periódicos de pontas e complexo espicular, de distribuição difusa".

Exame anátomo-patológico: Necrópsia N.º 542. (Fig. N.º 6). Cadáver de criança do sexo masculino, aparentando a idade cronológica, em caquexia. Membros inferiores em extensão e os superiores fletidos. Retração tendínea nos 4 membros.

1) *Encéfalo:* a) *Córtice cerebral:* Leptomeninges lisas e brilhantes, com os vasos congestionados. Edema do tecido nervoso, traduzido por sulcos adelgaçados e circunvoluções achatadas. Vasos do polígo-

no de Willis normais. Cortes vértico-frontais, passando pelos lobos frontais, pelos temporais, quiasma óptico e lobos occipitais evidenciaram substância cinzenta edemaciada, de aspecto suculento. Em alguns pontos a substância branca subcortical aparecia em desintegração, de aspecto esponjoso. Vasos congestionados. Sistema ventricular uniformemente dilatado, mas não de maneira acentuada. Os núcleos cinzentos da base do cérebro apareciam sem anormalidades.

b) *Tronco cerebral:* O mesencéfalo apresentava-se normal ao exame macroscópico. A ponte mostrava intensa congestão dos vasos sanguíneos, tanto meníngeos como parenquimatosos. Bulbo raquiano de aparência normal.

2) *Cerebelo:* Leptomeninges finas e brilhantes, com os vasos sanguíneos congestionados, notadamente a rede venosa. Corte equatorial do órgão passando pelo sulco circunferencial mostrou córtice e substância branca normais, salientando-se a con-

gestão dos vasos parenquimatosos. Núcleos denteados normais.

3) *Medula espinhal*: Vasos sanguíneos das leptomeninges congestionados. Parênquima nervoso sem anormalidades visíveis macroscopicamente.

Resumo do laudo histopatológico:

a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges espessadas, com o espaço subaracnoideano distendido por líquido de edema, com grande quantidade de elementos mononucleares, bem como de focos hemorrágicos diminutos. Vasos sanguíneos fortemente congestionados. No córtice cerebral subjacente observava-se intensos sinais de edema do tecido. Vasos sanguíneos igualmente congestionados, com infiltrados inflamatórios perivasculares. As células nervosas mostravam-se em sua maior parte hiper cromáticas e contraídas, em estado de "contração celular". Presença em muitos neurônios de volumosa inclusão intranuclear, acidófila, cercada por halo claro, deslocando cromatina e nucléolo para baixo da membrana nuclear. Distribuídos de maneira desordenada encontravam-se pequenos acúmulos microgliais. Substância branca com ligeira gliose. Este aspecto do córtice cerebral, com alterações às vezes discretas, alternava-se com outros onde a substância nervosa aparecia profundamente alterada. Nestas áreas o edema era muito mais intenso e os infiltrados inflamatórios perivasculares mais pronunciados. Os granulomas eram comuns e a substância branca subcortical apresentava-se muito alterada, com desmielinização e gliose. Presença de infiltração inflamatória difusa. A coloração específica para mielina mostrou nestas áreas grande perda desta substância.

b) *Núcleos da base*: Aspecto semelhante ao descrito para o córtice cerebral, se bem que em grau muito menos intenso.

c) *Mesencéfalo*: Vasos sanguíneos das leptomeninges congestionados, com manguitos inflamatórios. Sinais de intenso edema. Proliferação da glia astrocitária e mobilização microglial. Substância negra conservada, se bem que em alguns neurônios fosse encontrada proliferação dos microglíocitos perineuronais.

d) *Ponte*: Congestão intensa dos vasos sanguíneos das leptomeninges do parênquima nervoso. Presença de abundantes manguitos inflamatórios perivasculares. O tecido mostrava-se muito edemaciado, com tendência a constituição de microgranulomas nos núcleos pontinos. Microglia mobilizada vendo-se às vezes corpos grânulo-gordurosos. Presença de figuras de neuronofagia. A coloração para mielina não revelou perda desta substância, a este nível.

e) *Bulbo raquiano*: Vasos sanguíneos congestionados, com manguitos inflamatórios. Presença de microgranulomas nos núcleos nervosos bulbares, notadamente nos núcleos denteados e nos do assoalho de IV ventrículo. Sinais de acentuado edema do tecido. Muitos neurônios em tumefação, observando-se cromatólise e núcleos em posição excêntrica. Numerosas figuras de neuronofagia. Não havia perda de mielina.

f) *Cerebelo*: Leptomeninges infiltradas por elementos mononucleares, com os vasos congestionados. No parênquima cerebelar observava-se discreta infiltração inflamatória na camada molecular. Rarefação das células de Purkinje. Grânulos normais. Na substância branca cerebelar via-se proliferação da astróglia e intensos infiltrados inflamatórios perivasculares. Nos núcleos denteados observavam-se neurônios com lesão celular crônica e em tumefação, notando-se, também, hiperplasia glial, com neuronofagia ocasional.

g) *Medula espinhal*: O exame histopatológico feito em segmentos cervicais, torácicos, lombares e sacros mostrou substância branca com a mielina normal. Os grandes neurônios motores das pontas anteriores muitas vezes apareciam em cromatólise, e com os núcleos deformados, em posição excêntrica.

h) *Topografia das lesões*: As alterações anatômicas encontradas neste caso consistiam, essencialmente, em microgranulomas distribuídos pela substância cinzenta cortical, bem como nos núcleos da base. No córtice cerebelar intenso processo de gliose com desmielinização. Presença de neurônios corticais com inclusões acidófilas intranucleares bem como em células oligodêndricas.

Diagnóstico anátomo-patológico: Pancefalite subaguda esclerosante (polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

RESULTADOS

O estudo anátomo-patológico destes de casos, revelou alguns aspectos importantes, pela sua uniformidade, para a compreensão do problema da desmielinização observada nesta doença.

O estudo anátomo-patológico do caso N.º 1 (Ver fig. N.º 1) demonstrou um processo de atrofia cortical, de natureza focal, distribuído esparsamente pelo córtice cerebral, com algumas áreas preferenciais. Como o tecido mostrava-se muito edemaciado, o processo de atrofia aparecia mascarado pelo edema, não sendo prontamente visível ao exame externo das circunvoluções (Fig. N.º 1-A). Este processo atrófico do córtice cerebral era conseqüente à destruição neuronal na substância cinzenta e aos focos subcorticais de desmielinização da substância branca (Fig. N.º 1-B), os quais distribuíam-se de maneira desordenada por todo o manto cerebral, porém, preferencialmente, situando-se nos lobos frontais, occipitais e parietais. Nestas áreas de desintegração da substância branca a mielina encontrava-se quase toda fragmentada, sofrendo processo de degeneração secundária, com fragmentação também dos axônios, e grande hiperplasia astrogliar. Presente também micróglia mobilizada sob a forma de corpúsculos grânulo-gordurosos. As células oligodêndricas haviam desaparecido, e as remanescentes apareciam com o citoplasma em processo de tumefação aguda, com desintegração de suas expansões. Em seus núcleos observava-

se a existência de uma inclusão acidófila (Fig. N.º 1, C (1) cercada por halo claro, ou ocupando todo o núcleo celular, conferindo a este último um aspecto vítreo. Presença de infiltrados inflamatórios perivasculares e focos inflamatórios (Fig. N.º 1, C e D). Presença de inclusões acidófilas intranucleares em células nervosas e em elementos oligodendrogliais em regiões afastadas dos focos de desmielinização, porém em muito menor quantidade que nestes últimos. Provavelmente representavam fases iniciais do processo de desmielinização.

O caso N.º 2 (Fig. N.º 2) evidenciou ao exame necroscópico uma acentuada atrofia cortical, distribuída de maneira mais ou menos uniforme, com adelgaçamento da substância cinzenta cortical e dilatação do sistema ventricular (Fig. N.º 2, A e B). Os focos de desmielinização da substância branca subcortical eram grandes e muitas vezes confluentes, com enorme hiperplasia astrogliar. Não obstante o tempo de evolução clínica ter sido de apenas um mês a menos que o precedente, as alterações anatómicas encontradas eram mais graves e extensas. Neste paciente foram vistas inclusões acidófilas não apenas nos núcleos das células nervosas, mas também no citoplasma (Fig. N.º 2, C e D), e muitas vezes em neurônios afastados das zonas onde o processo destrutivo tissular era mais intenso. Na substância branca praticamente todas as células oligodêndricas mostravam-se, em tumefação vendo-se inclusões acidófilas não apenas no interior dos núcleos celulares, mas também no citoplasma (Fig. N.º 2, D). Em relação a este caso observamos um fato que merece ser registrado. Este pa-

ciente veio transferido de um outro Serviço, onde fora realizada uma biópsia cerebral, cujo material nos foi enviado. Ao fazermos o exame histopatológico constatamos tratar-se de uma "polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON". A riqueza em inclusões em células nervosas era muito grande. Como nos interessávamos por estes casos, conseguimos que o paciente viesse transferido para o Instituto de Neurologia, onde possivelmente teríamos a oportunidade de realizar o estudo anátomo-patológico. Ao dar-se o êxito letal, alguns meses depois, tivemos a surpresa de verificar que as inclusões observadas em células nervosas tinham se tornado muito raras, enquanto que praticamente toda a oligodendróglia da substância branca subcortical estava sendo destruída. Neste paciente a relação entre desmielinização e destruição das células oligodêndricas era muito nítida.

O caso de N.º 3 já tinha sido objeto de uma publicação anterior⁽⁵⁰⁾ e no estudo então realizado não havíamos notado áreas de desmielinização. Todavia, ao fazermos uma revisão do caso, alguns anos depois, constatamos um pequeno foco de desmielinização subcortical nos lobos orbitários, o que justifica sua inclusão no presente estudo. O encéfalo deste paciente mostrava-se extremamente edemaciado (Fig. N.º 3, A) pois o processo era fundamentalmente de substância cinzenta, com pouca perda de mielina (Fig. N.º 3, B). Os manguitos inflamatórios perivasculares (Fig. N.º 3, C) e os focos de neuronofagia (Fig. N.º 3, D) eram muito freqüentes, preferencialmente situados na substância cinzenta ou nas zonas subcorticais da substância branca. Presentes

numerosas inclusões acidófilas intranucleares em células neuronais. Nos focos de desmielinização encontrados posteriormente, havia intensa gliose subcortical, com perda da mielina e com a presença de inclusões acidófilas em células da oligodendróglia, que se mostrava diminuída numericamente (Fig. N.º 3, D) (1).

Em relação ao caso de N.º 4 (Fig. N.º 4) o exame macroscópico da corticalidade cerebral e dos núcleos da base (Fig. N.º 4, A e B) não revelou nenhuma anormalidade. Todavia, a substância branca cerebelar e algumas áreas subcorticais cerebrais encontravam-se em desintegração. Nestas regiões eram freqüentes os focos inflamatórios (Fig. N.º 4, C), os infiltrados perivasculares (Fig. N.º 4, D) e os focos de neuronofagia (Fig. N.º 4, E e F). Nas zonas desmielinizadas cerebelares e subcorticais as células oligodêndricas apareciam em tumefação e clasmotodendrosis, com inclusões intranucleares do tipo vítreo (Fig. N.º 4, C (1) e D) (1). Nas regiões afastadas dos focos com perda da mielina não se encontraram células com inclusões.

O caso de N.º 5 (Fig. N.º 5) mostrou ao exame anátomo-patológico, intenso edema do córtice cerebral, o qual mascarava o processo de atrofia cortical, somente evidenciado ao se fazer cortes frontais (Fig. N.º 5, A e B). A atrofia cortical ocasionou, inclusive, um processo de dilatação do tipo "ex-vácuo" do sistema ventricular. Chamava a atenção neste caso as áreas de fibrose das leptomeninges com intensa infiltração inflamatória linfo-histiocitária (Fig. N.º 5, C). Este processo meníngeo não era difuso, e sim localizado em algumas circunvo-

luções. Nestas regiões o córtice cerebral subjacente mostrava-se atrofico, com grande perda neuronal, hiperplasia astrogliar e perda da mielina na substância branca subcortical, com grande gliose. (Fig. N.º 5, D). Nestas regiões todas as células oligodêndricas apareciam com inclusões acidófilas intranucleares bem evidentes, ou simplesmente do tipo vítreo (Fig. N.º 5, E e F). Este caso apresentou ainda a particularidade de ter sido possível reproduzir, em macaco rhesus, quadro anátomo-patológico semelhante, por inoculação intracerebral de material obtido por biópsia cerebral, alguns meses antes do êxito letal. Queremos acrescentar, ainda, que este paciente já era um encefalopata por toco traumatismo, quando começaram os sinais de processo inflamatório encefálico. Os resultados obtidos no estudo deste caso, bem como os experimentais, serão relatados em trabalho à parte, a ser publicado.

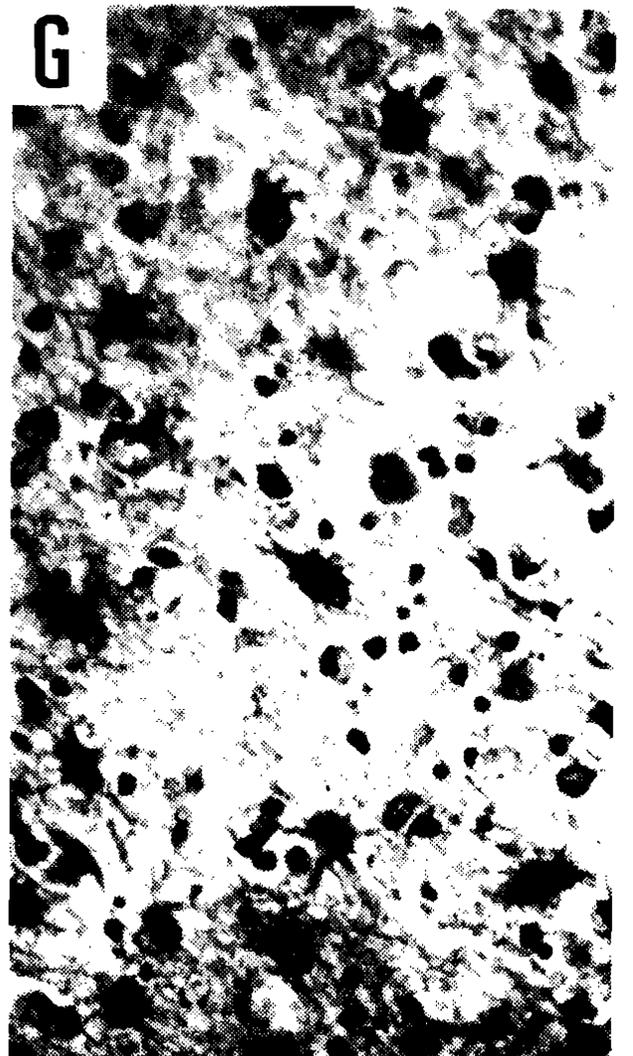
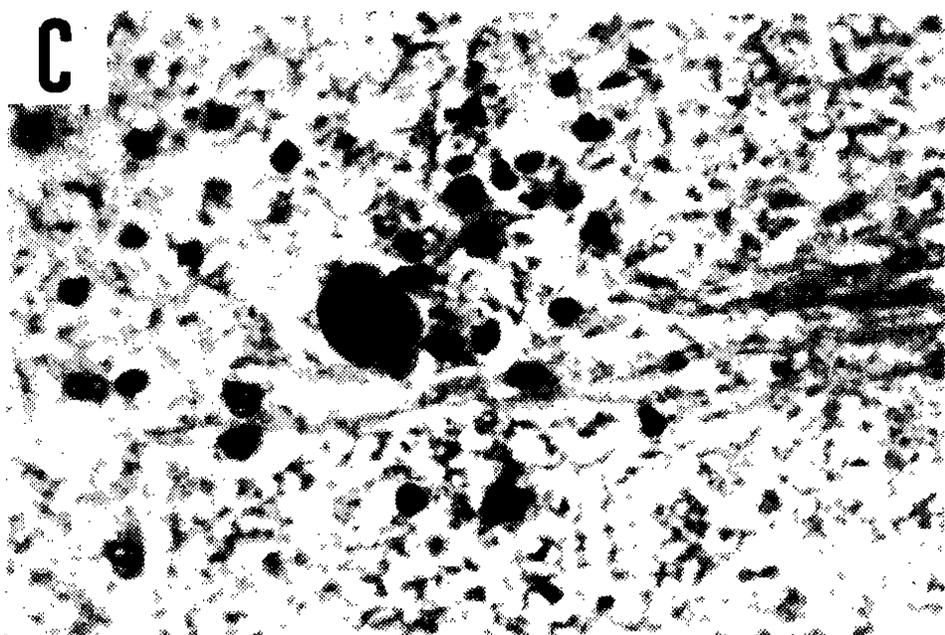
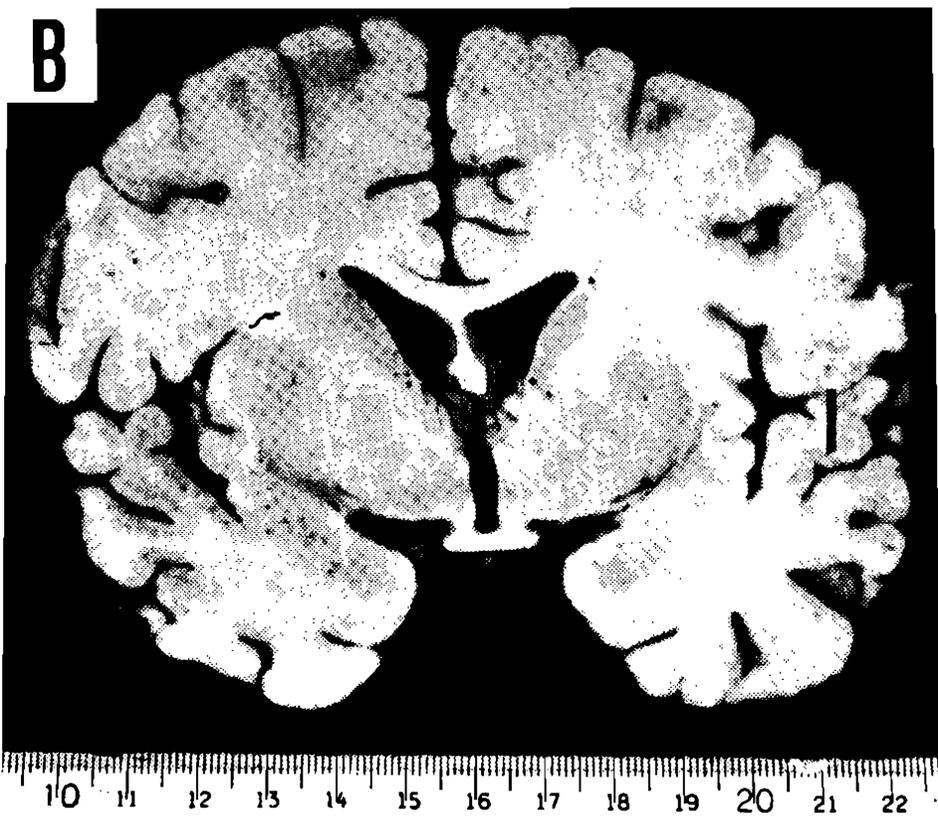
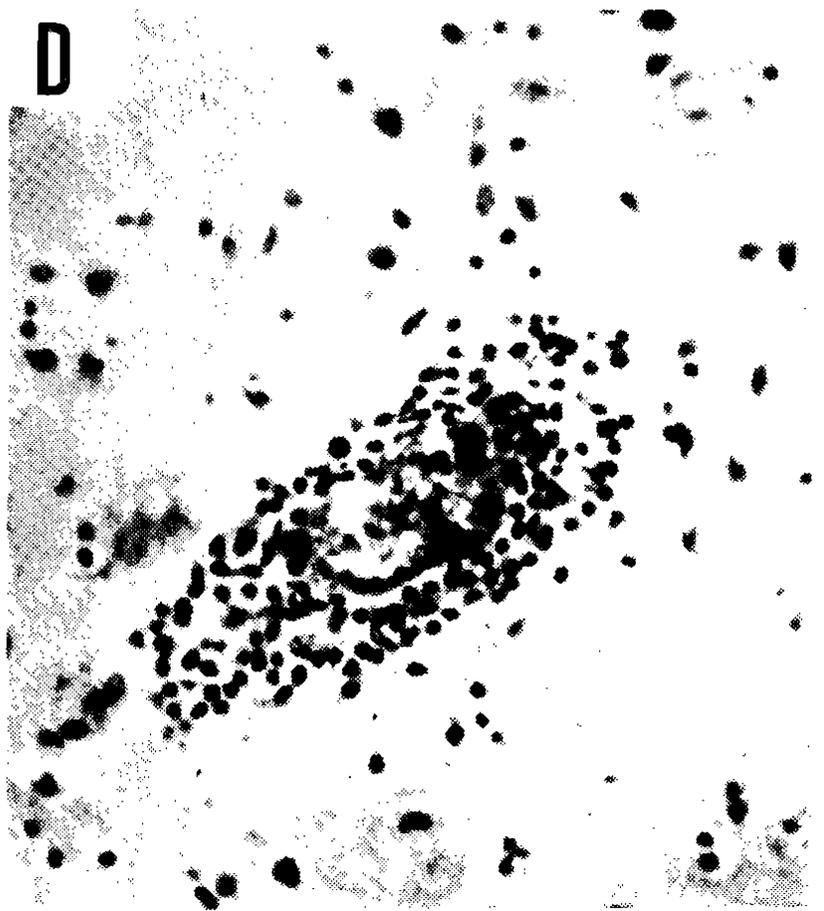
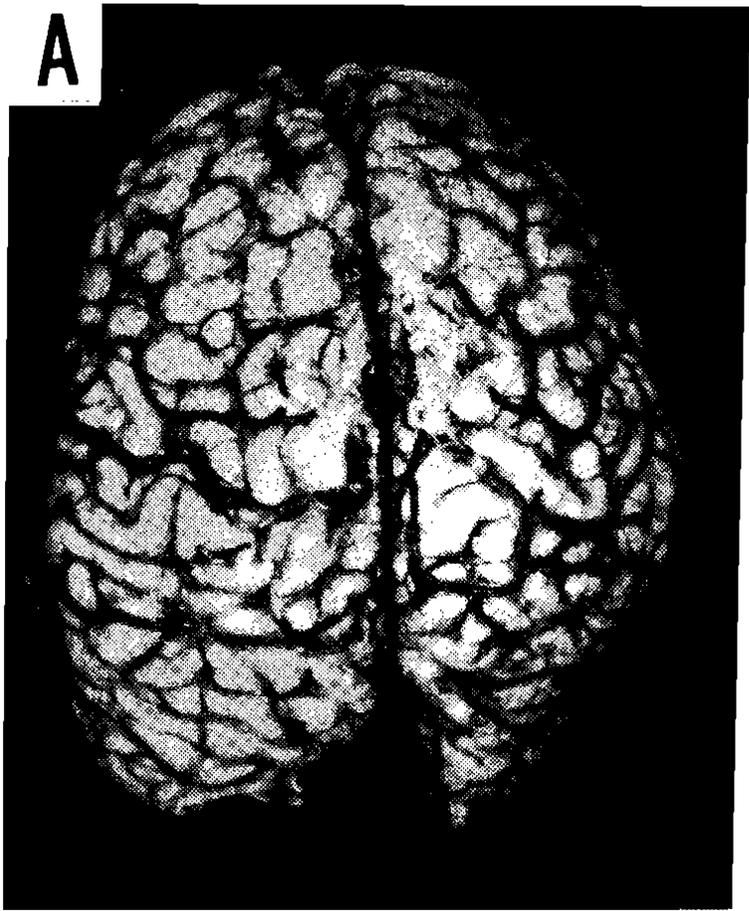
O caso de N.º 6 (Fig. N.º 6) não revelou alterações anatômicas grosseiras do encéfalo (Fig. N.º 6, A e B), a não ser alguns focos de desmielini-

zação subcortical, nos quais foram encontrados manguitos inflamatórios perivasculares (Fig. N.º 6, D), grande hiperplasia astrogliar (Fig. N.º 6, G) e focos de neuronofagia na substância cinzenta (Fig. N.º 6, C). Nos focos subcorticais de desmielinização as células oligodêndricas apareciam em tumefação, com inclusões acidófilas intranucleares bem caracterizadas (Fig. N.º 6, E e F).

DISCUSSÃO E COMENTARIOS

Como tivemos oportunidade de referir na introdução deste estudo a participação da oligodendróglia no quadro anátomo-patológico das SSPE tem sido relatado de maneira controversa. Ao lado de trabalhos em que esta célula é descrita como comprometida, como se pode inferir pela presença de inclusões em seus núcleos (⁴³) outros estudos entre os quais o de ZURHEIN e CHOU (⁴⁴) referem como normal a estrutura desta célula. Já está suficientemente demonstrado ser a participação da oligodendróglia extremamente importante em todos os

Fig. 6 — *Caso n.º 6* — A) Encéfalo visto por sua face superior. Observar intensa congestão dos vasos sanguíneos e edema do parênquima nervoso; B) Corte frontal do encéfalo, mostrando ligeira dilatação do sistema ventricular; C) Foco de neuronofagia encontrado no bulbo raquiano. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz; D) Infiltrado perivascular. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz; E) e F) Células oligodêndricas com inclusões acidófilas intranucleares. Col.: Hematoxilina-eosina. Corte em parafina de 5 micra. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz; G) Substância branca subcortical em desintegração, com grande hiperplasia e hipertrofia da glia astrocitária. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X, Obj. 24 X, Leitz.

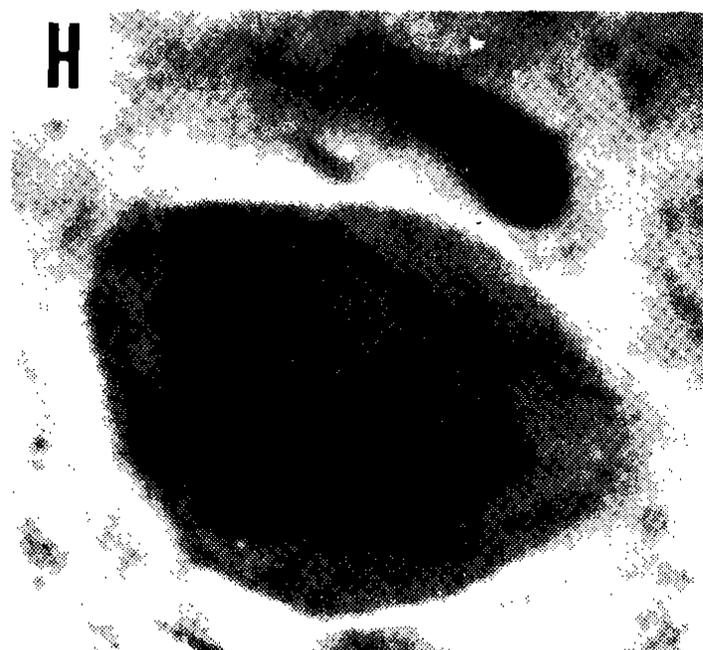
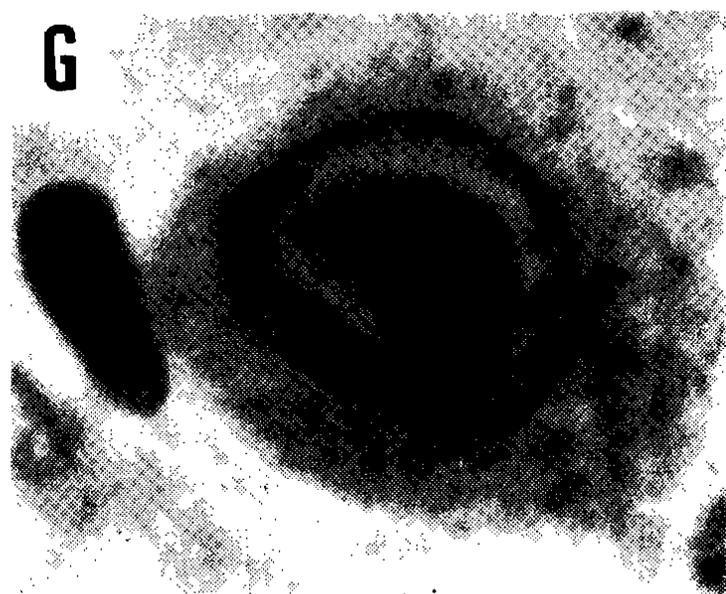
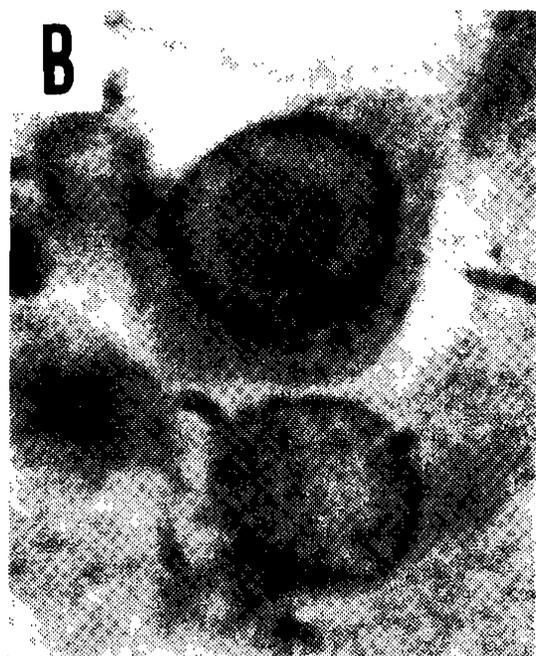


processos patológicos nos quais a mielina encontra-se comprometida, pois é a célula responsável pela mielinização das fibras nervosas ao nível do S.N.C. No grupo das leucodistrofias duas entidades — a leucoencefalopatia metacromática e a doença de KRABBE — a deficiência enzimática observada na oligodendróglia é diretamente responsável pela pobreza da mielinização encontrada. Não somente a mielina não se forma em quantidade normal, como a pouca que existe é anormalmente constituída. Há uma relação nítida, portanto, entre a desmielinização e a alteração enzimática oligodendrítica. O mesmo sabe-se ocorrer nas leucoencefalites alérgicas ^(31, 32) experimentais e post-vacinais.

Em relação às leucoencefalites por vírus, principalmente na leucoencefalopatia multifocal progressiva ^(33, 34, 35) o estudo em microscópio eletrônico relaciona claramente os focos de desmielinização com a destruição das células oligodendríticas ⁽³⁵⁾. Esta doença é considerada como produzida por um vírus do grupo papova ⁽³⁶⁾ o qual, como se sabe, engloba vírus que têm certas características comuns, tais como sua estrutura, tamanho, número de capsômeros e a produção de

processos inflamatórios e tumorais. A microscopia eletrônica de casos desta enfermidade tem revelado nucleocapsídias intranucleares dentro da oligodendróglia, com morfologia típica destes vírus, além de que as alterações encontradas nas células astrocíticas reacionais próximas, ou nos próprios focos de desmielinização, serem sugestivas à ação de um vírus também oncogênico. O caráter nitidamente focal das zonas desmielinizantes explica-se pelo caráter, também focal, das regiões do SNC parasitadas pelo vírus. Fora destas áreas comprometidas a mielina é normal. O mesmo parece ocorrer na “panencefalite subaguda esclerosante” (SSPE) doença que na atualidade engloba 3 entidades anteriormente descritas separadamente: a polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON ^(45, 46), a leucoencefalite subaguda esclerosante de VAN BOGAERT ^(47, 48) e a panencefalite nodular de PETTEDORING ⁽⁴⁹⁾. Sabe-se hoje serem estas 3 doenças, formas anátomo-clínicas de uma mesma enfermidade determinada pelo vírus do sarampo ^(37, 42) exercendo sua atividade de forma especial, ou por um outro mixovírus antigenicamente muito semelhante ao do sarampo.

Fig. 7 — Oito neurônios com inclusões intranucleares do tipo A de COWDRY. Estas inclusões podem ser pequenas, como na fotomicrografia (A), muito volumosas como em (G) ou mesmo aparecerem aparentemente em dissolução, vendo-se o núcleo celular vazio, com aspecto vesiculoso, tal como aparece em (F) e (H). Col.: Impregnação argêntica pelo carbonato de prata. Corte em congelação de 25 micra. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz.

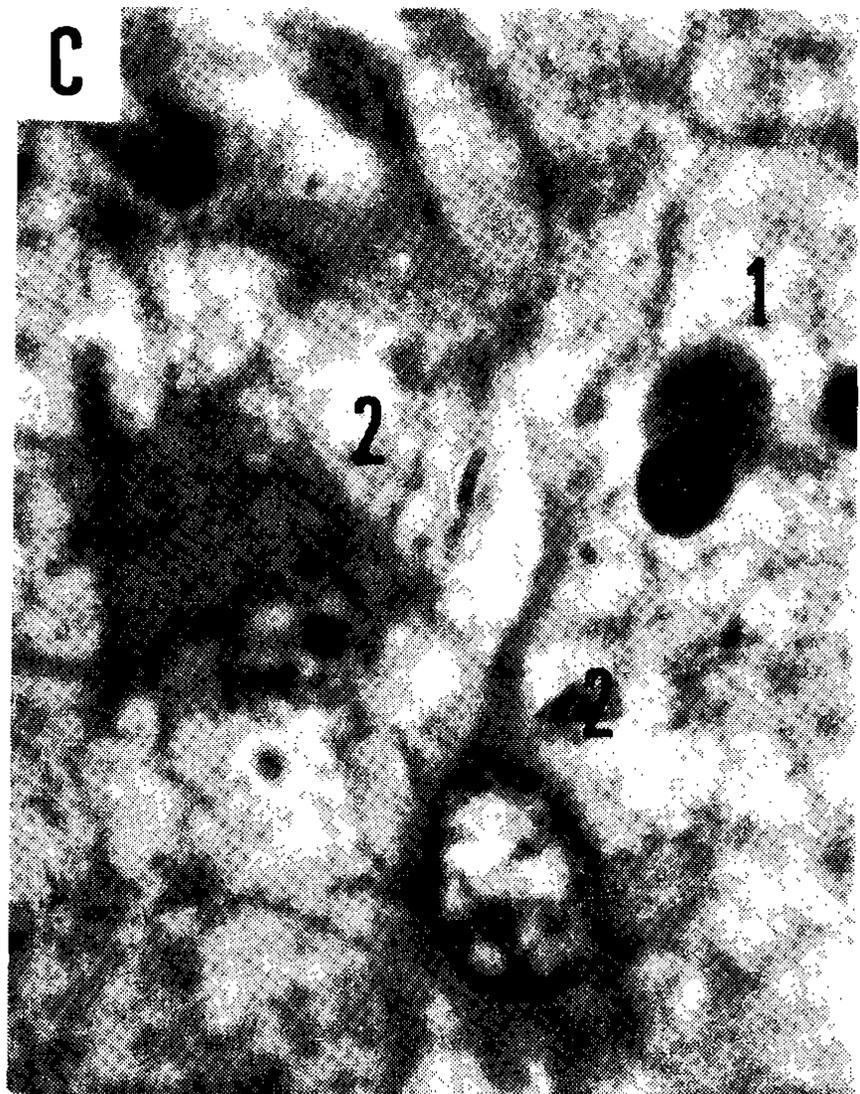
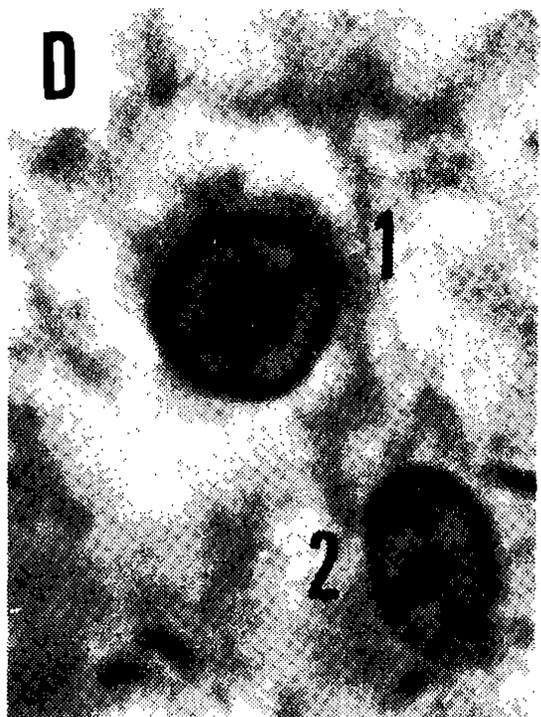
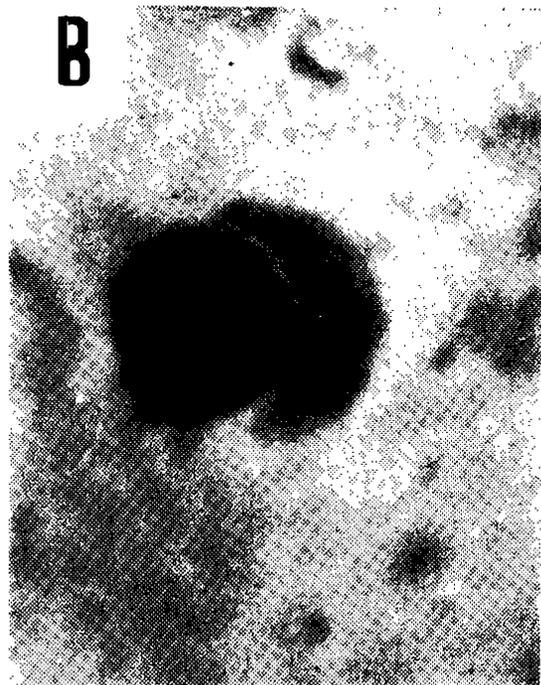


Na panencefalite subaguda esclerosante (SSPE) observa-se um processo encefalítico de evolução subaguda ou crônica, com a presença de focos de neuronofagia na substância cinzenta, acúmulos microgliais nodulares, infiltrados perivasculares de natureza inflamatória e, nas células nervosas, inclusões acidófilas intranucleares do tipo A de COWDRY (Fig. N.º 7). Estas inclusões podem ser pequenas, simples ou mais raramente, múltiplas, porém comumente únicas e muito volumosas. Os núcleos neuronais ficam extraordinariamente deformados na fase final do processo, tendo-se a impressão de um núcleo vazio (Fig. N.º 7, F, H), pois toda a cromatina e o nucléolo foram recalcados para baixo da membrana nuclear. Nesta fase a célula nervosa morre, entrando em desintegração, o que ocasiona os focos de neuronofagia já referidos no estudo dos casos aqui apresentados (Fig. N.º 3, D); Fig. N.º 4, E e F); (Fig. N.º 6, C). Na substância branca é comum o aparecimento de focos de desmielinização, notadamente na substância branca subcortical. Existem casos em que o processo situa-se exclusivamente na substância

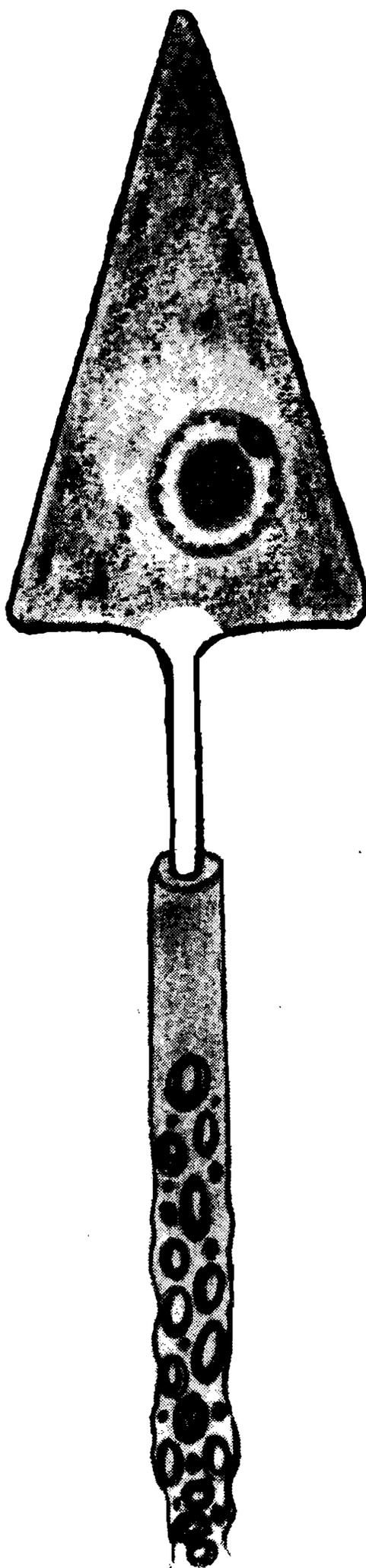
cinzenta, poupando a substância branca quase totalmente, como ocorreu no caso N.º 3 (50) no qual, somente anos mais tarde, verificamos pequenos focos desmielinizantes na substância branca subcortical dos lobos orbitários. Na forma de PETTE-DORING (49) praticamente não há desmielinização, vendo-se apenas os focos de neuronofagia na substância cinzenta.

O caráter desmielinizante desta doença é nitidamente focal, estando diretamente relacionado com a presença de focos inflamatórios na substância branca, onde a presença de inclusões nas células oligodêndricas é de extrema importância. Nestas zonas a mielina encontra-se destruída, com uma intensa gliose reacional. Esta gliose às vezes é tão acentuada que levou VAN BOGAERT (47, 48) a descrevê-la como uma entidade separada. Fora destas áreas a mielina é normal. Nunca observamos a presença de inclusões em células astrocitárias. O grande corpúsculo acidófilo que se vê nos astrócitos reacionais é apenas um nucléolo hipertrófico já descrito por SPIELMEYER (51) em 1927, e não uma inclusão. É fácil distinguir-se um

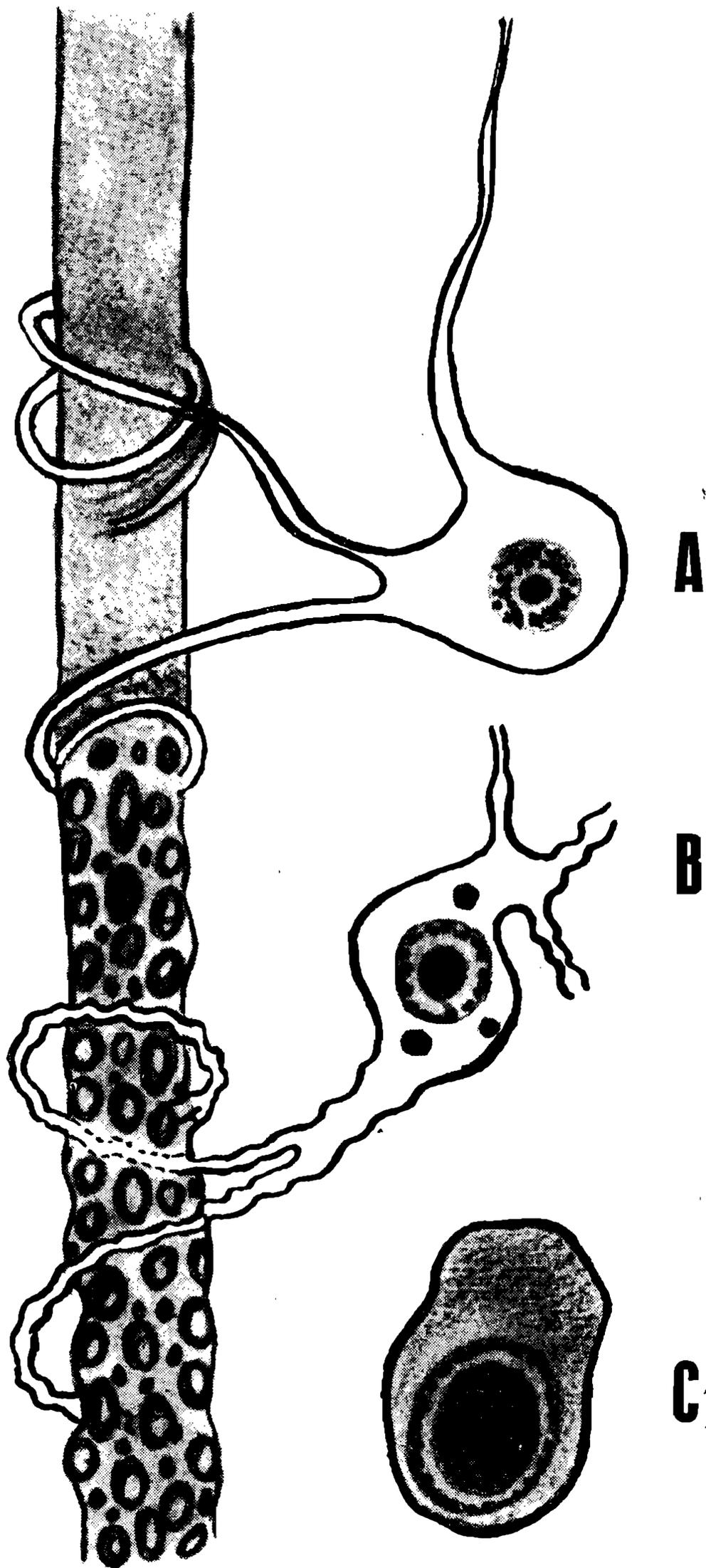
Fig. 8 — A) Célula oligodêndrica em tumefação, com corpúsculos esferoidais em seu citoplasma (indicados por seta), correspondendo a inclusões acidófilas. Col.: impregnação pelo carbonato de prata, variante para oligodendrógliã. Corte em congelamento de 25 micra. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz; B) e E) Células oligodêndricas com inclusões intranucleares acidófilas do tipo homogêneo, ocupando todo o núcleo celular (em B), ou bem individualizada, cercada por halo claro, (como se vê em D, 1). Notar a relação entre o tamanho das células oligodêndricas (1) e o das células astrocitárias (2) nas fotomicrografias (C), (D), (E). Col.: Hematoxilina-eosina. Corte em parafina de 5 micra. Oc. 10 X, Obj. 93 X, Im., Leitz.







Esquema n.º 1 — Representação esquemática da degeneração de uma fibra nervosa conseqüente a destruição do neurônio por parasitismo viral.



Esquema n.º 2 — Representação esquemática da destruição das células oligodêndricas, por parasitismo viral, e a repercussão desta destruição sobre a bainha de mielina das fibras nervosas. A destruição da oligodendrógia é a causa da desmielinização observada. As letras A, B, e C representam estágios sucessivos da desintegração de uma célula oligodêndrica por parasitismo viral.

SUMMARY

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): the role of oligodendroglial cells in the demyelinating process.

It was made a clinical-pathological study of six (6) cases of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in order to demonstrate that the demyelinating process observed in this disease has its origin in the destruc-

tion of oligodendroglial cells by viral parasitism. As we know oligodendroglial cells are responsible for the myelination in the Central Nervous System. It was made a brief historical revision of the oligodendroglial cells concept and, after the description of the six cases, we tried to demonstrate that the demyelinating process observed are the result of oligodendroglial cells destruction.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — HORTEGA, P. del RIO, 1921 — La glia de escasas radiaciones (oligodendroglia). *Boletín de la Soc. española de Hist. Nat.* XXI, 63-92.
- 2 — HORTEGA, P. del RIO, 1925 — Algunas observaciones acerca de la neuroglia perivascular. *Boletín de la Real Soc. Esp. Hist. Nat.* XIV, 4, 184-204.
- 3 — HORTEGA, P. del RIO, 1928 — Tercera aportación al conocimiento morfológico y interpretación funcional de la oligodendroglia. *Mem. de la Real Soc. Esp. Hist. Nat.* XIV, Memória 1.^a.
- 4 — TORACK, R. M., TERRY, R. D. and ZIMMERMAN, H. M., 1959 — The fine structure of cerebral fluid accumulation. I — Swelling secondary to cold injury. *The Am. J. of Pathol.* XXXV, 6, 1135-1149.
- 5 — TORACK, R. M., TERRY, R. D. and ZIMMERMAN, H. M., 1960 — The fine structure of cerebral fluid accumulation. II — Swelling produced by triethyl poisoning and its comparison with in the human brain, *Am. J. of Pathol.* XXXVI, 3, 273-287.
- 6 — LUSE, S., 1960 — The ultrastructure of normal and abnormal oligodendroglia. *The Anat. Record* 138, 4: 461-492.
- 7 — LUSE, S. and HARRIS, B., 1961 — Brain ultrastructure in hydration and dehydration. *Arch. of Neurol.* 4, 2, 139-152.
- 8 — ROBERTSON, W. F., 1900 — A microscopic demonstration of the normal and pathological histology of mesoglia cells. *Journ. Ment. Scien.* XLVI, 724.
- 9 — HORTEGA, P. del RIO, 1925 — Son homologables la glia de escasas radiaciones y la célula de Schwann? *Bol. Soc. Esp. Hist. Nat.*
- 10 — GEREN, G. B., 1954 — The formation from the Schwann cell surface of myelin in peripheral of chick embryos. *Exp. Cell Res.* 7, 558.
- 11 — LUSE, S., 1968 — Neuroglia. In *Pathology of the Nervous System* 333-544, Vol. I. Jeff Minckler, Ed. McGraw-Hill Book Company.
- 12 — BUNGE, M. B., BUNGE, R. P. and PAPAS, G. D., 1962 — Electron microscopic demonstration of connections between glia and myelin sheaths in the developing mammalian central nervous system. *The J. of Cell Biol.* 12, 2; 448-454.
- 13 — LUMSDEN, C. E. and POMERAT, C. M., 1951 — Normal oligodendrocytes in tissue culture. A preliminary report on the pulsatile glial cells in tissue cultures from corpus callosum of the normal adult rat brain. *Exper. Cell Research* 2; 103-114.

- 14 — PENFIELD, W., 1924 — Oligodendroglia and its relations to classical neuroglia. *Brain*, XLVII, 430-452.
- 15 — PENFIELD, W. and CONE, W., 1926 — Acute swelling of oligodendroglia. *Arch. of Neurol. and Psychiat.* XVI, 131-153.
- 16 — PENFIELD, W., 1932 — Neuroglia: normal and pathological. In "Cytology & Cellular Pathology of the Nervous System". Vol. II, 423-479.
- 17 — PENFIELD, W., 1928 — Method of staining oligodendroglia and microglia (combined method). *Am. J. of Path.* IV, 153-157.
- 18 — GRYNFELT, E., 1926 — Mucocytes et leur signification dans les processus d'inflammation chronique des centres cérébrospinaux. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, Paris, 89:1264.
- 19 — FERRARO, A., 1928 — Acute swelling of the oligodendroglia and grapelike areas of desintegration. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 20, 1065-1079.
- 20 — BAILEY, P. and BUCY, P., 1929 — Oligodendrogliomas of the brain. *J. of Pathol. and Bacteriol.* 32, 2, 735-751.
- 21 — RIO HORTEGA, P. del, 1944 — Contribución al conocimiento citológico de los oligodendrogliomas. *Arch. Hist. Norm. y Patol.* II, 3; 267-306.
- 22 — GREENFIELD, J. G., 1933 — A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. *Journ. Neur. and Psychopath.* 13, 189. Volume Jubilar de Marinesco, Bucarest.
- 23 — RUSSEL BRAIN, W. and GREENFIELD, J. G., 1950 — Late infantile metachromatic leuco-encephalopathy, with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. *Brain* 73, III, 291-317.
- 24 — LESLIE, D. A., 1952 — Diffuse progressive metachromatic Leucoencephalopathy. *J. of Pathol. and Bacteriol.* LXIV, 4, 841-855.
- 25 — POSER, C. M., 1968 — The Leucodystrophies. In "Pathology of the Nervous System". Vol. I, 779-821, Jeff Minckler, Ed. McGraw-Hill Book Company.
- 26 — KRABBE, N., 1916 — A new familial, infantile form of diffuse brainsclerosis. *Brain* 39, 74-114.
- 27 — POSER, C. M., 1968 — The Leucodystrophies. In "Pathology of the Nervous System". Vol. 1, 794-800. Jeff Minckler, Ed. McGraw-Hill Book Company.
- 28 — AUSTIN, J. H., 1968 — Globoid (Krabbe) Leukodystrophy. In "Pathology of the Nervous System", Vol. 1, 843-858. Jeff Minckler, Ed. McGraw-Hill Book Company.
- 29 — SHAW, C. M. and CARLSON, C. B., 1970 — Crystalline structures in globoid-epitelioid cells: An electron microscopic study of globoid leukodystrophy (Krabbe's disease). *J. Neuropath. & Exper. Neurol.* XXIX, 2, 306-319.
- 30 — NELSON, E., AUREBECK, G., OSTERBERG, K., BERRY, J., JABBOUR, J. T. and BORNHOFEN, J., 1963 — Ultrastructural and chemical studies on Krabbe's Disease. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.* XXII, 3, 414-434.
- 31 — LUSE, S. and McDOUGAL, D., 1960 — Electron microscopic observations on allergic encephalomyelitis in the rabbit. *The J. of Exper. Med.* 112, 5; 735-742.
- 32 — LAMPERT, P. W., 1965 — Demyelination and remyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 24, 3; 371-385.
- 33 — WOODHOUSE, M. A., DAYAN, A. D., BURSTON, A. D., CALDWELL, I., ADAMS, J. H., WELCHER, D. and URICH, H., 1963 — Progressive multifocal leukoencephalopathy: Electron microscopic study of four cases. *Brain* 90, IV, 863-870.

- 34 — CHANDOR, S. B., FORNO, L. S. and WIVEL, N. A., 1965 — Progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.* 28: 3; 260-271.
- 35 — ZURHEIN, G. M., 1972 — Virions in progressive multifocal leukoencephalopathy. In "Pathology of the Nervous System". Vol. I, 2893-2912. Jeff Minckler. Ed., McGraw-Hill Book Company.
- 36 — MELNICK, J. L., 1962 — Papova virus group. *Science* 135, 3.509; 1.128-1.130.
- 37 — ZEMAN, W. and KOLAR, O., 1968 — Reflections on the etiology and pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18, 1, 2; 1 — 7.
- 38 — LENNETTE, E. H., MAGOFIN, R. L. and FREEMAN, J. M., 1968 — Immunologic evidence of measles virus as an etiologic agente in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18, 1, 2; 21-29.
- 39 — FIOL, R. E. and DE FRANCIS, J. R., 1968 — Subacute sclerosing panencephalitis and measles encephalitis. *Neurology* 18, 1, 2; 83-86.
- 40 — CONNOLLY, J. H., 1968 — Additional data on measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18, 1, 2; 87-90
- 41 — BERMAN, P. H., GILES, J. P. and KRUGMAN, S., 1968 — Correlation of measles and subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 18, 1, 2; 91-94.
- 42 — TOURTELLOTTE, W. W., PARKER, J. A., HERNDON, R. M. and CUADROS, C. V., 1968 — Subacute sclerosing panencephalitis: brain immunoglobulin-G, measles antibody and albumin. *Neurology* 18, 1, 2; 117-121.
- 43 — HERNDON, R. M. and RUBINSTEIN, L. J., 1968 — Light and electron microscopy observations on the development of viral particles in the inclusions of DAWSON'S encephalitis (subacute sclerosing panencephalitis). *Neurology* 18, 1, 2; 8-18.
- 44 — ZURHEIN, G. and CHOU, S. M., 1968 — Subacute sclerosing panencephalitis. Ultrastructural study of a brain biopsy. *Neurology* 18, 1, 2; 146-158.
- 45 — DAWSON Jr., J. R., 1933 — Cellular inclusion in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Path.* 9, 7.
- 46 — DAWSON Jr., J. R., 1934 — Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis: second report. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 31: 685.
- 47 — BOGAERT, L. Van, 1945 — Une leucoencéphalite sclérosante subaigue. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.* 8: 101.
- 48 — BOGAERT, L. Van, 1952 — Sur une leucoencéphalite sclérosante subaigue (deuxième memoire). *Rev. Neurol.* 87: 1.
- 49 — PETTE, H. & DORING, G., 1939 — Über ainheimische Panencephalomyelitis von Charakter der Encephalitis japonica. *Dtsch. A. Nerveneilk.* 149, 7.
- 50 — ALENCAR, A., CAVALCANTI, J. L. S. & BROCK, M., 1965 — Encefalites atípicas. Estudo clínico e anátomo-patológico de 6 casos. *J. Bras. Neurol.* XVII, 1-3, 3-92.
- 51 — SPIELMEYER, W., 1922 — Histopathologie des Nervensystem. 149-191. Verlag von Julius Springer, Berlin.
- 52 — WAKSMAN, B. H. and ADAMS, R. D., 1962 — Infectious leukoencephalitis. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 21, 4, 491-518.