

Panencefalitis esclerosante subaguda. Estudio clínico y anatómico de cinco casos

ALFONSO ESCOBAR *
ABELARDO SALAZAR,
CRISTINA ARUFFO,
WILLIAM DELGADO
RÓMULO RAMÍREZ y
REBECA MILLÁN

Se estudiaron cinco adolescentes de 13 a 18 años de edad, que fallecieron a consecuencia de panencefalitis esclerosante subaguda, probablemente secuela de sarampión padecido durante la niñez. Todos ellos se hallaban en la tercera etapa de evolución del padecimiento. Los hallazgos clínicos, químicos y neuropatológicos fueron comparables con lo descrito en la literatura.

CLAVES: Panencefalitis esclerosante subaguda, adolescentes, sarampión, inmunofluorescencia.

Recibido: 8 de julio de 1981.

Aceptado: 4 de marzo de 1982.

* Académico titular.

Alfonso Escobar, Abelardo Salazar, William Delgado, Rómulo Ramírez y Rebeca Millán. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Alfonso Escobar y Cristina Aruffo. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

La panencefalitis esclerosante subaguda es una enfermedad inflamatoria, progresiva, de evolución generalmente lenta que se presenta subsecuente al ataque de sarampión, especialmente cuando este ocurre en edades tempranas de la vida. Fue descrita por Dawson en 1933, en dos casos, como *encefalitis letárgica epidémica*;¹ posteriormente, la llamó *encefalitis por cuerpos de inclusión*. Años después, Van Bogaert² describió el mismo padecimiento con el nombre de *leucoencefalitis esclerosante subaguda*.

Desde 1950, se consideran que las dos descripciones correspondieron a la misma entidad clíni-

Cuadro 1. Panencefalitis esclerosante subaguda. Principales manifestaciones clínicas en cinco casos.

Caso	Afección motriz	Deterioro mental	Crisis conv.	Mioclónías	Incontinencia esfínteres	Evolución
1	+	+	-	-	-	7/12
2	+	+	+	+	-	6 años
3	+	+	-	-	+	2/12
4	+	+	+	+	+	6 días
5	+	+	+	-	-	5 años

ca; en vista de que la afección se manifiesta en todo el tejido nervioso, se le dio el nombre de *panencefalitis esclerosante subaguda* (PEESA).^{3,4} En 1967, Connolly⁵ demostró la asociación de la PEESA con el virus del sarampión por haber encontrado altos niveles de anticuerpos antisarampión en el suero sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como antígenos de sarampión en el tejido cerebral de los pacientes afectados.

La PEESA es cosmopolita; afecta principalmente a niños y ocasionalmente también a adultos.⁶ La frecuencia es aproximadamente de 0.2/10 millones de la población total y, si se toma en cuenta la población de niños, de 1 a 3.5/10 millones. El número de casos por año ha disminuido en los últimos seis años. No obstante que se ha descrito PEESA consecutiva a vacunación contra el sarampión, el riesgo de desarrollar la enfermedad por la vacuna es tan bajo como 0.5 a 1.1/10 millones de dosis empleadas. En cambio, si se toma en cuenta que de 5 a 10/10 millones de niños que padecen sarampión exhiben tal riesgo, su posibilidad de desarrollar PEESA es de 5 a 20 veces mayor que sufrirla por la vacuna.

La PEESA afecta más al sexo masculino, en proporción de 2:1 respecto al femenino. Es más frecuente en niños y adolescentes entre 4 y 18 años (promedio 9.8 años); en niños menores de diez años afectados por PEESA la sobrevivencia es mayor. La mayoría de los pacientes con PEESA tie-

nen antecedentes de sarampión a temprana edad (aproximadamente 6.8 años antes del inicio del padecimiento).⁷

Aunque los informes sobre los diferentes aspectos de la PEESA constituyen un acervo bibliográfico muy extenso, en nuestro país no parecen existir comunicaciones al respecto. De la experiencia propia se han recopilado cinco casos en quienes, además de sospecharlo del estudio clínico, el diagnóstico se confirmó por el estudio neuropatológico y en tres de ellos, por estudio de inmunofluorescencia. Es el propósito de esta comunicación describir los hallazgos en estos casos (cuadros 1 y 2), y hacer algunos comentarios pertinentes.

Cuadro 2. Panencefalitis esclerosante subaguda. Líquido cefalorraquídeo en cinco casos.

Caso	Pleocitosis	Hiperproteínorraquia	Antic. anti-sarampión
1	+	+	-
2	-	-	-
3	No	NO	No
4	+	+	1:32
5	+	+	1:16

Casos clínicos

Caso 1. Varón de 17 años de edad, que inició su padecimiento siete meses antes de su ingreso al INNN, con cefalea, vómitos, vértigo, hemiparesia izquierda y deterioro mental, imposibilidad para la deambulaci6n, fiebre de 39°C y somnolencia. Falleció a los pocos días.

El electroencefalograma (EEG) fue anormal, con descargas periódicas de 140 a 170 microvoltios, 2 a 5 por segundo, probablemente de origen subcortical. El líquido cefalorraquídeo (LCR) lumbar, en cuatro ocasiones, sólo mostró pleocitosis moderada y discreto aumento en las proteínas. La tomografía axial computada (TAC) mostró disminuci6n de la densidad de la sustancia blanca, sobre todo en los l6bulos frontales (fig. 1).

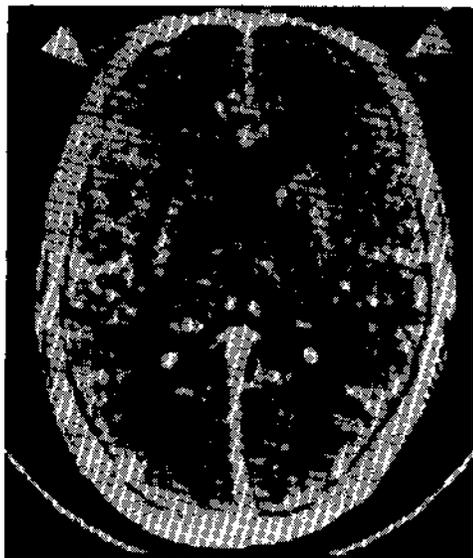


Fig. 1. Tomografía axial computada en la panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). Nótese la densidad disminuida en ambos lóbulos frontales (cabeza de flechas) que corresponde a la gliosis de la sustancia blanca.

Estudio neuropatológico. El cerebro, edematoso, pesó 1 378 gramos; mostró engrosamiento moderado de leptomeninges, sobre todo en la superficie basal. Microscópicamente se observó infiltrado inflamatorio difuso en el parénquima y perivascular de linfocitos y células plasmáticas. Gliosis intensa, tanto en la sustancia blanca como gris, con grave alteración de la citoarquitectura cortical, sobre todo en áreas temporales y frontales. Había abundantes inclusiones intranucleares eosinófilas, principalmente en la oligodendroglía y en las neuronas, así como movilización microglial, ya que se veían abundantes formas en bastoncito en la corteza cerebral, principalmente en la sustancia gris. La desmielinización era evidente y había fragmentación de axones. El diagnóstico neuropatológico fue de *panencefalitis esclerosante subaguda*.

Caso 2. Varón de 15 años de edad, con antecedentes de sarampión y parotiditis en la infancia. A los nueve años de edad presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (CC/TC) generalizadas, cada 30 a 60 días. Seis meses después presentó crisis acinéticas y cinco meses más tarde, disminución de la agudeza visual (AV) y mioclonias; al cabo de 27 meses, de mejoría moderada, aumentó el deterioro neurológico y mental y falleció. El LCR lumbar fue normal. La TAC mostró atrofia cortical con prominencia de los surcos y ensanchamiento de los ventrículos.

Estudio neuropatológico. El cerebro pesó 1 090 gramos. Exhibía atrofia cortical y engrosamiento difuso de las leptomeninges. La consistencia de la sustancia blanca era "ahulada"; el cuerpo caloso se hallaba adelgazado, los ventrículos laterales aumentados, sobre todo al nivel frontal y el espesor de la corteza cerebral disminuido. El estudio histopatológico demostró gliosis difusa, alteración notable de la citoarquitectura cortical y proliferación microglial con abundantes formas

en bastoncito; desmielinización intensa difusa y preservación de las fibras en "U" en la región occipital. Fragmentación de axones. Abundantes cuerpos de inclusión intranucleares Cowdry tipo A en la oligodendroglía. El estudio de inmunofluorescencia fue positivo para anticuerpos antisarampión. El diagnóstico neuropatológico fue de *panencefalitis esclerosante subaguda* (fig. 2 a 5).

Caso 3. Varón de 18 años de edad, que inició su padecimiento dos meses antes de su ingreso al INNN con hemiplejía izquierda, deterioro del lenguaje y mental, somnolencia e incontinencia de esfínteres. Antecedentes de hipoxia neonatal, varicela a los 18 meses y sarampión a los dos años. Convulsiones desde el primer año de edad, que desaparecen a los seis años. El paciente evolucionó con deterioro mental y neurológico progresivo hasta la muerte en 21 días.

El EEG fue anormal, por actividad theta y delta generalizadas. La TAC mostró atrofia cortico-subcortical.

Estudio neuropatológico. El cerebro pesó 1 096 gramos. Había atrofia cortical y engrosamiento de las leptomeninges, sobre todo en la cara ventral del tallo cerebral. Existía moderada asimetría ventricular y disminución marcada del espesor del cuerpo caloso. La sustancia blanca era muy dura al tacto y se apreciaba desmielinizada, sobre todo en los lóbulos occipitales en los que era posible ver las fibras en "U". El estudio microscópico permitió comprobar cambios histopatológicos compatibles con panencefalitis esclerosante subaguda, lo que se confirmó con estudios de inmunofluorescencia, que fueron positivos para el virus del sarampión.

Caso 4. Varón de 13 años de edad; seis días de evolución con fiebre de 38.5°C, trastornos motores y conductuales, mioclonias y crisis acinéticas. No había antecedentes de sarampión. La evolución intrahospitalaria fue hacia el deterioro mental y motor progresivo; falleció 25 días después. El EEG fue anormal por gran actividad delta que a veces aparecía en episodios paroxísticos. El LCR mostró ligera pleocitosis, anticuerpos antisarampión y antirrubéola positivos, ambos a 1:32. La TAC mostró ventrículos pequeños, sin que se apreciara atrofia.

Estudio neuropatológico. El cerebro, edematoso, pesó 1 404 gramos. Las leptomeninges se hallaban engrosadas, sobre todo en la base del cerebro; la corteza cerebral, adelgazada y la sustancia blanca, de consistencia aumentada de tipo "ahulado". El estudio histológico mostró infiltrado perivascular y difuso linfocitario y plasmático, gliosis astrocitaria intensa, tanto en la sustancia blanca como la gris, al igual que hipertrofia e hiperplasia de la microglia, con abundantes formas en "bastoncitos". Había inclusiones intranucleares tipo Cowdry A tanto en la oligodendroglía como en las neuronas. La citoarquitectura cortical estaba muy alterada. El estudio de inmunofluorescencia fue positivo para virus del sarampión en el tejido cerebral.

Caso 5. Varón de 15 años de edad que inició su padecimiento cinco años antes de su ingreso al INNN, con movimientos anormales del miembro superior derecho y hemiplejía izquierda, deterioro mental progresivo, cefalea y vómito. Había papiledema bilateral y gliosis peripapilar. Existían antecedentes de hepatitis, paroti-

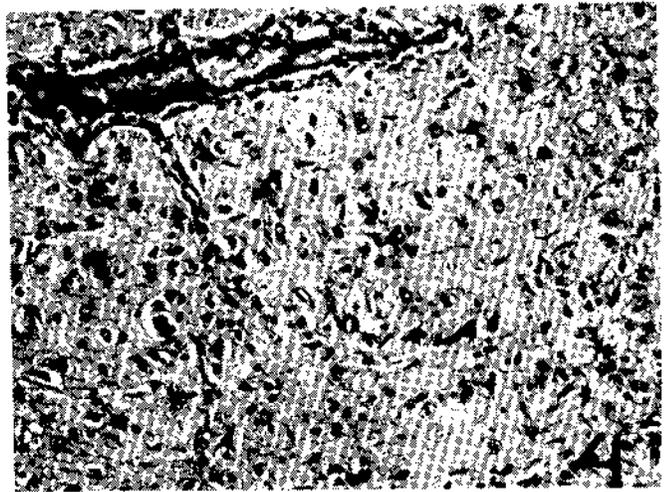
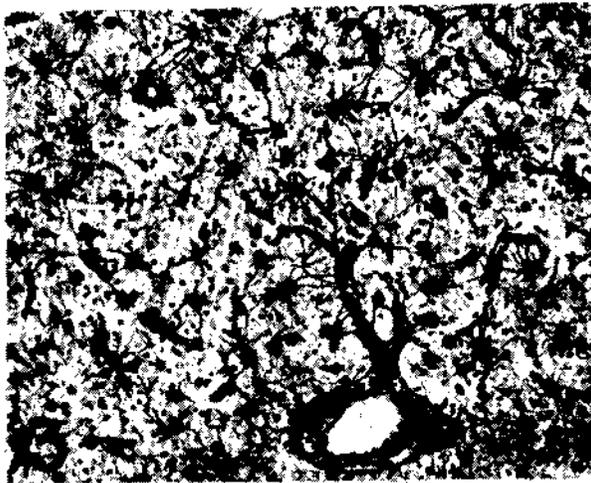
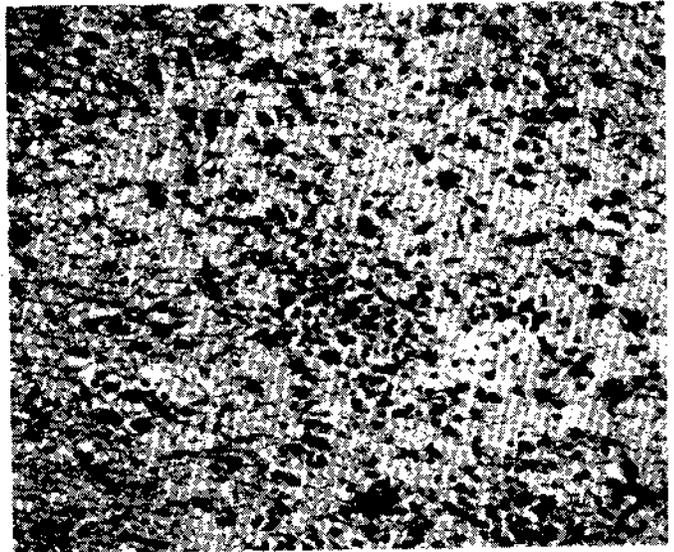
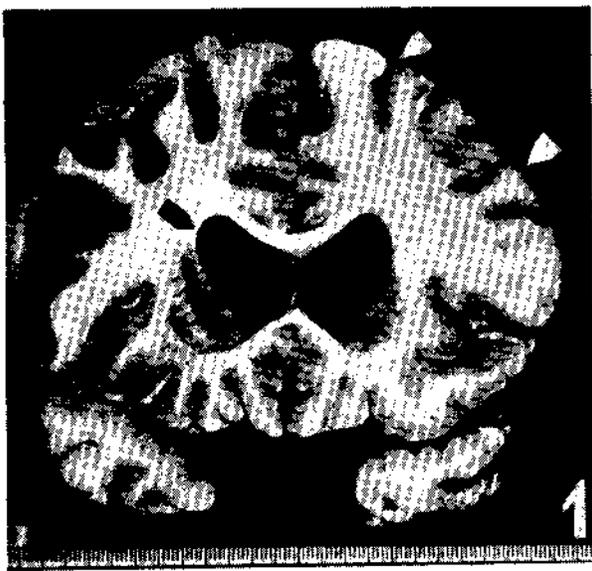


Fig. 2. Lesiones cerebrales en la PEESA.

1. Corte del cerebro en un caso de PEESA. Nótese la atrofia cortical difusa (cabeza de flechas blancas), el ensanchamiento de los surcos, el aumento de los ventrículos (flecha negra) secundario a la atrofia de los núcleos subcorticales y disminución del volumen de la sustancia blanca. El cuerpo calloso también está adelgazado, lo que se debe a la atrofia cortical.

2. Gliosis difusa e infiltrado inflamatorio difuso de linfocitos y células plasmáticas en la sustancia blanca. Coloración de hematoxilina y eosina.

3. Gliosis difusa en la sustancia blanca. Método de Rio-Hortega con carbonato de plata y litio.

4. Gliosis y alteración citoarquitectónica evidente en la corteza cerebral. Hematoxilina-eosina.

ditis y sarampión en la infancia pero no de historia de vacunación previa. El paciente falleció 39 días después de su ingreso al INNN. El EEG era anormal por actividad delta y theta y por presencia de paroxismos de actividad delta repetitiva. El LCR lumbar exhibía pleocitosis moderada y anticuerpos antisarampión 1:16. La TAC mostró atrofia cortical y disminución de la densidad de la sustancia blanca subcortical, sobre todo a nivel frontal.

Estudio neuropatológico. El cerebro pesó 1550 gramos. El aspecto macroscópico era normal, tanto en la configuración externa de las leptomeninges como en el patrón de surcos, circunvoluciones, vasos y nervios craneanos. Al corte se notó la consistencia "ahulada" semielástica de la sustancia blanca, sugestiva de gliosis difusa intensa, así como adelgazamiento de la corteza cerebral y del cuerpo calloso. Había atrofia de la cabeza del núcleo caudado y del cuerpo calloso. El estudio histológico mostró infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario prerivascular difuso, gliosis astrocitaria intensa, desmielinización secundaria de la sustancia blanca y alteración citoarquitectónica cor-

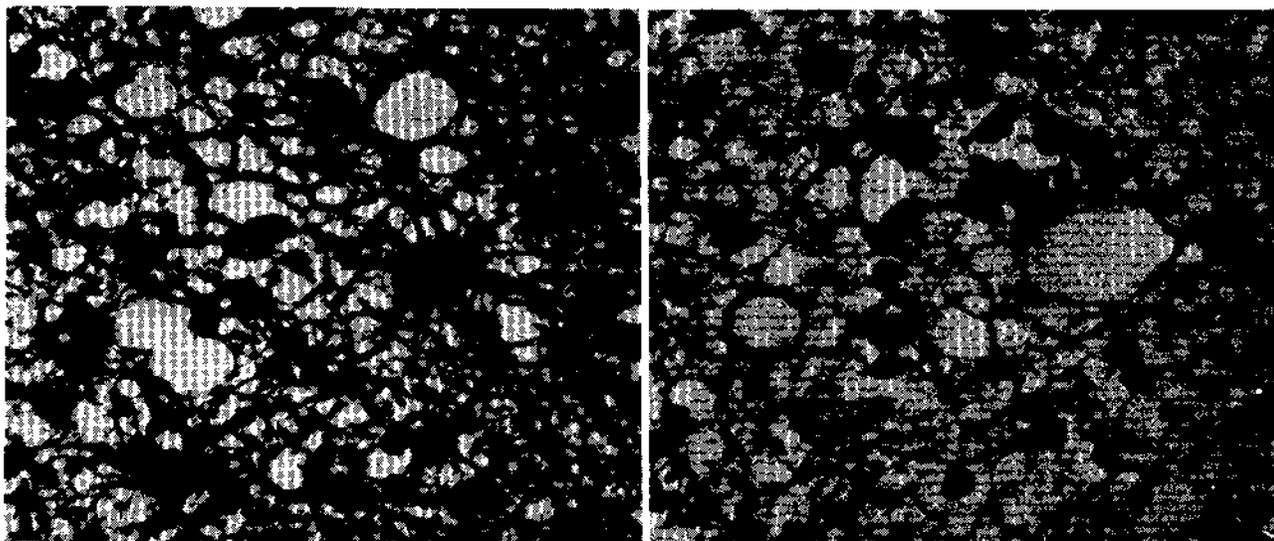


Fig. 3. PEESA. Las microfotografías 1 y 2 ilustran la gliosis difusa y el *status spongiosus* en la sustancia blanca. Hematoxilina-eosina.

Fig. 4. PEESA.

1. Corte del lóbulo occipital. Las fibras mielínicas subcorticales han desaparecido casi por completo. Solo se identifican algunas de las fibras en "U" sobre todo al nivel del área estriada. Método de Klüver-Barrera para mielina y células nerviosas.

2. Corte del lóbulo occipital adyacente al de la figura 1, teñido con el método de Holzer para la demostración de fibras gliales. Nótese la gliosis intensa subcortical y cortical. También se aprecia la atrofia cortical y el ensanchamiento de los surcos.



1.



2.

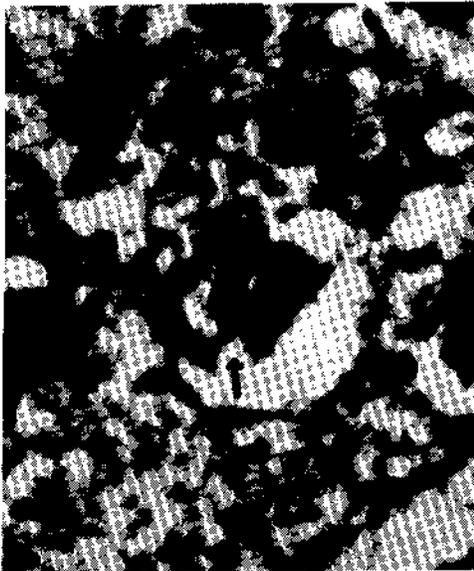


Fig. 5. PEESA. Las figuras ilustran la presencia de cuerpos de inclusión (↑) intranucleares Cowdry tipo A en las células nerviosas; oligodendroglía y neuronas. Hematoxilina y eosina.

tical, con abundantes cuerpos de inclusión intranuclear tipo Cowdry A en las neuronas y oligodendroglía, así como proliferación microglial.

Como complemento al estudio histológico se estudiaron en este caso dos áreas de la neocorteza frontal (áreas 4 y 12) y de la corteza visual primaria (área 17) en el lóbulo occipital. Se empleó el método de Golgi para estudiar la morfología neuronal. En la corteza frontal se observaron las alteraciones más intensas: de-

formidad del soma neuronal y pérdida del árbol dendrítico. En la corteza visual había imágenes de neuronas con buena preservación de las dendritas pero con evidente ausencia o disminución casi total de las espinas dendríticas, tanto en las dendritas primarias como en las secundarias y terciarias (fig. 6). Estos hallazgos confirmaron y añadieron detalles del fenómeno de destrucción neuronal a lo ya observado con las técnicas habituales.



Fig. 6. PEESA. Microfotografías de la neocorteza cerebral. Impregnación con el método de Golgi.

1. Vista panorámica de la corteza motora. Las neuronas piramidales muestran disminución de sus ramificaciones dendríticas.

2 y 3. Neuronas piramidales medianas de la capa IV con engrosamientos e irregularidades en la dendrita apical (↑).

4. Dendrita apical de una neurona piramidal de la capa V. Nótese la disminución casi total de las espinas dendríticas (↑) y lo irregular de la dendrita.

5. Interneurona de la capa VI que muestra dendritas irregulares y ausencia casi total de las espinas dendríticas.

Comentarios

Las manifestaciones clínicas en los cinco casos que aquí se presentan coinciden con lo que se ha descrito en la literatura. En términos generales, la PEESA evoluciona en seis etapas.⁸

O: Se subdivide en dos subetapas:

Oa: Trastornos conductuales y de aprendizaje sutiles, con síntomas somáticos (cefalea, trastornos visuales, dolores abdominales).

Ob: Trastornos de aprendizaje evidentes y alteraciones de la conducta, tales como cambios de talante y agresividad.

1. Alucinaciones, labilidad emocional, alteraciones del sueño, mutismo, incontinencia, moria y ataques generalizados, apatía, hiperactividad, conducta destructiva, inatención, pérdida de la memoria. Signos neurológicos aislados: disartrias, incoordinación, temblores, contracciones espasmódicas, paresias, trastornos de la postura y la escritura.

2. De las crisis estereotipadas, la mioclónica periódica es la que más se presenta; sin embargo, al principio no son ni periódicas, ni mioclónicas; pueden ser ausencias, crisis acinéti-cas, crisis atónicas, crisis salamoides sin ningún tipo de periodicidad. Esta etapa se subdivide en:

2a. El paciente no cae.

2b. El paciente cae durante la crisis, pero no amerita reposo en cama.

2c. El paciente permanece en cama por los ataques.

3. Esta etapa se subdivide en tres subetapas:

3a. Movimientos no propositivos, algunos movimientos espontáneos.

3b. Respuestas vegetativas a estímulos nociceptivos.

3c. Coma profundo y muerte.

La etapa 3 suele ser muy corta; 75 por ciento de los casos mueren en ella o pasan a la etapa 4 en menos de seis meses. El 20 por ciento suelen mejorar a partir de esta etapa y las probabilidades de que esto ocurra son más altas si sobreviven a la etapa 2 más de seis meses.

4. Se subdivide en dos subetapas:

4a. Duración de varias semanas a varios años. Moderada mejoría. Las crisis mioclónicas persisten o desaparecen en forma definitiva. Disminuye el déficit motor. El paciente puede comer y responder a estímulos en forma de sonrisa o llanto.

4b. Mejoría importante, que dura meses o años. El paciente recupera la movilidad y se vale por sí mismo. Presenta secuelas neurológicas. En la mayoría de los casos la etapa dura más de un año.

5. El paciente recae, puede regresar a la etapa 4b, o continúa con deterioro neurológico hasta la muerte.

El curso clínico de la enfermedad suele ser fatal en la totalidad de los casos; sin embargo, en la serie de Risk y Haddad,⁸ de 118 pacientes, se encontraron seis con mejoría espontánea por largo tiempo (5% de los casos estudiados).

Los cinco pacientes de esta serie se presentaron en la etapa 3, subetapas b y c, y evolucionaron rápidamente a la muerte. Dado que su número es muy escaso, no es posible establecer comparación con el periodo evolutivo descrito en otras series. En los 118 casos estudiados por Risk y Haddad,⁸ sólo 20 por ciento evolucionó hacia la muerte en menos de un año. Las mejorías observadas en esa serie en la etapa 4 sólo fueron notorias en 5 por ciento de los pacientes y de modestas proporciones en 18 por ciento. En cambio, en la mitad de los pacientes la sobrevivencia media no pasó de 0.7 años y en 30 por ciento fue de tres años.

Los estudios diagnósticos en estos cinco casos incluyeron el estudio citoquímico del LCR, el EEG y la TAC. En ninguno se llegó a efectuar biopsia como método diagnóstico y en todos ellos se confirmó la PEESA por medio del estudio *post-mortem*. Por lo que concierne al LCR, solamente en tres (casos 1, 4 y 5) hubo pleocitosis e hiperproteíorraquia moderadas; en el caso 2 el LCR fue de características normales. Estos hallazgos también concuerdan con lo descrito en la literatura.⁹ Aunque en los presentes casos no se determinó la gamma globulina, en la PEESA ocurre aumento notable de ella, al grado que puede llegar a constituir hasta 60 por ciento de la proteína total, lo que no ocurre con ningún otro tipo de enfermedades en las que aumenta la globulina

gamma. En la PEESA está es sintetizada en el tejido cerebral afectado.¹⁰ La titulación de anticuerpos antisarampión en el suero sanguíneo, si es mayor de 1:64, es diagnóstica de PEESA. En los niños con sarampión la titulación en suero es de 1:260 y luego permanece en 1:20 durante dos años o más. En pacientes con PEESA se ven frecuentemente titulaciones séricas de 1:256. La titulación en el LCR en pacientes con PEESA es de 1:2,^{3,11-13} y estos títulos continúan incrementándose conforme avanza la enfermedad. En los casos de esta serie sólo se hizo determinación de anticuerpos antisarampión en dos y los títulos fueron bajos, 1:32 y 1:16 respectivamente; no se practicaron exámenes ulteriores para determinar si los anticuerpos habían aumentado. Si se toma en consideración la etapa avanzada en que estos pacientes se encontraban en el momento del examen se puede inferir que posiblemente ese tipo de estudio no se llevó al cabo en forma apropiada, ya que para esa etapa era de esperarse que los títulos de anticuerpos fuesen mucho más altos.¹¹

El EEG muestra características de actividad periódica paroxística, que consiste en complejos de ondas lentas de alto voltaje (OLAV) que aparecen en forma regular cada 3.4 a 20 segundos, frecuentemente sincrónicos con las mioclonías, seguidos de actividad de bajo voltaje. Los complejos de OLAV persisten durante el sueño, sin movimientos mioclonicos y sin que se modifiquen por estímulos sensitivos. Sin embargo, el paciente puede no presentar este patrón típico descrito y patognomónico de la PEESA. Los hallazgos pueden variar en diferentes etapas del padecimiento observándose trazos compatibles con afección difusa, hasta descargas que semejan *status epilepticus*, o bien uno o varios focos de actividad de ondas agudas o de ondas delta en el transcurso de la enfermedad.¹⁴ El EEG fue anormal en los cinco casos que aquí se estudiaron, aunque sólo en dos de ellos apareció el patrón descrito como típico de PEESA.

La TAC también dio evidencias de anomalías anatómicas en los cinco casos, aunque los hallazgos no fueron diagnósticos. En dos casos se observó atrofia cortical y en otros dos hubo disminución de la densidad en la sustancia blanca, lo que correspondió a la zona de gliosis intensa en los lóbulos frontales. Estos hallazgos no han sido comunicados previamente en la literatura y deben ser tomados en cuenta en el futuro.

Los hallazgos neuropatológicos en los cinco casos correspondieron a lo que se ha descrito en la literatura acerca de las etapas avanzadas del padecimiento.¹⁵ Prácticamente pudieron ser identificadas todas las alteraciones conocidas: infiltrado inflamatorio o difuso y perivascular, cuerpos de inclusión intranucleares Cowdry tipo A, gliosis intensa, desmielinización parcial, proliferación e hipertrofia de la microglía y disminución considerable de la densidad neuronal en la corteza cerebral, que en algunas áreas llegaron a su desaparición total. Es de hacer notar que en estos casos las lesiones fueron poco intensas en el cerebelo y en la médula espinal; solamente uno de ellos mostró alteraciones discretas, aparte de los signos degenera-

tivos que pueden considerarse como secundarios a las alteraciones hemisféricas. Entres de nuestros casos se confirmó la presencia de anticuerpos antisarampión por el método de inmunofluorescencia aplicado al tejido fijado en formol al 10 por ciento.¹⁶ En ninguno de nuestros casos fue posible hacer estudios de microscopía electrónica; sin embargo, gracias a la investigación inicial de Bouteille y sus asociados en 1965¹⁷ se describió la presencia de microtúbulos en los cuerpos de inclusión y se hizo notar su semejanza con la nucleocápsides del paramixovirus. Esto fue confirmado posteriormente por estudios similares.^{4,18} Estos datos junto con los estudios inmunológicos tanto en suero y LCR como en los tejidos de pacientes y animales de experimentación^{19,20} han permitido establecer, sin lugar a dudas, que el virus del sarampión es el responsable de esta enfermedad.

Es de interés señalar los hallazgos con el método de Golgi para el estudio de la morfología neuronal. En el único caso en el que lo hemos utilizado se demostró que previamente a la desintegración neuronal el primer cambio que aparece es el de la pérdida de las espinas dendríticas y la reducción del árbol dendrítico. Estos hallazgos coinciden con los informes de Paula-Barbosa y col.^{21,22} en biopsias de corteza cerebral en tres casos de PEESA que fueron estudiados tanto con microscopía electrónica como con el método de Golgi. Estos autores encontraron degeneración dendrítica y destrucción de las crestas mitocondriales, dos alteraciones que parecen ir asociadas una con la otra y que posiblemente sean debidas a metabolismo protéico local anormal. Estas alteraciones pueden ser interpretadas como el sustrato anatómico de las alteraciones mentales, conductuales y neurológicas que caracterizan a la PEESA desde sus primeras etapas, ya que se sabe que las espinas dendríticas y el campo dendrítico en las neuronas piramidales constituyen la base de los circuitos neuronales en la corteza cerebral.²³

Es conveniente mencionar que hasta la fecha existen lagunas en lo que concierne a la etiopatogenia de la PEESA. Los conocimientos recientes acerca de las partículas virales del sarampión, modo de reproducción y efectos sobre las células han permitido esclarecer, en parte, los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la infección persistente y abortiva que ocurre en la PEESA. Un hallazgo importante, confirmado en muchos laboratorios, que dio un antecedente clave para los estudios recientes, fue que el virus no puede ser aislado directamente del cerebro de los pacientes con PEESA,²⁴⁻²⁶ sino que es necesario el cultivo de las células cerebrales infectadas con otro tipo de células que favorezcan la multiplicación del virus, tales como las células Hela o CV-1.

Entre las varias hipótesis para explicar el desarrollo de la PEESA se ha postulado un defecto inmunológico específico, pero esto no ha sido demostrado. Otra posibilidad que ha sido mantenida por varios investigadores, desde la observación original, implica que el responsable de la PEESA es una mutante o variante del virus del sarampión.

Las diferencias entre el virus original del sa-

rampión o el de la "impronta" de PEESA incluyen variaciones en las tasas de crecimiento, movilidad electroforética, proteínas virales o RNA mensajero, en la antigenicidad de algunas proteínas y en la complejidad del genoma viral del RNA. La evidencia epidemiológica sugiere que no hay "impronta" de PEESA circulante en la población en general. P.ej. no existen brotes de PEESA que sugieran que una población dada fue infectada con una "impronta" de PEESA en contraste con la cepa original, la cual sí infecta a la mayoría.

La evidencia obtenida en los dos años pasados, sugiere otro factor en la patogénesis de la PEESA. En estudios anteriores se determinó que los pacientes con PEESA tienen títulos altos de anticuerpos antisarampión en el suero sanguíneo (SS) y LCR, medidos por técnicas de neutralización, hemaglutinación-inhibición, o por fijación de complemento. Con el conocimiento acerca de las proteínas del virus del sarampión y el desarrollo de técnicas sensibles de inmunoprecipitación, ha sido posible investigar otros anticuerpos que están presentes para cada una de las proteínas virales, y esto ha conducido al hallazgo, sorprendente y excitante, de que los pacientes con PEESA carecen de anticuerpos para una proteína viral, la proteína M, a pesar de poseer títulos altos de anticuerpos para otras proteínas virales.²⁷

La proteína M es una proteína no glucosilada, asociada con la superficie interna de la membrana viral. Es importante en el ensamblaje de la partícula viral. Al principio se consideró que la carencia relativa de anticuerpos para la proteína M, a pesar de los altos niveles de anticuerpos para otras proteínas virales en el suero sanguíneo y el LCR podría ser explicada de varios modos:

- i. Carencia de síntesis de proteínas M por el virus en las células nerviosas.
- ii. Rápida degradación de las proteínas antes de hacerse disponibles para el sistema inmune.
- iii. Un defecto inmunológico específico, por el cual esta proteína no fuese reconocida por el sistema inmunológico.

Aunque la explicación precisa no ha sido establecida con certeza, la evidencia sugiere que la proteína M no se sintetiza en cantidades normales en las células cerebrales. Aún queda por demostrarse si esta aparente carencia de síntesis de la proteína M en las neuronas del paciente con PEESA es debida a un defecto en la transcripción del RNA mensajero para esa proteína o en el transporte de la proteína del RNA mensajero, o si ello resulta de una rápida degradación después de la síntesis.

Evidencia adicional compatible con un defecto en la síntesis de la proteína M del virus del sarampión en el cerebro ha sido obtenida en una paciente, la cual a la edad de 3.5 años tuvo sarampión, seguido de encefalitis aguda. Después de ese episodio de encefalitis la paciente presentó defectos neurológicos persistentes, desarrolló convulsiones generalizadas intratables y el desarrollo men-

pués del episodio de encefalitis por sarampión, se encontró que esta mujer tenía niveles altos de anticuerpos en el suero sanguíneo y LCR, para todas las proteínas virales del virus del sarampión, excepto para la proteína M, o sea un patrón similar al visto en la PEESA. Esta observación sugiere fuertemente que la información genética del virus del sarampión estaba todavía siendo expresada en el sistema nervioso central de la paciente, muchos años después de la encefalitis aguda, pero que la proteína M no estuvo siendo sintetizada.

Estos hallazgos sugieren que aquí puede haber un espectro de síndromes neurológicos crónicos relacionados con la infección del virus del sarampión, y que la infección persistente del sistema nervioso central con ese virus no está limitada al síndrome de la PEESA. Estos resultados a la vez sugieren que también se debe encontrar evidencia de infección por virus del sarampión para investigar la naturaleza de la respuesta del anticuerpo en otros pacientes con déficits neurológicos, inclusive retardo mental y trastornos convulsivos de causa desconocida.^{27,28}

Conviene señalar que aunque en términos generales la PEESA se considera una enfermedad infecciosa, progresiva, que termina fatalmente, existen informes en los cuales se ha hecho mención a la posibilidad de aplicar terapéutica antiviral con compuestos como la isoprinosina. Uno de tales estudios se realizó en el Medio Oriente, en 18 pacientes que no mostraron respuesta inmediata; solamente en dos casos hubo mejoría varios meses después de discontinuar la administración del medicamento.²⁹ Otros estudios similares han dado resultados semejantes,^{30,31} y además, los casos que muestran remisión parcial de los síntomas son difíciles de interpretar, ya que ocasionalmente la mejoría que se observa puede ser espontánea, como ha ocurrido en algunas series.⁸ Dado que no se ha establecido una correlación entre los títulos de anticuerpos en el LCR y el suero sanguíneo de pacientes con PEESA durante el tratamiento, se ha tenido que concluir que la isoprinosina no posee eficacia en el tratamiento de la PEESA.³¹

REFERENCIAS

1. Dawson, J. R.: *Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis*. Amer. J. Path. 9:7, 1933.
2. Van Bogaert, L.: *Une leuco-encephalite sclérosante subaiguë*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 8:101, 1945.
3. Zeman, W.: *Reflections on the etiology and pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis*. Neurology (Minn.) 18 parte 2:1, 1968.
4. Herndon, R. M. y Rubinstein, L. J.: *Light and electron microscopy observations on the development of viral particles in the inclusions of Dawson's encephalitis (subacute sclerosing panencephalitis)*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:8, 1968.
5. Connolly, J. H.: *Additional data on measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:87, 1968.
6. Cape, C. A.; Martínez, J.; Robertson, J. T.; Hamilton, R. y Jabbour, J. T.: *Adult onset of subacute sclerosing panencephalitis*. Arch. Neurol. 28:124, 1973.

7. Modlin, J. F.; Hasley, N. A.; Eddins, D. L.; Conrad, J. L.; Jabbour, J. T.; Chien, L. y Robinson, H.: *Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis*. J. Pediat. 94:231, 1979.
8. Risk, W. S. y Haddad, F. S.: *The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis*. Arch. Neurol. 36:610, 1979.
9. Freeman, J. M.: *The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis*. J. Pediat. 75:590, 1969.
10. Cutler, R. W. P.; Watters, G. V.; Hammerstad, J. P. y Merlen, E.: *Origin of cerebrospinal fluid gamma globulin in subacute sclerosing leukoencephalitis*. Arch. Neurol. 17:620, 1967.
11. Lennette, E. H.; Magoffin, R. L. y Freeman, J. M.: *Immunologic evidence of measles virus as an etiologic agent in subacute sclerosing panencephalitis*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:21, 1968.
12. Connolly, J. H.; Allen, I. V.; Hurwitz, L. Y. y Millar, J. N.: *Measlesvirus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis*. Lancet 1:542, 1967.
13. Tourtellote, W. W.; Parker, J. A.; Herdon, R. H. y Cuadros, C. V.: *Subacute sclerosing panencephalitis brain immunoglobulin-C, measles antibody and albumin*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:117, 1968.
14. Lombroso, C. T.: *Remarks on the EEG and movement disorders in SSPE*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:69, 1968.
15. TerMeulen, V.; Katz, M. y Müller, D.: *Subacute sclerosing panencephalitis: A review*. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 57:1, 1972.
16. Swoveland, P. T. y Johnson, K. P.: *Enhancement of fluorescent antibody staining of viral antigens in formalin fixed tissues by trypsin digestion*. J. Infect. Dis. 140:758, 1979.
17. Bouteille, M.; Fontaine, C.; Vedrenne, C. y Delarue, J.: *Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions. Etude anatomoclinique et ultrastructurale*. Rev. Neurol. (Paris) 113:454, 1965.
18. Tellez-Nagel, I. y Harter, D. H.: *Subacute sclerosing leukoencephalitis. I. Clinico-pathological, electronmicroscopic and virological observations*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 25:560, 1966.
19. Raine, C. S.; Byington, D. P. y Johnson, K. P.: *Subacute sclerosing panencephalitis in the hamster. Ultrastructure of the acute disease in newborns and weanlings*. Lab. Investig. 33:108, 1975.
20. Brown, H. R.: *Ultrastructural and histological studies of brains of ferrets inoculated with subacute sclerosing panencephalitis: Similarities to human disease*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 36:653, 1977.
21. Paula-Barbosa, M. M.; Ruela, C.; Faria, R. y Cruz, C.: *Cerebral cortex dendritic degeneration in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)*. Neurology (Minn.) 30:7, 1980.
22. Paula-Barbosa, M. M.; Tavares, M. A. y Saraiva, A. A.: *Dendritic abnormalities in patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). A Golgi study*. Acta Neuropathol. (Berlin) 52:77, 1980.
23. Lorente de Nó, R.: *La corteza cerebral: arquitectura, conexiones intracorticales y proyecciones motoras*. En: *Fisiología del sistema nervioso*. J. F. Fulton (Ed.). México, Atlante, 1941, p. 291.
24. Adels, B. R.; Gadjusek, C.; Gibbs, C. J. Jr.; Albrecht, P. y Rogers, N. C.: *Attempts to transmit subacute sclerosing panencephalitis and isolate a measles related agent, with a study of the immune response in patients and experimental animals*. Neurology (Minn.) 18, parte 2:30, 1968.
25. Horta-Barbosa, L.; Fuccillo, D. A.; Sever, J. L. y Zeman, W.: *Panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy*. Nature 221:974, 1969.
26. Payne, F. E.; Baulis, J. V. y Itabashi, H. H.: *Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis*. New Engl. J. Med. 281:585, 1969.
27. Hall, W. W. y Choppin, P. W.: *Measles - virus proteins in the brain tissue of patients with SSPE: Absence of the M. protein*. New Engl. J. Med. 304:1152, 1981.
28. Choppin, P. W.: *Measles virus and chronic neurological diseases*. Ann. Neurol. 9:17, 1981.
29. Haddad, F. S. y Risk, W. S.: *Isoprinostine treatment in 18 patients with subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study*. Ann. Neurol. 7:185, 1980.
30. Silverberg, R.; Brenner, T. y Abramsky, O.: *Inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis*. Arch. Neurol. 36:374, 1979.
31. Huttenlocher, P. R. y Mattson, R.: *Isoprinostine in subacute sclerosing panencephalitis*. Neurology (Minn.) 29:763, 1979.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Kenneth Johnson por su valiosa ayuda en los estudios de inmunofluorescencia. A la Srita. Graciana Amanda Piñera por la transcripción de este manuscrito.