

LEUCOENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA: ESTUDO DO PROTEINOGRAMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO E DO SÓRO SANGÜÍNEO DE 25 PACIENTES

A. SPINA-FRANÇA *

W. A. TOGNOLA **

A. XAVIER-LIMA ***

Sob a designação genérica de leucoencefalite esclerosante sub-aguda (LEES) estudam-se atualmente pelo menos três formas de encefalite que, até certo ponto, se diferenciam por dados anátomo-patológicos e alguns aspectos do quadro clínico: a encefalite com corpúsculos de inclusão (Dawson), a panencefalite (Pette-Döring) e a leucoencefalite esclerosante sub-aguda (von Bogaert). A tendência de reuni-las em mesmo grupo resulta de apresentarem vários aspectos clínicos, eletrofisiológicos e bioquímicos em comum¹. Entre os últimos salientam-se aquêles observados no proteinograma do líquido cefalorraqueano (LCR).

Pouco depois de ser introduzida a eletroforese em papel na análise das proteínas do LCR, foram iniciados os estudos das alterações próprias à LEES (1952) e os conhecimentos acumulados desde então foram reunidos por diversos pesquisadores ao apresentar sua casuística pessoal em simpósio sobre encefalites realizado, em 1959, em Antuérpia². Destacam-se entre essas contribuições as de Bauer, De Risio, Laciga, Petsche e col., Schmidt, Usunof e col. e as de van Sande e col.. Em suas linhas gerais são semelhantes as conclusões a que chegaram êsses autores. Sumariando-as pode-se dizer que o LCR na LEES apresenta: número de células normal ou discretamente aumentado, prevalecendo os linfócitos na contagem diferencial; proteinorraquia normal ou levemente aumentada, sendo excepcionais concentrações acima de 70 mg/100 ml; floculação de tipo parenquimatoso nas reações coloidais; acentuado aumento de globulina gama, cujo teor situa-se geralmente acima de 30%, não sendo incomum o encontro de valores maiores que 50%. O aumento dessa globulina ocorre em detrimento do teor das demais frações, especialmente de globulina alfa-1 e de albumina. Apesar de profundamente alterado pelo predomínio da globulina gama sobre as outras frações, o perfil eletroforético mantém as características do tipo próprio ao LCR. No proteinograma do soro sangüíneo (soro) pode ocorrer

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Medicina da Univ. de São Paul (Prof. A. Tolosa): * Professor assistente e Docente livre; ** Instrutor; *** Instrutor de Neurologia na Fac. Medicina da Univ. de Campinas (Prof. O. F. Julião).

Nota dos autores — Parte da casuística deste trabalho (casos 1 a 19) foi apresentada no VII Congresso da Sociedade Neurológica Argentina (Buenos Aires, outubro — 1966)

aumento de globulinas alfa, particularmente de alfa-2; a globulina gama acha-se normal ou discretamente aumentada, em contraste ao que ocorre no LCR. Inverte-se, assim, a relação entre os teores dessa globulina no LCR e sôro, configurando-se para êsse quociente valores elevados, muitas vêzes acima de 2,0.

O pico gama no perfil proteico do LCR apresenta-se elevado e estreitado, diferenciando-se do aspecto observado em outros processos inflamatórios crônicos do sistema nervoso central (SNC) que se acompanham de hipergamaglobulinorraquia. Mediante eletroforese em agar foi verificado que tal diferença resulta de serem porções dessa globulina que migram mais lentamente as principais responsáveis pelo aumento do teor, em especial a fração gama-4, conforme apontaram van Sande, Karcher e Löwenthal nesse simpósio. Êste último autor, posteriormente, considerou característica essencial da hipergamaglobulinorraquia da LEES o predomínio dessas sub-frações de migração lenta⁵. Tais componentes vêm sendo estudados mediante imuno-eletroforese, podendo ser lembradas as contribuições de Heitmann e col.² e de Kolar e col.⁴. Os últimos têm procurado analisar os bons resultados diagnósticos de reações de fixação do complemento em que se emprega antígeno preparado com extrato aquoso de cérebro de paciente falecido com LEES.

Em estudos com eletroforese em agar também foram verificadas alterações em globulinas do grupo beta no LCR, como a prevalência da fração tau⁵. As lesões resultantes do processo encefalítico podem determinar aumentos discretos destas globulinas que podem passar despercebidos em consequência de ser acentuada a hipergamaglobulinorraquia. A utilidade de novo tipo de índice beta/albumina em tais condições foi demonstrada por um de nós⁷. Mediante êsse índice é possível avaliar com maior precisão o comportamento das globulinas do grupo beta e, através dêle, a vigência de lesões do parênquima nervoso. Como parte da casuística utilizada nessa publicação foram incluídos os 4 primeiros pacientes com LEES observados na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e nos quais a suspeita diagnóstica resultou do estudo do proteinograma do LCR (1961-1963). A partir de então novos casos foram convenientemente diagnosticados e uma revisão permitiu reconhecer outros anteriormente observados, o primeiro dêles em 1954; dessa data até princípios de 1967, 28 casos foram reunidos. Os aspectos clínicos dêsses casos foram estudados por Canelas e col.¹ juntamente com os de três pacientes acompanhados em outro serviço de Neurologia. É objeto desta publicação estudar as alterações do proteinograma do LCR e do sôro nêles observadas.

MATERIAL E MÉTODO

Foi estudado o proteinograma do LCR de 25 pacientes com LEES e do sôro de 21 dêles. Os pacientes foram acompanhados na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (casos 1 a 22) e na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas (casos 23, 24

e 25) e representam a totalidade daqueles em que foi estudado o proteinograma do LCR em casuística analisada quanto a aspectos clínicos¹. Os proteinogramas dos casos 1, 2, 3 e 5 foram analisados também em outra ocasião⁷.

As proteínas do LCR e do sôro foram analisadas mediante técnica anteriormente descrita, empregando a eletroforese em papel no seu fracionamento e foram interpretados segundo critérios de normalidade já relatados⁶. O índice beta/albumina foi calculado e interpretado segundo descrição anterior⁷.

Foi avaliada a relação entre o tempo de doença quando do primeiro estudo do proteinograma de cada caso e os respectivos valores do índice beta/albumina (21 casos) e da relação gama LCR/sôro (17 casos).

Em seis casos, uma segunda análise do proteinograma do LCR possibilitou complementar o relacionamento entre o índice beta/albumina (índice beta/A) e o tempo de evolução. Em um paciente (caso 9) o proteinograma do LCR e o do sangue foram estudados em 7 ocasiões e também utilizados para avaliar a evolução do índice beta/A e da relação gama LCR/sôro.

RESULTADOS

Constam do quadro 1 os resultados do proteinograma do LCR e sôro, do índice beta/A e da relação gama LCR/sôro. A avaliação conjunta dos resultados obtidos é feita no quadro 2 para o sôro e no quadro 3 para o LCR.

A análise da intensidade do aumento de globulina gama no LCR é apresentada no quadro 4 e a do comportamento do índice beta/A e da relação gama LCR/sôro nos quadros 5 e 6 respectivamente. A relação entre eles e o tempo de doença é analisada no quadro 7.

No quadro 8 é avaliada a evolução do índice beta/A em 6 casos e, no quadro 9, desse índice e da relação gama LCR/sôro no caso 9.

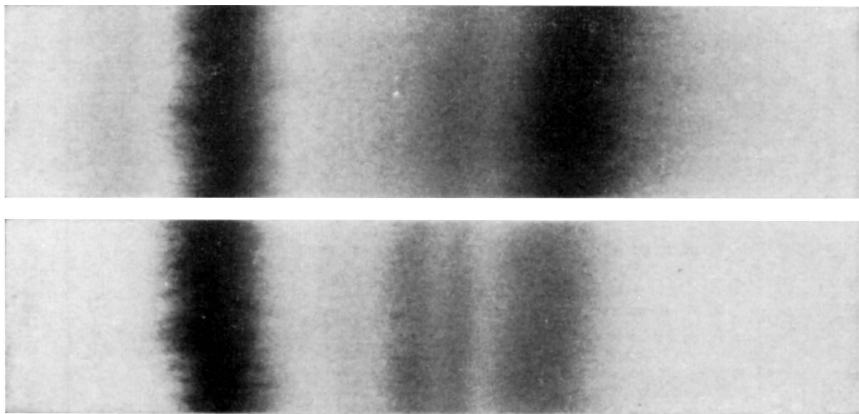


Fig. 1 — Traçados eletroforéticos do caso 17: no alto proteínas do LCR; em baixo, proteínas do sôro.

COMENTÁRIOS

Proteinograma do sôro — A concentração de albumina se achava diminuída em 4 casos (valores inferiores a 3 g/100 ml). A concentração de globulina alfa-1 estava aumentada em 12 casos (valores acima de 0,40

Caso	Regis- tro	Líquido cefalorraqueano								Sêro sangüíneo						Relação γ LCR/S
		PT	PA	A	α -1	α -2	β	γ	índice β/A	PT	A	α -1	α -2	β	γ	
1	4976	24	0	35.0	1.3	1.7	18.0	44.0	1.3							
2	5095	53	0	32.0	2.0	5.0	15.0	46.0	1.2							
3	5188	44	0	20.0	3.0	7.0	22.0	48.0	2.0							
4	5294	24	0	43.5	3.0	4.5	13.0	35.5	0.7	8.3	56.0	3.0	16.0	8.0	17.0	2.1
5	5439	19	2.0	35.0	3.2	5.7	17.0	37.0	1.1							
6	5782	30	0	46.0	2.0	4.0	12.0	36.0	0.6	7.5	42.0	6.0	11.0	13.0	28.0	1.3
7	6061	98	0	24.0	2.2	2.7	11.0	60.0	1.3	6.3	46.0	7.3	13.0	10.0	24.0	2.5
8	6125	23	1.1	25.0	2.3	3.1	10.5	58.0	1.0	8.9	43.7	6.3	13.5	12.5	24.0	2.4
9	6281	28	2.1	30.0	2.6	5.3	14.0	46.0	1.1	8.2	40.0	5.4	10.3	11.3	33.0	1.4
10	6319	17	4.0	32.0	1.3	3.7	15.0	44.0	1.1	8.4	40.0	4.2	16.3	13.5	26.0	1.7
11	6321	16	9.6	28.0	3.7	11.0	14.7	33.0	1.2	6.1	38.0	7.1	17.0	11.5	26.4	1.2
12	6530	58	8.0	28.0	2.0	5.0	12.0	45.0	1.0	8.2	42.0	4.5	10.0	9.5	34.0	1.3
13	6579	34	2.5	29.5	3.5	6.0	12.0	47.0	1.0	8.2	47.5	4.5	10.5	12.5	24.5	1.9
14	6765	44	0.3	37.0	1.2	2.8	7.0	52.0	0.4	8.2	47.0	5.1	9.7	8.2	30.0	1.7
15	6847	14	5.3	23.7	4.1	4.1	15.8	47.0	1.9	7.8	45.0	7.4	14.4	12.2	21.0	2.2
16	6870	24	2.5	39.4	3.3	6.8	16.0	32.0	1.0	7.5	39.2	4.9	13.8	11.5	30.6	1.0
17	6871	43	2.3	25.0	3.7	4.5	12.2	52.3	1.2	8.4	45.3	3.8	15.0	9.4	26.5	2.0
18	6912	37	0	35.0	3.0	13.1	11.6	37.3	0.8	7.8	44.2	7.2	14.2	12.4	22.0	1.7
19	6924	17	4.3	36.0	2.5	8.0	14.9	34.3	1.0	8.0	36.0	5.0	16.2	15.8	27.0	1.3
20	7047	21	1.7	33.0	4.7	9.2	14.2	37.2	1.0	7.8	41.0	5.4	20.0	11.0	22.6	1.6
21	7083	11	4.6	31.5	2.6	5.3	13.0	43.0	1.0	7.5	39.7	7.1	13.8	14.0	25.4	1.7
22	7111	16	0.6	30.0	3.0	5.8	16.6	44.0	1.3	8.4	36.0	6.3	16.3	9.8	31.6	1.4
23	J.F.	70	0.7	28.0	2.3	5.0	13.0	50.0	1.2	7.8	50.0	5.2	15.0	10.2	19.6	2.5
24	R.C.B.	33	2.6	22.0	1.9	5.5	12.0	56.0	1.2	8.2	44.0	7.4	14.2	7.9	26.5	2.1
25	P.J.M.	33	1.4	50.0	4.4	8.2	15.0	21.0	0.7	7.6	54.0	3.5	10.3	9.2	23.0	0.9

Quadro 1 — Proteinograma do LCR e do sêro sangüíneo. Legenda: registro, número do prontuário na Clínica Neurológica da Fac. Med. Univ. São Paulo; referido o nome para os casos da Fac. Med. Univ. Campinas; PT, proteínas totais; PA, pré-albumina; A, albumina; globulinas: α -1, α -2, β e γ ; frações proteicas referidas em mg/100 ml para o LCR e em g/100 ml para o sêro.

Concentrações	Número de casos				
	Albumina	Globulinas			
		$\alpha-1$	$\alpha-2$	β	γ
Aumentadas	0	12	14	3	15
Normais	17	9	7	14	6
Diminuídas	4	0	0	4	0

Quadro 2 — Concentrações das proteínas no soro em relação aos valores normais.

Teores	Número de casos					
	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			$\alpha-1$	$\alpha-2$	β	γ
Aumentados	3	0	0	1	0	25
Normais	15	3	12	15	9	0
Diminuídos	7	22	13	9	16	0

Quadro 3 — Teores das proteínas do LCR em relação aos valores normais. Para a pré-albumina é referido em "diminuídos" o número de casos em que estava ausente.

Globulina γ	Número de casos	Índice β/A	Número de casos
20 a 30%	1	Inferior a 1,0	5
30 a 40%	8	1,0 ou mais	20
40 a 50%	10		
50 a 60%	6		

Quadro 4 — Distribuição dos casos, segundo a intensidade do aumento do teor de globulina γ no LCR.

Quadro 5 — Distribuição dos casos, segundo o valor do índice β/A no LCR.

Relação γ LCR/soro	Número de casos
Menos de 1,0	1
1,0 a 1,4	7
1,5 a 1,9	6
2,0 ou mais	7

Quadro 6 — Distribuição dos casos, segundo o valor da relação γ LCR/soro.

Tempo de evolução	N.º de casos	Índice	Relação LCR/soro
Até 2 meses	7	1,3	1,3
	4		
2 a 6 meses	7	1,0	1,9
	6		
+ de 6 meses	7	0,9	1,7
	7		

Quadro 7 — Índice β/A , relação γ LCR/soro e tempo de evolução.

Caso	Índice β/A	Intervalo de tempo	Índice β/A
2	1,2	65 dias	1,1
6	0,6	43 dias	1,0
12	1,0	26 dias	1,5
13	1,0	28 dias	1,2
14	0,4	37 dias	1,0
16	1,2	14 dias	1,0

Quadro 8 — Índice β/A em estudos consecutivos do proteinograma do LCR.

Data	Índice β/A	Relação γ LCR/sêro
8- 9	1,1	1,4
23-9	1,2	1,8
13-10	1,3	1,9
19-11	0,8	1,8
4- 1	1,0	1,4
20- 1	1,1	1,8
24- 2	0,8	2,1

Quadro 9 — Índice β/A e relação γ LCR/sêro em sucessivos exames do caso 9.

g/100 ml) e a de globulina alfa-2 em 14 (valores acima de 0,90 g/100 ml). Havia aumento da concentração de globulina beta em três e diminuição em 4 (valores normais de 0,70 a 1,10 g/100 ml). A concentração de globulina gama estava aumentada em 15 casos (valores acima de 1,70 g/100 ml), em 5 dos quais o aumento era discreto (valores até 2 g/100 ml). O quadro 2 permite idéia sobre o comportamento das frações proteicas do sêro.

A hipoalbuminemia observada pode decorrer das precárias condições nutricionais dos pacientes, acarretadas pela LEES. Não ocorreram modificações sensíveis de globulina beta; as alterações observadas foram discretas e ocorreram em poucos casos.

Não foram do mesmo tipo as observações quanto às globulinas alfa e gama. Na maioria, foram discretos os aumentos da globulina alfa-1 observados; já para a globulina alfa-2 foram encontrados aumentos nítidos (taxas acima de 1 g/100 ml) e ocorreram em 2/3 dos casos. Foi da mesma ordem a frequência da hipergamaglobulinemia cuja intensidade não era acentuada na maior parte dos casos; só em três era superior a 2,5 g/100 ml.

Proteinograma do LCR — A proteinorraquia era normal ou estava discretamente aumentada em 21 casos (valores até 50 mg/100 ml); dos 4 casos restantes só ultrapassava 70 mg/100 ml em um.

A pré-albumina achava-se ausente em 7 casos; seus teores eram normais em 15 e estavam aumentados em três (acima de 5%). Os teores de albumina achavam-se diminuídos em 22 casos e eram normais em três (valores acima de 43%). Os de globulina alfa-1 eram normais em 12 e se achavam diminuídos nos restantes (valores abaixo de 3%). Os de globulina alfa-2 eram normais em 15 (valores de 5 a 11%), achavam-se diminuídos em 9 e

estava aumentada em um. Os de globulina beta eram normais em 9 e estavam diminuídos em 16 (valores abaixo de 15%). Os de globulina gama estavam aumentados em todos os casos (valores acima de 14%). No quadro 3 dá-se idéia conjunta das alterações mencionadas.

Confirma-se nesta série de casos, portanto, que as alterações do proteinograma do LCR próprias à LEES são acentuadas, contrastando-se às modificações menos intensas do proteinograma do soro.

Intensidade do aumento da gamaglobulinorraquia — O aumento nítido de globulina gama do LCR é achado fundamental na LEES. Na série analisada o aumento era caracterizado por teor menor que 30% num caso apenas. Nos demais foram encontrados valores mais elevados: em 18 os teores se encontravam entre 30 e 50% e, nos restantes, acima de 50%, tendo sido de 60% o maior teor verificado (quadro 4).

Como resultado da acentuada participação da globulina gama no perfil proteico do LCR, reduziu-se a participação das demais globulinas e da albumina. Apesar disso não perdia o perfil o caráter próprio ao LCR, sendo possível classificar nos tipos 5 e 6 da classificação de Knapp³ para processos inflamatórios do SNC e/ou leptomeninges os perfis encontrados.

Relação gama LCR/soro — A relação entre os teores de globulina gama no LCR e no soro (quadro 6) achava-se aumentada em todos os casos (normal 0,4-0,6). Em um caso era inferior à unidade; variava de 1,0 a 1,9 em 13 e era igual ou superior a 2,0 em 7.

Confirma-se também nesta série a importância dada a esse índice no diagnóstico diferencial entre a LEES e outros processos que levam a hipergamaglobulinorraquia: em muitos ocorre também a hipergamaglobulinemia resultado que pouco varia a relação. Mesmo quando o processo inflamatório provoca maior aumento do teor de globulina gama do LCR a relação não costuma atingir cifras tão elevadas como na LEES. Valores acima de 2,0 são classicamente considerados fortemente sugestivos dessa encefalite.

Índice beta/albumina — Para avaliar o comportamento da globulina beta, foram analisados os valores do índice beta/A (quadro 5). Em 5 casos o índice era inferior à unidade e nos demais era representado por cifras iguais ou superiores a ela.

Configura-se, assim, a importância desse índice na avaliação do caso, pois valores acima da unidade sugerem a vigência do comprometimento parenquimatoso e, portanto, a gravidade da lesão em curso. Em dois casos em que cifras inferiores à unidade foram constatados no exame inicial, com o evoluir do quadro também houve elevação desses índices (casos 6 e 14).

Tempo de evolução e proteinograma do LCR — As tentativas de tratamento por hormônios corticotróficos e/ou corticosteróides encontram-se entre os fatores relacionáveis à diminuição de gamaglobulinorraquia por vezes observada na evolução da LEES. Embora não haja estudos sistematizados

do problema, parece que os níveis mais elevados costumam ocorrer na fase em que prevalecem no quadro clínico as manifestações extrapiramidais².

Em 21 casos foi feito relacionamento entre o tempo de doença por ocasião do exame, o índice beta/A e a relação gama LCR/sôro (quadro 7). Para o primeiro, os valores eram em média mais elevados nos casos de evolução mais recente, sugerindo maior intensidade de lesões parenquimatosas nessa fase. Nem sempre a repetição do estudo demonstrou aumento posterior do índice (quadro 8), embora seus valores se mantivessem elevados. No caso 9 (quadro 9) sucessivos estudos mostraram que os níveis após terem atingido o máximo cêrca de 4 meses antes da morte do paciente, diminuíram e pouco variaram desde então.

A relação gama LCR/sôro apresentou variações maiores, tendo-se mostrado em média menor nos casos estudados em épocas mais próximas ao início da doença (quadro 7). No caso 9, embora fôsse sempre elevado, atingiu seu maior valor por ocasião do último exame.

RESUMO

Estudo do proteinograma do LCR de 25 pacientes com LEES. Em 21 dêles foi analisado também o proteinograma do sôro. Em 6 casos foram analisadas as modificações do proteinograma do LCR após tempos variáveis de doença. Em um, sucessivos exames foram feitos no LCR e no sôro até a morte.

Os resultados do estudo confirmam aquêles registrados na literatura, pois a hipergamaglobulinorraquia foi a principal alteração observada. Ela ocorria em todos os casos e os teores distribuíam-se entre 30 e 50% na maioria dêles; o maior teor observado foi de 60%.

O estudo do proteinograma do sôro mostrou alterações menos intensas e menos constantes. Destacaram-se entre elas o aumento de globulina alfa-2 (14 casos) e o aumento da gama globulinemia (15 casos), discreto na maioria dos casos.

A relação gama LCR/sôro mostrava-se aumentada em todos os casos; era maior que 2,0 em 7 pacientes.

Os valores do índice beta/A no LCR eram iguais ou superiores à unidade em 20 casos sugerindo a vigência de comprometimento parenquimatoso por ocasião do exame.

Os resultados foram relacionados ao tempo de doença por ocasião do exame. Os valores da relação gama LCR/sôro eram, em média, maiores nos casos em que a doença evoluía há mais tempo. Os valores maiores do índice beta/A ocorriam, em média, nos casos com tempo de doença menor.

Considerações sôbre a utilidade do índice beta/A no LCR para avaliar a vigência de lesões encefálicas no decurso da LEES foram feitas também baseadas nos casos em que um segundo proteinograma do LCR foi estudado, bem como naquele em que sucessivos exames foram feitos até a morte.

SUMMARY

Subacute sclerosing leucoencephalitis: electrophoretic studies of protein fractions in cerebrospinal fluid and sera in 25 patients.

Study of cerebrospinal fluid (CSF) protein profile in 25 patients with subacute sclerosing leucoencephalitis (SSLE) was made. Twenty-one were also tested for serum protein profile. Six were tested for changes in CSF proteins at other stages of illness. In one, successive exams were done in CSF and serum prior to death.

The results of this study confirmed those already recorded, that CSF hypergammaglobulin content was the principal alteration observed. This occurred in all cases with the average majority distribution being between 30-50%, high being 60%.

Study of serum protein profile showed less constant and less intensive alterations: increased alpha-2 globulin content in 14 cases and gamma globulin increases in 15 cases. The latter were slight in most of the cases.

The serum/CSF gamma globulin relation showed increases in all of the cases, being more than 2.0 in 7 patients.

The CSF beta/albumin index was calculated as proposed in a prior publication. In 20 cases its value was one or more. Such values suggest actual damage of central nervous system on the occasion of exam.

Results were related to the time of illness. The CSF/serum gamma values were, on the average, more elevated in cases where disease was more advanced. The higher values of CSF beta/albumin index occurred, in general, in cases in early stages of disease.

Further considerations as to the usefulness of CSF beta/albumin index in evaluation of central nervous system lesions in the course of SSLE were also done based on cases where a second CSF protein profile was performed, as well as that which was submitted to successive exams prior to death.

REFERÊNCIAS

1. CANELAS, H. M.; JULIAO, O. F.; LEFÈVRE, A. B.; ASSIS, J. L.; TOGNOLA, W. A.; DE JORGE, F. B.; FONSECA, L. C. & XAVIER-LIMA, A. — Subacute sclerosing leucoencephalitis: an epidemiological, clinical and biochemical study of 31 cases. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:255-268, 1967.
2. HEITMANN, R.; UHLENBRUCK, G. & STAMMLER, A. — Liquor Elektrophorese und Immunoelktrophorese im Verlaufe einer subakuten Einschlusskorperchenencephalitis. *Nervenarzt* 37:79-84, 1966.
3. KNAPP, A. — Uber die Papierektrophorese des Liquor cerebrospinalis. *Arch. klin. exper. Dermat.* 201:446-477, 1955.
4. KOLAR, O.; DENCKER, S. J.; BENKO, J. & KADLEC, A. — On the problem of immunologically active protein in the CSF in patients with subacute encephalitis Dawson-Pette-Doring-van Bogaert. *Cz. Neurol.* 29:280-285, 1966.

5. LÖWENTHAL, A. — Agar Gel Electrophoresis in Neurology. Elsevier, Amsterdam, 1964.
6. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano. Rev. paulista Med. 59:420-427, 1961.
7. SPINA-FRANÇA, A. — Globulina beta do líquido cefalorraqueano no prognóstico de processos inflamatórios do sistema nervoso central. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 22:1-24, 1964.
8. Van BOGAERT, L.; RADERMECKER, J.; HOZAY, J. & LOWENTHAL, A. — Encephalitides. Elsevier, Amsterdam, 1961.

*Clínica Neurológica — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo —
Caixa Postal 3461 — São Paulo, SP, Brasil.*