

# PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS LESÕES HUMANAS E AS EXPERIMENTAIS DETERMINADAS POR AGENTE ENCEFALITOGÊNICO DE ORIGEM HUMANA<sup>1</sup>

ALEXANDRE ALENCAR\* e ESTÁCIO MONTEIRO\*\*

**SUMÁRIO:** Neste trabalho estudamos as alterações histopatológicas encontradas no sistema nervoso central de dois pacientes com “panencefalite subaguda esclerosante” comparando-as com as modificações estruturais determinadas no sistema nervoso central de sete macacos rhesus nos quais este material foi inoculado. Os animais apresentaram sinais de comprometimento neurológico, traduzido por caquexia e paralisia do trem posterior, após um longo período de incubação, em torno de 18 meses. Dois animais morreram antes de qualquer manifestação neurológica, de infecção pulmonar intercorrente acidental. Nas passagens sucessivas houve um encurtamento do período de incubação para cerca de 40 dias. As alterações histopatológicas encontradas, consistiram, nos casos humanos, em leptomeningite focal, focos de neuronofagia, granulomas corticais e nos núcleos basais, grande perda da população neuronal com ocasional estado esponjoso do córtice cerebral, infiltrados perivasculares, e gliose da substância branca, sem perda de mielina. No material experimental foram observadas estas mesmas modificações, se bem que de caráter muito menos intenso. Tanto no material humano como no experimental a mielina estava praticamente normal. Sugere-se que o quadro anátomo-clínico chamado “panencefalite subaguda esclerosante (SSPE) possa ser determinado, não apenas pelo vírus do sarampo, mas também por outros vírus, especialmente os do grupo papova, já encontrado por outros autores, em casos de “panencefalite subaguda esclerosante”.

As tentativas para a reprodução experimental da “panencefalite subaguda esclerosante” (SSPE) têm sido numerosas, mas não obstante ao grande esforço dos pesquisadores neste sentido, em diferentes partes do mundo, os resultados têm sido pouco satisfatórios. O próprio DAWSON<sup>(11, 12)</sup> responsável pela identificação de uma das variantes anátomo-clínicas da enfermidade tentou, em vão, sua reprodução experimental. Os resultados negativos podem ser explicados, em parte, pelo fato de se ter mantido os animais inoculados sob observação por um período de tempo hoje considerado muito curto. O não aparecimento de sinais denunciadores de comprometimento neurológico em prazo máximo de 30 dias levava os pesquisadores a concluir por um resultado negativo. Considerava-se a ação dos vírus como processo

sempre agudo, ou mesmo superagudo. Tendo-se em vista a possibilidade, hoje real, de uma inflamação ligeira ou mesmo processo degenerativo poderem ser determinados por vírus do tipo lento (slow virus), cujo período de incubação habitualmente é acima de 18 meses, impõe-se a observação rigorosa dos animais inoculados por mais de 2 anos.

Nos últimos tempos têm sido relatados resultados positivos com a inoculação de material suspeito em furões e em hamsters<sup>(10, 21)</sup> com o período de incubação bem menor, principalmente no hamster no qual é de apenas 9 dias. Em rhesus, todavia, a incubação é muito longa, devendo as observações prolongarem-se por mais de 2 anos. O primeiro trabalho encontrado na literatura sobre a inoculação intracerebral desta enfermidade em rhesus deve-se a PELC, e

<sup>1</sup> Recebido para publicação em 15 de abril de 1974.

\* Responsável pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia e Doenças Tropicais do Instituto Oswaldo Cruz. Livre Docente de Neuropatologia pela UFRJ.

\*\* Chefe do Departamento de Vacinas e Soros do IPROMED.

PERIER<sup>(25, 26)</sup> com a transmissão da doença em duas passagens sucessivas, após o que, o material inativou-se. Nós próprios também conseguimos, em 5 rhesus, em duas passagens sucessivas com material de origem humana, após um longo período de incubação<sup>(1)</sup>. Mais tarde obtivemos novamente alterações neurológicas estruturais em uma segunda tentativa, com material proveniente de outro paciente com panencefalite subaguda esclerosante. Neste trabalho procuramos comparar as lesões obtidas no material experimental com as dos casos humanos de que provieram.

## MATERIAL E MÉTODOS

O nosso estudo foi realizado utilizando material de duas necrópsias de pacientes portadores de "panencefalite subaguda esclerosante" (SSPE) provenientes do Instituto de Neurologia da UFRJ registrados sob N.ºs R-18.848 e R-23.963. As necrópsias foram completas, sendo o material fixado em solução de formol a 10% por imersão das peças no líquido fixador, renovado com 24 e 48 horas. Biópsias cerebrais destes mesmos pacientes, realizadas meses antes da morte, foram usadas para inoculação intracerebral em macacos rhesus, bem como para tentativas de isolamento de vírus em cultura de tecidos. As técnicas de cultura e inoculação, bem como os resultados obtidos com material oriundo do caso N.º 18.848 em um total de 5 animais já foram objeto de uma publicação nossa anterior<sup>(1)</sup>. Em relação ao caso 23.963 foram inoculados 2 animais, que vieram a falecer acidentalmente de infecção intercorrente (pneumonia) quando se achavam em observação no laboratório, antes de manifestações evidentes de comprometimento neurológico. Estes animais possibilitaram a observação de alterações celulares muito precoces no SNC. A fixação do material experimental também foi realizada em solução de formol a 10%, por imersão. Tanto o material humano, como o experimental, foi incluído em parafina, com microtomia que variou de 5 a 15 micra. Como colorações empregamos a hematoxilina-eosina para a orientação inicial da observação histológica, e as técnicas da hematoxilina fosfotúngstica, tricrômico de GOMORI, P.A.S., reação nuclear de FEULGEN, hematoxilina férrica, o método de HEIDENHAIN-WOELKE para evidenciar mielina, o do cresil-violeta e o de HOLZER modificado<sup>(23)</sup>, adaptados a cortes em parafina. Usamos também cortes em congelação com 25 ou 30 micra de espessura, para a execução das técnicas do carbonato de prata de RIO HORTEGA, sublimado-ouro de CAJAL e para o estudo de gorduras neutras pelos Sudans IV e B, bem como para evidenciar mielina pelo método de SPIELMEYER.

## CASUÍSTICA

### A) Material Humano

CASO N.º 1. (L.S.) Reg. N.º 18.848 (INUFRJ) 12 anos, cor branca, sexo masculino, estudante, natural de Caxias (Estado do Rio de Janeiro), onde nasceu e vivia. Observação realizada a 18-5-1968.

Encontrava-se doente há aproximadamente 7 meses. Início em dezembro de 1967 quando, sem causa aparente, notaram os pais alterações em seu comportamento sob a forma de insônia, agitação, acordando à noite assustado, ouvindo ruídos inexistentes em torno da casa. Logo a seguir passou a cair com freqüência. As alterações do ritmo do sono permaneceram, passando o doente a alimentar-se mal, emagrecendo muito. Em seguida surgiram alterações do humor. Tornou-se apático, indiferente, não se importando com o que acontecia à sua volta. As quedas foram tornando-se mais freqüentes, quando passou a ter dificuldade em alimentar-se sozinho, pois o braço direito caía sobre a mesa, como se estivesse sem controle. Surgiram em seguida tremores em ambas as mãos, permanecendo a esquerda constantemente fechada. Há cerca de 1 mês sua voz tornou-se arrastada, respondendo com dificuldade e esquecendo-se das coisas.

O seu estado foi se agravando progressivamente, tendo passado a executar suas necessidades fisiológicas na cama, sem tomar conhecimento do fato. No momento, ainda reconhece as pessoas e é capaz de ler, embora com dificuldade. Durante toda a evolução da doença não se observou elevação térmica, a não ser nos últimos dias, o que foi atribuído a infecção pulmonar secundária.

O exame direto do paciente mostrou criança de cor branca, emagrecida, em decúbito dorsal, aparentando indiferença ao meio-ambiente. Uma revisão do caso feita a 13-9-1968 mostrou paciente preso ao leito, com os membros superiores em flexão permanente, com os punhos dobrados e as mãos crispadas. Freqüentes abalos mioclônicos que abrangiam todo o corpo, mais evidentes no tronco. Algumas vezes respondia às solicitações que lhe eram feitas com palavras incompreensíveis. Disartria. Era evidente a progressão do deficit intelectual. Caquexia. Seu estado agravou-se ainda mais, surgindo elevação da temperatura corporal, atribuída à infecção pulmonar. O óbito ocorreu a 28-10-1968, após 9 meses de evolução do quadro mórbido.

Os exames de laboratório revelaram: a) Urina, com traços fortes de albumina; b) Hemograma, com moderada eosinofilia; c) O exame do líquido céfalo-raquidiano revelou: 9 cls/mm<sup>3</sup>; proteínas totais 53 m%. Reações de Ross-Jones e Pandey, positivas; Weichbroot fracamente positiva e Takata-Ara, negativa. Reação de Wassermann negativa. Líquido límpido, incolor.

O exame eletroencefalográfico, realizado em 30-5-1968 (ainda no início do processo mórbido) reve-

lou: "E.E.G. dentro dos limites da normalidade" (Dr. Ismar Fernandes).

EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO:  
Necrópsia N.º 550

Cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, em caquexia, com escaras de decúbito sobre a região sacra.

1) ENCÉFALO: a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos sanguíneos extremamente congestionados. Encéfalo fortemente edemaciado, com as circunvoluções cerebrais achataadas e os sulcos quase apagados. O exame da base do cérebro mostrou aspecto semelhante ao da convexidade. Vasos do polígono de Willis sem anormalidades. Cortes vértico-frontais passando pelos lobos frontais, quiasma óptico e pelo tronco cerebral mostraram substância cinzenta cortical muito edemaciada. Na substância branca viam-se vasos sanguíneos congestos, alguns com pequenas hemorragias perivasculares. O sistema ventricular tinha capacidade normal. Núcleos cinzentos da base do cérebro de aspecto normal, salientando-se apenas a congestão dos vasos sanguíneos (Figs. 1, 2 e 3).

b) *Tronco cerebral*: Mesencéfalo, ponte e bulbo sem anormalidades do ponto de vista macroscópico, apenas chamando a atenção a congestão dos vasos das leptomeninges.

c) *Cerebelo*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos congestos. Parênquima cerebelar edemaciado. Corte equatorial do órgão revelou substância cinzenta edemaciada e substância branca com vasos congestos. Os núcleos denteados destacavam-se nitidamente devido a congestão dos vasos sanguíneos.

2) MEDULA ESPINHAL: Aspecto macroscópico normal, salientando-se unicamente a congestão dos vasos meníngeos.

3) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: Processo de broncopneumonia terminal. As demais vísceras não se apresentavam alteradas ao exame macroscópico.

RESUMO DO LAUDO HISTOPATOLÓGICO:

1) ENCÉFALO: a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges com ligeiro grau de fibrose e pequena infiltração por elementos inflamatórios linfocitários. Os vasos sanguíneos mostravam-se extremamente congestos. No córtice cerebral subjacente observava-se extrema congestão dos vasos sanguíneos, tanto na substância cinzenta como na branca. Os neurônios apareciam em sua maior parte exibindo sinais de lesão celular crônica, hipercromáticos e contraídos. Muitos mostravam-se em cromatólise. Foram vistas extensas áreas de rarefação neuronal, feitas às custas do sacrifício principalmente das células nervosas piramidais de pequeno porte. Muitas vezes estas áreas de rarefação coincidiam com zonas de espongiose cortical. Presentes alguns focos esparsos de neuronofagia, bem como de nódulos gliais. Na substância branca havia intensa proliferação

da glia astrocitária. Mielina aparentemente conservada. Proliferação da astroglia e da oligodendróglia perivasculares. Presença de discretos infiltrados inflamatórios linfocitários perivasculares.

b) *Núcleos da base*: Aspecto semelhante ao descrito para a convexidade cerebral. Conservação da mielina nos grandes tratos fibrosos, em alguns dos quais foram encontrados alguns nódulos gliais.

c) *Mesencéfalo*: Vasos sanguíneos meníngeos e do parênquima nervoso com grau extremo de congestão. Presença de discretos infiltrados inflamatórios perivasculares. O tecido nervoso mostrava-se bastante edemaciado. Glia astrocitária em hiperplasia. Substância negra conservada. Presença, nesta região, de alguns focos de neuronofagia. Mielina conservada.

d) *Ponte*: Leptomeninges espessadas, com o espaço subaracnoideano distendido por líquido de edema, infiltrado por elementos inflamatórios linfocitários. O parênquima nervoso mostrava-se bastante edemaciado e com os vasos sanguíneos extremamente congestos. Presença de manguitos inflamatórios perivasculares. Neurônios dos núcleos pontinos em cromatólise ou em tumefação. Presentes numerosos focos de neuronofagia, bem como de nódulos gliais esparsos. As colorações para evidenciar a mielina mostraram integridade desta substância nos grandes feixes nervosos que transitam pela ponte cerebral.

e) *Bulbo raquiano*: Vasos sanguíneos meníngeos e parenquimatosos congestionados. Sinais de intenso edema do tecido. Nos grandes neurônios dos núcleos bulbares observava-se sinais de sofrimento celular intenso, vendo-se neurônios com a membrana nuclear pregueada, com os núcleos excêntricos e os nucléolos hipertrofiados, em franca cromatólise. Presentes numerosos focos de neuronofagia distribuídos por todo o parênquima bulbar. Ausência de desmielinizações.

f) *Cerebelo*: Córtice cerebelar sem grandes anormalidades, salientando-se a congestão dos vasos sanguíneos meníngeos e parenquimatosos, bem como rarefação na camada das células de PURKINGE. As remanescentes mostravam-se, sua maior parte, hipercromáticas e contraídas. Camadas molecular e dos grânulos sem anormalidades. Na substância branca verificava-se proliferação da glia astrocitária. Nos núcleos denteados foram vistos focos de neuronofagia e nódulos gliais. Ausência de desmielinizações.

2) MEDULA ESPINHAL: O exame da medula espinhal, realizado em cortes de segmentos cervicais, dorsais, lombares e sacros mostrou substância branca de aspecto normal. A substância cinzenta aparecia extremamente edemaciada, com os neurônios cercados por um grande halo de retração. Quase todos se encontravam em cromatólise, com as membranas dos núcleos celulares irregulares e os nucléolos fortemente hipertrofiados.

3) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: Processo de broncopneumonia terminal. Fígado com moderado processo de esteatose. Baço com atrofia da polpa bran-

ca, notadamente das áreas chamadas timo dependentes. Nos rins verificou-se apenas processo congestivo difuso. Miocárdio com ligeiro processo infiltrativo por elementos linfocitários.

4) TOPOGRAFIA DAS LESÕES: Resumindo as descrições macro e microscópicas, podemos dizer que as alterações encontradas neste caso consistiam em proliferação difusa da glia astrocitária da substância branca cerebral, com raros focos corticais de neuronofagia, mais abundantes no tronco cerebral. Congestão dos vasos sanguíneos, tanto meníngeos como parenquimatosos. Presença de discretos infiltrados inflamatórios perivasculares linfohistiocitários (Figs. 1, 2 e 3).

5) DIAGNÓSTICO ANATOMO-PATOLÓGICO: Panencefalite nodular (tipo PETTE-DORING).

CASO N.º 2. Reg. N.º 23.963 (INUFRJ), I.P.F., 7 anos, sexo masculino, branco, estudante, natural de São Gonçalo, Niterói, Estado do Rio de Janeiro, onde vivia. Observação realizada a 19-5-1972.

Encontrava-se doente há aproximadamente dois meses. Na vigência de tratamento para crise convulsiva (trinuride e gardenal) apresentou de maneira súbita tremores generalizados nos quatro membros e dificuldade em deglutir. Não há referências a nenhum processo infeccioso precedendo às 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 distócido e 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 mostrou criança de cor branca, em bom estado geral de nutrição, com as mucosas coradas. Presença de abalos musculares nas faces, principalmente à 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 cor de café com leite no hipocôndrio direito.

Durante todo o período em que esteve internado ocorreram freqüentes elevações da temperatura corporal, que cediam com o uso de antitérmicos. A evolução do quadro mórbido fez-se com piora gradativa, ocorrendo o êxito letal a 21-10-1972, após 7 meses de evolução. Os exames de laboratório mostraram: a) Urina com fortes traços de albumina; b) Hemograma dentro dos limites da normalidade; c) O exame do líquido céfalo-raquidiano mostrou: 0,9 cels/mm<sup>3</sup> e 16 mg totais. Reações das globulinas negativas. Líquido de aspecto límpido, incolor; d) O exame eletroencefalográfico, realizado pelo Dr. Ismar Fernandes revelou: "E.E.G. anormal, com ritmo de fundo lento.

Ocorrência de surtos de 3 a 5 c/s de voltagem elevada e ondas agudas bitemporais, dominantes no lobo temporal direito".

#### EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO: Necrópsia N.º 580

Cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, edemaciado, 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, à exceção da intensa congestão dos vasos sanguíneos. Os ventrículos laterais apareciam ligeiramente dilatados.

b) *Tronco cerebral*: Leptomeninges finas, lisas e brilhantes, com os vasos sanguíneos congestos. Parênquima nervoso aparentemente normal, em cortes realizados ao nível do mesencéfalo, ponte e bulbo raquiano.

c) *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.

2) MEDULA ESPINHAL: Leptomeninges finas e brilhantes, com os vasos congestos. Parênquima nervoso normal.

3) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: Pulmões com processo de broncopneumonia nas regiões de decúbito. Demais vísceras sem anormalidades visíveis macroscopicamente.

#### RESUMO DO LAUDO HISTOPATOLÓGICO:

1) ENCÉFALO: a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges distendidas por líquido de edema e infiltração inflamatória do tipo linfohistiocitário. Esta inflamação 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 na primeira camada cortical. Nas demais os neurônios apareciam, em cromatólise, com microvacuolizações em seu citoplasma, ou mais freqüentemente hipercromáticos e contraídos. Presentes nódulos gliais e focos de neuronofagia. Manguitos inflamatórios perivasculares presentes e muitas vezes espessos.



Fig. N.º 1 — Caso N.º 1. A) Encéfalo visto por sua face superior. Notar o edema das circunvoluções cerebrais e a congestão dos vasos sanguíneos. B) Corte frontal do encéfalo, passando pelo infundíbulo hipofisário. Observa-se discreto edema e pequenas hemorragias punctiformes, notadamente nos núcleos basais. C) Córtice cerebral. Dois pequenos granulomas (focos de neuronofagia). Col: Cresil-violeta. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. D) Córtice cerebral. Observar a perda da população neuronal. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. E) e F) Córtice cerebral. Substância branca. Notar a proliferação dos núcleos glias astrocitários (gliose) e dos oligodendrócitos perivasculares. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

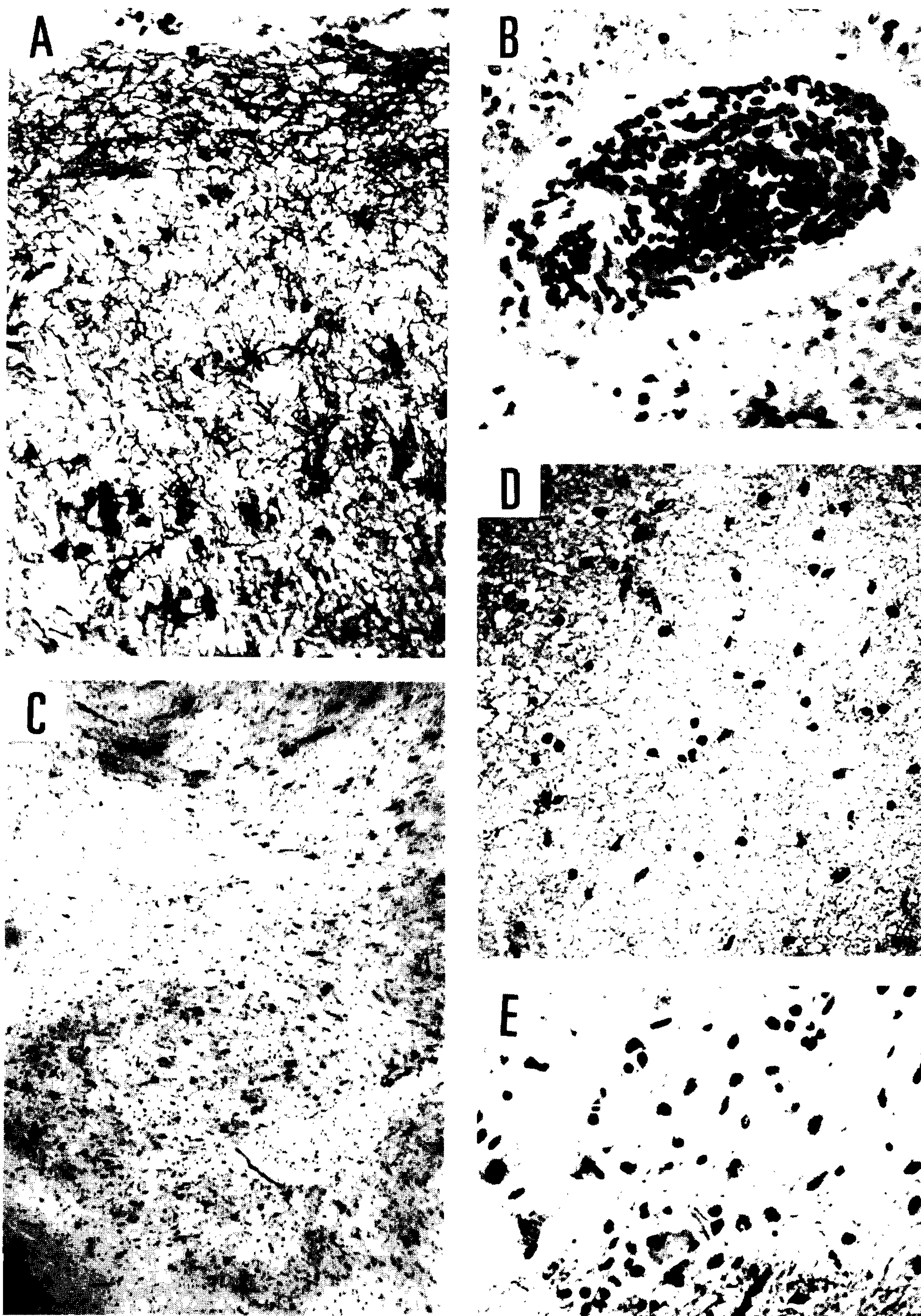


Fig. N.º 2 — Caso N.º 1. A) Gliose marginal intensa. Col.: Hematoxilina-férrica. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. B) Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular, encontrado na ponte do cérebro, próximo a focos de neuronofagia. Col.: Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. C) Visão panorâmica da oliva superior. Notar a proliferação dos núcleos gliais. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X ; Obj. 3,5 X, Leitz. D) Área de espongiose cortical. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 10 X, Leitz. E) Focos de neuronofagia em neurônios das olivas superiores. Col.: Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

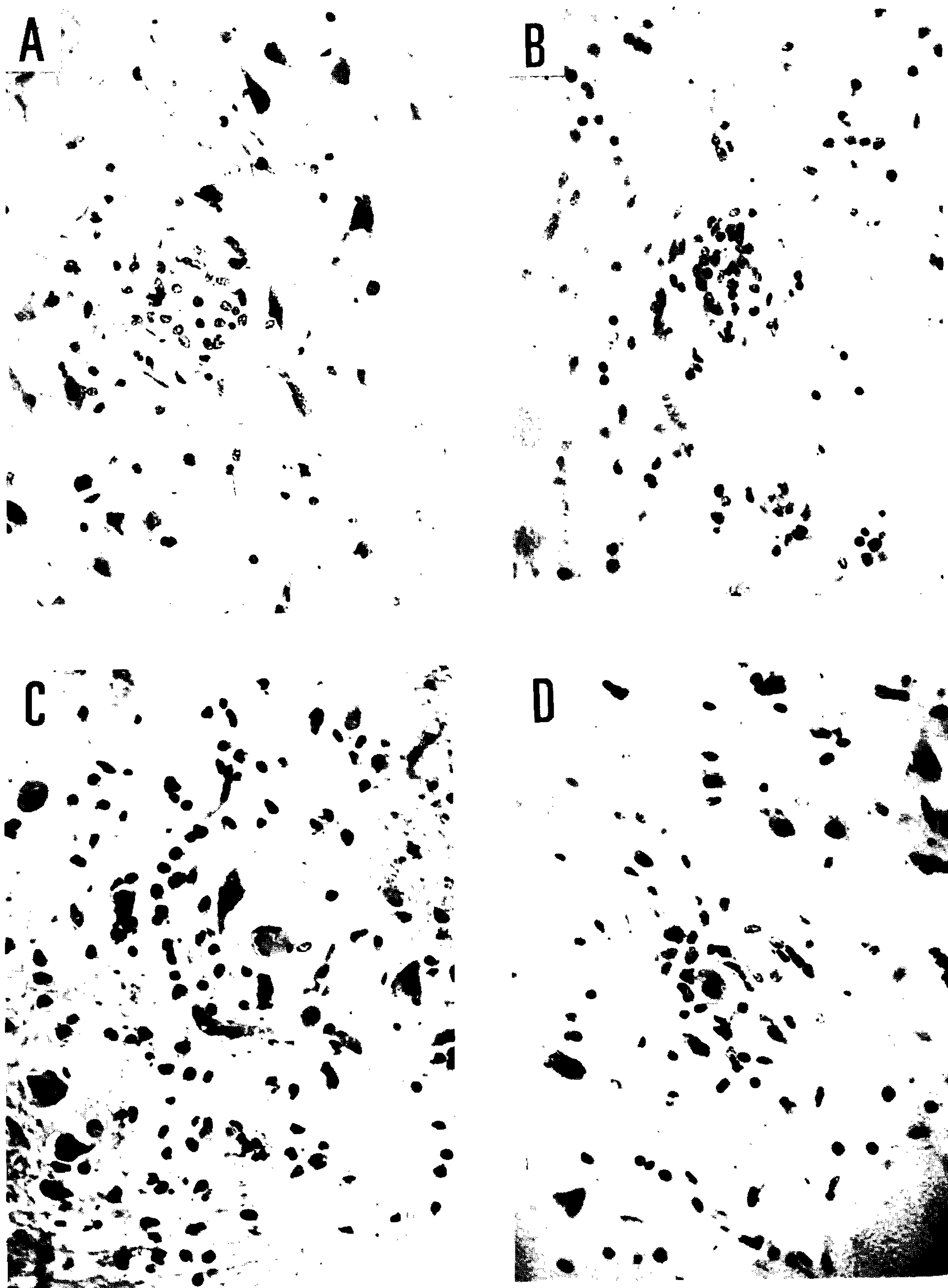


Fig. N.º 3 — Caso N.º 1. Granulomas encontrados em diversas localizações encefálicas. No córtice cerebral (A), na substância branca (B) e nas olivas superiores (C) e (D). Cols.: Cresil-violeta (A, B e D), Hematoxilina-eosina (C). Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

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 nervosas. Em muitos neurônios os núcleos apareciam vacuolizados, com a cromatina marginalizada para baixo da membrana nuclear, dando a impressão de conterem inclusões do tipo vítreo. Na substância branca subcortical encontravam-se áreas de intensa proliferação da astroglia, 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 maior intensidade. Os infiltrados inflamatórios perivascularares geralmente eram muito densos.

c) *Mesencéfalo*: Leptomeninges com os vasos congestos. O parênquima nervoso não apresentava alterações de grande monta.

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 nas células de PURKINGE. Não foram encontrados focos de desmielinização. Núcleos denteados normais.

2) **MEDULA ESPINHAL**: Leptomeninges de espessura normal, com os vasos congestos. O parênquima nervoso medular não mostrou nenhuma alteração digna de registro.

3) **CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL**: Processo de broncopneumonia terminal.

4) **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 (Fig. 4).

5) **DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO**: Panencefalite subaguda esclerosante (tipo polioencefalite subaguda com inclusões de DAWSON).

ANIMAL N.º 1 (número de série 151) inoculado com material do paciente L.S.S. (1.ª passagem) em 1-11-1968 e sacrificado em 2-7-1970.

1) **SISTEMA NERVOSO CENTRAL**: Leptomeninges finas, lisas e transparentes, com vasos ligeiramente congestos. Tecido nervoso discretamente edemaciado. O exame microscópico mostrou as leptomeninges com pequena infiltração linfocitária. Na substância cinzenta do córtex cerebral, grande hiperplasia da glia astrocitária, principalmente da 1.ª camada. Neurônios mostrando sinais de "lesão celular crônica", hipercromáticos e contraídos. Nítidos sinais de edema tissular. Muitos neurônios mostravam os núcleos celulares vacuolizados e distendidos. Em um deles encontrou-se volumosa inclusão acidófila, cercada por halo claro, e deslocando o nucléolo. Na substância branca, processo de acentuada hiperplasia da glia astrocitária. Microglia com pigmento lipocrômico fagocitado. Vasos sanguíneos ligeiramente congestionados. Em alguns pontos foram encontrados manguitos inflamatórios perivascularares, de distribuição muito esparsa. Em alguns pontos do córtex observou-se infiltração inflamatória difusa. As lesões descritas em relação ao córtex cerebral também foram verificadas nos núcleos cinzentos da base do cérebro. No tronco cerebral havia grande hiperplasia astrocitária, com proliferação dos chamados satélites neuronais. Os grandes neurônios apareciam em estado de cromatólise, ou evidenciando nítida "lesão celular crônica, traduzida por hipercromatismo. Fibras nervosas em processo de degeneração secundária, nas regiões correspondentes aos pés dos pedúnculos cerebrais. No cerebelo, leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. Camada molecular exibindo proliferação dos elementos astrocíticos. Na camada das células de Purkinge freqüentes neurônios com núcleos vacuolizados. Camada dos grânulos de aspecto normal. Na substância branca proliferação da astroglia (Fig. 5).

2) **CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL**: No coração processo discreto de miocardite, de natureza focal, distribuído irregularmente, parecendo ser mais do tipo intersticial, estando a musculatura cardíaca bem conservada. Nos rins, tanto na zona medular como na cortical, congestão dos vasos sanguíneos. Os tubos contorcidos não se mostravam alterados. No fígado parênquima com os hepatócitos em sua maior parte em degeneração hidrópica. Discreta infiltração difusa das sinusóides por células linfocitárias. Células do sistema retículo-endotelial com o citoplasma carregado de pigmento pardo-esverdeado, possivelmente de origem sanguínea. No baço, a polpa vermelha aparecia ligeiramente congesta. A polpa branca não apresentava alterações dignas de nota. Nos pulmões, alvéolos com os septos adelgaçados, freqüentemente rotos, configurando áreas de enfisema. Acúmulos linfocitários nas adventícias dos grandes vasos. Antracose (Fig. 6).



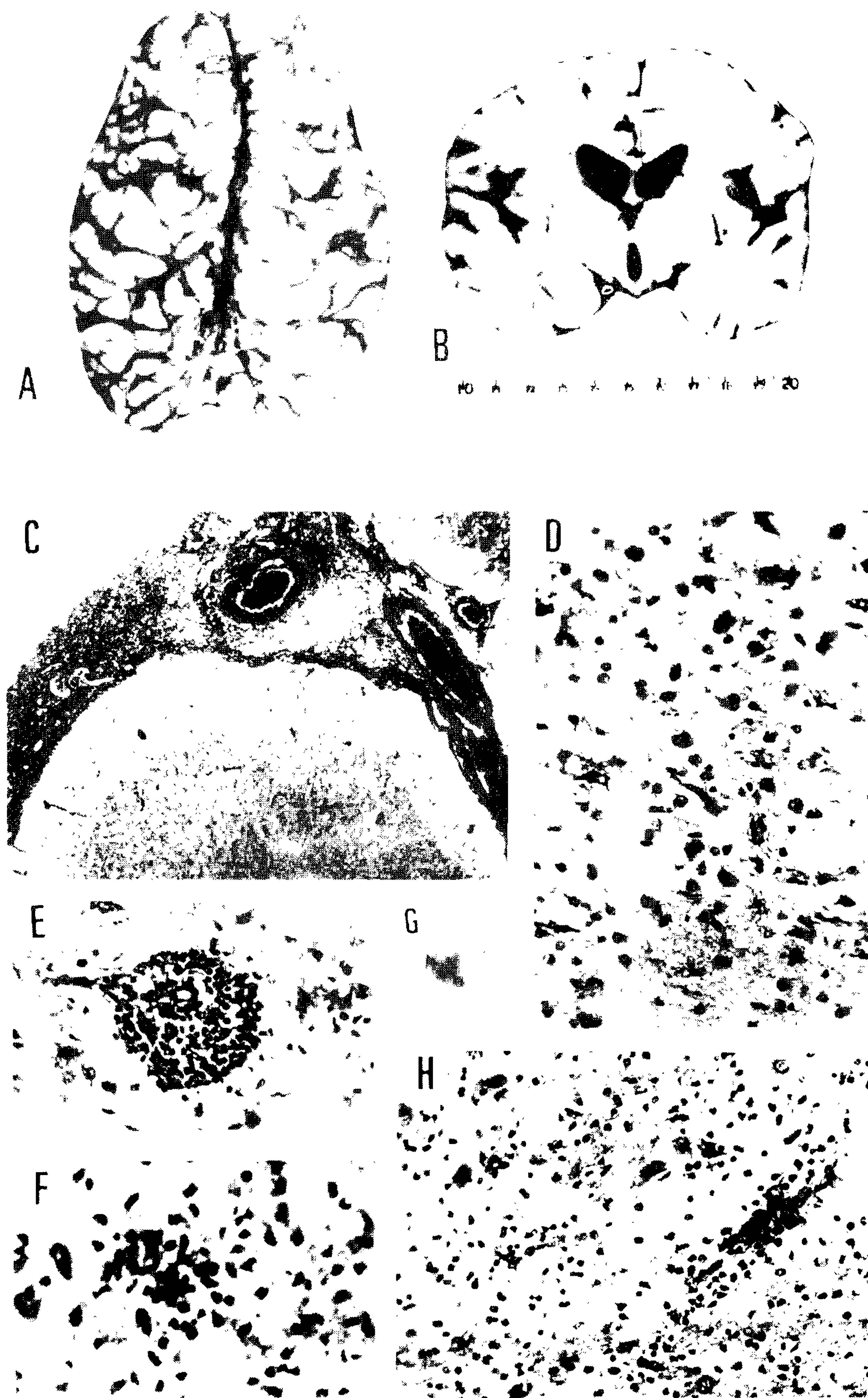


Fig. N.º 4 – Caso N.º 2. A) Encéfalo visto por sua face superior. Observa-se intenso edema das circunvoluções cerebrais e congestão dos vasos sanguíneos. B) Corte frontal do encéfalo, passando pelo infundíbulo hipofisário. Dilatação do sistema ventricular, por atrofia cortical. C) Aspecto panorâmico de uma circunvolução cerebral. Observa-se intenso processo de meningite crônica. No córtice cerebral subjacente observa-se gliose e grande empobrecimento da população neuronal. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. D) Aspecto da gliose cortical, com desaparecimento de grande parte da população neuronal. Col.: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: Hematoxilina-eosina. E) Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular, encontrado no córtice cerebral. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. F) Pequeno granuloma encontrado no córtice cerebral. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. G) Corpo de inclusão acidófilo em núcleo possivelmente oligodendroglial. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 93 X, Im., Leitz. H) Proliferação dos astrócitos da substância branca e dos oligodendrócitos perivasculares. Col. Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

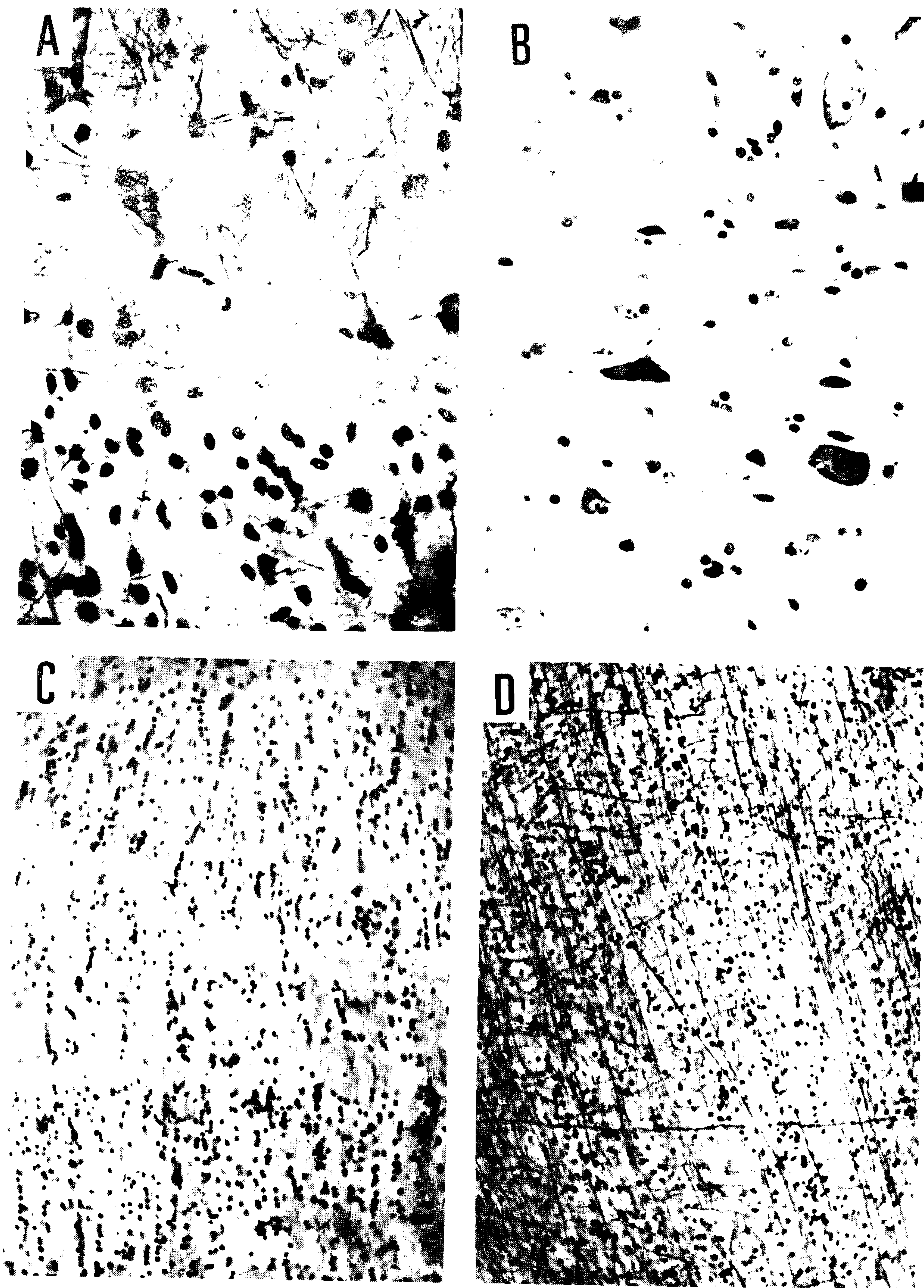


Fig. N.º 5 — Animal N.º 1. A) Córtice cerebral. Gliose da 1.<sup>a</sup> camada cortical (gliose marginal). Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO ORTEGA. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. B) Córtice cerebral. Perda da população neuronal. O pequeno detalhe, no extremo superior direito da fotomicrografia, mostra neurônio com reação axônica. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. C) e D) Proliferação dos núcleos gliais na substância branca. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (Corte em congelação de 25 micra). Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz.

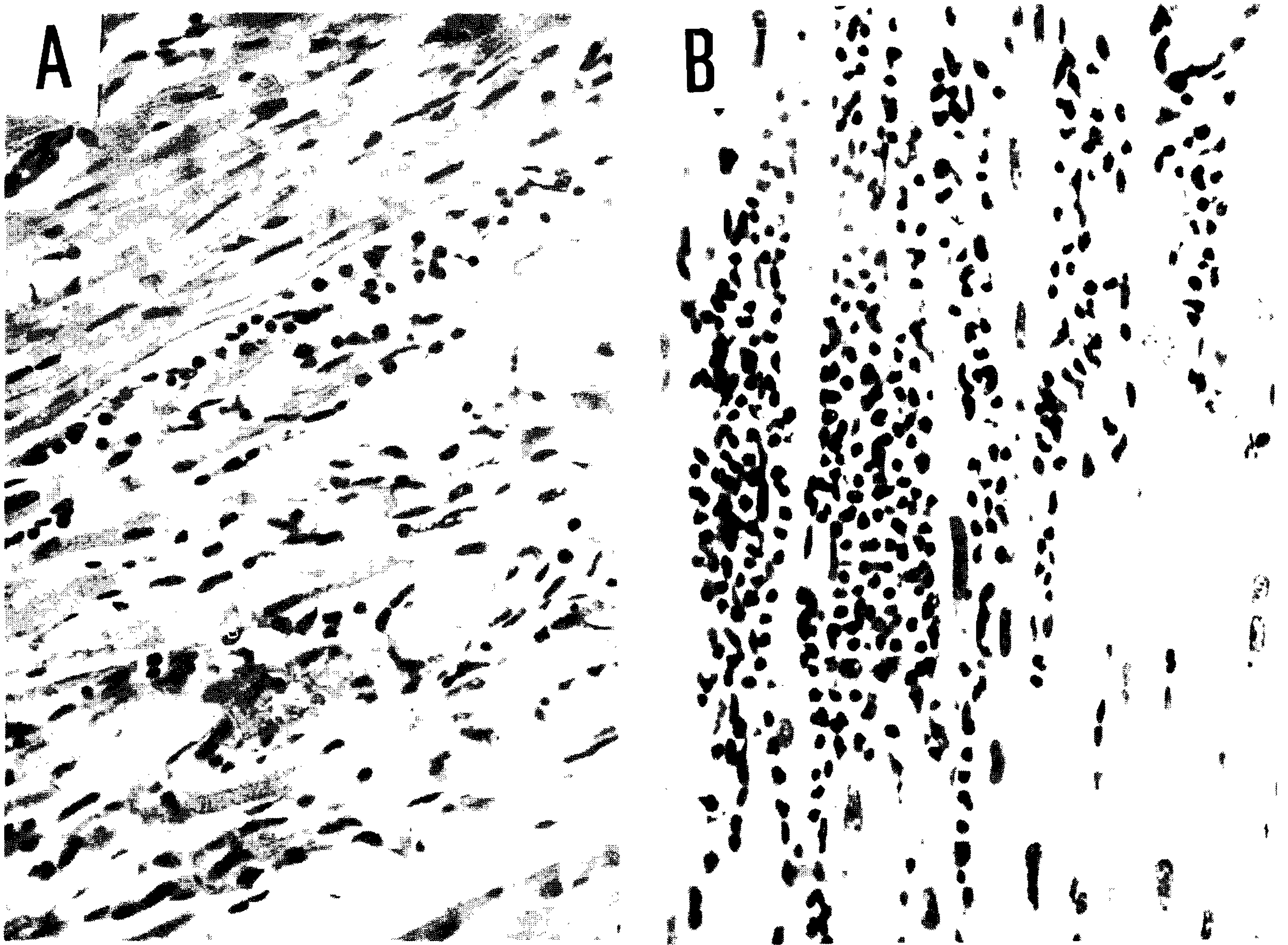


Fig. N.º 6 -- A) Miocardite focal (animal N.º 1). B) Miocardite focal (animal N.º 2). Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

com material proveniente do paciente L.S.S. em 11-11-1968 (1.<sup>a</sup> passagem e sacrificado em 10-8-1970, já com paralisia do trem posterior.

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges finas e lisas, com os vasos congestos. Parênquima nervoso edemaciado. O exame microscópico mostrou leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. Na substância cinzenta do córtex cerebral hiperplasia difusa da glia astrocitária, com proliferação dos astrócitos perivasculares. Microglia com pigmento lipocrômico fagocitado. Nos núcleos cinzentos da base, numerosos neurônios com sinais de "lesão celular crônica". Este aspecto também era observado nos grandes neurônios motores da 5.<sup>a</sup> camada cortical. Observava-se também proliferação da glia perineuronal. A impregnação argêntica mostrou que a oligodendróglia e a microglia mostravam-se em hiperplasia. Presença de calcificações perivasculares. No tronco cerebral gliose, com proliferação da glia satélite perineuronal. Neurônios com "lesão celular crônica", com hiper Cromatismo e picnose dos núcleos celulares. Os restantes neurônios apareciam quase todos em cromatólise. Vasos sanguíneos congestos. No cerebelo, leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. A camada molecular mostrava discreta proliferação astrocitária. Camada das células de Purkinge evidenciando muitos elementos hiper Cromáticos e contraídos, porém em sua maior parte de aspecto normal. Na substância branca proliferação difusa da astroglia, chamando a atenção a hiperplasia da glia perivascular. Vasos sanguíneos da substância branca extremamente congestionados. Na medula espinhal, substância branca aparentemente normal. Na substância cinzenta, grande número de neurônios hiper Cromáticos, com aspecto de "lesão celular crônica". Alguns neurônios com vacúolo central de conteúdo albuminoso, deslocando e comprimindo o nucléolo para a periferia, para baixo da membrana nuclear. Nos cortes de medula torácica, aspecto esponjoso e calcificação de um dos cornos posteriores. Glia satélite perineuronal em hiperplasia. Numerosos astrócitos hipertrofiados.

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: No coração, processo de miocardite de moderada intensidade, traduzido por extensos infiltrados linfocitários difusos e perivasculares, bem como alguns de localização subendocárdica. Nos rins, vasos sanguíneos bastante congestionados, chamando a atenção a congestão das alças glomerulares. Tubos contorcidos de aparência normal. Na zona medular o aspecto era semelhante ao encontrado na cortical, isto é, os vasos congestos. No fígado, parênquima mostrando pequenos acúmulos linfocitários distribuídos de maneira esparsa, porém sempre de localização intra-sinusoidal. Quase todas as células do sistema retículo-endotelial apresentavam abundante pigmento pardacento. Áreas no parênquima onde os hepatócitos apareciam tumefactos, em estado de "degeneração hidrópica". No baço, cápsula espessada. Polpa vermelha ligeiramente congestionada.

Polpa branca de aspecto normal. Nos pulmões, vasos capilares dos septos alveolares ligeiramente congestionados. Acúmulos linfocitários próximos aos vasos pulmonares.

ANIMAL N.º 3 (número de série 165) inoculado com material proveniente do macaco N.º 2 (2.<sup>a</sup> passagem) em 28-8-1970 e sacrificado em 12-10-1970, 45 dias após a inoculação.

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges finas e lisas, com os vasos muito congestionados. Tecido nervoso edemaciado. O exame microscópico mostrou leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. Vasos sanguíneos congestionados em toda a substância nervosa. Na substância cinzenta cortical, grande quantidade de neurônios hiper Cromáticos. Gliose difusa na substância branca. Hiperplasia da glia perivascular. Estes aspectos eram também encontrados nos núcleos cinzentos da base do cérebro. No tronco cerebral, hiperplasia difusa da glia astrocitária. Nos núcleos denteados, os grandes neurônios apareciam em cromatólise, microvacuolizados ou com aspecto de lesão celular crônica. Vasos sanguíneos extremamente congestos. Proliferação difusa da astroglia, notadamente da astroglia satélite perineuronal. No cerebelo, leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. Camada molecular com pequena proliferação glial. Na camada das células de Purkinge, grande quantidade de neurônios hiper Cromáticos. Gliose difusa na substância branca. Na medula espinhal, substância branca de aspecto normal. Na substância cinzenta, vasos sanguíneos congestos. Numerosos neurônios motores apresentavam sinais de "lesão celular crônica", com hiperplasia da glia satélite.

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: No coração, sínclio miocárdico apresentando pequenos focos inflamatórios linfocitários, alguns de localização perivascular. Nos rins, alças glomerulares distendidas, o mesmo acontecendo com os demais vasos sanguíneos corticais. Os tubos contorcidos apresentavam processo de degeneração granular, havendo em muitos, degeneração vacuolar. Na medula renal o aspecto era semelhante ao do córtex. No fígado sinusóides hepáticas congestionadas, vendo-se em algumas regiões as traves hepáticas adelgadas devido à compressão exercida pela massa líquida. Nas regiões onde a estase sanguínea era mais intensa e prolongada, ocorreram pequenas hemorragias, com a formação de hemosiderina, fagocitada por células do sistema retículo-endotelial. Em torno de algumas veias centro-lobulares, pequenos infiltrados linfocitários. Muitos hepatócitos em estado inicial de metamorfose gordurosa. No baço, polpa esplênica ligeiramente espessada, hiperplasia das células reticulares, com atrofia dos elementos linfocitários. Nos pulmões, vasos capilares dos septos alveolares congestos. Acúmulos linfocitários lobulares na adventícia dos grandes vasos.

ANIMAL N.º 4 (número de série 166) inoculado com material proveniente do macaco N. 2 em 28-8-1970 (2.ª passagem) morrendo em 16-10-1970, quando já apresentava sinais neurológicos.

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges lisas e transparentes, com vasos congestos. Parênquima nervoso edemaciado. Ao exame microscópico, discreta infiltração linfocitária nas leptomeninges. No cérebro acentuada congestão dos vasos sanguíneos, tanto na substância cinzenta como na branca. Na substância cinzenta, numerosos neurônios com aspecto hipercromático e contraídos. Na substância branca, proliferação da glia astrocitária, mais evidente em determinadas áreas. Este mesmo aspecto de congestão vascular e proliferação glial observava-se também nos núcleos cinzentos da base do cérebro. No tronco cerebral a proliferação da astroglia aparecia mais intensa que na substância branca dos hemisférios cerebrais. Os neurônios dos núcleos denteados do cerebelo apareciam envolvidos por acentuado processo de gliose. Intensa proliferação da glia astrocitária, principalmente no mesencéfalo, onde os vasos sanguíneos estavam extremamente congestionados. Frequentes figuras de satelitose. Os grandes neurônios dos núcleos mesencefálicos frequentemente apareciam hipercromáticos e contraídos, com aspecto de "lesão celular crônica". No cerebelo, leptomeninges com ligeira infiltração linfocitária, predominando na proximidade dos vasos sanguíneos. A camada molecular mostrava proliferação astrocitária. A camada das células de Purkinge e dos grânulos não se mostravam alteradas. Na substância branca proliferação da glia astrocitária. Na medula espinhal substância branca aparentemente normal. Na substância cinzenta neurônios mostrando sinais de "lesão celular crônica", com nucléolos picnóticos e nucléolos volumosos. Glia satélite em proliferação.

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: No coração, sincício cardíaco aparentemente normal. Todavia, distribuídos de maneira esparsa encontravam-se pequenos focos inflamatórios formados por acúmulos linfocitários, com destruição de fibras cardíacas. Nos rins, pequena congestão dos vasos retos na zona medular. Ausência de processo inflamatório. No fígado, parênquima congestionado, com as traves adelgadas pela compressão exercida pelo sangue no interior das sinusóides, sendo estas lesões mais intensas nas regiões centro-lobulares. Muitas veias centro-lobulares com infiltração inflamatória centro-lobular. Nos espaços porta, ocasionalmente, observam-se também infiltrados linfocitários. No baço, a polpa vermelha bastante congestionada, havendo frequentes e extensas hemorragias. A polpa branca evidenciava grande hiperplasia das células reticulares, com evidente redução numérica dos elementos linfocitários. Nos pulmões, moderada congestão dos capilares dos septos alveolares. Em alguns pontos foram encontrados densos acúmulos linfocitários focais nas adventícias dos grandes vasos.

ANIMAL N.º 5 (número de série 164) inoculado com material proveniente do macaco N.º 1 em 28-8-1970 (2.ª passagem) e morto em 11-11-1970, com evidentes sinais de comprometimento neurológico, após 75 dias de sobrevivência.

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges finas e transparentes, com vasos congestos. Tecido nervoso subjacente edemaciado. O exame microscópico revelou discreta infiltração inflamatória das leptomeninges. Na substância cinzenta cortical grande quantidade de neurônios hipercromáticos. Discreta proliferação da glia astrocitária. Espongiose cortical. Gliose da primeira camada. Na substância branca proliferação da glia astrocitária. Algumas fibras nervosas em processo de degeneração secundária. Vasos sanguíneos congestos. O aspecto microscópico dos núcleos cinzentos da base do cérebro era semelhante ao que foi descrito em relação ao córtex cerebral. No tronco cerebral, acentuada proliferação da astroglia. A maior parte dos neurônios que formam os núcleos nervosos do tronco aparecia em cromatólise ou mostrando sinais de "lesão celular crônica". Vasos sanguíneos bastante congestionados. No cerebelo leptomeninges com discreta infiltração linfocitária. Camada molecular mostrando discreta proliferação da astroglia. Camada das células de PURKINGE com sinais de "lesão celular crônica". Camada de grânulos de aspecto normal. Na substância branca hiperplasia astrogliar, com pequeno grau de espongiose. Vasos sanguíneos congestos. Na medula espinhal, substância branca de aspecto normal. Na substância cinzenta os neurônios frequentemente apareciam em cromatólise, microvacuolizados ou exibindo sinais de "lesão celular crônica". Proliferação da astroglia na substância cinzenta (Figs. 7 e 8).

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: No coração, sincício cardíaco histologicamente sem anormalidades. Observava-se, porém, infiltração linfocitária difusa muito discreta no tecido conjuntivo intersticial. Fibrose difusa do miocárdio. Nos rins, zona cortical com os vasos bastante congestos, notadamente as alças glomerulares. Os tubos contorcidos apresentavam muitas vezes processo de degeneração granular. Na medula, o aspecto era semelhante ao descrito no córtex, vendo-se congestão dos vasos retos. No fígado, sinusóides hepáticas congestionadas, vendo-se hepatócitos em início de metamorfose gordurosa. Estas lesões eram mais acentuadas em torno das veias centro-lobulares, que, às vezes, mostravam discreta infiltração inflamatória linfocitária perivascular. No baço, polpa vermelha extremamente congestionada, com algumas hemorragias. Na polpa branca, grande hiperplasia das células reticulares. Em alguns pontos a hiperplasia reticular já havia cedido lugar a um processo de fibrose com hialinização. Os elementos linfocitários da polpa branca encontravam-se numericamente diminuídos. Nos pulmões, os capilares dos septos alveolares mostravam-se ligeiramente congestos. Acúmulos linfocitários nodulares na camada adventícia dos grandes vasos.

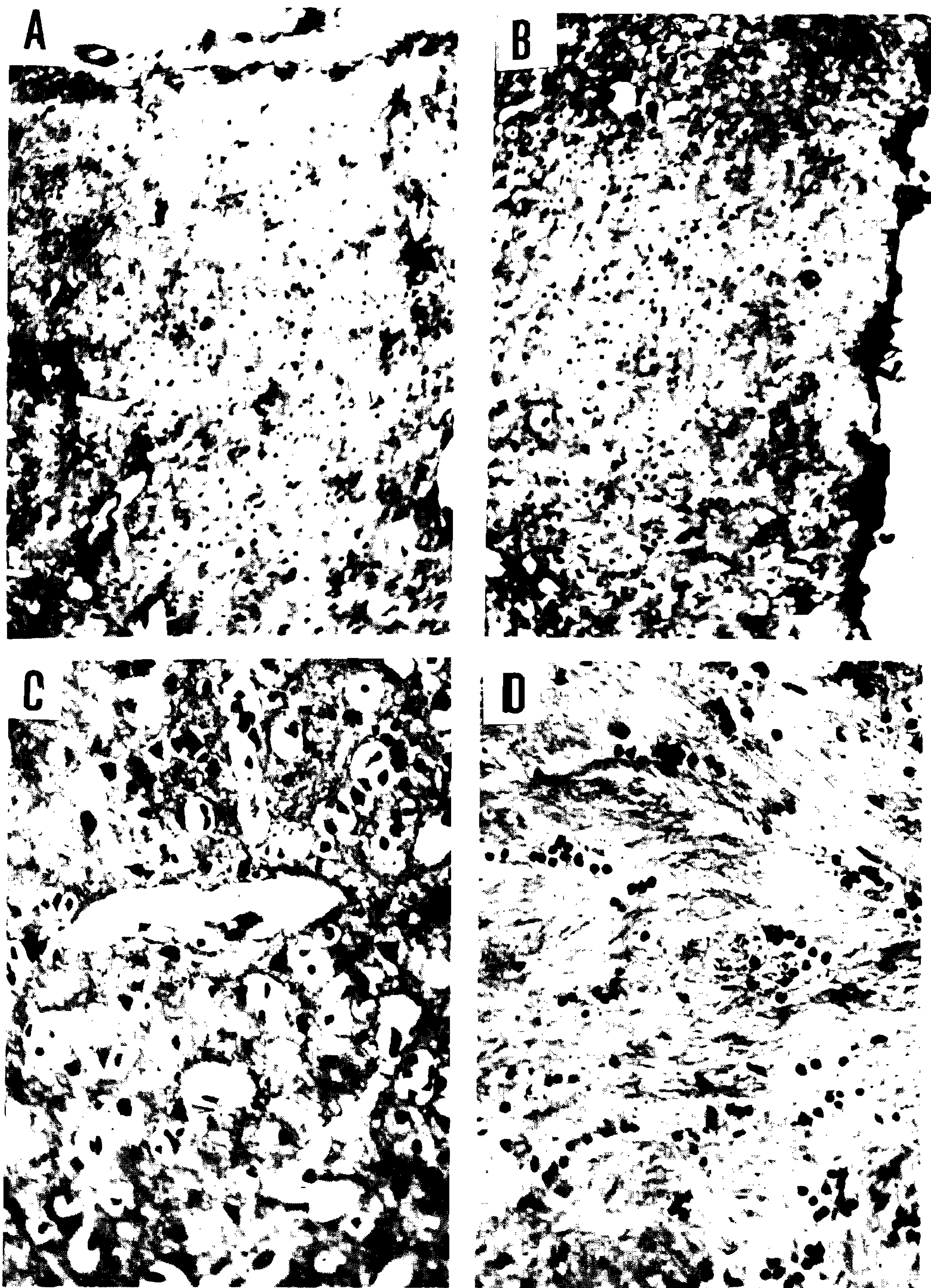


Fig. N.º 7 - Animal N.º 5. A, B e C. Espongiose cortical. Observar, além da espongiose, gliose marginal e perda da população neuronal. Col.: Hematoxilina fosfotúngstica. Oc. 10 X ; Obj. 10 X (exceto em C, 24 X) Leitz. D) Proliferação da oligodendróglia interfascicular. Col. Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

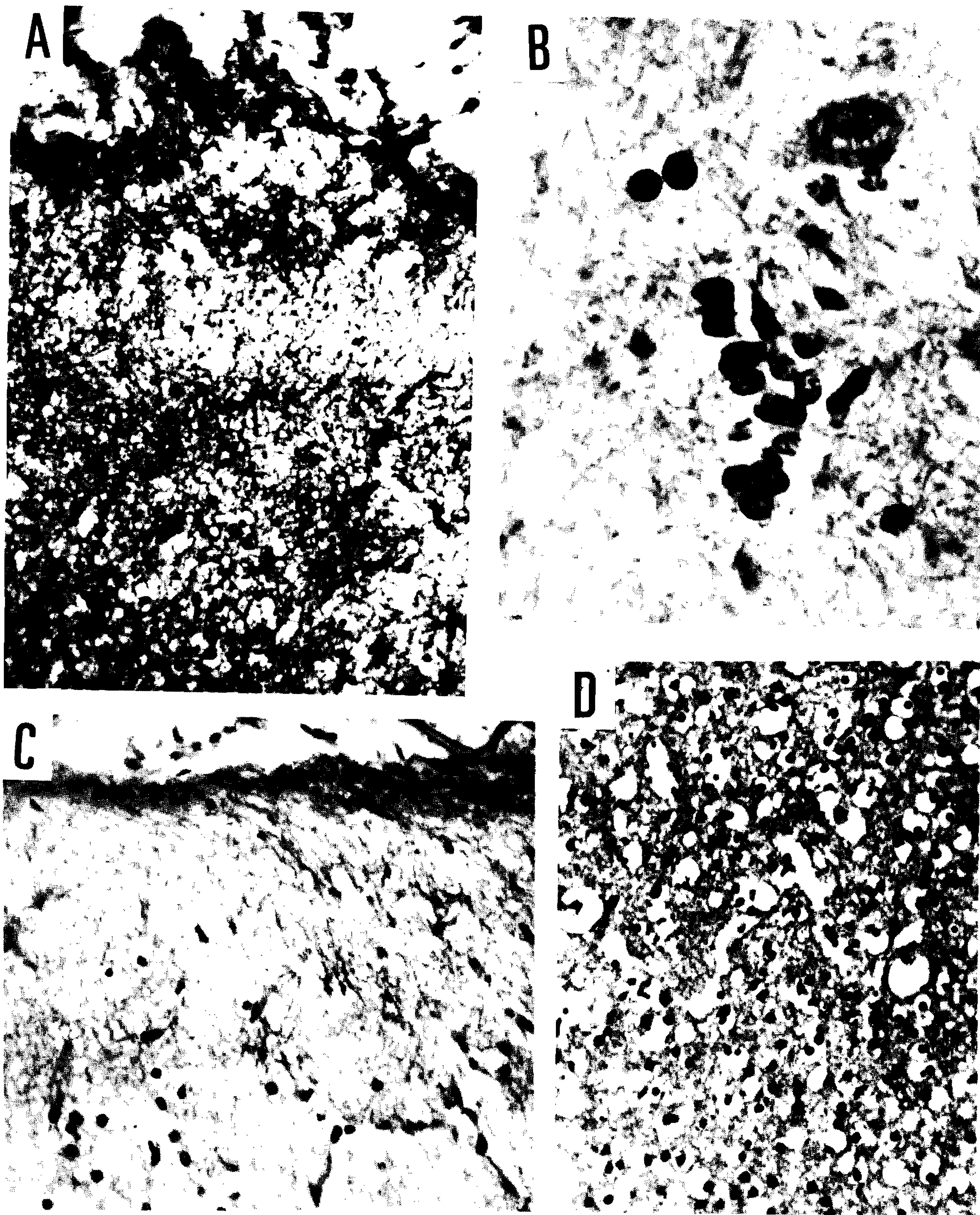


Fig. N.º 8 — Animal N.º 5. A) Gliose marginal. Col.: Hematoxilina-fosfotúngstica. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. B) Pequeno granuloma observado nos núcleos cinzentos da base. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 45 X, Leitz. C) Zona do córtice cerebral onde a gliose marginal não era muito intensa. Col.: Hematoxilina-fosfotúngstica. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. D) Área de espongiase cortical. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

ANIMAL N.º 6 (número de série 240) inoculado a 25-10-1972 com material proveniente do paciente JPF. Morte a 8-8-1973 acidental (pneumonia contraída no final do inverno).

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges finas e lisas, edemaciadas, com os vasos ligeiramente congestos. Córtice cerebral subjacente edemaciado. O exame microscópico revelou discreta infiltração inflamatória de natureza linfocitária, ocasionalmente em focos. Na substância cinzenta as células nervosas apareciam em cromatólise, algumas em estado de "lesão celular crônica", hipercromáticas e contraídas. Frequentes áreas de perda da população neuronal, notadamente nas camadas corticais mais profundas (4.<sup>a</sup>, 5.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup>). Proliferação da astroglia. Foram vistos alguns raros granulomas, bem como figuras de neurofagia. Mobilização microglial difusa. Pequeno grau de espongiose. Na substância branca grande hiperplasia da astroglia, principalmente perivascular. Presença de alguns vasos sanguíneos cercados por manguitos inflamatórios perivasculares. Hiperplasia da oligodendroglia, com alterações em seus núcleos sob a forma de aparência vacuolizada, apresentando-se a cromatina recalcada para baixo da membrana nuclear. Em muitos núcleos oligodendrícos observava-se a presença de um corpúsculo arredondado, cercado por halo, basófilo, corando-se em vermelho pelo FEULGEN e impregnando-se bem pelos sais de prata. No tronco cerebral proliferação da glia satélite perineuronal. As lesões descritas em relação ao córtice cerebral também eram encontradas nos núcleos cinzentos da base do cérebro. No cerebelo, leptomeninges distendidas por líquido de edema, com infiltração linfocitária em focos esparsos. Na camada molecular pequena infiltração por elementos microgliais. Camada das células de PURKINGE normal. Grânulos sem alterações. Na substância branca pequeno grau de gliose. Alguns vasos cercados por discretos manguitos inflamatórios. Núcleos denteados do cerebelo com pequeno grau de gliose (Figs. 9, 10, 11 e 12).

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: Sincício cardíaco histologicamente normal, chamando a atenção unicamente a presença de linfócitos de distribuição muito esparsa, no tecido conjuntivo intersticial. Nos rins, as porções próximas dos tubos contorcidos apresentavam-se em degeneração vacuolar ou granular. Zona medular aparentemente normal. Baço com hiperplasia das células reticulares e atrofia dos elementos linfocitários. Fígado com alguns hepatócitos em processo de metamorfose gordurosa sob a forma de microvacuolizações. Em algumas destas células microvacuolizadas, havia a invasão dos vacúolos por pigmento biliar. Presença de raros infiltrados linfocitários em alguns espaços-porta. Nos pulmões constatou-se um intenso processo congestivo, com frequentes hemorragias intra-alveolares. Nestas regiões a luz alveolar mostrava-se ocupada, não apenas por hemátias, mas também por elementos histiocitários. As paredes alveo-

lares mostravam-se necróticas, com frequentes rupturas.

ANIMAL N.º 7 (número de série 189) inoculado a 25-10-1972 com material proveniente do paciente J.P.F. Morte a /6/1973 (pneumonia e edema pulmonar).

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Leptomeninges finas e lisas, ligeiramente edemaciadas, com os vasos congestos. Córtice cerebral subjacente edemaciado. O exame microscópico revelou áreas de destruição neuronal, com empobrecimento da população neuronal. Os neurônios remanescentes mostram-se em cromatólise. Proliferação moderada da glia astrocitária. Presença de áreas de espongiose. Na substância branca observava-se acentuada gliose. Mielina normal. Devido a um certo grau de histólise, não foi possível o estudo da oligodendroglia. No tronco cerebral, notadamente nos núcleos pontinos, bem como no mesencéfalo, era bem evidente a proliferação dos satélites neuronais. No cerebelo, as leptomeninges apresentavam-se normais. Camada das células de PURKINGE com rarefações. Grânulos aparentemente normais. Substância branca com a mielina normal.

2) CAVIDADE TÓRACO-ABDOMINAL: Coração com o sincício miocárdico aparentemente normal. Proliferação moderada do tecido conjuntivo intersticial. Rins com processo de tumefação turva e degeneração granular nos túbulos. Baço com intensa atrofia da polpa branca. As sinusóides apresentavam-se intensamente anemiadas, praticamente livres de sangue. Fígado com regiões praticamente normais, vendo-se apenas alguns hepatócitos em processo de metamorfose gordurosa. Estas áreas alternavam-se com outras, onde era intenso o processo de metamorfose gordurosa. Os núcleos de alguns hepatócitos davam a impressão de conter volumosa inclusão acidófila arredondada intranuclear, cercada por halo claro. Todavia, era muito difícil decidir se se tratava realmente de uma inclusão ou, simplesmente, de um nucléolo hipertrofiado.

O Quadro N.º 1 mostra as datas das inoculações e respectivos períodos de incubação. Como se pode notar, na segunda passagem com material proveniente do caso N.º 1, houve uma considerável redução no período de incubação da enfermidade, como se tivesse havido uma exacerbação da virulência do agente etiológico.

## RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A comparação entre os quadros histopatológicos experimentais e os humanos mostra alguns fatos positivos muito interessantes. Assim, em ambos, era intensa a gliose da primeira camada cortical, principalmente das regiões imediatamente por baixo da pia-máter. É a chamada gliose marginal, que se estabelecia de forma



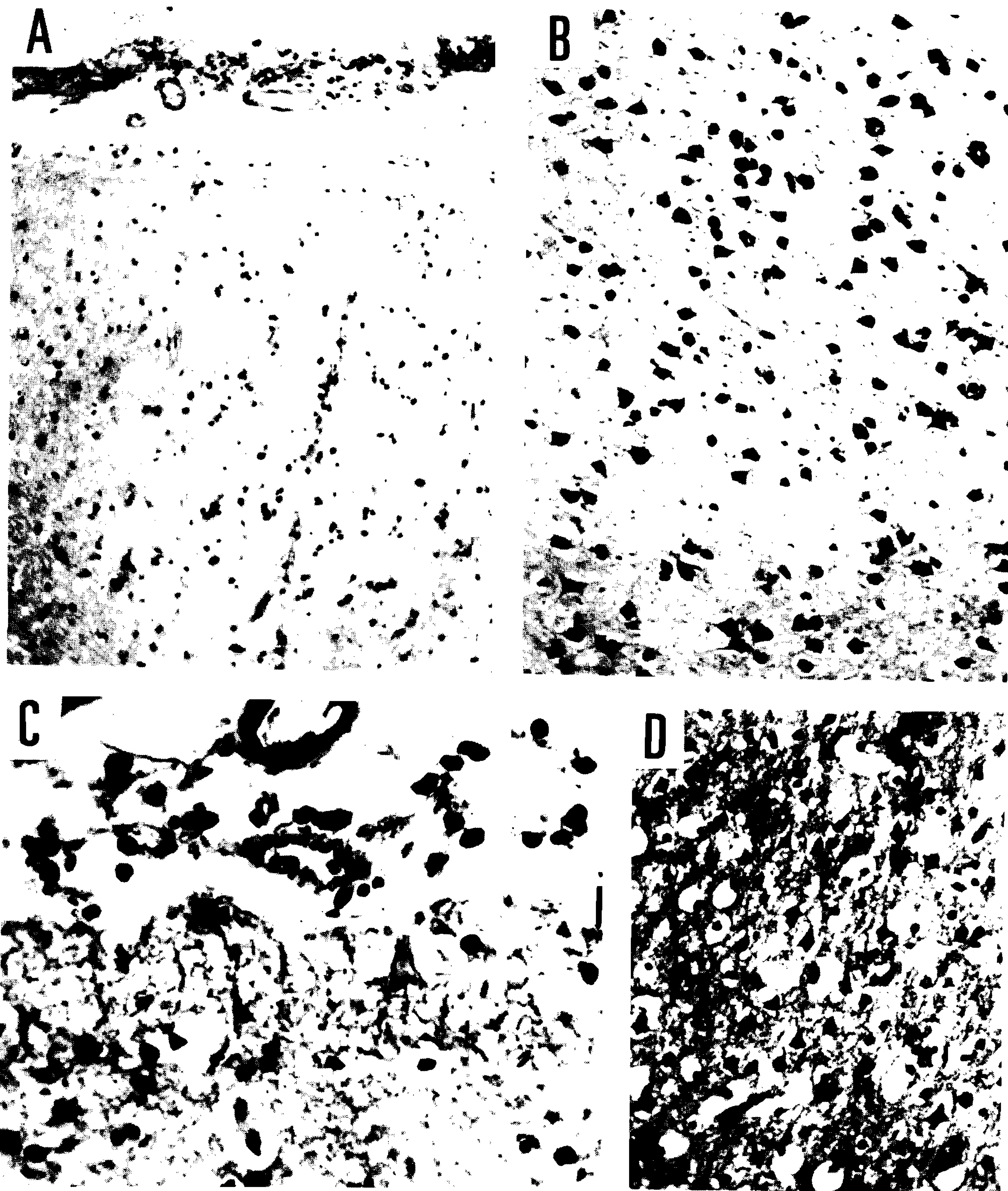


Fig. N.º 9 – Animal N.º 6. A) Córtice cerebral, vendo-se processo de leptomeningite crônica focal e empobrecimento da população neuronal. Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X ; Obj. 3,5 X, Leitz. B) Córtice cerebral em aumento médio, vendo-se perda da população neuronal. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. C) Pormenor, em grande aumento, do processo de meningite crônica focal vendo-se também gliose marginal incipiente. Col.: Hematoxilina fosfotúngstica. Oc. 10 X ; Obj. 45 X, Leitz. D) Estado esponjoso do córtice cerebral. Col.: Hematoxilina fosfotúngstica. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

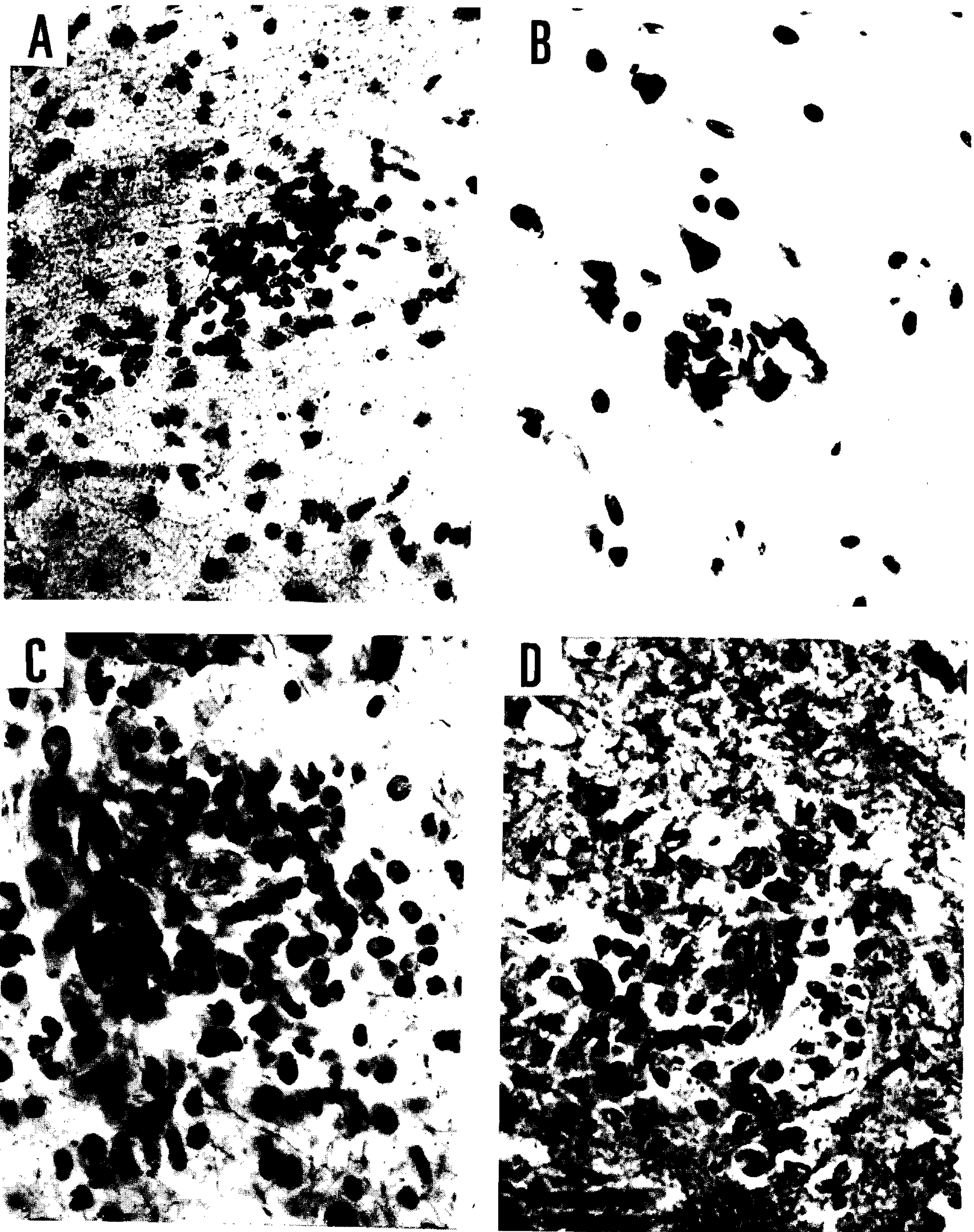


Fig. N.º 10 — Animal N.º 6. A) Proliferação da oligodendróglia perivascular da substância branca. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (corte em congelação com 25 micra). Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. B) Pequeno granuloma cortical. Col.: Cresil-violeta. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. C) Granuloma perivascular cortical. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (corte em congelação com 25 micra). Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz. D) Granuloma perivascular da substância branca cortical. Col.: Hematoxilina férrica. Oc. 10 X ; Obj. 24 X, Leitz.

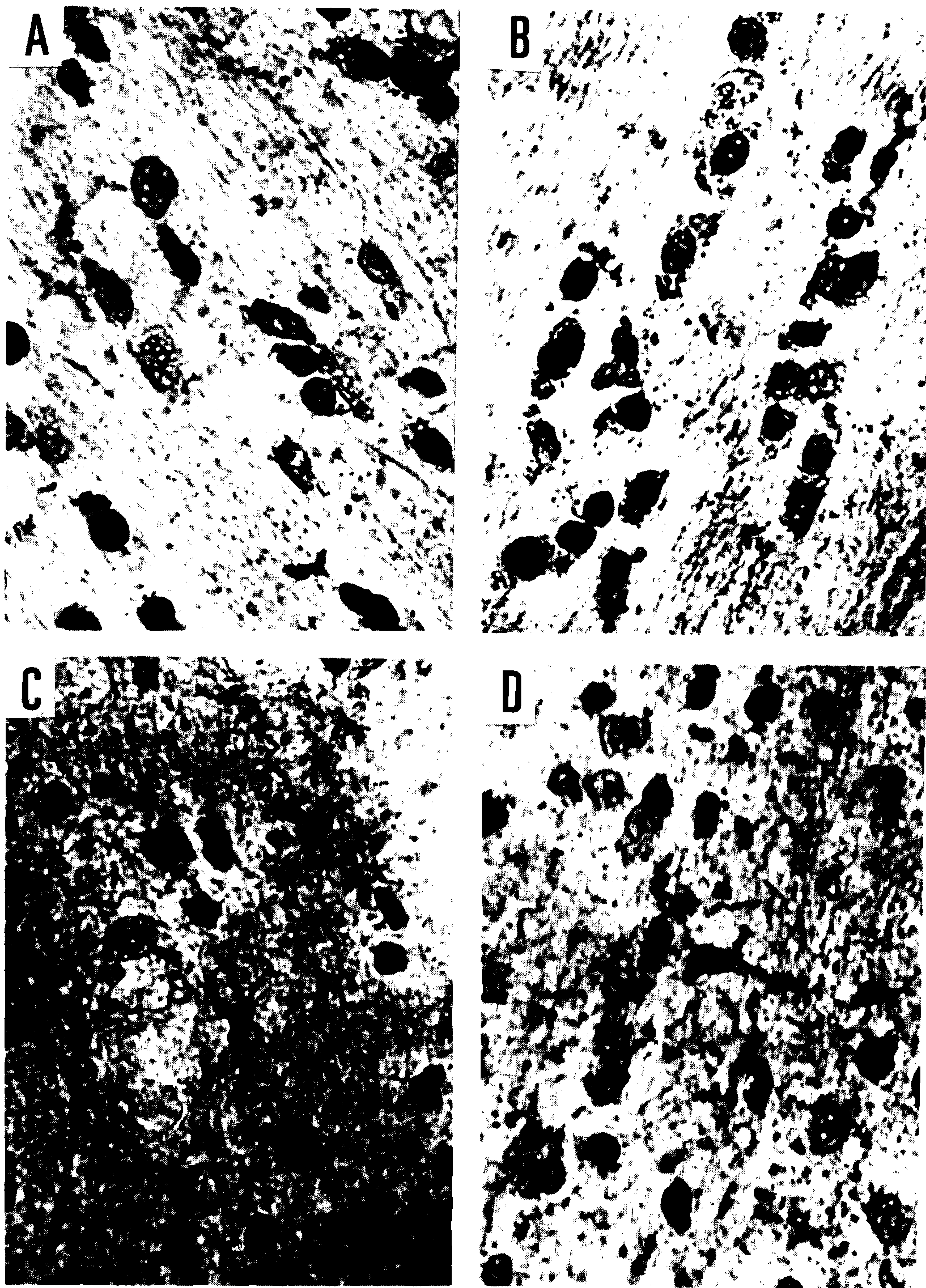


Fig. N.º 11 – Animal N.º 6. A) e B) Proliferação da oligodendróglia interfascicular, muitas delas em estado de tumefação. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (corte em congelação com 25 micra). Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. C) e D) Elementos microgliais mobilizados. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (corte em congelação com 25 micra). Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.

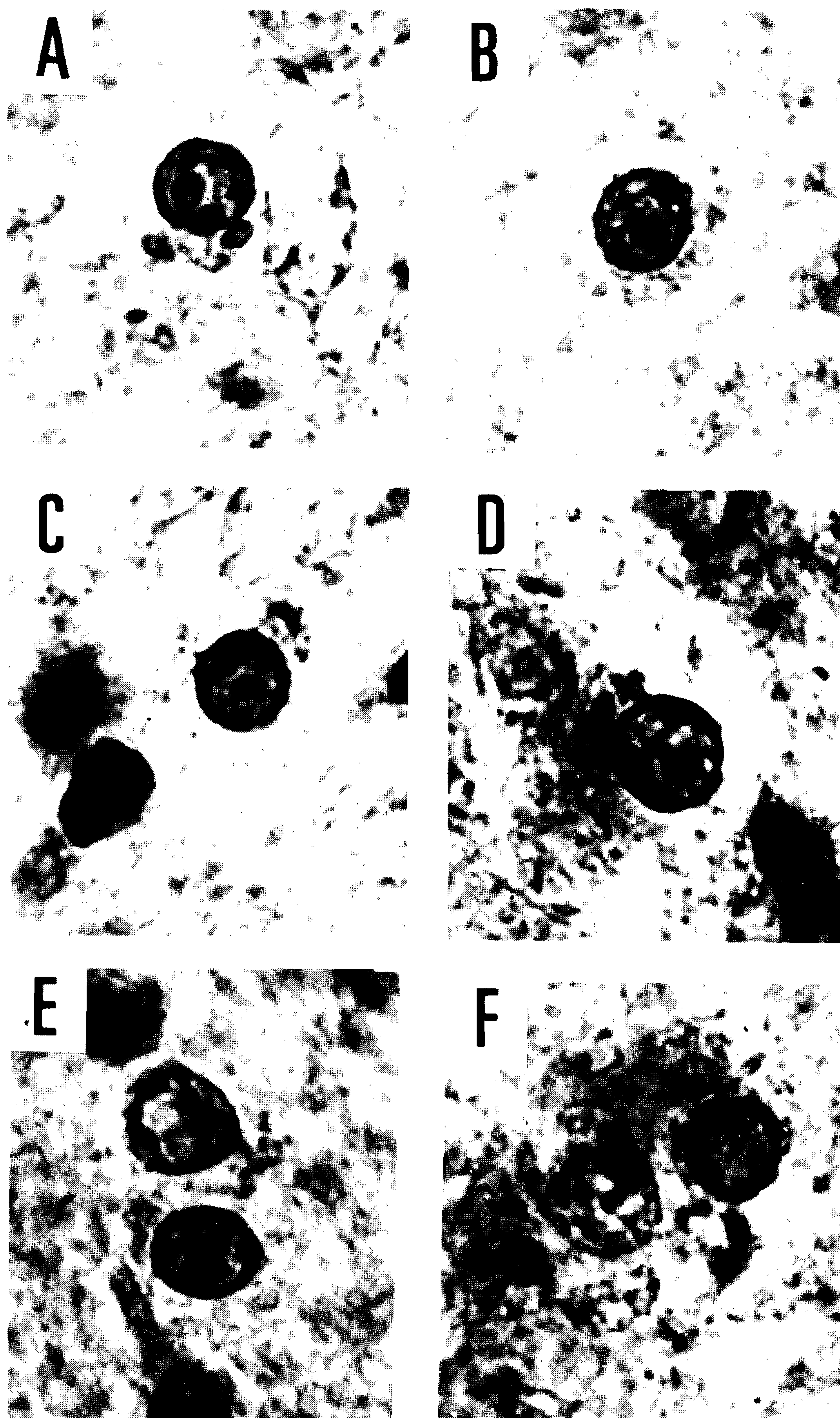


Fig. N.º 12 – Animal N.º 6. Alterações encontradas nos núcleos oligodêndricos. Observar a condensação de um corpúsculo esferoidal, argentófilo, cercado por halo claro (A, B, C, D). Mais tarde, os núcleos apresentam um aspecto vesiculoso, com a cromatina marginalizada para baixo da membrana nuclear, desaparecendo o corpúsculo argentófilo (E, F). Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA (cortes em congelação com 25 micra). Oc. 10 X ; Obj. 93 X, Im., Leitz.

muito irregular, bastante acentuada em determinadas áreas, bem menos intensa em outras. Da mesma maneira se comportava a reação inflamatória das leptomeninges, sempre presente nos casos humanos e no material experimental, embora fosse de pequena intensidade e com tendência a se concentrar em determinadas áreas. A proliferação da astroglia da substância branca era muito intensa em ambos os casos, o mesmo se podendo dizer em relação às alterações da oligodendróglia, notadamente da oligodendróglia perivascular e interfascicular. Granulomas, com focos de neuronofagia, foram vistos nos casos humanos e nos rhesus, mais exuberantes nos primeiros. No material experimental também foram vistos, mas para tal tornou-se necessário uma pesquisa muito cuidadosa e exaustiva. O mesmo se pode dizer em relação aos infiltrados inflamatórios perivascularares. Estavam presentes nos casos humanos, porém não eram fáceis de serem encontrados, o mesmo ocorrendo no material experimental. Em ambos os materiais chamava a atenção as zonas do córtice cerebral em que havia devastação da população neuronal e o respectivo "estado esponjoso", coincidindo com intensa gliose. Um fato, porém, desde já, merece ser comentado: a intensidade do quadro histopatológico determinado pelo agente etiológico da SSPE, seja ele qual for, no rhesus, é extraordinariamente menos intenso do que o determinado no material humano, de que provém. Sob este ponto de vista temos a impressão de que o rhesus não é um bom animal para este tipo de pesquisa. O período de incubação é muito longo, pelo menos na primeira passagem, e as lesões determinadas são mínimas, exigindo grande atenção e perseverança do patologista para encontrá-las. Elas existem, mas precisam ser intensamente procuradas. Em relação a este fato há uma discrepância entre os nossos resultados e os de PELC (25, 26) com o *Macacus cynomolgus*. O caso humano deste Autor era de evolução subaguda ou crônica, com lesões exuberantes, tendo os animais inoculados apresentado processo encefalítico típico, bem caracterizado, após cerca de 20 dias, como se tivesse havido uma exacerbação da virulência do agente etiológico logo na primeira passagem. Este fato, mais a intensidade do processo inflamatório determinado nos animais de experimentação estão em contradição com o que obtivemos.

A variabilidade da intensidade do quadro histopatológico é muito própria da "panencefalite subaguda esclerosante", onde nos casos extremos pode haver um intenso processo desmielinizante, praticamente sem reação inflamatória como se observa na forma de VAN BOGAERT(4,5) ou desmielinização mínima, com intensa reação inflamatória como se vê nas formas de DAWSON(11,12) e PETTE-DORING(25). Entre os dois tipos limítrofes toda variação é possível. O mesmo se pode dizer em relação à experimentação. O próprio período de incubação parece variar muito de acordo com o animal empregado. Assim, KATZ e cols.(19) usando o furão obtiveram lesões após um período de incubação relativamente longo, tal como obtivemos

nos rhesus. Já LEHRICH e cols.(21), trabalhando com o "hamster", isolaram um agente viral proveniente de um caso humano de SSPE que determina, neste animal, processo encefalítico agudo com período de incubação em média de apenas 8 dias. Resultados semelhantes obtiveram BYINGTON, CASTRO e BURNS-TEIN(6). É possível que estas variações sejam devidas não somente aos diferentes animais de laboratório com que se trabalha, mas também a agentes etiológicos diversos. Tudo parece indicar que a maioria dos casos de SSPE sejam determinados pelo vírus do sarampo(13,18,28,22) ou por uma variedade especial deste último, pois foram encontradas diferenças entre o vírus do sarampo comum e os que foram isolados de casos de SSPE(6). É possível também, que outros vírus que não os mixovírus possam ter participação no processo(3,7) pois já se assinalou a presença de vírus papova em um caso de SSPE, além do mixovírus já conhecido. Temos em nosso laboratório o material de um caso, ainda inédito, em que as alterações encontradas nos núcleos gliais no sentido de intensas atípias, sugerem esta possibilidade(2). Se este fato for confirmado, a SSPE poderá ser aproximada da "leucoencefalopatia multifocal progressiva" que é uma doença desmielinizante humana determinada por vírus do grupo papova(29,30). Talvez o que chamamos de "panencefalite subaguda esclerosante" seja apenas uma maneira do tecido nervoso reagir quando em presença de determinados vírus, dos quais o do sarampo, seria o mais encontrado ou o primeiro identificado. Existem muitos fatos sem explicação no estudo desta enfermidade. Assim, demonstrou-se com certa facilidade a transição entre as formas de VAN BOGAERT(4,5) e a de DAWSON(11,12), porém não temos conhecimento de nenhum trabalho em que se tenha demonstrado a presença de mixovírus em caso da forma de PETTE-DORING(25). Todas as publicações com estudo virológico experimental ou microscopia eletrônica, são de casos onde a existência de inclusões intranucleares acidófilas era bem típica. Também não temos conhecimento da ocorrência de caso da forma de PETTE-DORING(27) em que tenha ocorrido desmielinização.

Um outro fato importante é a possibilidade da ocorrência de "estado esponjoso" do córtice cerebral, tanto em material humano como experimental. No VI Congresso Internacional de Neuropatologia (Paris, 31 de agosto a 4 de setembro, 1970) houve uma sessão especial dedicada ao estudo da ação dos vírus lentos no tecido nervoso. Elaborou-se então o conceito de "encefalopatia esponjiforme", doença em que o córtice cerebral apresenta-se fortemente edemaciado, com grande perda da população neuronal, aspecto esponjoso e, com gliose reacional intensa. A encefalopatia esponjiforme foi considerada como altamente sugestiva da ação de um vírus lento. Este aspecto é encontrado no "kuru" humano e experimental(14,15,8,9), na doença de KERUTZFELDT-JACOB(16,17), na encefalopatia da lontra e no "scrapie", as duas primeiras, doenças humanas, e as seguintes, entidades mórbidas

de animais, todas elas determinadas pela ação de vírus lentos no tecido nervoso. É interessante ressaltar que, no "kuru" humano e experimental, falta inteiramente a reação inflamatória do tecido, como recentemente BECK e cols.<sup>(10)</sup> demonstraram, vendo-se apenas reação degenerativa das células nervosas, perda da população neuronal, estado esponjoso e gliose reacional pronunciada. O mesmo ocorre na doença de KREUTZ-FELDT-JACOB<sup>(16,17)</sup>. A ação dos vírus lentos no tecido nervoso parece ser mais complexa do que imaginávamos inicialmente, e às vezes relações inteiramente insuspeitadas são encontradas. Assim, PALSON, PATTISON e FIELD<sup>(23)</sup> verificaram que material de um paciente vitimado por forma aguda de esclerose em placas evocou, no sistema nervoso central de carneiros da Islândia, uma reação muito semelhante à do "scrapie", que é uma doença desmielinizante destes animais determinada pela ação de um vírus lento. A presença de espongiose cortical, que obtivemos em nossos animais, parece confirmar que realmente estamos na presença de um "slow vírus". Da mesma forma, o encontro de calcificações perivasculares (animal N.º 2) permite uma analogia com as deposições perivasculares de sais de cálcio encontradas no "scrapie" e que apresenta uma certa semelhança com o processo "normal" de envelhecimento do tecido nervoso. Nos trabalhos que consultamos sobre a reprodução experimental da SSPE em macacos, furões e hamsters não há referências ao encontro de "estado esponjoso" cortical.

A presença de inclusões intranucleares merece ser comentada. O nosso caso N.º 1, humano, não apresentou nenhuma inclusão e na passagem ao rhesus, apenas uma foi encontrada. No caso N.º 2, humano, foram encontradas inclusões em núcleos oligodêndricos, a maior parte dando a impressão de núcleos vazios. Nos animais experimentais foram encontrados corpúsculos intranucleares, porém diferentes das inclusões classicamente descritas na SSPE. Temos a impressão de que existem dois tipos diferentes de reação tissular, obtidos experimentalmente, a partir de casos de SSPE. Em um primeiro, obtém-se um processo encefalítico agudo, com a presença de focos de neuronofagia, inclusões intranucleares e gliose reacional intensa. Em um segundo, o período de incubação é muito longo, com reação inflamatória mínima, predominando no quadro um processo degenerativo neuronal, com "estado esponjoso" cortical e proliferação não só da astroglia

como também da oligodendróglia perivascular e interfascicular. É possível que estas diferenças sejam devidas a agentes etiológicos diferentes, isoladamente ou influenciando-se mutuamente, de acordo com o animal de experimentação empregado.

## SUMMARY

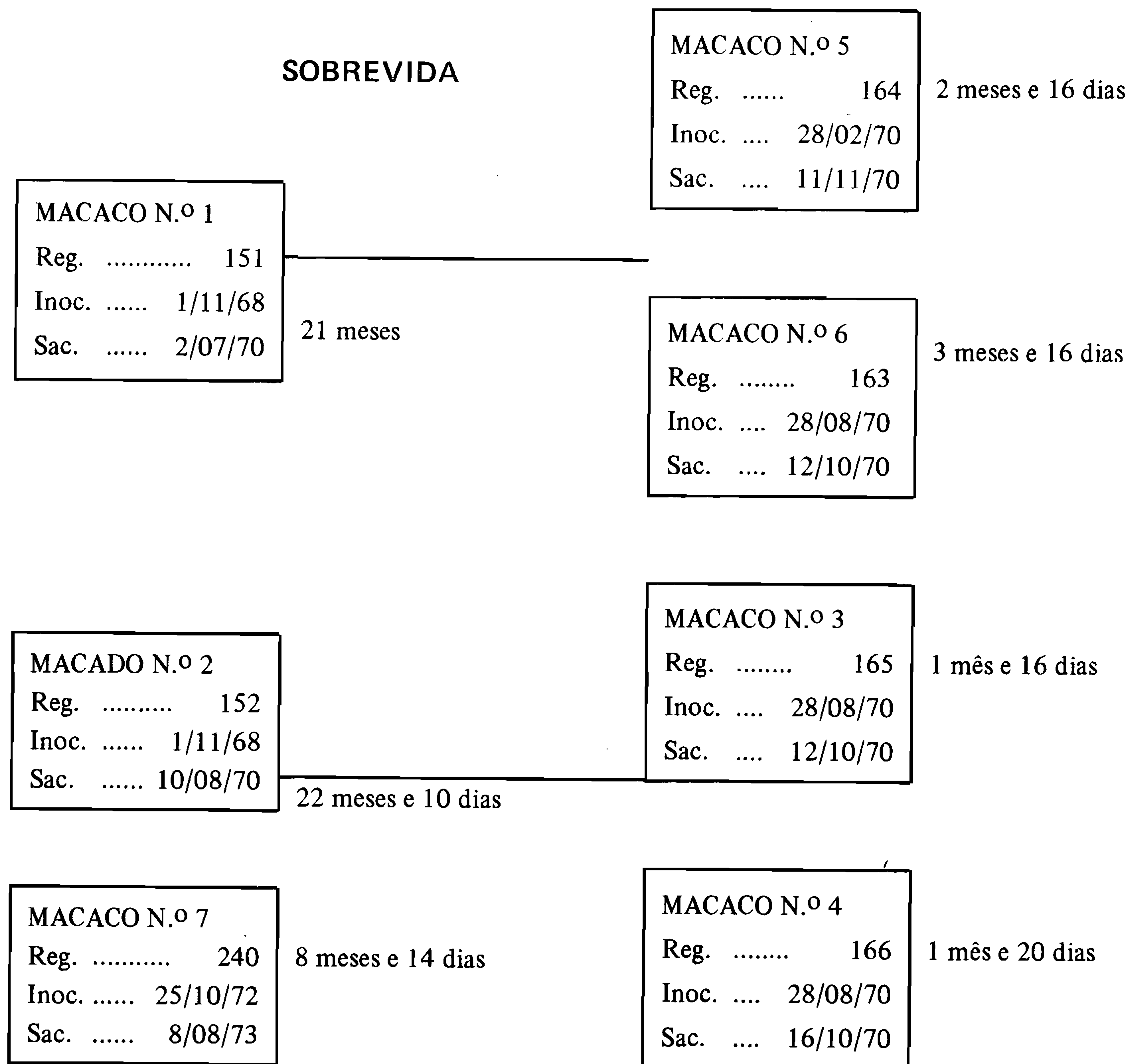
The authors describes the histopathological changes found in the central nervous system of two patients with subacute sclerosing panencephalitis. These lesions are compared to those found in the central nervous system of seven rhesus monkeys that had received inoculations of nervous tissue from the two patients. After an incubation period of approximately 18 months, the monkeys presented signs of damage to the nervous system, characterized by paralysis of the hind limbs and cachexia. Two of the animals succumbed to intercurrent pulmonary infections, before presenting any neurological manifestations. The incubation period shortened progressively after repeated inoculations from one animal to another; attaining, finally, a period of approximately 40 days.

The Histopathological changes found in the two patients consisted of focal leptomeningitis, areas of neuronophagias, granulomas in the cortex and basal nuclei, marked loss of nervous with areas of status spongiosus, perivascular infiltrates, and gliosis of the white matter with no destruction of the myelin sheaths. In the experimental animals the histopathological alterations were similar, but less intense.

The authors believes that the clinical and anatomical syndrome of subacute sclerosing panencephalitis may be caused by the measles virus, by viruses of the papova group, and possibly by viruses of other groups as well.

## QUADRO I

## SOBREVIDA



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALENCAR, A. & MONTEIRO, E., 1971, Panencefalite subaguda esclerosante: transmissão de agente encephalitogênico humano ao macaco rhesus. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 29, 4, 387-408.
- 2 - ALENCAR, A. - (Caso não publicado).
- 3 - BERRY, R. G.; CHAMBERS, R. A.; CRACCO, J.; DUCKETT, S.; GRAZIANI, L. & McFARLAND, H., 1970, SŚPĒ associated with two cerebral viruses. VII Congress International de Neuropathologie, 1019-1020.

- 4 – BOGAERT, L. VAN, 1945, Une leucoencéphalite sclérosante subaigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 8: 101.
- 5 – BOGAERT, L. VAN, 1952, Sur une leucoencéphalite sclérosante subaigue (deuxième mémoire). *Rev. Neurol. (Paris)* 87, 1.
- 6 – BYINGTON, D. P.; CASTRO, A. E. & BURNSTEIN, T., 1970, Adaptation to hamsters of a neurotropic measles virus from subacute sclerosing panencephalitis. *Nature (London)*, 255: 554.
- 7 – BRODANO, G. B.; OYANAGI, S.; KATZ, M. et al., 1970, Presence of two different viral agents in brain cells of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134: 230.
- 8 – BECK, E.; ALPERS, M.; GAJDUSEK, D. C. & GIBBS, C. J., Jr., 1966, Experimental "kuru" in chimpanzees. A pathological report. *Lancet* II, 1056-1059.
- 9 – BECK, E. & DANIEL, P. M.; ALPERS, M.; GAJDUSEK, D. C. & GIBBS, C. J., Jr., 1969, Neuropathological comparisons of experimental kuru in chimpanzees with human kuru. In "Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases". *Add. ad Int. Arch. Allergy*, 36, 353-562. Karger, Basel, New York.
- 10 – BECK, E.; DANIEL, P. M.; ASHER, D. M.; GAJDUSEK, D. C. & GIBBS, C. J., Jr., 1973, Experimental kuru in the chimpanzee: A neuropathological study. *Brain*, 96, III, 441-462.
- 11 – DAWSON, J. R., Jr., 1933, Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Path.*, 9: 7.
- 12 – DAWSON, J. R., Jr., 1934, Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis: second report. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 31: 685.
- 13 – DAYAN, A. D.; GORTLING, J. V. T.; GREAVES, J. L.; STEVENS, D. W. & WOODHOUSE, M. A., 1967, Evidence of a pseudomyxovirus in the brain in subacute sclerosing leucoencephalitis. *Lancet*, 1: 7497.
- 14 – GAJDUSEK, D. C. & ZIGAS, V., 1957, Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic appearance of kuru in the native population. *New Engl. J. Med.* 257, 974-978.
- 15 – GAJDUSEK, D. C.; GIBBS, C. J., Jr. & ALPERS, M., 1966, Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature (London)*, 209, 794-796.
- 16 – GIBBS, C. J., Jr. & GAJDUSEK, D. C., 1969, Infection as etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt Jacob Disease). *Science (London)*, 165: 1023.
- 17 – GIBBS, P. M., Jr. & MATTEWS, W. B., 1968, Creutzfeldt Jacob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science (London)*, 161: 388.
- 18 – HORTA-BARBOSA, L.; FUCCILLO, D. A.; SEVER, J. L. & ZEMAN, W., 1969, Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from brain biopsy. *Nature*, 221: 974.
- 19 – KATZ, M.; RORKE, L. B.; MASLAND, W. S. & al., 1970, Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of a virus encephalitogenic for ferrets. *J. Inf. Dis.*, 121: 188-195.
- 20 – KATZ, M. & KOPROWSKY, H., 1971, Subacute sclerosing panencephalitis, measles rabies and progressive multifocal leukoencephalopathy. In "Immunological Disorders of the Nervous System", p. 373-382. *Res. Publ. nerv. ment. Dis. Vol. XLIX*.
- 21 – LEHRICH, J. R.; KATZ, M.; RORKE, L. B.; BARBANTI-BRODANO, G. & KOPROWSKY, H., 1970, Subacute sclerosing panencephalitis: encephalitis in hamsters produced by viral agents isolated from human brain cells. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 23, 2; 97-102.
- 22 – MEULEN, V.; MULIER, D.; KATZ, M. & al., 1970, Immunohistological, microscopical e neuro chemical studies on encephalitis: Histochemical and Immunological findings in tissue cultures derived from SSPE brain biopsies. *Acta Neuropath.*, 15: 10.
- 23 – NAOUMENKO, J. & FEIGIN, I., 1970, A modified Holzer technic for staining glial fibers in paraffin sections. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* XXIX, 1, 119-121.
- 24 – PÁLSON, P. A.; PATTISON, I. H. & FIELD, D. C., 1965, Transmission experiments with multiple sclerosis. In "Slow, latent and temperate virus infections". Edited by D. C. Gajdusek, C. J.; Gibbs, Jr. & Alpers, M. Washington, D. C., U. S. Government Printing Office, pp. 49-54.
- 25 – PELC, A.; PÉRIER, J. O. & QUERSIN-THIRY, L., 1958, Résultats expérimentaux obtenus dans l'encéphalite humaine, type encéphalite subaigue inclusions, leuco-encéphalite sclérosante subaigue. *Rev. neurol. (Paris)*, 98, 3.
- 26 – PÉRIER, O.; THIRY, L.; VANDERHAEGHEN, J. J. & PELC, S., 1968, Attempts at experimental transmission and electron microscopic observations in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 18, 1(2) 138-143.



- 27 – PETTE, H. & DORING, G., 1939, Über einheimische Panencephalomyelitis von Charakter der Encephalitis japonica. *Dtsch A. Nervenheilk*, 149, 7.
- 28 – PAYNE, F. E.; BAUBLIS, J. V. & ITABASHI, H. H., 1969, Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *New England J. Med.*, 281: 585.
- 29 – ZU RHEIN, G. M., 1969, Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Progrs. Med. Virol.*, 11: 185-247.
- 30 – ZU RHEIN, 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.