

PANENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA

TERESA AGUIAR

Unidade de Neurologia. Hospital de Dona Estefânia. Lisboa.

RESUMO

A panencefalite esclerosante subaguda é uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva da infância e adolescência, caracterizada por demência, ataxia, mioclonias e outros sinais neurológicos focais, com um desfecho fatal invariável. A autora faz uma revisão do tema, incidindo nos aspectos epidemiológicos, na expressão da doença, nos aspectos conhecidos sobre o comportamento do agente etiológico-o vírus do sarampo-e sobre a resposta imune do hospedeiro, profilaxia do sarampo e propostas terapêuticas.

SUMMARY

Subacute Sclerosing Panencephalitis

Subacute sclerosing panencephalitis is a slowly progressive neurodegenerative disorder occurring in childhood and adolescence and is characterised by dementia, ataxia, myoclonias and other neurological focal signs, with an invariably fatal outcome. The author reviews the subject, focussing on epidemiology, clinical features, measles virus behaviour, host immune reactions, measles prophylaxis and treatment proposals.

INTRODUÇÃO

A Panencefalite Esclerosante Subaguda (PEES) é uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva da criança e adolescente, caracterizada por demência, incoordenação, ataxia, mioclonias e outros sinais neurológicos focais, com um desfecho fatal invariável.

É uma doença viral lenta em que o agente etiológico, o vírus do sarampo, foi isolado e identificado. Das duas complicações do sarampo no sistema nervoso central (SNC), encefalomielite aguda pós-infecciosa e PEES, esta última é a mais rara (1/1000 e 1/100000 casos de sarampo, respectivamente).

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Em 1934, Dawson descreveu dois casos que designou por *encefalite de inclusão*, caracterizados por pro-

gressão subaguda de perturbações do comportamento, regressão mental e movimentos involuntários das extremidades, nos quais encontrou degenerescência neuronal aguda, corpos de inclusão tipo A e infiltrados inflamatórios perivasculares, bem como áreas de intensa gliose da substância branca, indicativas de um processo crónico.

Em 1945, Van Bogaert descreveu três casos clinicamente semelhantes, em que predominava a gliose e inflamação da substância branca encefálica, aos quais se referiu como *leucoencefalite esclerosante*.

Em 1950, Greenfield, reconhecendo a semelhança entre essas entidades e ainda outra descrita por Pette e Doring, em 1939, como *panencefalite nodular*, propôs o termo *panencefalite esclerosante subaguda*.

Os corpos de inclusão intranucleares sugeriram uma

etiologia viral, mas apenas quando Bouteille (1965) e Tellez e Harter (1966) demonstraram filamentos tubulares tipo paramixovírus na biópsia cerebral de uma doente com PEES, foi considerada a ligação entre esta entidade e o vírus do sarampo. Isto foi confirmado em 1967 por Connolly, que encontrou títulos elevados de anticorpos anti-sarampo no soro e líquido dos doentes, e a presença de antígenos do sarampo, por imunofluorescência, nos cérebros dos mesmos.

Em 1969, Horta-Barbosa e Payne conseguiram o isolamento e cultura do vírus, através da cocultivação de células cerebrais infectadas com células permissivas HeLa. O vírus da PEES parecia ser um vírus defectivo associado à célula, em cultura, e foi fundamental a descoberta de Hall e Choppin (1979) sobre a ausência ou expressão diminuída das proteínas M do vírus do sarampo nas células infectadas de PEES.

As alterações electroencefalográficas, consideradas características de PEES, foram descritas em 1949 por Radermacker.

Em 1959, Karcher e al demonstraram elevação de imunoglobulinas no líquido e bandas oligoclonais de IgG no soro e líquido, o que sugeria uma perturbação da imunidade no desenvolvimento ou indução da doença.

EPIDEMIOLOGIA

A PEES é uma doença com prevalência mundial, sendo a sua incidência anual de 1 a 5 casos por milhão (na Índia, a incidência atinge 21 casos por milhão)¹.

Os indivíduos atingidos têm, habitualmente, menos de 12 anos de idade, embora tenham sido descritos alguns casos em adultos jovens. Nos últimos anos, assistiu-se a um aumento da idade de início dos sintomas (de 9,5 para 12 anos).

Existe história de exposição ao sarampo em 80 a 90% dos casos, sendo as crianças infectadas nos primeiros dois anos de vida as que estão em maior risco. O intervalo médio entre o sarampo e o início dos sintomas de PEES é cerca de sete anos (existem referências a intervalos de 3 meses a 18 anos)¹.

Com a introdução e divulgação da vacina anti-sarampo (vírus vivo atenuado), na década de 60, assistiu-se a uma redução significativa da incidência de PEES (redução de cerca de 90%)¹, a um aumento da idade de início dos sintomas e aumento do tempo de latência.

A PEES é mais frequente em áreas rurais e nos rapazes (2 a 4 x)²; no entanto, nos casos mais tardios, predomina o sexo feminino. A maioria dos doentes com PEES tiveram sarampo numa idade precoce. Nos primeiros anos de vida, a infecção pelo vírus do sarampo é mais grave nos

rapazes, enquanto que, mais tarde, as raparigas são mais gravemente afectadas. As crianças do sexo feminino contraem sarampo habitualmente mais cedo, após contacto fora do domicílio (maior contacto físico entre raparigas), o que resulta em pequena dose de vírus e menor gravidade da infecção. Os rapazes contraem, mais frequentemente, a infecção em casa, através de contacto com familiar doente (geralmente um irmão mais velho), o que resulta em maior exposição ao vírus e, conseqüentemente, maior risco de desenvolvimento de infecção persistente. Isto explica a diferente incidência de PEES entre sexos.

A exposição intensa ao vírus (por exemplo, convívio no domicílio com pessoa doente) está relacionada com maior gravidade do sarampo agudo. Provavelmente, é necessária uma dose excessiva de vírus, originando partículas defectivas, para o estabelecimento de infecção persistente. A exposição intensa, correspondendo a maior dose de vírus, parece ser um factor crítico na patogénese de PEES: os doentes vivem em casas com maior densidade populacional; as famílias com PEES são numerosas; os doentes com PEES têm ordem de nascimento mais elevada, o que resulta em maior risco de infectar-se junto a irmãos mais velhos; a PEES tem sido associada a baixo nível socioeconómico, em que são mais frequentes as famílias numerosas e elevada densidade populacional no domicílio².

Mais de 50% dos doentes com PEES tiveram sarampo antes dos dois anos de idade (abaixo da idade média para o sarampo)². O desenvolvimento da PEES poderá estar relacionado com imaturidade do sistema imune ou com presença de anticorpos maternos. Nas regiões em que a prevalência do sarampo é muito elevada (trópicos), grande número de crianças (20 a 40%)¹ têm anticorpos maternos que lhes conferem imunidade passiva contra o sarampo, prevenindo doença evidente, mas tornando-os, provavelmente, mais susceptíveis à PEES.

É pouco provável que circulem estirpes de vírus de PEES na comunidade, uma vez que não se descobriram focos de casos desta doença. Provavelmente, as diferenças entre aquele vírus e o vírus original do sarampo surgem durante a infecção ou fase de latência.

A DOENÇA

A evolução da PEES é variável, desde instalação aguda, progressão rápida e morte em alguns meses, até um curso arrastado ao longo de anos com períodos de estabilização e mesmo melhora.

Jabbour descreveu quatro estádios clínicos :

Estádio I - perturbações ligeiras da personalidade e do

desempenho escolar; dificuldades de concentração.

Estádio II - mioclonias; crises focais ou generalizadas; ataxia; movimentos hiperclonéticos; perturbações visuais (coriorretinite).

Estádio III - demência, mutismo, espasticidade e hiper-reflexia, tetraparésia.

Estádio IV - perda maciça da função cortical (*descorticação*); disfunção vegetativa e falência autonómica.

Ocasionalmente, pode ocorrer estabilização ou melhoria espontânea, por período variável e, novamente, progressão da doença^{1,3}. O diagnóstico diferencial faz-se com as doenças demenciantes da infância e adolescência³.

O electroencefalograma apresenta complexos periódicos de ondas lentas de grande amplitude (ou ponta-onda lenta), cada 4 a 20 segundos, síncronos ou independentes das mioclonias⁴. O intervalo médio entre os complexos, em cada traçado, correlaciona-se com o tempo de evolução da doença⁵, indo diminuindo ao longo do tempo (aumenta a frequência dos complexos periódicos), ao mesmo tempo que a actividade de base se vai deteriorando (geralmente, ritmo delta bifrontal ou bifronto-temporal, quando o intervalo médio entre os complexos é inferior ou igual a cinco segundos).

Existe aumento das gamaglobulinas e bandas oligoclonais IgG (anticorpos específicos contra o vírus do sarampo), no líquor. Tanto no soro como no líquor são detectados elevados títulos de anticorpos anti-sarampo, mas a razão soro/líquor indica que a maioria dos anticorpos (ou todos) é produzida dentro do SNC⁶, provavelmente como resultado de estimulação antigénica contínua.

A tomografia computadorizada de crânio revela atrofia cortical e hipodensidades focais ou multifocais na substância branca⁴. As imagens em ressonância magnética encefálica consistem em hipersinal na substância branca. Os achados imagiológicos não têm correlação directa com a clínica, estando descrito na literatura um caso⁷ em que, apesar de continuar a deterioração clínica, se registou melhoria imagiológica (os aspectos clínicos da PEES dependem de perturbação da função axonal e neuronal, o que pode não se traduzir em alterações do estado físico celular).

As lesões estendem-se pelo córtex cerebral (predomínio parieto-occipital), substância branca dos hemisférios cerebrais, gânglios basais e protuberância (nos casos crónicos); o cerebelo está, geralmente, poupado. Consistem em degenerescência e perda neuronal, áreas circunscritas de desmielinização e gliose e infiltrado

perivascular inflamatório. Existem inclusões eosinófilas no citoplasma e núcleos dos neurónios e células da glia. Em microscopia electrónica, os corpos de inclusão têm aspecto microtubular e correspondem aos nucleocapsides dos paramixovirus^{1,3,4}.

Os estudos imunopatológicos¹ (imunofluorescência e estudo de hibridização *in situ*) confirmam a presença do antigénio do vírus do sarampo e o seu genoma nos núcleos, citoplasma e dendritos dos neurónios e oligodendroglia.

Estudos neuropatológicos de casos de PEES sugerem diferentes padrões de lesão, durante a evolução da doença. Num estudo sobre o metabolismo cerebral da glicose, medido por tomografia de emissão de positrões, em doentes com PEES em diferentes estadios clínicos⁸, verificou-se que ocorre primeiro destruição da substância cinzenta cortical, o que corresponde aos sintomas inespecíficos do estágio I. O processo progride numa direcção rostro-caudal, sendo envolvida a substância branca subcortical no estágio II, e havendo destruição maciça em áreas centrais no estágio III. Estes achados demonstram que o processo de doença segue um padrão evolutivo, com aspectos funcionais de inibição e desinibição entre regiões primariamente envolvidas no processo inflamatório e aquelas metabolicamente afectadas através de conexões funcionais. Os resultados sugerem que os sintomas clínicos do estágio II estão relacionados com um processo inflamatório activo nos gânglios basais, e no estágio III com inflamação hipermetabólica das estruturas da linha média e tronco cerebral (nesta altura, os gânglios basais estão hipometabólicos, indicando lesão estrutural e necrose deixadas pelo processo inflamatório).

PATOGÉNESE

Na manifestação da doença estão envolvidos, eventualmente, uma interacção complexa entre o vírus infectante, o hospedeiro e factores ambientais.

O AGENTE

O vírus do sarampo é um vírus RNA do género *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*. Foi isolado em 1954 por Enders e Peebles.

O vírus exprime seis proteínas estruturais major^{1,9}:

- 1) H - hemaglutinina;
- 2) F - proteína de fusão; (glicoproteínas transmembranárias na superfície do envólucro viral)
- 3) P - fosfoproteína;
- 4) N - nucleocapside;
- 5) L - *large* polipeptido; (P, H e L no nucleocapside)

6) M - matriz.

As proteínas H e F agem em consonância para permitir a ligação da membrana viral com a membrana da célula hospedeira, no processo de penetração. A proteína M tem um papel importante na replicação viral (1,4), estabilizando o envólucro viral e dirigindo o alinhamento subplasmático dos nucleocapsides na célula hospedeira, antes da exteriorização.

O agente da PEES é estrutural e antigenicamente semelhante ao vírus do sarampo, mas no qual está ausente a proteína M. Em vários estudos imunológicos não foram detectados anticorpos anti-proteína M no líquido nem antigénio M no tecido cerebral de doentes com PEES. A ausência de proteína M pode resultar em infecção persistente, uma vez que não se verifica a exteriorização dos vírus para o espaço extracelular, existindo acumulação de nucleocapsides de vírus do sarampo nas células, e ocorrendo, posteriormente, disseminação por fusão célula a célula. A importância da proteína M na PEES experimental foi confirmada em modelos animais¹, em que o desaparecimento daquela proteína do cérebro coincidia com o desaparecimento do vírus infeccioso e desenvolvimento de infecção celular (infecção crónica subclínica). Verificou-se, ainda, que era necessária a presença de anticorpos anti-sarampo para o desenvolvimento de infecção persistente *in vitro* e *in vivo*.

Se está praticamente estabelecido que a ausência da proteína M está na origem da persistência da infecção pelo vírus do sarampo, não se sabe ao certo como ocorre essa modificação no vírus. O agente da PEES será um mutante natural do vírus do sarampo? Isto não parece provável, porque não se descobriram focos de PEES na comunidade. É mais provável que o vírus do sarampo seja modificado pela passagem prolongada pelo SNC. As células cerebrais podem ser incapazes de sintetizar a proteína M, ou podem ser influenciadas nesse sentido por anticorpos específicos (mais de 50 % dos doentes com PEES tiveram sarampo antes dos dois anos de idade, altura em que ainda estão presentes anticorpos maternos).

O vírus do sarampo relacionado com a PEES é incapaz de completar o seu ciclo infeccioso, por causa de uma variedade de anomalias nos produtos genéticos virais, os quais afectam a expressão, estabilidade e função das proteínas M, F ou H¹⁰.

Os anticorpos dirigidos contra as glicoproteínas do vírus do sarampo modulam a expressão das proteínas H e F nas células infectadas, interferindo com a exteriorização do vírus da célula. Alguns investigadores¹⁰ sugere-

rem que este mecanismo possa desempenhar um papel importante na selecção de variantes de vírus e na patogénese de infecções persistentes, tais como a resultante em PEES.

O HOSPEDEIRO

Um dos mecanismos propostos para persistência do vírus do sarampo, é uma deficiente resposta imune do hospedeiro contra o vírus¹¹.

Não existe uma deficiência imune humoral ou celular generalizada¹¹, mas Dhib-Jalbut demonstrou uma perturbação na resposta imune mediada por células, contra o vírus do sarampo, em três de quatro doentes com PEES, e Kreth encontrou grupos de células T no tecido cerebral de indivíduos com a mesma doença, sugerindo que as células T estão envolvidas na patogénese desta entidade.

Estudos imunológicos sugerem uma resposta imune activa no desenvolvimento das lesões cerebrais de PEES. Tem-se verificado que, em doenças virais do SNC, as respostas imunes associadas aos processos infecciosos podem resultar em maior lesão do tecido nervoso do que o insulto infeccioso original¹¹.

Sever sugere um atraso no desenvolvimento da resposta imune durante a infecção inicial, com desencadeamento subsequente de respostas imunes imperfeitas e incapazes de debelar a infecção³. A sobrecarga de uma segunda infecção pode alterar o estado *dormente* do vírus da PEES e resultar em expressão da doença. (Por outro lado, a exposição a outro vírus - Epstein-Barr ou parainfluenza tipo I, por exemplo - pode transformar o vírus do sarampo em vírus defectivo¹.)

No sarampo não complicado, a recuperação clínica começa logo após o aparecimento do rash maculopapular, o qual marca o início da fase efectora da resposta imune vírus-específica e o começo da clearance do vírus do sangue e tecidos, e é indicativo de resposta imune celular¹². Os anticorpos começam a ser detectados na altura do aparecimento do rash e são induzidos para a maioria das proteínas virais. Os anticorpos neutralizantes eliminam os vírus livres em circulação (falência em produzir uma boa resposta de anticorpos correlaciona-se com mau prognóstico), enquanto que a clearance do vírus dos tecidos parece estar dependente, primariamente, de respostas de imunidade celular.

Os anticorpos anti-virais conferem imunidade transitória, mas podem alterar o hospedeiro ou o vírus para causar infecção persistente, ao interferirem na replicação viral. A modulação de células infectadas, pelos anticorpos, poderia resultar em alterações na transcrição intracelular (como sugerido *in vitro*); isto explicaria a

latência da expressão viral. A infecção na presença de anticorpos maternos é uma explicação possível para a associação de PEES com sarampo em idade precoce. O papel dos anticorpos na persistência do vírus do sarampo é corroborada num caso descrito por Rammohan e al¹³, em que foi administrada imunoglobulina sérica após exposição ao sarampo, o que resultou em abortamento da infecção, mas tendo-se desenvolvido PEES cinco anos após.

Na PEES, uma das respostas imunes possivelmente envolvida na lesão do tecido cerebral, é a reacção a células T citotóxicas (CTC)¹. Foi demonstrada uma alteração da capacidade de gerar uma resposta citotóxica *in vitro*; a citotoxicidade vírus-específica é importante para a recuperação de infecções virais e a sua perturbação pode explicar um mecanismo de persistência do vírus do sarampo. CTC específicas para o vírus do sarampo pertencem ao subgrupo células T CD4+, o qual reconhece o antígeno viral no contexto de moléculas CMH classe II. A presença de grande número de células CD4+ observadas em lesões cerebrais de PEES poderia implicar que o mecanismo de desenvolvimento dessas lesões é uma resposta citotóxica dirigida contra células alvo infectadas com vírus do sarampo exibindo antígenos CMH classe II.

A acumulação selectiva de CTC-VS nas lesões cerebrais inflamatórias resultaria em diminuição selectiva do subgrupo CTC-VS no sangue de doentes com PEES¹¹, o que é consistente com achados publicados por Dhib-Jalbut sobre deficiente resposta CTC-VS em linfócitos do sangue periférico desses doentes.

As células T CD4+ recrutam células B para as lesões de PEES em fases tardias, as quais produzem, localmente, anticorpos antivírus do sarampo.

Apesar de todas estas considerações, não foi demonstrado nenhum defeito imunológico sistemático nos doentes com PEES.

VACINAS

As vacinas vivas atenuadas resultaram na redução da incidência do sarampo e complicações neurológicas associadas nos países industrializados, continuando, no entanto, a ocorrer casos esporádicos e surtos de sarampo.

Dados serológicos sugerem que o vírus do sarampo pode disseminar-se entre pessoas vacinadas e não vacinadas¹⁰; a erradicação do sarampo e protecção completa contra a doença pode não ser viável com as estratégias de vacinação correntes. Por outro lado, as vacinas vivas atenuadas não podem ser utilizadas em crianças muito

pequenas (nas quais a presença de anticorpos maternos interfere com a replicação viral), o que causa problemas nos países em desenvolvimento, em que o sarampo é causa importante de morte no primeiro ano de vida.

Estes problemas podem ser ultrapassados com novas gerações de vacinas e novas estratégias de vacinação, nomeadamente vectores vivos apresentando proteínas estruturais diferentes do vírus, novas vacinas atenuadas por engenharia genética ou vacinas não infecciosas baseadas em glicoproteínas virais incorporadas em subunidades estruturais (complexos imunoestimulantes)¹⁰. Estas últimas atraem grande atenção, porque podem ultrapassar a barreira dos anticorpos maternos numa idade precoce de maneira mais eficaz e podem ser usadas com segurança em imunodeprimidos.

Outra estratégia em desenvolvimento é a expressão de antígenos do vírus do sarampo no bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹⁴, com o objectivo de induzir estímulo para células T de memória específicas para o vírus. Esta vacina pode ser administrada logo após o nascimento, não sendo neutralizada pelos anticorpos maternos.

TRATAMENTO

Até ao presente, não se conhece um tratamento para a PEES que seja completamente satisfatório. Várias terapêuticas têm sido ensaiadas, dirigidas ao hipotético defeito na resposta imune do hospedeiro ou ao agente viral patogénico. Destas, as que apresentaram melhores resultados foram a isoprinosina e o interferão alfa humano, ambos com propriedades, simultaneamente, antivirais e imunomoduladoras.

Num estudo multicêntrico¹⁵ envolvendo 98 doentes com PEES tratados com isoprinosina, na dose de 100 mg/Kg/dia, por via oral, em que foi avaliada a sobrevida, verificou-se que, aos 2, 4, 6 e 8 anos após o início da doença, aquela foi, respectivamente, 78%, 69%, 65% e 61%, comparada com 38%, 20%, 14% e 8% no grupo de controle.

O interferão, por sua vez, é um candidato lógico para o tratamento de uma infecção associada à célula, como a PEES, porque actua directamente nas células, prevenindo a replicação viral, interferindo com a síntese de RNA mensageiro e tradução do RNA para proteína viral⁶ e promovendo a defesa do hospedeiro contra células persistentemente infectadas por vírus. Aquela substância não foi detectada no soro ou líquido dos doentes antes do tratamento, indicando falta de produção endógena⁶, razão pela qual foi considerado um potencial fármaco para a PEES.

Existem várias publicações sobre tratamentos eficazes

em casos de PEES com administração de interferão alfa humano sistêmico, intratecal ou intraventricular^{6,16,17}. A barreira hemato-encefálica é relativamente impermeável ao interferão administrado sistemicamente. A administração intratecal é insatisfatória porque obriga a repetidas punções lombares, a distribuição no líquido é incerta e pode conduzir a fístula epidural.

A administração intraventricular (catéter inserido no corno frontal do ventrículo lateral direito, ligado a reservatório de Ommaya implantado subcutaneamente na região frontal, sob anestesia geral) é confortável, com risco mínimo de infecção, embora tenham sido descritos raros casos de ventriculite e de sinais focais relacionados com processo de leucoencefalopatia localizado à volta do catéter. A dose utilizada varia de 1 a 3×10^6 UI por semana.

Apesar de poderem ocorrer remissões espontâneas associadas a melhoria electroencefalográfica na PEES, e os resultados favoráveis com a terapêutica com interferão deverem ser avaliados tendo isto em consideração, a remissão de 50% dos sintomas clínicos obtida com aquele agente foi significativamente maior do que a verificada em doentes não tratados (11,6%). A idade e sexo não têm qualquer relação com a resposta ao tratamento. Igualmente, o estágio clínico aquando da administração de interferão não parece ter efeito na resposta, mas esta relaciona-se com a taxa de progressão da doença antes do tratamento (doentes com doença estável ou lentamente progressiva beneficiaram mais).

Num tratamento combinado com isoprinosina oral e interferão alfa intraventricular¹⁸, obteve-se uma taxa de remissão/melhoria de cerca de 50%.

Analisando estes resultados, e sabendo-se que a isoprinosina pode potenciar o efeito do interferão, talvez a terapêutica combinada com os dois agentes seja a melhor escolha para a PEES.

BIBLIOGRAFIA

1. PRABHAKAR S, ALEXANDER M: Subacute Sclerosing Panencephalites. In: Tropical Neurology (eds Shakir R, Newman P and Poser C). Cambridg: W. B. Saunders Company. 1996; 77-93
2. AABY P, BRIKH J, LISSE I M and SMITS A J: Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: age and sex dependent host reactions or intensive exposure? *Rev of Infect Dis* 1984; 6 (2): 239-50
3. ADAMS R D and VICTOR M (eds): Viral infections of the nervous system. In: Principles of Neurology, 5th ed: Mc Graw-Hill inc. 1993; 639-68
4. JUBELT B and MILLER J R: Viral infections. Subacute sclerosing panencephalitis. In: Merritt's Textbook of Neurology (ed Rowland L P) 9th ed New York: Williams and Wilkins 1995; 142-79
5. WULFF C H: Subacute sclerosing panencephalitis: serial electroencephalographic studies. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 418-21
6. PANITCH H S et al: Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurology* 1986; 36: 562-66
7. WINER J B, PIREZ M, KERMODE A, GINSBERG L and ROSSOR M: Resolving MRI abnormalities with progression of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1991; 33: 178-180
8. HUBER M et al: Changing patterns of glucose metabolism during the course of subacute sclerosing panencephalitis as measured with 18FDG-positron-emission tomography. *J Neurol* 1992; 239: 157-161
9. BELLINI W J, ROTA J S and ROTA P A: Virology of measles virus. *J Infect Dis* 1994; 170 (suppl 1): 15-23
10. OSTERHAUS A, VRIES P and BINNENDIJK R: Measles vaccines: novel generations and new strategies. *J Infect Dis* 1994; 170 (suppl 1) 42-55
11. NAGANO I et al: Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1991; 41: 1639-42
12. GRIFFIN D, WARD B and SOLEN L: Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis* 1994; 170 (suppl 1): 24-31
13. RAMMOHAN K, MCFARLAND H, MCFARLIN D: Subacute sclerosing panencephalitis after passive immunization and natural measles infection: role of antibody impersistence of measles virus. *Neurology* 1982; 32: 390-4
14. FENNELLY G et al: Recombinant Bacille Calmette-Guérin priming against measles. *J Infect Dis* 1995; 172: 698-705
15. JONES C et al: Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis: a multicentre, non-randomised study in 98 patients. *Lancet* 1982; May 8: 1034-7
16. MIYAZAKI M et al: Apparent response of subacute sclerosing panencephalitis to intrathecal interferon alpha. *Ann Neurol* 1991; 29: 97-9
17. HUTTENLOCHER P et al: Intrathecal interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1986; 19: 303-305
18. YALAZ K et al: Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1992; 42: 488-91