

## PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE (SSPE) DE LONGA EVOLUÇÃO<sup>1</sup>

ALEXANDRE ALENCAR\*

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Est. R.J., Brasil

**SUMÁRIO:** Este trabalho tem por finalidade relatar um caso de “panencefalite subaguda esclerosante” (SSPE) com características muito especiais, ocorrendo em uma criança do sexo masculino, com 8 anos de idade. O processo desenvolveu-se de maneira gradativa durante alguns anos. Ao dar-se o óbito, 6 anos após as manifestações clínicas iniciais, constatou-se, ao estudo anátomo-patológico, um processo encefalítico em plena evolução, com microgranulomas, infiltrados inflamatórios perivascularares, focos de neuronofagia e inclusões acidófilas intranucleares em células oligodêndricas. Os astrócitos da substância branca cerebral, onde havia desmielinização maciça, exibiam uma reação hiperplásica anormal, com atipias nucleares muito intensas. Este caso apresentou, portanto, as características histopatológicas de uma virose crônica, com anos de evolução. Além disso, tendo-se em vista a possibilidade da existência de vírus do grupo papova em casos de SSPE, fato já demonstrado, é possível que no presente caso existissem vírus deste grupo participando do processo, dadas as intensas atipias apresentadas pelos astrócitos nas áreas desmielinizadas.

**A** ocorrência de casos de panencefalite subaguda esclerosante (SSPE: *subacute sclerosing panencephalitis*) com vários anos de sobrevida, é uma ocorrência possível, embora rara. Casos desta natureza sempre despertam grande curiosidade, pois as lesões cerebrais nesta enfermidade são tão extensas e graves que parece impossível alguém sobreviver, por anos a fio, a tamanha devastação em seu sistema nervoso central. O presente trabalho é o relato de um caso de SSPE com longa sobrevida (6 anos) que nos parece muito interessante, sob múltiplos aspectos, como teremos oportunidade de cons-

tatar. Tratava-se de uma criança com 8 anos de idade, do sexo masculino, oligofrênica de 1.<sup>o</sup> grau, apresentando quadro neurológico de desenvolvimento sorrateiro, muito sugestivo de SSPE. O paciente permaneceu internado durante seis (6) anos, e durante todo este tempo, o diagnóstico clínico inicial de SSPE foi aos poucos sendo posto em dúvida, dada a sua longa evolução. O exame anátomo-patológico, todavia, desfez todas as dúvidas. Tratava-se, realmente, de um caso de SSPE ainda em plena atividade, com inclusões acidófilas intranucleares e focos de neuronofagia, após 6 anos de evolução.

<sup>1</sup> Recebido para publicação em 28 de novembro de 1974.

\* Chefe da Divisão de Neuropatologia do Instituto de Neurologia da UFRJ. Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia e Doenças Tropicais do Instituto Oswaldo Cruz. Prof. Titular de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Vassouras, FUSF.

Esta peculiaridade, bem como as lesões neuronais e as alterações monstruosas da glia astrocitária, somente verificadas neste paciente, animaram-nos a publicar o caso isoladamente, dada a sua importância.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em material de necrópsia de um paciente que se achava internado no Instituto de Neurologia da UFRJ, sob o número de registro 13.426, de 1-11-968.

O material de necrópsia, realizada poucas horas após a constatação do óbito, foi fixado em solução de formol a 10%, por imersão das peças no líquido fixador. O sistema nervoso central teve a solução fixadora renovada 3 vezes durante a primeira semana, a fim de assegurar uma fixação satisfatória. Foram retirados fragmentos de todas as vísceras, para exame histopatológico. No sistema nervoso central os fragmentos retirados para exame histopatológico obedeceram a sistematização preconizada por SPIELMEYER. Inclusão rotineira em parafina, após prévia desidratação. As técnicas histológicas usadas foram a hematoxilina-eosina, para orientação geral do estudo, bem como o método tricrômico de GOMORI, a hematoxilina fosfotúngstica de MALLORY, a técnica do P.A.S. e a reação nuclear de FEULGEN. Foram usadas também as colorações pelo método de WOELKE, para a evidência das bainhas de mielina, e o método de NISSL pelo cresil-violeta para o estudo das células nervosas. Usamos também cortes em congelação com a espessura de 25 micra para as técnicas de impregnação argêntica pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA, bem como para as colorações pelos Sudans IV e B, para a evidência de lipídios.

## RESULTADOS

(Relato do Caso)

A) IDENTIFICAÇÃO: R. L. da S. 8 anos, sexo masculino, cor branca, estudante, natural do Estado da Guanabara, onde vivia. Reg. N.º 13.426 INUFRJ. Observação realizada a 1/11/968.

B) HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: Criança nascida a termo, de parto normal, de pais com incompatibilidade sanguínea. Apresentou eritroblastose fetal ao nascimento, não tendo sido realizada a ex-sanguíneo transfusão. Alguns dias após o nascimento a criança apresentava-se intensamente icterícia. As etapas do desenvolvimento motor se deram em períodos normais, embora apresentasse disartria, exigindo trata-

mento especializado. A parte mental foi afetada, mostrando-se o paciente com oligofrenia de 1.º grau. Em dezembro de 1967 notaram os pais que a criança passou a cair com freqüência, durante a marcha, até então normal. Tal situação foi se agravando com o passar dos dias. No final de março de 1968 passou a procurar o leito a maior parte do dia, tendo deixado de andar, pouco tempo depois. Em seguida apareceram abalos musculares irregulares nos 4 membros, especialmente no dimídio direito, tendo deixado de falar. Seu estado foi se agravando progressivamente, de tal modo, que há dois meses não mais reconhecia seus familiares, tendo entrado em início de caquexia. Entre os antecedentes pessoais chama a atenção a existência, já referida, de eritroblastose fetal, com ligeiro grau de oligofrenia. Entre os antecedentes familiares observou-se que a mãe, face à gravidade do estado do paciente, foi internada em uma clínica psiquiátrica, para tratamento especializado.

C) EXAME NEUROLÓGICO: Paciente em precárias condições gerais. Pele seca, com turgor e elasticidade diminuídos. Olhos fundos. Crânio e coluna sem anormalidades. Presença de abalos mioclônicos que apareciam aos menores estímulos. Estas hipercinesias manifestavam-se mais freqüentemente nos membros do dimídio direito, e nestes, mais intensamente, no membro superior direito. No intervalo dos abalos mioclônicos apareciam movimentos atetósicos na mão e no pé direito. Os exames da estática, da marcha e da coordenação foram prejudicados. Intensa hipertonia nos 4 membros, mais intensa à direita, do tipo piramidal. Sinal de BABINSKI à direita. Cutâneo-plantar à esquerda, em flexão. Reflexos profundos abolidos nos 4 membros. Reagia aos estímulos dolorosos. Discreta anisocoria com pupila maior à direita. Reflexos fotomotores presentes e normais. Estado mental: torpor e apatia. Amiotrofia nos 4 membros, com retração dos tendões de Aquiles. Perna fletida sobre a coxa e esta sobre a bacia. Caquexia.

### D) EXAMES DE LABORATÓRIO:

a) *Urina*: de cor avermelhada no início da internação, com o pH 9 e leves traços de albumina. Na fase final já tinha coloração normal com a presença de piócitos.

b) *Hemograma*: com pequeno grau de anemia microcítica. Hematócrito em 33%.

c) *Antiestreptolisina "O"*: 100 Unidades (Todd).

d) *Proteína Creativa*: positiva.

e) *Líquido céfalo-raquidiano*: líquido de aspecto límpido, incolor, com 2 cels/mm<sup>3</sup>. Proteínas — 40 mg%. Reações das proteínas negativas, exceto a de Pandey, que era fracamente positiva.

f) *Eletroencefalograma*: durante a evolução do quadro mórbido foram realizados os seguintes EEG: o primeiro, em 1966, antes do presente quadro clínico,



devido ao problema da disartria, com o seguinte resultado: "EEG dentro dos limites normais relativos à idade cronológica do paciente" (Dr. Oswaldo Domingues de Moraes), o segundo, a 18-1-968 com o resultado "EEG com acentuados sinais de disfunção de estruturas centroecefálicas" (Dr. Helio Bello); o terceiro, já com o paciente internado, a 21-11-968 "EEG mui anormal, generalizado, com paroxismos periódicos de hipervoltagem sucedidos de depressão de bioeletrogênese, de distribuição difusa, mui sugestivo de leucoencefaloesclerose" (Dr. Ismar Fernandes); o quarto EEG, realizado a 1-4-971 revelou: "EEG com: 1) atividade delta dominante; 2) ondas agudas de voltagem elevada, bem evidentes no lobo frontal direito" (Dr. Ismar Fernandes). A Fig. n.º 1 mostra alguns aspectos destes exames.

g) *Biópsia cerebral*: realizada a 12-1-971 mostrou "córtice cerebral com intensa gliose difusa. Neurônios com "lesão celular crônica". Vasos congestionados" (Dr. Alexandre Alencar).

E) EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO: O exame anátomo-patológico revelou cadáver de criança do sexo masculino, de cor branca, aparentando a idade cronológica, em estado de profunda caquexia. Rigidez de decorticação, com retração tendínea. Escaras sobre as cristas ilíacas e região sacra. Após a abertura dos planos moles e do plano ósseo visualizou-se a duramáter, que foi incidida, expondo-se o córtice cerebral. De imediato chamou a atenção a acentuada atrofia de suas circunvoluções, notando-se também edema das leptomeninges e intensa congestão dos vasos sanguíneos. A massa encefálica foi retirada da caixa craniana, nada se tendo encontrado de anormal nos planos ósseos profundos, nem em suas cavidades naturais.

O exame do encéfalo mostrou:

a) *Córtice cerebral*: a convexidade cerebral apresentava acentuado processo de atrofia de suas circunvoluções, com o conseqüente alargamento dos sulcos. O processo de atrofia distribuía-se por todo o córtice, porém, apresentava maior intensidade ao nível dos lobos temporais. O espaço subaracnoideano aparecia distendido por líquido de edema, com os vasos fortemente congestionados. No parênquima nervoso também se constatava a mesma congestão dos vasos sanguíneos, principalmente às custas da rede arteriolar. O exame da base do encéfalo mostrou aspecto semelhante ao observado na convexidade. Vasos do polígono de Willis de aspecto normal. Cortes vértico-frontais do encéfalo, passando pelos lobos frontais, pelos polos temporais, pelo quiasma óptico, pelo infundíbulo hipofisário e pelos lobos occipitais revelaram que a substância cinzenta cortical aparecia extraordinariamente adelgada. A substância branca tinha aspecto fibroso, devido a intensa gliose, desenvolvendo-se no lugar onde as grandes fibras nervosas mialinizadas do centro oval deveriam se encontrar. As fibras subcorticais, ditas em "U", estavam conservadas. Devido ao

intenso processo de atrofia cortical o sistema ventricular mostrava-se sensivelmente dilatado (hidrocefalia "ex-vácuo"). Os vasos sanguíneos da massa nervosa também mostravam-se bastante congestionados.

b) *Núcleos da base*: os núcleos da base, da mesma maneira que o córtice cerebral, mostravam-se sensivelmente diminuídos de tamanho, participando também do processo de atrofia. Vasos sanguíneos congestionados.

c) *Tronco cerebral*: o exame macroscópico do mesencéfalo, bem como o da ponte do cérebro e do bulbo raquiano não revelaram nenhuma alteração grosseira de forma. Todavia, a consistência do tecido estava muito aumentada, oferecendo ao corte resistência maior que a habitual. Verificava-se também, nas superfícies de corte, que o parênquima nervoso tinha uma coloração esbranquiçada, dando a impressão de estar havendo um processo difuso de gliose. Tal aspecto era particularmente visível na ponte e no bulbo raquiano.

d) *Cerebelo*: Leptomeninges cerebelares lisas e brilhantes, distendidas por líquido de edema. Vasos sanguíneos congestionados. Foram realizados vários cortes equatoriais do órgão, revelando um córtice cerebelar adelgado e uma substância branca de aparência fibrosa, semelhante à observada no córtice cerebral. Os núcleos denteados apareciam envolvidos por denso processo de gliose (Ver Fig. n.º 2).

e) *Medula espinhal*: a medula espinhal não apresentava ao exame macroscópico nenhuma anormalidade, a não ser um certo grau de hiperemia de seus vasos sanguíneos. Ao corte, todavia, observava-se as vias piramidais, diretas e cruzadas, como pontos esbranquiçados, denunciando a existência, a esta altura, de um processo degenerativo, mesmo sem coloração específica.

f) *Cavidade tóraco-abdominal*: a abertura da cavidade tóraco-abdominal revelou de importante, unicamente um processo de broncopneumonia, dado como "causa mortis" do paciente. As demais vísceras não se apresentavam macroscopicamente alteradas. Foram retirados fragmentos de todas as vísceras para exame histopatológico.

#### F) EXAME HISTOPATOLÓGICO:

a) *Córtice cerebral*: Leptomeninges com processo de fibrose e edema. Infiltração moderada por elementos linfo-histiocitários de distribuição esparsa. O córtice cerebral subjacente apresentava-se com moderada gliose da primeira camada. Nas demais, observava-se acentuada redução da população neuronal, estando as células nervosas remanescentes em cromatólise ou em estado de "contração celular", hiperromáticas e contraídas. Presença de acúmulos gliais nodulares esparsos, muitas vezes vendo-se em seu interior os restos de uma célula nervosa em processo de fagocitose por microgliócitos mobilizados (neuronofagia) (Figs. n.ºs 3 e 4). Os vasos sanguíneos, em algumas regiões



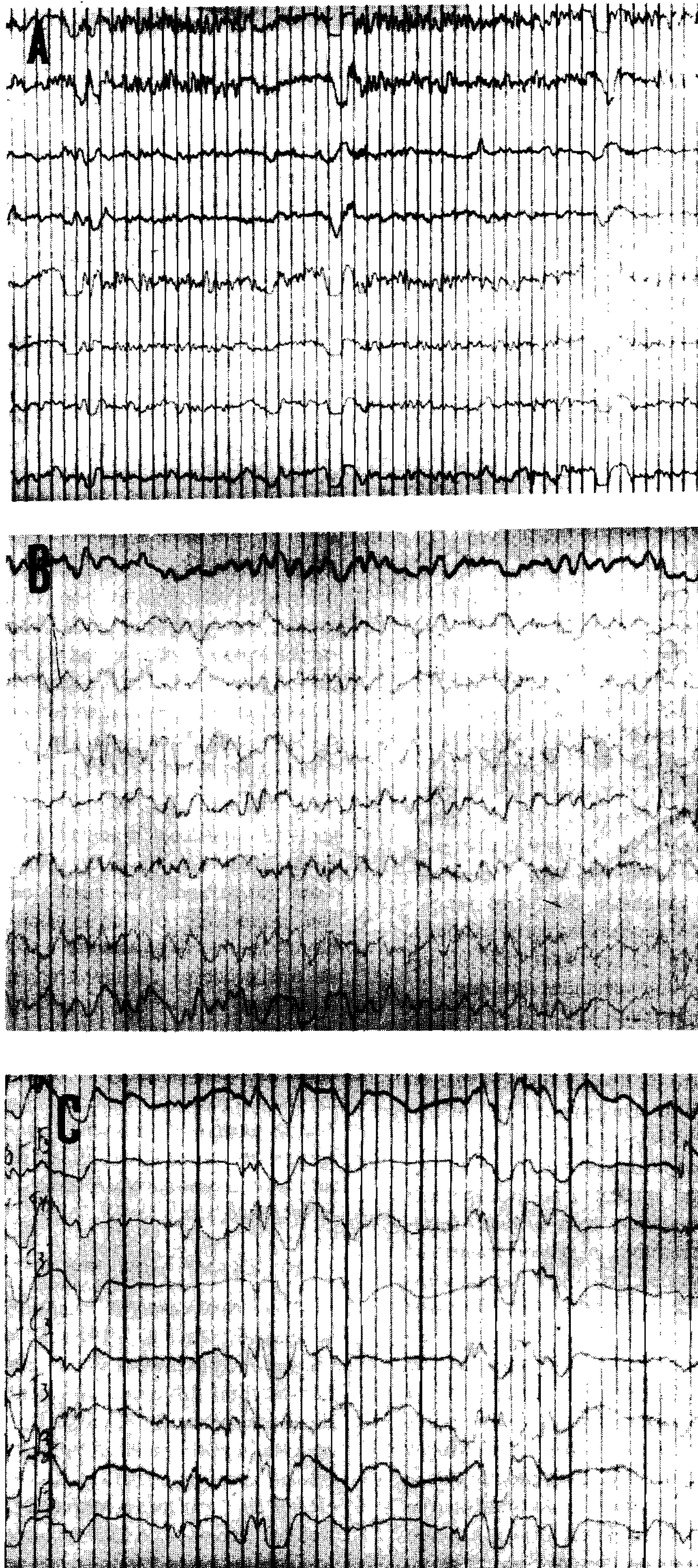


Fig. 1 – O EEG do paciente em três estágios: A) Antes da instalação do quadro clínico que o levou à morte; B) No início da evolução do quadro mórbido; C) Com 3 anos de enfermidade. Ver texto.



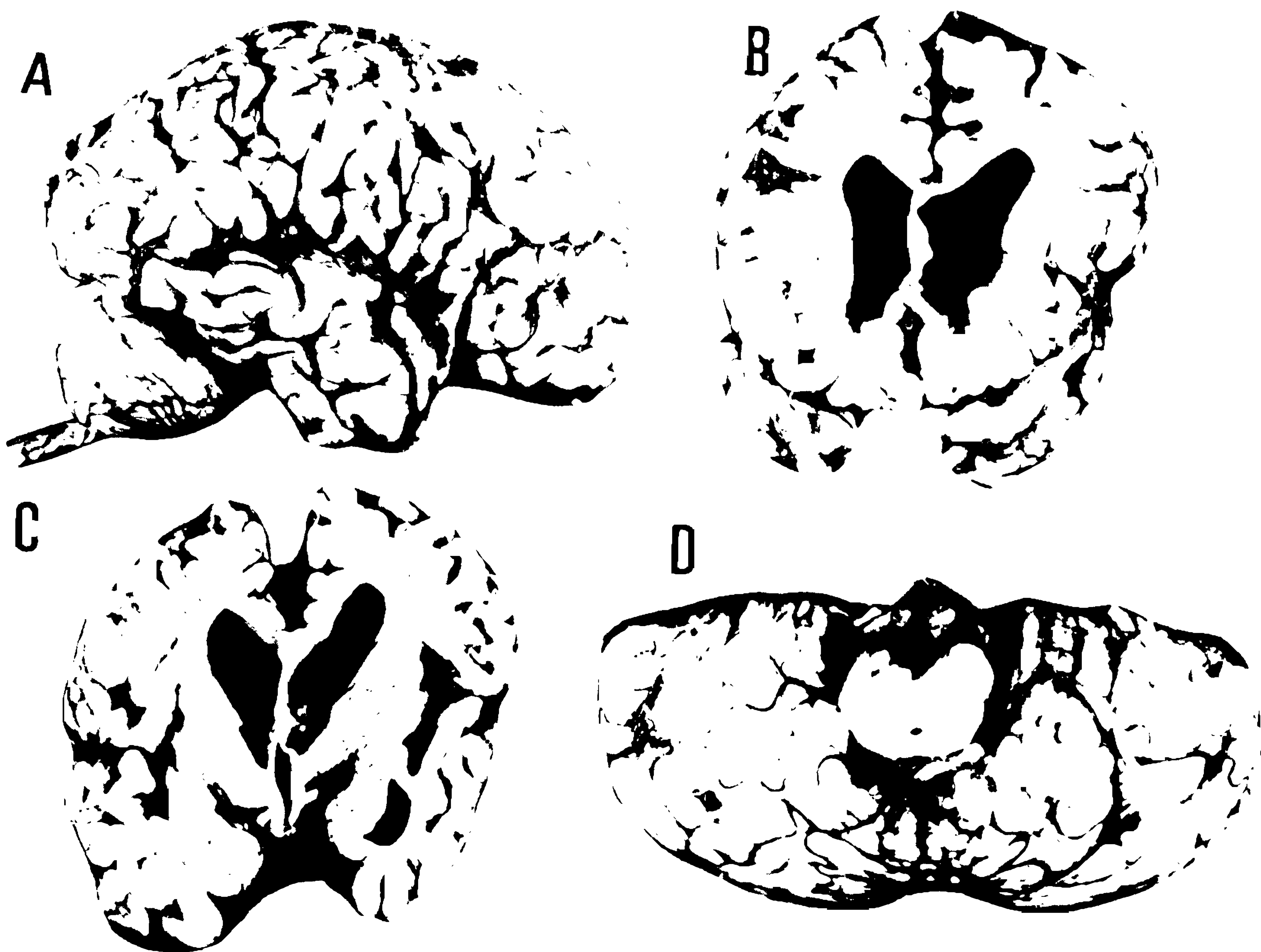


Fig. 2 – A) Encéfalo do paciente, visto em visão lateral. Observa-se processo de atrofia difuso de suas circunvoluções, predominando no lobo temporal; B) Corte frontal do encéfalo, passando pelos lobos frontais. Observa-se dilatação acentuada dos prolongamentos frontais dos ventrículos laterais, devido à atrofia do córtice cerebral (hidrocefalia interna “ex-vácuo”); C) Corte frontal do encéfalo, passando pelo infundíbulo hipofisário. Aspecto macroscópico semelhante ao do corte anterior; D) Aspecto macroscópico do cerebelo, diminuído de tamanho e deformado no sentido longitudinal.



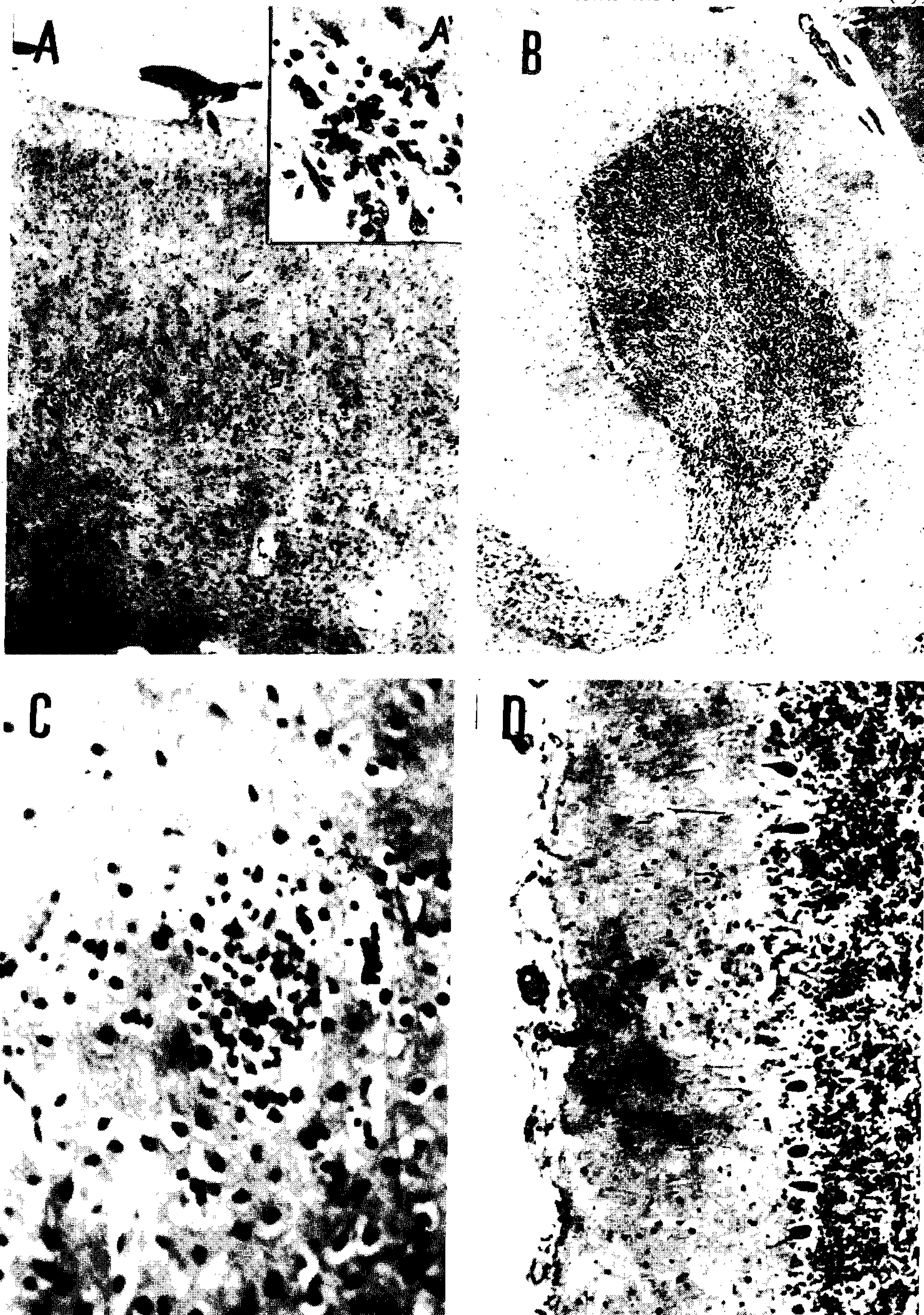


Fig. 3 – A) Córtice cerebral em visão panorâmica. Vê-se grande proliferação glial, com alteração da laminação cortical devido à perda de células nervosas. O pormenor em maior aumento (A') mostra um microgranuloma entre os milhares que se encontravam no córtice cerebral. Col. Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 3,5 X (em A', 24 X), Leitz. B) Aspecto panorâmico em pequeno aumento de um fólio cerebelar. Chama a atenção a rarefação das células de PURKINGE e a maior celularidade da camada molecular (gliose). Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. C) Córtice cerebral. Um nódulo glial (microgranuloma) cortical. Observar o intenso edema do parênquima nervoso. D) Fólio cerebelar, mostrando infiltração inflamatória do espaço subaracnoideano e proliferação dos núcleos gliais da camada molecular. No centro da fotomicrografia (seta) vê-se acúmulo microglial no local de uma célula de PURKINGE em desintegração. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.



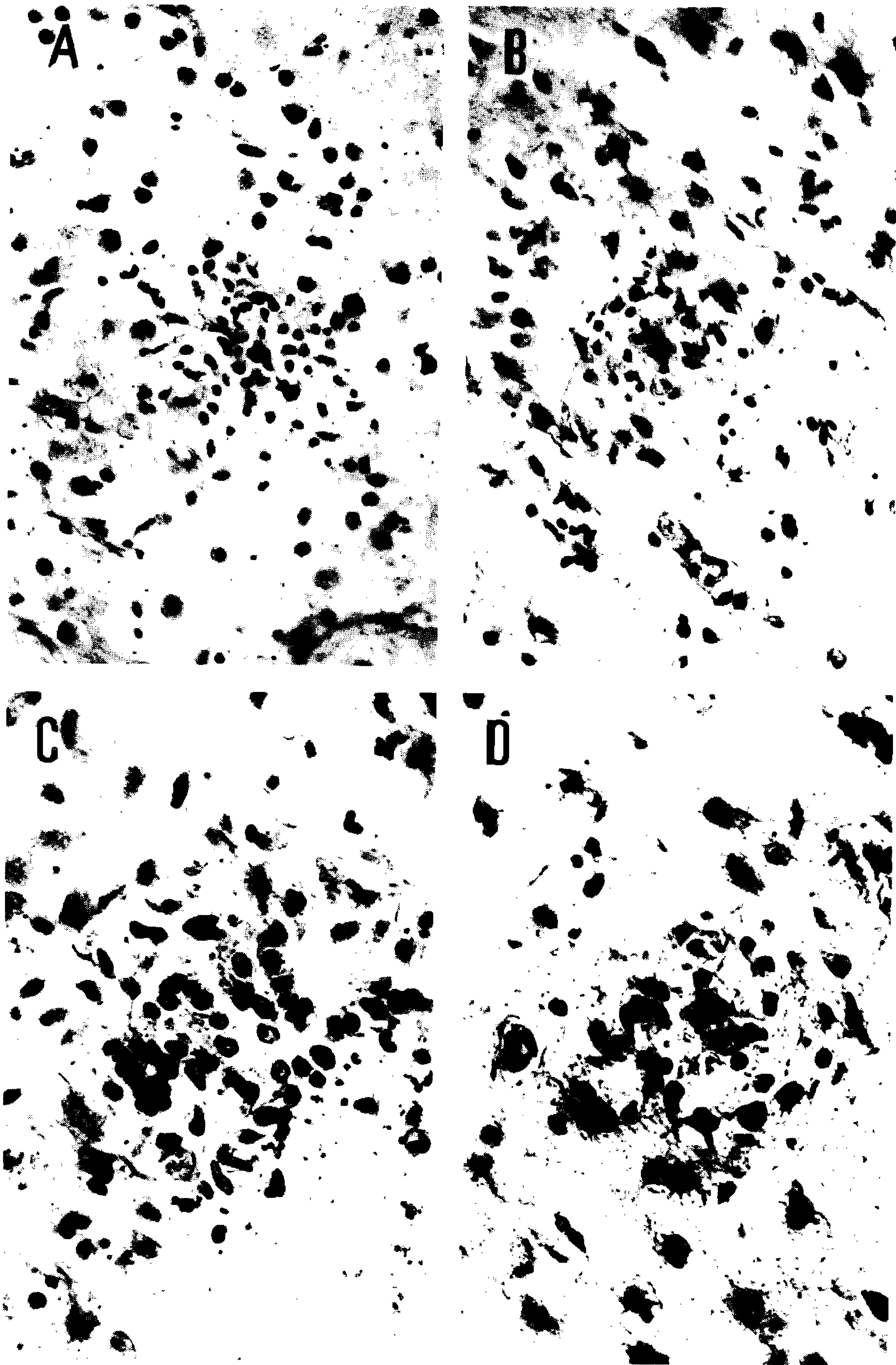


Fig. 4 — A) Quatro granulomas corticais, em pequeno (A e B) e em grande aumento (C e D). O acúmulo celular é constituído em sua maior parte por elementos histiocitários, cercados por ligeira reação hiperplásica da astrogliá. Col. Hematoxilina fosfotúngstica. Oc. 10 X; Obj. 24 X (A e B) e de 45 X (C e D).

tinham espessos manguitos inflamatórios, constituídos predominantemente por linfócitos e plasmócitos. Entre estes últimos, muitos mostravam-se em vias de transformação para “corpos de RUSSELL”, que muitas vezes foram observados nos interstícios do tecido nervoso, sob a forma de corpúsculos esferoidais hialinos. Foram encontrados alguns plasmócitos dispersos entre as fibras nervosas, longe dos vasos sanguíneos (Fig. n.º 5). A impregnação argêntica pelo processo da dupla impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA revelou, entre os neurônios remanescentes, uma fragmentação, condensação e aglutinação das neurofibrilas intracelulares, lembrando um pouco o que se observa na “doença de ALZHEIMER” (Fig. n.º 6). As fibras nervosas do plexo perineuronal também mostravam-se aglutinadas e fragmentadas. Na substância branca encefálica observava-se intensa desmielinização, conservando-se unicamente as chamadas “fibras em U” subcorticais. Em sua maior parte as fibras nervosas apresentavam-se em processo de degeneração da mielina, com o aparecimento de células microgliais mobilizadas sob a forma de “corpos grânulo-gordurosos”. A oligodendróglia interfascicular tinha desaparecido quase inteiramente, notando-se em muitas das remanescentes a presença de inclusão acidófila intranuclear, cercada de halo claro e recalcando a cromatina para baixo da membrana nuclear (inclusão do tipo “A” de COWDRY). Estas inclusões nos núcleos oligodêndricos foram vistas em número razoável, não apenas nos oligodendrócitos dos hemisférios cerebrais, mas também nos do tronco cerebral e em neurônios (Fig. n.º 5, E). Ainda na substância branca chamava a atenção a enorme proliferação da glia astrogliar, com grande diferenciação de fibrilas gliais. Nestes astrócitos a hipertrofia do núcleo celular era um fato comum, com a presença de acentuadas atipias. Viam-se frequentemente núcleos astrocitários alongados em forma de bastonete, ligeiramente chanfrados, bi ou trilobados, com nucléolos múltiplos e os grânulos de cromatina grosseiros. Alguns destes astrócitos eram polinucleados, podendo, em conjunto, ser considerados como astrócitos atípicos, quase neoplásticos. (Fig. n.º 5, B e Fig. n.º 7).

*b) Núcleos da base:* o aspecto microscópico dos núcleos da base era em tudo semelhante ao que se observava no córtice cerebral, chamando a atenção a presença de granulomas subependimários, com grande gliose do tipo anisomórfico.

*c) Mesencéfalo, ponte e bulbo raquiano:* estas três porções do eixo cérebro-espinhal apresentavam aspectos microscópicos muito semelhantes, com pequenas peculiaridades relativas a cada uma delas. Nos três, a hiperplasia da glia astrocitária era muito exuberante, sendo responsável pela consistência endurecida que estes órgãos apresentavam ao exame macroscópico. Presentes muitos focos de neuronofagia, de distribuição esparsa. No bulbo raquiano estes focos de neuronofagia concentravam-se principalmente nos

núcleos denteados (Fig. n.º 8). As atipias celulares, com a ocorrência de núcleos monstruosos em elementos astrocitários, foram observadas principalmente na ponte. Também nesta região eram mais frequentes os núcleos oligodêndricos exibindo inclusões acidófilas em seu interior. A via piramidal apresentava-se desmielinizada.

*d) Cerebelo:* Leptomeninges espessadas, com pequeno grau de fibrose, e infiltração esparsa por elementos celulares linfo-histiocitários. Camada molecular aparentemente normal. Camada das células de PURKINGE rarefeita, mostrando-se os remanescentes hipercromáticos e contraídos. Grânulos aparentemente normais. Na substância branca observava-se o mesmo processo desmielinizante já referido ao estudar-se o córtice cerebral, com grande gliose anisomórfica. Os núcleos denteados cerebelares mostravam-se englobados pelo processo de gliose, com focos de neuronofagia.

*e) Medula espinhal:* substância cinzenta medular com alguns raros focos de neuronofagia. As demais células nervosas, notadamente os grandes neurônios motores das pontas anteriores, apareciam morfologicamente sem alterações. Na substância branca observava-se a desmielinização das vias piramidais.

*f) Cavidade tóraco-abdominal:* o exame histopatológico das vísceras contidas nesta cavidade mostrou de significativo apenas um processo de broncopneumonia, considerado como “causa mortis”. Não foram encontradas inclusões intracelulares em nenhum órgão fora do sistema nervoso central.

**G) CORRELAÇÃO ANÁTOMO-CLÍNICA:** A correlação anátomo-clínica deste caso apresentou algumas dificuldades, principalmente em sua fase inicial de instalação, pois o paciente fora portador de eritroblastose fetal, não se tendo realizado a ex-sanguíneo transfusão. O pequeno grau de oligofrenia apresentado pelo doente atesta a lesão sofrida pelo sistema nervoso central em conseqüência da eritroblastose. Todavia, o EEG nesta fase era normal, de acordo com a idade cronológica da criança. O desenvolvimento somatomotor também se fez em suas etapas normais, até a instalação do quadro neurológico que levou o paciente a êxito letal. Estas constatações levaram-nos a considerar a eritroblastose como tendo causado lesões mínimas ao tecido nervoso, responsável apenas pelo ligeiro grau de oligofrenia constatado no paciente, talvez somente pequena perda da população neuronal. A exuberância das lesões encontradas ao exame necroscópico, de modo algum pode ser explicada como sequelas da eritroblastose. Tratava-se, certamente, de um processo inflamatório que se instalou em um cérebro já parcialmente lesado, mas com alterações de outra natureza. Os focos de neuronofagia, os manguitos inflamatórios perivasculares e principalmente as inclusões intranucleares encontradas em núcleos oligo-



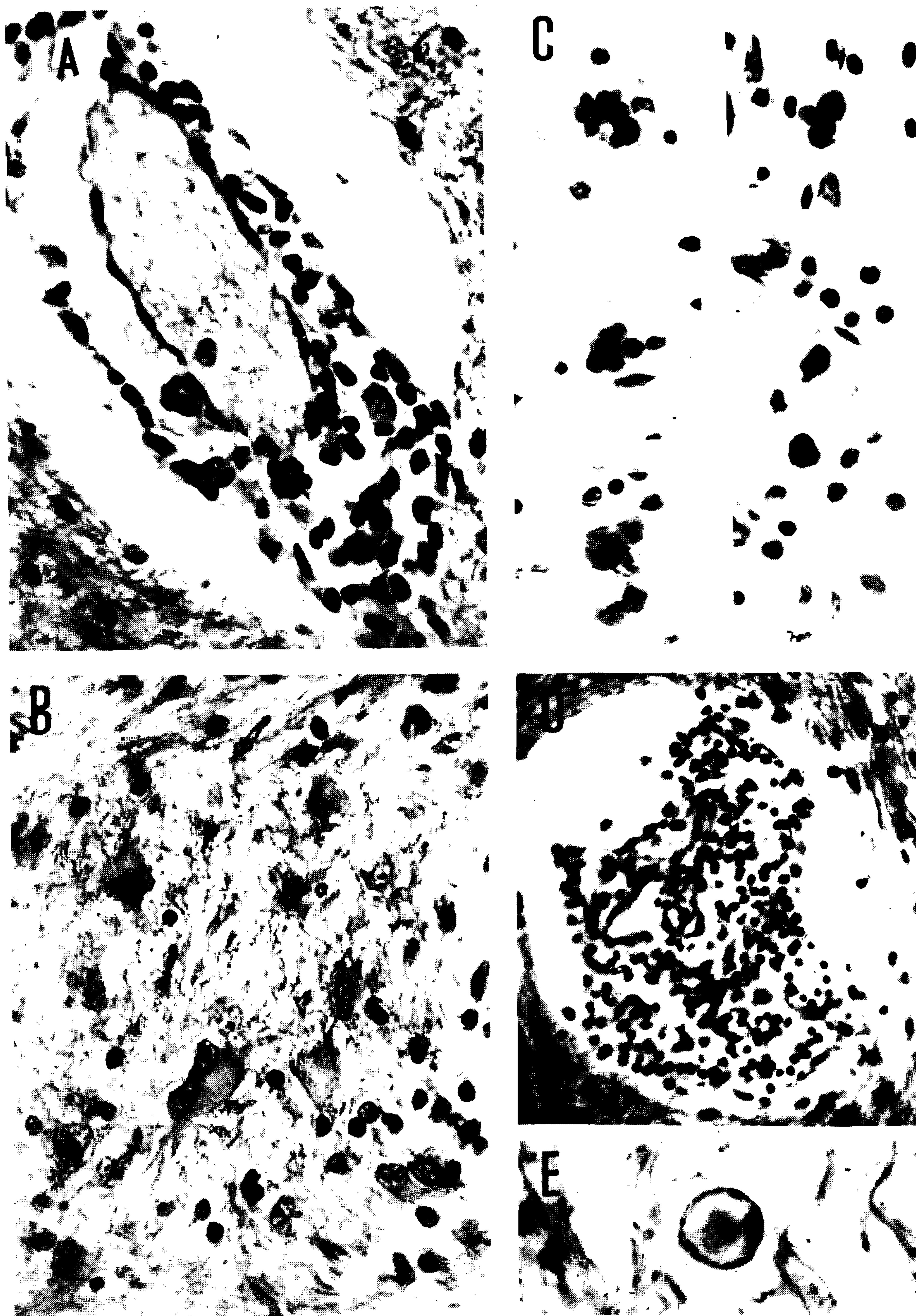


Fig. 5 – A) e D) Vasos sanguíneos parenquimatosos com densos manguitos inflamatórios perivascularres, constituídos por elementos linfoplasmocitários e histiocitos. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 24 X (em A) e 10 X (em D). (C) Vários campos microscópicos mostrando “corpos de RUSSELL” e plasmócitos. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. B) Astroglia paravascular, com grande diferenciação gliofibrilar e notável hipertrofia do corpo celular. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. E) Núcleo celular oligodêndrico com grande inclusão em seu interior. Oc. 10 X; Ob. 93 X, Im., Leitz. Tricrômico de GOMORI.



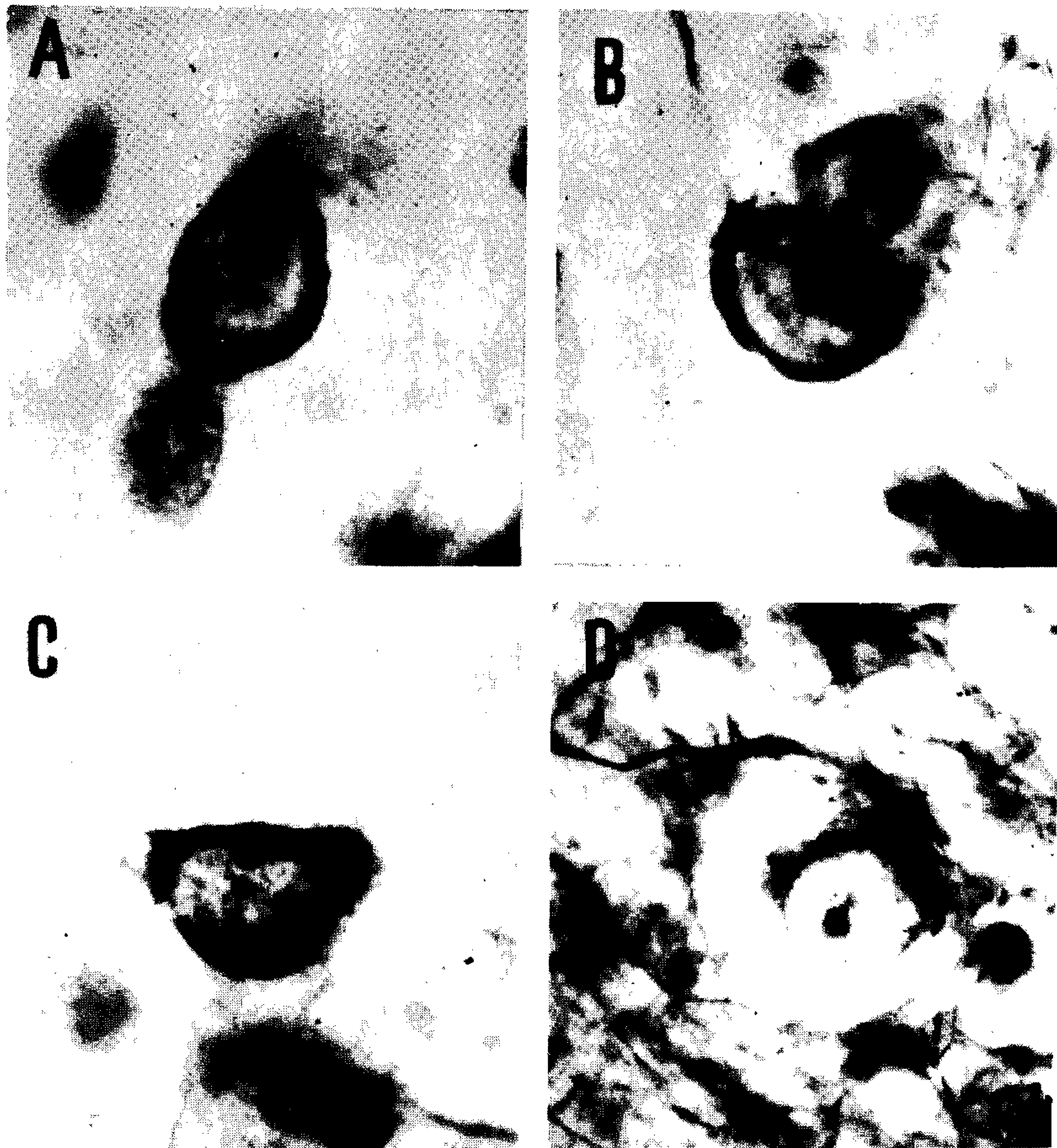


Fig. 6 – A, B, C) Células nervosas do córtice cerebral, vendo-se a rede intracelular de neurofibrilas espessada, algumas vezes sob a forma de grânulos aglutinados. Em (D) vê-se fibra nervosa, do plexo perineuronal, também espessada. Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Oc. 10 X; Obj. 93 X, Im., Leitz.





Fig. 7 - Núcleos astrocitários fortemente hipertrofiados, com formas bizarras, cromatina muito grosseira e nucléolos múltiplos. Col.: Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Obj. 93 X, Im., Leitz.



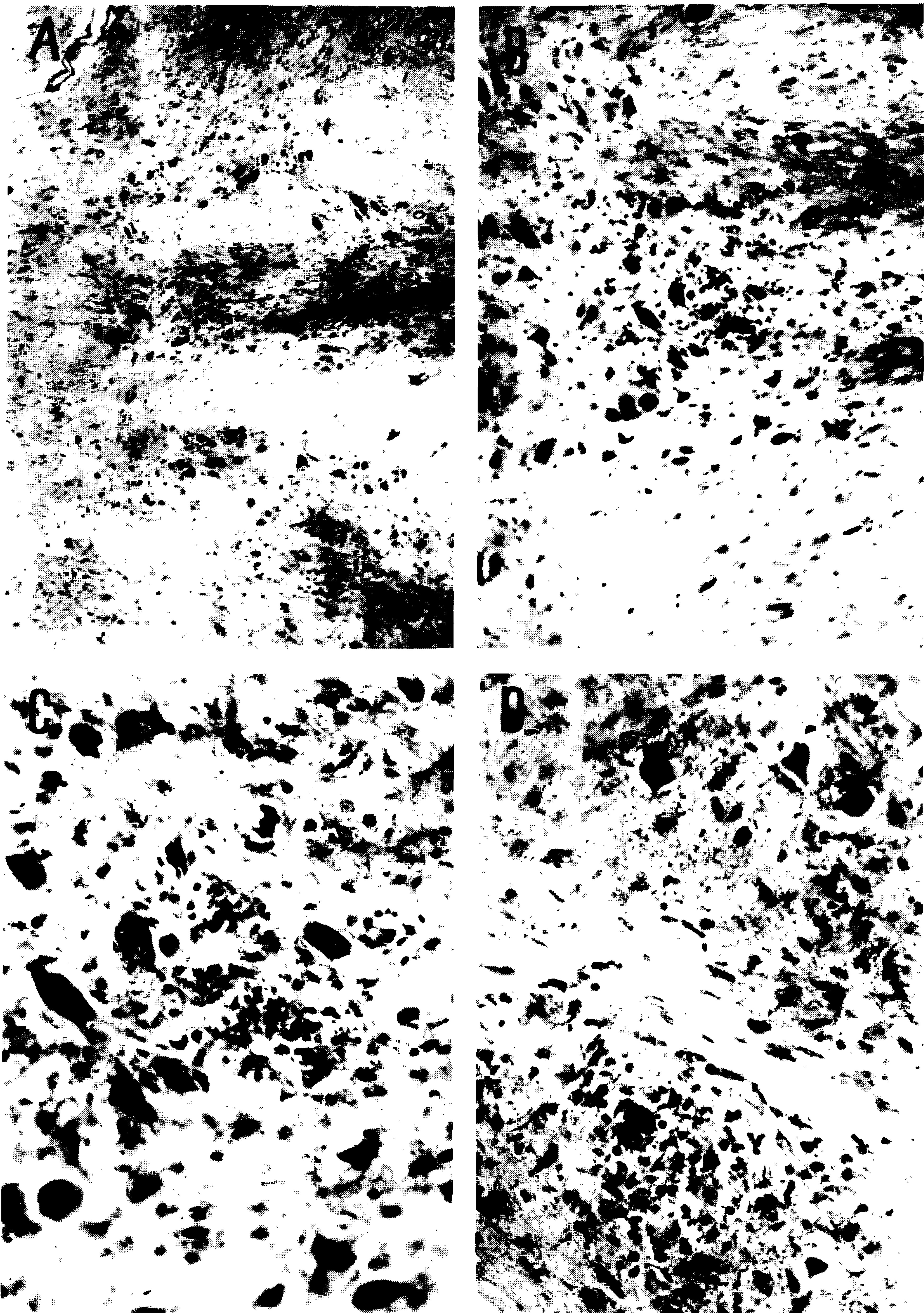


Fig. 8 — A) Oliva bulbar. Observar a gliose e alguns microgranulomas comprometendo os neurónios deste núcleo nervoso. Col. Tricrômico de GOMORI. Oc. 10 X; Ob. 3,5 X, Leitz. B) Aumento um pouco maior de células nervosas deste núcleo, em processo de fagocitose. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. C) Maior ampliação ainda, do campo assinalado na fotomicrografia anterior, mostrando foco de neuronofagia. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. D) Núcleo pontino, com neurônio sofrendo fagocitose por elementos microgliais. Col. Hematoxilina fosfotúngstica. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.



dêndricos mostraram ser o processo que vitimou o paciente, de natureza diferente das lesões porventura já existentes no sistema nervoso central. Podemos considerar o quadro histopatológico final como inteiramente independente de que talvez tenha existido como seqüela da eritroblastose.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial do presente caso apresenta-se sem maiores dificuldades. Assim, as leucodistrofias, que costumam acometer crianças da mesma idade, podem ser eliminadas tendo-se em vista não apenas o aspecto clínico como também, e principalmente, o substrato anátomo-patológico. A doença de KRABBE<sup>(14)</sup> atinge crianças de tenra idade, tem carácter familiar, e no quadro histopatológico aparecem células gigantes polinucleadas bem como elementos epitelióides, ambos os tipos celulares com o citoplasma carregado de galactocerebrosídeos coráveis intensamente pelo PAS, não havendo no tecido nenhuma reação inflamatória. Na leucoencefalopatia metacromática<sup>(4, 12, 22, 24)</sup> a presença de corpos metacromáticos, em grande quantidade na substância branca cerebral, por si só permite o diagnóstico, além da incidência familiar, também presente nesta enfermidade. A doença de PAELI-ZEUS-MERZBACHER<sup>(15, 18)</sup> igualmente familiar, mostra-se extremamente rara em nosso meio. Apresenta um tipo de desmielinização especial, com ilhotas onde a mielina aparece inteiramente conservada, o que confere à substância branca uma aparência “tigróide” característica. Na doença de SCHILDER<sup>(23)</sup> (encefalitis peri-axialis difusa) o processo de desmielinização é muito intenso, com a concentração de grande quantidade de corpos “grânulo-gordurosos” nos espaços perivascularares. Embora possa existir uma reação inflamatória, ela geralmente é secundária ao processo desmielinizante. Na leucoencefalopatia tipo ALEXANDER<sup>(2)</sup> a presença de “fibras de ROSENTHAL” nas zonas desmielinizadas permite, por si só, o diagnóstico. Em todas estas enfermidades faltam os granulomas e as inclusões intranucleares acidófilas, tão nítidas em nosso caso. As leucoencefalites post-vacinais, post-infecciosas e para-infec-

ciosas podem ser eliminadas tendo-se em vista a total ausência, na história clínica, de referências a vacinações ou a processos infecciosos associados. Tratava-se, portanto, daquilo que atualmente chama-se “panencefalite subaguda esclerosante” (SSPE) entidade que engloba as doenças anteriormente chamadas “poliencefalite subaguda com inclusões de DAWSON”<sup>(9, 10)</sup> “leucoencefalite subaguda esclerosante de VAN BOGAERT”<sup>(5, 6)</sup> e “panencefalite nodular de PETTE-DORING”<sup>(20)</sup>. É uma doença que acomete crianças e adolescentes de ambos os sexos, ou mais raramente, adultos jovens, caracterizando-se por evolução tórpida, com degradação mental progressiva, abalos mioclônicos, raramente crises convulsivas e no final caquexia com rigidez de decorticação. O EEG também se apresenta muito desorganizado, havendo na maioria dos casos o aparecimento de alterações eletroencefalográficas muito sugestivas, o chamado “complexo de REDEMCKER”, caracterizado por surtos de ondas lentas de alta voltagem, surgindo em paroxismos. No presente caso o “complexo de REDEMCKER”, não chegou a se evidenciar com clareza. Nos quatro EEG realizados, em um período de 5 anos, vimos a atividade elétrica cortical, que era inicialmente normal, de acordo com a idade cronológica do paciente, desagregar-se progressivamente de forma paralela com a gravidade do quadro clínico. No último EEG, realizado 2 anos antes da morte, já havia uma atividade delta dominante, com ondas de voltagem elevada, mostrando a extrema desorganização de bioeletrogênese cortical.

A “panencefalite subaguda esclerosante” (SSPE) parece ser causada pelo vírus do sarampo<sup>(6, 11, 13, 16, 17, 19, 25, 28)</sup> ou por outro mixovírus próximo, agindo como um vírus lento e provocando processo degenerativo da mielina pela destruição direta da oligodendróglia por parasitismo viral<sup>(1)</sup>. Todavia, embora a etiologia pelo vírus do sarampo pareça estar bem definida, pois além da microscopia eletrônica ter mostrado capsídias de mixovírus em casos desta natureza, a microscopia de fluorescência revelou a presença de antígeno viral de sarampo nas inclusões e a concentração de anticorpos anti-sarampo subir durante a evolução



da doença, parece que outros vírus também podem participar do processo. Assim, já em duas oportunidades foi possível demonstrar a existência de vírus papova, associado ao do sarampo, em casos de SSPE (8). Em relação a este último vírus o caso que estudamos nos parece de grande importância. Sabe-se que os vírus papova podem ocasionar, em determinadas condições mórbidas, processo desmielinizante. Esta desmielinização costuma acometer pessoas portadoras de linfomas em fase terminal (3, 21), lúpus eritematoso (26) e outras doenças onde o sistema imunológico do paciente parece estar profundamente comprometido. Este quadro final desmielinizante é o que se conhece como "leucoencefalopatia multifocal progressiva" (3, 21, 27) caracterizado microscopicamente pelas inclusões acidófilas intranucleares da oligodendróglia nas zonas desmielinizadas e pelas alterações da astróglia, que se mostra com grande hiperplasia. Os vírus papova têm a importante característica de serem oncogênicos, além de provocarem, também, processos de natureza inflamatória. Assim, nos casos de LMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva) devido a ação de vírus deste grupo, os astrócitos da substância branca cerebral mostram-se com a aparência monstruosa, com a presença de mitoses irregulares, núcleos atípicos de cromatina grosseira e nucléolos múltiplos, tal como se observa em uma neoplasia. A ação do vírus não chega a provocar uma neoplasia verdadeira, limitando-se os seus efeitos à destruição da oligodendróglia, com a conseqüente desmielinização, e à reação hiperplásica monstruosa da astróglia. No caso que estudamos verificamos o parasitismo direto da oligodendróglia por partículas virais (as inclusões foram encontradas somente em núcleos oligodêndricos) e a presença de astrócitos de núcleos celulares muito atípicos, quase neoplásicos. Já tivemos a oportunidade de estudar 16 casos de SSPE, alguns com a evolução de quase 2 anos, e nunca constatamos atipias nucleares astrocitárias tão marcantes e intensas. Comparando-se este caso com outros que tivemos a oportunidade de estudar, verificamos ser ele realmente diferente, não apenas pela longuíssima evolução como também pela ocorrên-

cia destas atipias astrocitárias, nunca antes observadas em casos desta natureza.

A existência de grande infiltração dos espaços perivasculares por plasmócitos, com a formação de abundantes "corpos de RUSSELL" atestava uma vigorosa reação imunológica por linfócitos do tipo B.

Finalmente, devemos ressaltar o achado de alterações nas neurofibrilas intracelulares consistindo em sua fragmentação e aglutinação, com a formação de grossos feixes ou de massas argentófilas irregulares. O aspecto lembrava muito o que se encontra na "doença de ALZHEIMER", sem ser, todavia, idêntico. A rede de fibras nervosas peri-neuronais, nos neurônios corticais, também freqüentemente se mostrava aglutinada, sendo às vezes difícil de distinguir da aglutinação das neurofibrilas intracelulares. Estas alterações neurofibrilares foram observadas unicamente neste caso.

Tendo-se em vista a possibilidade da existência de vírus papova em casos de SSPE, temos a impressão de que, no presente enfermo, eles deveriam estar presentes, pois o vírus do sarampo não determina as alterações celulares tão especiais que encontramos neste paciente.

#### SUMMARY

This article relates a case of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) with special characteristics. The patient was a young male, eight years old. The disease progressed slowly over a period of several years terminating in death six years after the initial symptoms. Histopathologic examination revealed an encephalitic process in evolution, with microgranulomas, perivascular inflammatory infiltrates, areas of neuronophagia, and intranuclear acidophilic inclusions in oligodendroglial cells. The cerebral white matter presented massive areas of demyelination, with astroglial cells undergoing an abnormal hyperplastic reaction with great nuclear atypias. This case, therefore, presented the histopathological picture of a chronic viral infection of several years' duration. Since it has



been demonstrated already that viruses of the papova group may play a role in SSPE, it is possible that in this instance there may have been participation by papova viruses, due to the intense astroglial atypias found in the demyelinated areas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – ALENCAR, A., 1973, Panencefalite subaguda esclerosante: participação da oligodendróglia no processo desmielinizante. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 71 (4): 383.
- 2 – ALEXANDER, M. S., 1949, Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain*, 72 (3): 373.
- 3 – ASTROM, K. E., MANCALL, E. P. & RICHARDSON, E. P., 1958, Progressive multifocal leuko-encephalopathy. *Brain*, 81 (1): 93-111.
- 4 – BIELSCHOWSKY, M. & HENNEBERG, R., 1928, *J. Psychol. & Neurol.*, 36: 131.
- 5 – BOGAERT, L. VAN, 1945, Une leucoencéphalite sclérosante subaigue. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.*, 8: 101.
- 6 – BOGAERT, L. VAN, 1952, Sur une leucoencéphalite sclérosante subaigue (deuxième memoire). *Rev. Neurol.*, 87: 1.
- 7 – BOUTEILLE, M., FONTAINE, C., VEDRENNE, C. & DELARUE, J., 1965, Sur un cas d'encéphalite subaigue à inclusions: étude anatomo-clinique. *Rev. Neurologique*, 113, 454.
- 8 – BRODANO, G. B., OYANAGI, S., KATZ, M. & al., 1970, Presence of two different viral agents in brain cells of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134: 230.
- 9 – DAWSON, JR. J. R., 1933, Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Path.*, 9: 7.
- 10 – DAWSON, JR. J. R., 1934, Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis: second report. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 31: 685.
- 11 – DAYAN, A. D., GORTLING, J. V. T., GREVES, J. L., STEVENS, D. W. & WOODHOUSE, M.A., 1967, Evidence of a pseudomyxovirus in the brain in subacute sclerosing leucoencephalitis. *Lancet*, 1: 7497.
- 12 – GREENFIELD, J. G., 1933, A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. *Journ. Neurol. and Psychiat.*, 13: 189. Volume Jubilar de Narinesco, Bucarest.
- 13 – 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.
- 14 – KRABBE, N., 1916, A new familial, infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain*, 39: 74-114.
- 15 – MERZBACHER, L., 1910, Eine Eigenartige familiäre Erkrankungsform (aplasia axialis extracorticalis congenita). *Z.f.d. Ges. Neurol. Psychiat.*, 3: 1-138.
- 16 – NAGEL, I. T., 1966, Subacute sclerosing leucoencephalitis: ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions. *Science*, 154: 899.
- 17 – PAYNE, F. E., BAUBLIS, J. V. & ITABASHI, H. H., 1969, Isolation of measles virus from cell cultures of brain from patient with subacute sclerosing panencephalitis. *The New England J. of Med.*, 281: 585.
- 18 – PELIZAEUS, P., 1885, Über eine eigentümliche form spastischer lähmung mit cerebralerscheinungen auf hereditärer grundlage (multiple sklerose). *Arch Psychiat. Nervenkr.*, 16: 69-81.
- 19 – PERIER, O. & VADERHAEGHEN, J. J., 1965, Indications etiologiques apportées par la microscopie électronique dans certaines encephalites humaines. *Rev. Neurologique*, 115: 250.
- 20 – PETTE, H. & DORING, G., 1939, Über einheimische Panencephalomyelitis von Charakter des Encephalitis japonica. *Dtsch. A. Nervenheilk.*, 149: 7.
- 21 – RICHARDSON, E. P., JR., 1961, Progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England J. of Med.*, 265 (17): 815-823.
- 22 – RUSSEL BRAIN, W. & GREENFIELD, J. G., 1950, Late infantile metachromatic leuco-encephalopathy, with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. *Brain*, 73, III, 291-317.
- 23 – SCHILDER, P., 1912.
- 24 – SCHOLZ, W., 1925.
- 25 – SHAW, C. M., BUCHAN, G. C. & COLDEVIN, B. C., 1967, Myxovirus as a possible etiologic agent in subacute inclusion body encephalitis. *New England J. Med.*, 277: 511.
- 26 – VERTZMAN, L., DUARTE, F., BARBOSA, R.



- & PESSOA, A. 1970, Lupus eritematoso sistêmico associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Relato do 1.º caso de literatura. *VIII Congresso Brasileiro de Patologia*. Recife, Brasil.
- 27 – ZURHEIN, G. M., 1972, Virions in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *In: Pathology of the Nervous System*, 2893-2912, Vol. III, Jeff Minckler, Ed., McGraw-Hill Book Company.
- 28 – Ed., 1968, Measles Virus and Subacute Sclerosing Panencephalitis Conference. *Neurology*, 18 (1): 2.