

PANENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA COM REMISSÃO PARCIAL

LUCIA MARIA FONTENELLE VILLAÇA *
DJACIR DANTAS PEREIRA DE MACEDO **

A panencefalite esclerosante subaguda (PES) é doença pouco frequente, acometendo principalmente crianças e adolescentes, de início e evolução subagudos e desfecho fatal no curso de 6 a 24 meses. Eventualmente são observados casos que fogem a esse padrão, seja pelo início muito precoce² ou tardio⁸, seja pela evolução aguda¹¹ ou protraída¹. Relatos de casos com remissão temporária ou definitiva são muito raros, havendo quem considere equivocados a maior parte desses diagnósticos.

Parece-nos, assim, oportuno o registro de um caso que preenche a maioria dos postulados aceitos para o diagnóstico de PES e cuja evolução se processou no sentido de uma recuperação parcial que se mantém duradoura até a presente data.

OBSERVAÇÃO

M. A. S. (Registro 31750), 3 anos de idade, sexo masculino, preto, foi internado em 12-01-1978, com história de dificuldade para andar há 15 dias e hipertermia, tosse e coriza há 10 dias. A família negava doença infecciosa ou vacinação precedendo o quadro neurológico, assim como o uso de drogas ou manipulação de substâncias tóxicas. *Antecedentes pessoais* — Desenvolvimento psicomotor dentro dos parâmetros de normalidade. O paciente gozava de boa saúde e tinha sido vacinado contra poliomielite, difteria, tétano, coqueluche, sarampo e varíola. *Antecedentes familiares* — Nada digno de nota. *Exame clínico* — Criança em regular estado de nutrição, eupnéica, apirética, mucosa normocoradas. O exame clínico dos aparelhos respiratórios, cárdio-vascular e gastroentérico não evidenciou anormalidade. *Exame neurológico* — Marcha de tipo ebriosa, hipotonia nos membros inferiores, incoordenação na prova calcanhar-joelho e hiporreflexia patelar. Estado mental aparentemente sem alterações.

Exames complementares — Hemograma: hemácias 3.900.000 por mm³; hematócrito 34%; hemoglobina 10,1g%; velocidade de sedimentação das hemácias 22mm; leucócitos 5.100mm³ (neutrófilos em bastão 3%, segmentados 33%, eosinófilos 2%, linfócitos 55%, monócitos 7%). Dosagens de glicose, uréia e creatinina normais. VDRL negativo no soro. Radiografia de tórax evidenciou campos pulmonares sem alterações e coração globoso. Radiografia de crânio normal.

Evolução — Três dias após a internação o paciente apresentou-se apático, com vômitos e sinais de irritação meníngea. Temperatura axilar de 36,2°C. O líquido cefalorraqueano, obtido por punção lombar, mostrou pressão de 140mm de água e

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto, da UFRJ (Serviço do Prof. Bernardo Couto): * Médica-residente; ** Auxiliar de Ensino de Neurologia da FMUFRN.

estava levemente sanguinolento, o que foi atribuído à acidente de punção: a citologia foi prejudicada pela presença de elementos hemáticos; proteínas totais 71mg%. Nessa mesma ocasião, o paciente apresentou várias crises convulsivas caracterizadas por desvio dos olhos e da cabeça para a direita, que se repetiam por dois dias e que cediam, temporariamente, com o uso de diazepam endovenoso. A síndrome meníngea perdurou por cinco dias regredindo, espontaneamente, sem o uso de antibióticos. O exame neurológico revelou, então, ataxia de tronco e incoordenação nos quatro membros, que se intensificou nos dias subsequentes. O eletrencefalograma (Fig. 1) mostrava-se moderadamente anormal, com surtos de 3 a 6c/seg. de hipervoltagem e distribuição difusa.

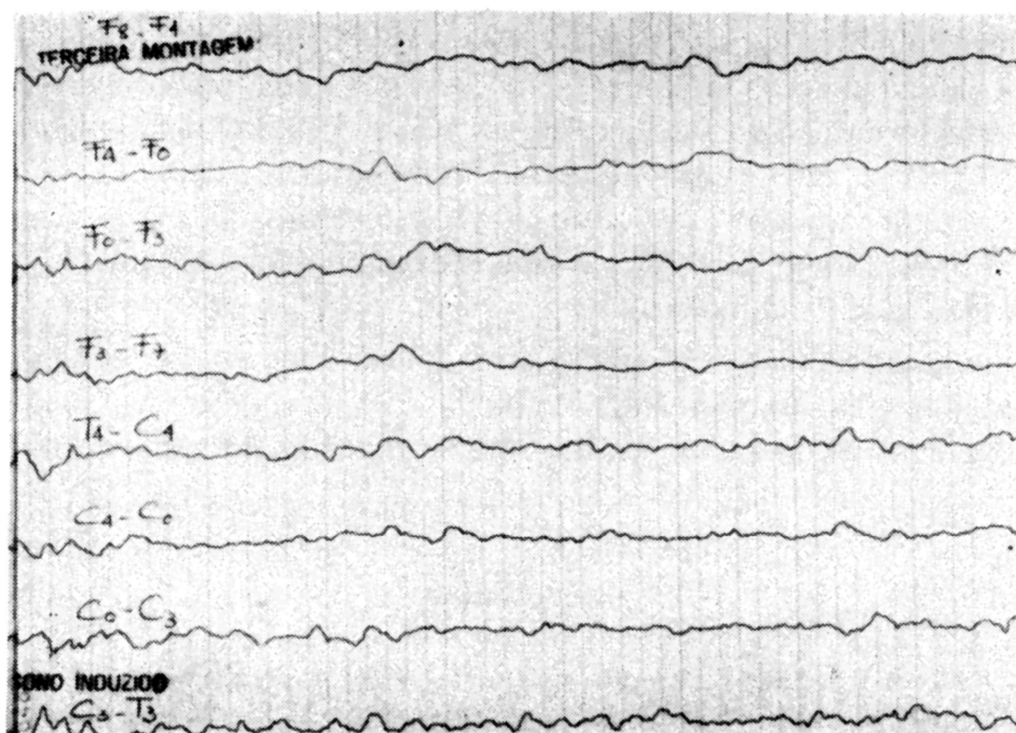


Fig. 1 — Caso M. A. S. 1º EEG (06-01-78): surtos de 3-6 c/seg. de hipervoltagem e distribuição difusa.

Em 14-02-1978, 32 dias após a internação, o paciente começou a evidenciar tremor de grande amplitude nos quatro membros e fases de apatia alternadas com crises de irritabilidade. A seguir, começou a participar menos do meio ambiente e a responder com maior dificuldade às solicitações verbais. Esse estado foi rápida e progressivamente se agravando até o ponto do doente permanecer no leito completamente indiferente ao meio ambiente, adotando uma postura em que os membros superiores e inferiores mantinham-se fletidos. Realizada tomografia computadorizada do crânio e fossa posterior o resultado foi sugestivo de atrofia cortical e cerebelar.

No 49º dia de internamento surgiram mioclonias nos quatro membros e face e o aparecimento de hipertermia de 38 a 39°C, sem evidências clínicas de infecção e que cedia com o uso de antitérmicos comuns. Nova punção lombar foi realizada e o material enviado ao Instituto de Microbiologia da UFRJ a fim de se pesquisar anticorpos para o vírus do sarampo. A fixação do complemento mostrou titulação menor que 1:4 e a inibição de hemaglutinação menor que 1:5. Um segundo eletrencefalograma

Nota dos autores — Agradecemos ao Prof. Angelo Machado, do Instituto de Microbiologia da UFRJ, pela titulação de anticorpos anti-sarampo.

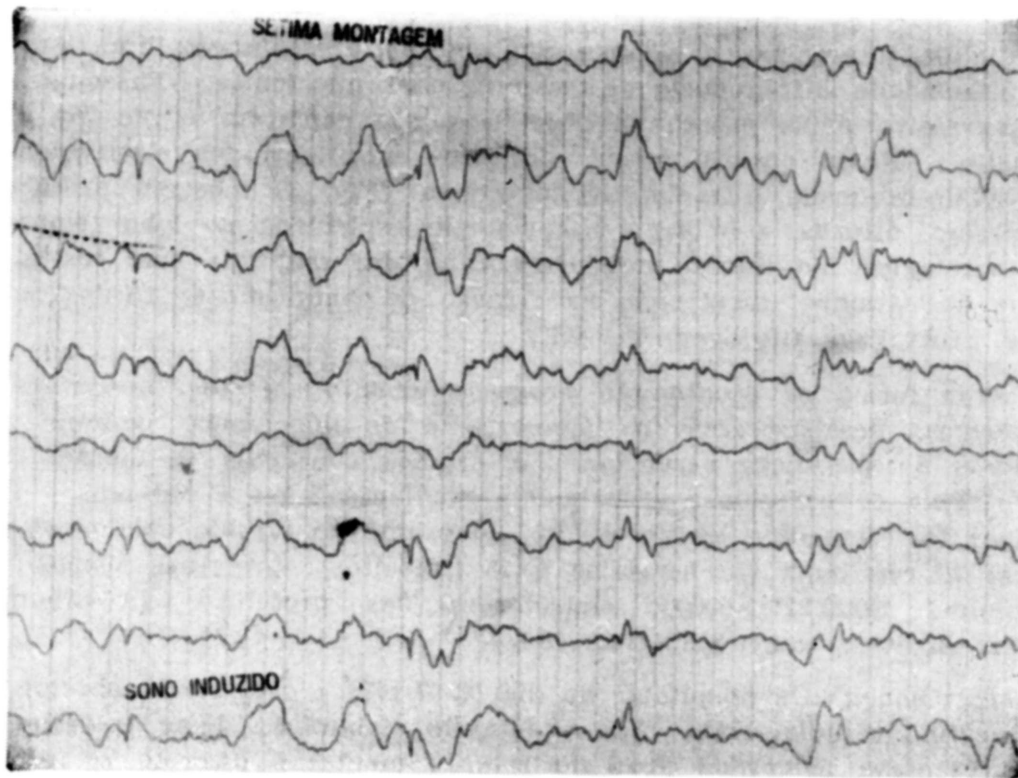


Fig. 2 — Caso M. A. S. 2º EEG (10-03-78): pontas periódicas de hipervoltagem concomitantes com os abalos mioclônicos.

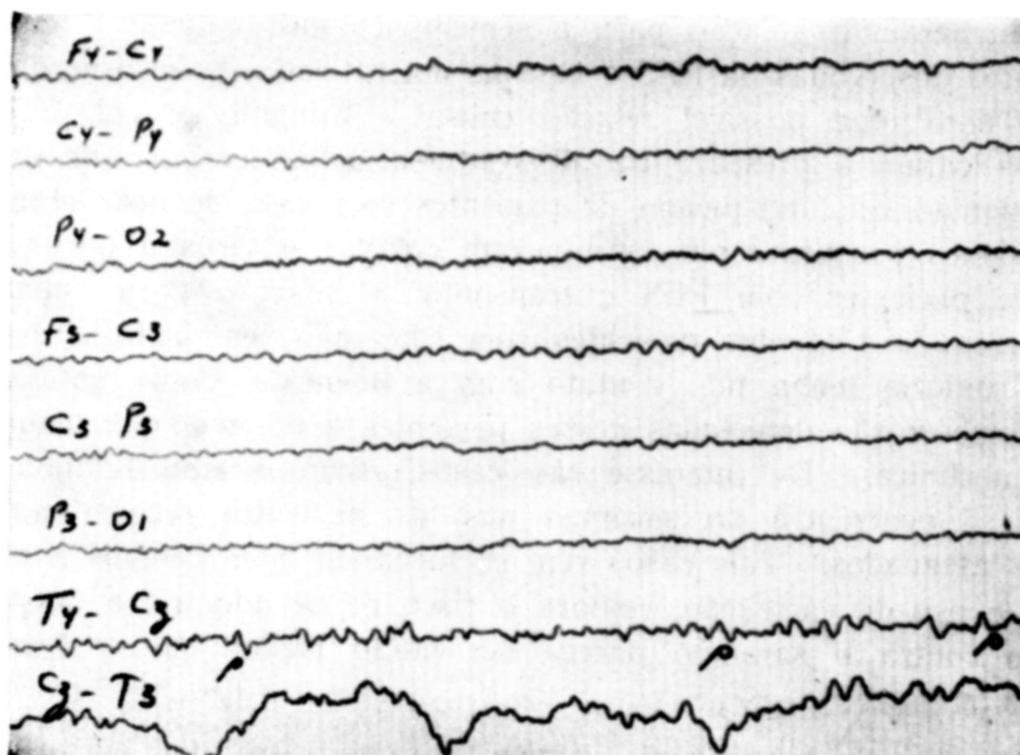


Fig. 3 — Caso M. A. S. 3º EEG (10-04-78): descargas ocasionais de 4-6 c/seg. difusas e ondas de morfologia espiculada no lobo temporal direito.

(Fig. 2) evidenciou pontas periódicas de hipervoltagem concomitantes com os abalos mioclônicos.

No 64º dia de internação, a criança começou a apresentar melhora gradual, diminuindo em intensidade e frequência os tremores e as mioclonias. Passou a demonstrar interesse progressivo pelas pessoas e objetos que a cercavam e, no 76º dia, tentava sentar no leito. Nessa ocasião foram efetuados novos estudos eletrencefalográfico e do líquido céfalo-raqueano. O eletrencefalograma (Fig. 3) mostrou descargas ocasionais a 4-6 c/seg., difusas, e ondas de morfologia espiculada no lobo temporal direito. A pesquisa virológica, no líquido cefalorraqueano, foi realizada com testes específicos para o vírus do sarampo, mostrando na fixação de complemento titulação de 1:16 e no teste de neutralizar titulação de 1:32.

As melhoras foram se acentuando progressivamente até que, após seis meses de início da doença, desapareceram os tremores e as mioclonias, embora persistissem discretos sinais de disfunção cerebelar. A criança conseguia se manter de pé, com apoio, e conseguia se comunicar verbalmente mediante 3 ou 4 palavras. Uma quarta punção lombar foi efetuada e os resultados do exame do líquido cefalorraqueano foram os seguintes: 40 cels/mm³ (15 hemácias e 25 linfócitos); proteínas 60mg%; reação do benjoim coloidal 22222.22111.00000; eletroforese das proteínas: pré-albumina 3,9%; beta-globulina 18,0%/; gama-globulina 16,8%.

O paciente recebeu alta hospitalar no dia 03-07-1978 e está sendo observado, mensalmente, em regime ambulatorial. Até a data de elaboração deste trabalho (novembro de 1978), apresentava moderado grau de retardo mental e discreto retardo motor em relação a crianças sadias na mesma idade.

COMENTARIOS

A PES é doença de etiologia ainda não definitivamente esclarecida, embora haja evidências muito fortes implicando o vírus do sarampo, ou um outro a ele muito assemelhado, na sua gênese. Foram Bouteille e col.³, em 1965, que primeiro chamaram a atenção para a semelhança entre algumas das inclusões intranucleares observadas na PES e aquelas determinadas pelo vírus do sarampo, advertindo para uma possível relação causal. Connolly e col.^{6,7}, dois anos depois, verificaram a presença de altos títulos de anticorpos anti-sarampo no sangue e líquido cefalorraqueano de pacientes com essa doença. Pouco tempo depois, diversos pesquisadores conseguiram cultivar o vírus a partir do tecido cerebral de pacientes com PES e transmitir a infecção para animais.² No entanto, cerca de 15% dos pacientes com PES não tem história de sarampo, embora a maioria tenha tido contato com a doença. Como anticorpos anti-sarampo também são detectados nesses pacientes é possível que tenha ocorrido infecção subclínica. De interesse são casos, como o aqui relatado, em que não houve a ocorrência do sarampo mas os pacientes receberam vacina de vírus vivos atenuados. Tais casos vem se tornando mais comuns à medida que se amplia o uso de vacinação, embora o risco de se adquirir a doença após a imunização contra o sarampo pareça ser muito menor que o decorrente da doença em si^{17,21}.

A PES, na sua forma mais comum, caracteriza-se por início insidioso e evolução lenta e ingravescente até a morte do paciente. Alguns autores^{2,10,22} dividem o quadro clínico em três fases: a primeira distingue-se pelo aparecimento de sintomas mentais (alterações do comportamento e das funções intelec-

tuais) e epiléticos; essas manifestações epiléticas consistem em abalos mioclônicos bruscos e que envolvem diferentes músculos; são raras as convulsões do tipo grande mal. A segunda fase caracteriza-se pelo agravamento do quadro motor, com os abalos tornando-se muito frequentes; surgem outras hipercinesias discinesias; a deterioração mental prossegue; hiperreflexia, rigidez e sinal de Babinski aparecem no fim desse estágio. Na última fase, a deterioração mental se completa e o quadro motor evolui, terminando o paciente por assumir atitude em rigidez de descerebração. No nosso caso, a instalação e evolução processaram-se com nuances próprias, pois o quadro inicial foi o de uma síndrome cerebelar surgindo posteriormente as manifestações epiléticas, hiper-cinéticas e a deterioração mental. Ressalte-se a ocorrência, três dias após a internação e quinze após o início da doença, de sinais de irritação meníngea sem hipertermia que regrediram, espontaneamente, cinco dias após, com medicação sintomática.

O tempo médio de evolução desde o início dos sintomas até a morte é, em média, de 6 a 12 meses^{2,9,10}. A ocorrência de PES com remissão parcial ou completa tem sido raramente registrada na literatura, e frequentemente suscitam dúvidas. Landau e Gitt¹⁵ relataram caso que teve marcante remissão parcial das manifestações, tanto do ponto de vista motor quanto mental. A melhora persistiu por mais de dois anos, após o que voltou a decadência motora e psíquica, vindo o paciente a falecer ao fim de mais três anos¹⁶; o diagnóstico foi confirmado pela necrópsia. Resnick, Engel e Sever²⁶ registraram remissão parcial em um doente durante 4 anos, mas que teria sofrido ulterior piora¹⁰. Kolar e col.¹³ relataram recuperação de um paciente após timectomia. Pearce e Barwick²² publicaram um caso com remissão completa após PES. Há uma série de elementos atípicos que levantam dúvidas acerca desse diagnóstico: instalação e evolução agudas, leucocitose, pleiocitose do líquido cefalorraqueano à custa de polimorfonucleares, rápida recuperação clínica e eletrencefalográfica. Os casos de Cobb e Morgan-Hughes⁶ e Kurtzke¹⁴ são contestados por Freeman¹⁰ que os considera como encefalites por outras causas. Outros autores^{4,12,18,26} apenas citam a ocorrência de remissões, sem detalharem a respeito dos pacientes. Freeman¹⁰, em revisão da literatura, opina que apenas os casos de Landau e col.^{15,16} e Resnick, Engel e Sever²⁵ são adequadamente documentados. Coincidentemente, em ambos a doença retomou seu curso após alguns anos.

A confirmação diagnóstica da PES repousa no eletrencefalograma, no exame do líquido cefalorraqueano, na pesquisa de anticorpos anti-sarampo no soro e líquido cefalorraqueano e na biópsia cerebral. As alterações eletrencefalográficas na PES foram descritas inicialmente por Radermecker²⁴, que chamou a atenção para a presença de surtos paroxísticos de ondas lentas, simultâneos, simétricos, de grande amplitude e separados entre si por intervalos regulares ou variáveis. Desde então, muito se tem discutido acerca dos "complexos de Radermecker", procurando estabelecer suas características^{19,23}. Cobb⁴, analisando 20 casos, encontrou amplas variações na forma e duração das ondas vistas nos complexos. Segundo esse autor, o conceito clássico dos complexos é sujeito a muitas exceções, sendo os únicos elementos constantes a recorrência regular e sua permanente relação com os abalos mioclônicos, podendo surgir dificuldades

diagnósticas quando o eletrencefalograma é atípico. Quando o traçado é característico, o diagnóstico é sempre confirmado histopatologicamente. Markand e Panszi²⁰, em 31 casos, chegaram a conclusões semelhantes. Em nosso caso, embora o traçado eletrencefalográfico não preenchesse todas as características clássicas, a periodicidade e a simultaneidade com os abalos mioclônicos foram observados no segundo registro. Ressalte-se que em pacientes que apresentam melhora clínica ou curso prolongado da doença, com longos períodos estacionários, pode-se observar concomitante melhora eletrencefalográfica²⁵. Isso verificou-se no nosso terceiro traçado, obtido quando o paciente se encontrava em franca recuperação.

O líquido cefalorraqueano na PES mostra-se com células normais ou leve pleiocitose linfomononuclear, proteínas normais ou moderadamente elevadas, curvas coloidais desviadas para a esquerda e elevação das gama-globulinas². No paciente em estudo verificou-se discreta pleiocitose, mas o aumento das proteínas foi pronunciado (160 mg%). A reação benjoim coloidal também mostrou desvio para a esquerda. Com exceção da determinação dos títulos de anticorpos anti-sarampo, o aumento da fração gama-globulina é o achado de maior valor no líquido cefalorraqueano de pacientes com PES. O aumento dessa fração acima de 15% na presença de quadro clínico compatível é altamente sugestivo dessa doença⁹. O nosso paciente apresentava 16,8% de gama-globulina no líquido cefalorraqueano. Não acreditamos que a ligeira contaminação hemática havida comprometa seriamente os resultados do exame.

A pesquisa de anticorpos anti-sarampo no soro e líquido cefalorraqueano tornou-se, desde sua introdução em 1967⁶, na mais importante prova diagnóstica para a PES. Os títulos de anticorpos anti-sarampo pelas provas de hemaglutinação ou fixação do complemento atingem níveis séricos semelhantes aos observados durante a fase de convalescença da doença, variando entre 1:64 e 1:2048. Os níveis no líquido cefalorraqueano comumente oscilam de 1:8 a 1:64, na maioria dos casos². Não nos foi possível a realização de provas sorológicas. A pesquisa de anticorpos anti-sarampo no líquido cefalorraqueano deu resultado inicialmente negativo, tornando-se positiva algum tempo depois. A negatividade inicial pode ter sido determinada por inativação do material durante armazenamento e transporte para o laboratório do Instituto de Microbiologia da UFRJ ou pela ausência de anticorpos livres, que pode ocorrer na fase aguda da doença, quando há grande número de antígenos livres. Por outro lado, a positividade da reação de fixação de complemento é comprovação inequívoca de atividade viral no sistema nervoso central. Em nenhuma das duas amostras de líquido cefalorraqueano colhidas para dosagens de anticorpos houve contaminação hemática.

A utilização de biópsia cerebral para confirmação diagnóstica tem seu uso cada vez mais restrito desde que os métodos atuais, além de muito menos agressivos, oferecem confiabilidade bastante superior^{2,10}. Por tal motivo, e levando em consideração a melhora do paciente julgamos que deveríamos prescindir de tal exame.

RESUMO

A panencefalite esclerosante subaguda é doença quase sempre fatal, sendo muito raras as remissões, temporárias ou definitivas. É relatado o caso de uma criança de três anos de idade, do sexo masculino, previamente vacinada contra sarampo, que desenvolveu quadro progressivo de tremor, deterioração mental grave, convulsões parciais e mioclônias. O eletrencefalograma revelou surtos periódicos de hipervoltagem concomitantes com os abalos mioclônicos e o líquido cefalorraqueano mostrou aumento da fração gama-globulina, reação do benjoin coloidal desviada para a esquerda e positividade nos testes de anticorpos anti-sarampo (fixação de complemento 1:16; neutralização 1:32). Apesar disso, três meses após o início da doença, a criança começou a mostrar recuperação física, mental e eletrencefalográfica permanecendo atualmente, 11 meses depois do início da doença, discreto déficit motor e mental.

SUMMARY

Partial recovery from subacute sclerosing panencephalitis: a case report.

Subacute progressive panencephalitis is usually a progressive and fatal disease, being uncommon temporary or definitive remissions. A three years old boy, previously vaccinated against measles, developed trembling, progressive and severe mental deterioration, partial seizures and myoclonic jerks. The electroencephalogram showed periodic high amplitude waves concomitantly with myoclonic jerks and the cerebrospinal fluid revealed an increase of the gamma-globulin fraction (16,8), benjoin coloidal reaction shifted to the left and the antimeasles antibody titres were positive (complement fixation test 1:16; neutralization test 1:32). In spite of that, two months after the beginning of the illness the patient showed mental and motor improvement and similar modifications of the electroencephalographic aspects and now, eleven months later, is well, remaining only a slight motor and mental deficiency.

REFERENCIAS

1. ALENCAR, A. — Panencefalite subaguda esclerosante de longa evolução. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 73:215, 1975.
2. BELL, W. E. & McCORMICK, W. F. — *Neurologic Infection in Children*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
3. BOUTEILLE, M.; FONTAINE, C.; VEDRENN, C. & DELARVED, J. — Sur un cas d'encephalite subaigue a inclusions: étude anatomeclinique et ultrastructural. *Rev Neurol. (Paris)* 113:454, 1965.
4. COBB, W. A. — The periodic events of subacute sclerosing panencephalitis. *Eletrencefalolog. clin. Neurophysiol.* 21:278, 1966.
5. COBB, W. A. & MORGAN-HUGHES, J. A. — Non-fatal subacute sclerosing leucoencephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (London) 31:115, 1968.

6. CONNOLY, J. H.; ALLEN, I. V.; HURWITZ, L. J. & MILLAR, J. R. D. — Measlesvirus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1:542, 1967.
7. CONNOLY, J. H.; ALLEN, I. V.; HURWITZ, L. J. & MILLAR, J. R. D. — Subacute sclerosing panencephalitis. *Quart. J. Med.* 148:625, 1968.
8. DUBOIS-DALCQ, M.; COBLENTZ, J. M. & PLEET, A. B. — Subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:355, 1974.
9. FREEMAN, J. M. — Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with 5-bromo-2-deoxyuridina and pyran copolimer. *Neurology (Minneapolis)* 18 (part 2):58, 1968.
10. FREEMAN, J. M. — The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. *J. Pediat.* 75:590, 1969.
11. GILDEN, D. H.; RORKE, L. B. & TANAKA, R. — Acute SSPE. *Arch. Neurol. (Chicago)* 32:644, 1975.
12. KENNEDY, C. — A ten year experience with subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology (Minneapolis)* 18 (part 2):58, 1968.
13. KOLAR, O.; OBRUCNIK, M.; BEHOUNKOVA, L.; MUSIL, J. & PENIVKOVA, V. — Thimectomy in subacute sclerosing leucoencephalitis. *British Med. J.* 3:22, 1967.
14. KURTZKE, J. F. — Inclusion body encephalitis: a non-fatal case. *Neurology (Minneapolis)* 6:371, 1956.
15. LANDAU, W. M. & GITT, J.J. — Subacute encephalitis. *Neurology (Minneapolis)* 2:488, 1952.
16. LANDAU, W. M. & LUSE, S. A. — Relapsing inclusion encephalitis (Dawson type) of eight years' duration. *Neurology (Minneapolis)* 8:669, 1958.
17. LANDRIGAN, P. J. & WITTE, J.J. — Neurologic disorders following live measles-virus vaccination. *J.A.M.A.* 223:1459, 1973.
18. LEGG, N. J. — Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalitis: a study of 22 patients. *British Med. J.* 3:350, 1967.
19. LOMBROSO, C. T. — Remarks on the EEG and movements disorders in SSPE. *Neurology (Minneapolis)* 8:669, 1958.
20. MARKAND, D. N. & PANZSI, J. G. — The eletroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 32:719, 1975.
21. MOOLIN, J. F.; JABBOUR, J. T.; WITTE, J. J. & HALSEY, N. A. — Epidemiologic studies of measles vaccine and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics* 59:505, 1977.
22. PEARCE, J. M. S. & BARWICK, D. D. — Recovery from presumed subacute sclerosing panencephalitis. *British Med. J.* 2:611, 1964.
23. POSER, C. M. & RADERMECKER, J. — Subacute sclerosing panencephalitis. *J. Pediatrics* 50:408, 1957.
24. RADERMECKER, J. — Aspects éleetroencéphalographiques dans trois cas d'encephalite subaigüe. *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.* 49:222, 1949.
25. RESNICK, J. S.; ENGEL, W. K. & SEVER, J. L. — Subacute sclerosing panencephalitis. *New Eng. J. Med.* 279:126, 1968.
26. SIMPSON, J. A. — Subacute inclusion body encephalitis: a possible association with infective hepatitis. *Lancet* 2:685, 1961.