

## ESTUDIO HISTOLOGICO Y ULTRAESTRUCTURAL EN 11 CASOS HUMANOS DE PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Ghislaine Céspedes C.\* y Jesús Enrique González A.\*\*

\* Instituto Anatomopatológico. Universidad Central de Venezuela. Apartado Postal 50647. Caracas. Venezuela. \*\* Hospital Central de las F.F.A.A. "Dr. Carlos Arvelo", Caracas.

### RESUMEN

El material de once biopsias provenientes de pacientes con el diagnóstico de panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) fué estudiado con microscopía de luz y electrónica.

Con microscopía de luz se vieron corpúsculos de inclusión en 5 casos y en 3 de ellos se encontraron nucleocápsidos con microscopía electrónica. En dos biopsias que no mostraron corpúsculos de inclusión, fueron vistos nucleocápsidos en el estudio ultraestructural.

Con el microscopio electrónico se observaron: Nucleocápsidos vellosos citoplasmáticos, estructuras éstas que están habitualmente presentes en la infección aguda por el virus del sarampión y en la fase productiva de la PEESA. También se identificaron nucleocápsidos lisos en el núcleo. Estos han sido vistos en la infección crónica por el virus del sarampión y en las fases productivas y latente de la infección con el agente de la PEESA. Nucleocápsidos lisos intracitoplasmáticos, descritos por lo

regular en la fase latente de la infección con el agente de la PEESA también fueron observados. En todos se vieron alteraciones celulares ultraestructurales que pueden ser atribuidas a la presencia del virus. Sin embargo se requiere la aplicación futura de otros procedimientos, como las técnicas inmunocitoquímicas a nivel de microscopía electrónica, para dilucidar la relación que dichos cambios pudiesen tener con el virus.

## INTRODUCCION

La panencefalitis esclerosante sub-aguda (PEESA) es una enfermedad progresiva y mortal que afecta al sistema nervioso central de niños y adolescentes.

Sus características histológicas como son: el infiltrado linfoplasmocitario perivascular, la astrogliosis y la presencia de inclusiones intranucleares tipo A de Cowdry en muchos de los casos, así como la distribución topográfica de estas lesiones han sido bien definidas (14). En la revisión de la literatura a nuestro alcance, los estudios ultraestructurales de casos humanos, con ultraestructura, han demostrado diferentes tipos de inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas (19, 27). De especial importancia ha sido el hallazgo de nucleocápsidos lisos semejantes a mixovirus, pues éste abrió las puertas al conocimiento etiológico de la enfermedad (3, 35).

Se cree que ésta es causada por un mutante del virus de sarampión y que en los enfermos con PEESA la relación virus-huésped se encuentra alterada (3, 21, 35). Aún cuando han sido estudiados y aclarados algunos aspectos de la enfermedad, otros particularmente en lo que se refiere a la patogenia, no están bien dilucidados (3, 6, 7, 13, 17, 18, 21, 35).

En la oportunidad que tuvimos de revisar este material (5), nos llamó la atención el incremento de la enfermedad en nuestro medio. Es interesante destacar la coincidencia de esta observación con el incremento de la PEESA en Colombia (25). Ello y la relación de esta enfermedad con el virus de una eruptiva tan común como es el sarampión, nos impulsó a estudiar los aspectos histológicos y ultraestructurales de once biopsias de PEESA. Nos interesó en particular la búsqueda y las características de las partículas virales, así como las modificaciones de organelos de las células neuroectodérmicas y mesodérmicas afectadas, atribuibles a la presencia del virus.

## MATERIAL Y METODOS

Se recibió material de 11 biopsias cerebrales de pacientes con PEESA. Cada muestra se dividió en dos partes: una para su estudio con microscopía de luz y otra para microscopía electrónica. El material para estudio histológico convencional fué fijado en formol al 10%, deshidratado e incluido en parafina. Las secciones fueron teñidas por procedimientos de uso corriente en neuropatología.

El material para el estudio con el microscopio electrónico se fijó inmediatamente después de obtenido, en glutaraldehído al 2,5%; se post-fijó en tetraóxido de osmio al 1% se sometió a deshidratación con alcohol etílico y fué incluido en Epón o en una mezcla de Epón-Araldita. Se hicieron cortes de una micra de espesor en todos los bloques de cada caso, los cuales fueron coloreados con azul de totuidina y sirvieron para escoger cada área de interés para examinarla en cortes finos en el microscopio electrónico.

## RESULTADOS

En la Tabla I se presentan datos clínicos y patológicos encontrados en los casos estudiados. De los 11 pacientes, 6 eran varones. Las edades oscilaron entre 7 y 20 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la toma de la biopsia varió entre 4 meses y 4 años. Cinco de los casos habían tenido sarampión algunos años antes de padecer la PEESA y en el resto de los pacientes el dato no estaba registrado en la historia clínica. En la mayoría de los pacientes las gamma-globulinas en el líquido cefalo-raquídeo (LCR) se encontraron elevadas, aún cuando el nivel de proteínas totales estaba en los límites de la normalidad.

### **Microscopía de luz:**

Los cambios histopatológicos más resaltantes fueron la presencia de infiltrado inflamatorio difuso de linfocitos y plasmocitos perivasculares (Fig. 1). En la mayoría de los casos vimos plasmocitos en el neuropilo (Fig. 2). Las células en bastones (microglia reactiva) estaban proliferadas, en forma difusa o formando nodulillos. En todas las biopsias había astrocitosis difusa que era más importante en la sustancia blanca (Fig. 2). Pudimos identificar corpúsculos de inclusión intranucleares en 5 de los 11 casos, tanto en neuronas como en oligodendroglia.

### **Microscopía Electrónica:**

Con el microscopio electrónico pudimos ver infiltrado de linfocitos, plasmocitos y monocitos perivasculares que irrumpían al neuropilo. En

TABLA I

## DATOS CLINICOS Y PATOLOGICOS EN ONCE CASOS ESTUDIADOS

Nº Biopsia	Sexo/ Edad	Evolución	Sarampión	L.C.R. Células	L.C.R. Proteínas(*)	Infiltrado L.P.	Astrocitosis	Células Bastones	Corpúsc. Inclusión	NC
78924	H/12a	9 m.	?	2	30 mg(*)	++	++	++	-	-
90992	V/8a	7 m.	si	6	30*	+++	+++	++	si	L
92843	V/14a	3a	si	4	46(*)	+++	++	++	si	-
93010	V/8a	4 m.	si	1	20(*)	+++	++	++	-	L
93011	V/7a	6 m.	si	0	20(*)	+++	++	++	si	V
95349	H/9a	18 m.	?	0	60(*)	+++	++	++	si	-
98427	V/9a	1a	?	?	?	+++	+++	++	-	-
621-C	H/12a	4a	si	2	25(*)	++	++	+++	-	L, V
74-1789	H/10a	7 m.	?	?	?	++	+	++	-	-
74-2356	V/16a	4 m.	?	4	39,6(?)	++	+++	++	-	-
76-7033	H/20a	5 m.	?	4	36(?)	++	+++	++	si	L, V

H: hembra

V: varón

?: no informado en la historia

\*: elevación de gamma globulinas

+: leve

++: moderado

+++ : severo

NC: nucleocápsidos

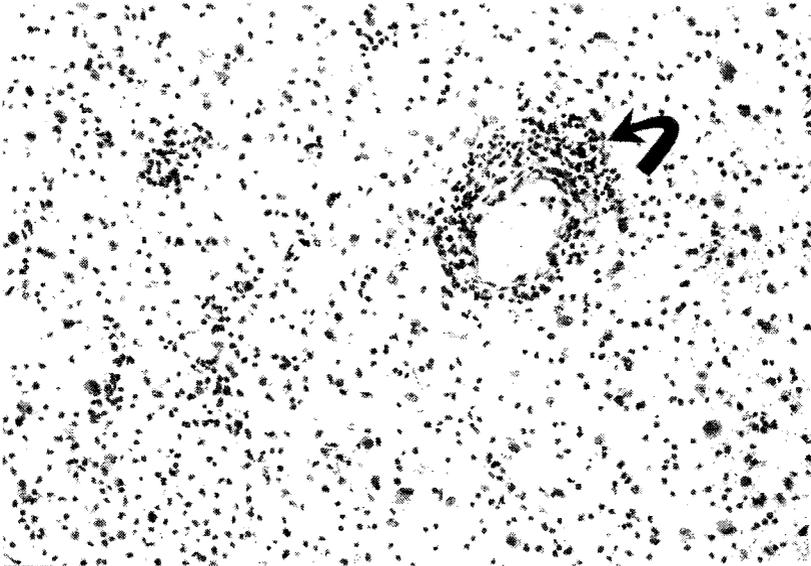
L: lisos

V: vellosos

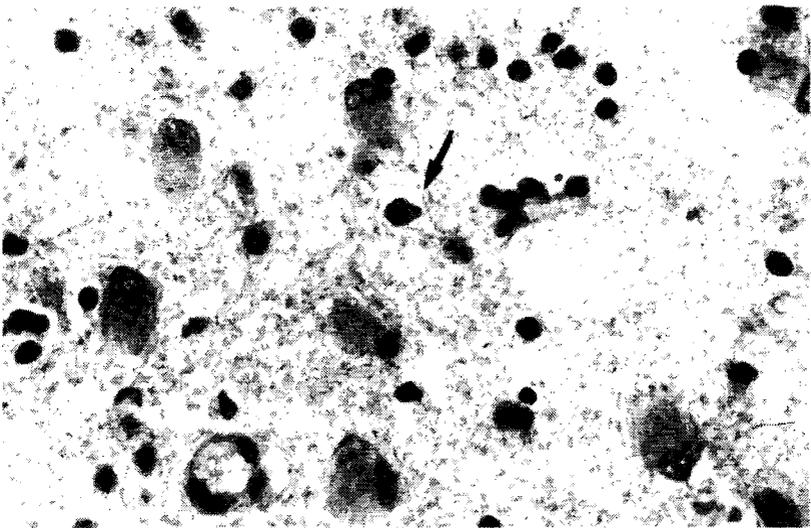
LP: linfoplasmocitario

LCR: líquido ceforraquídeo

éste, los monocitos emitían prolongaciones digitiformes que rodeaban a las neuronas y sus prolongaciones, así como también a la neuroglia. En ocasiones éstos cambios se acompañaban de un aumento del espacio ex-



**Fig. 1.— Infiltrado linfoplasmocitario perivascular (flecha curva) y astrocitosis reactiva de sustancia blanca cerebral. 100 X.**



**Fig. 2.— Astrocitosis reactiva y plasmocito (flecha) en el neuropilo. 400 X.**

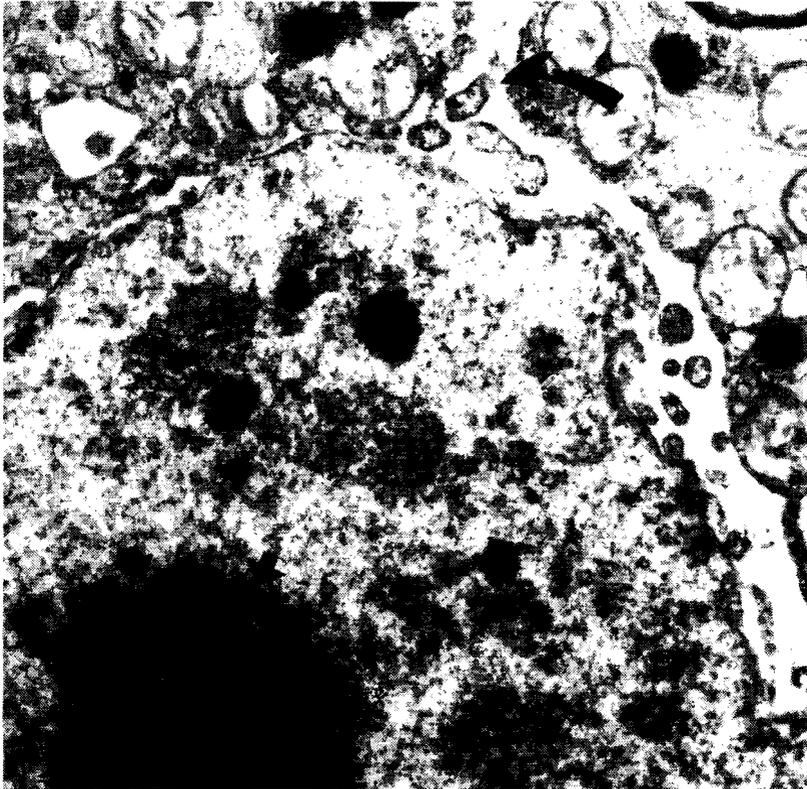
tracelular y ruptura de la membrana celular de algunas prolongaciones de células neuroectodérmicas. En muchos capilares se encontró engrosamiento y desdoblamiento de la membrana basal. Las células endoteliales tenían un incremento de las vesículas de pinocitosis, de las proyecciones citoplasmáticas dirigidas hacia la luz y de lisosomas secundarios y cuerpos densos (Fig. 3). Ocasionalmente los núcleos de estas células mostraron "cuerpos nucleares" fibrilares y encontramos "agregados tubulares" ondulados vecinos al retículo endoplásmico granular (R E G).



**Fig. 3.— Endotelio capilar con incremento de pinocitosis (flechas) y de proyecciones citoplasmáticas (puntas de flechas). 57000 X.ME.**

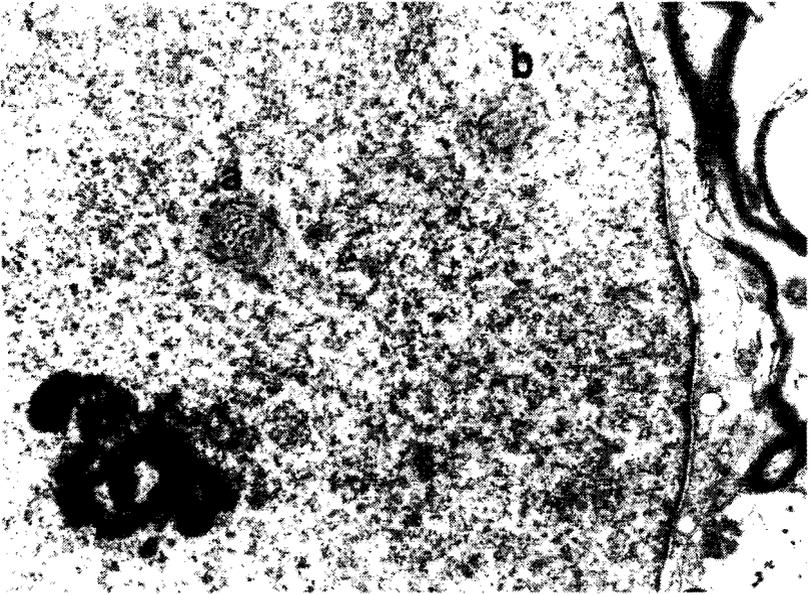
En el neuropilo había prolongaciones astrocitarias tumefactas o con aumento de gliofilamentos. También se vió degeneración axonal con disrupción y desintegración de algunas vainas de mielina, así como prolongaciones celulares no identificadas, con degeneración vesicular.

Las neuronas mostraron cambios diversos. Muchos núcleos tenían agregados de heterocromatina e incremento de los gránulos de pericromatina (Fig. 4). Se vieron numerosos "cuerpos nucleares" (fibrilares, granu-

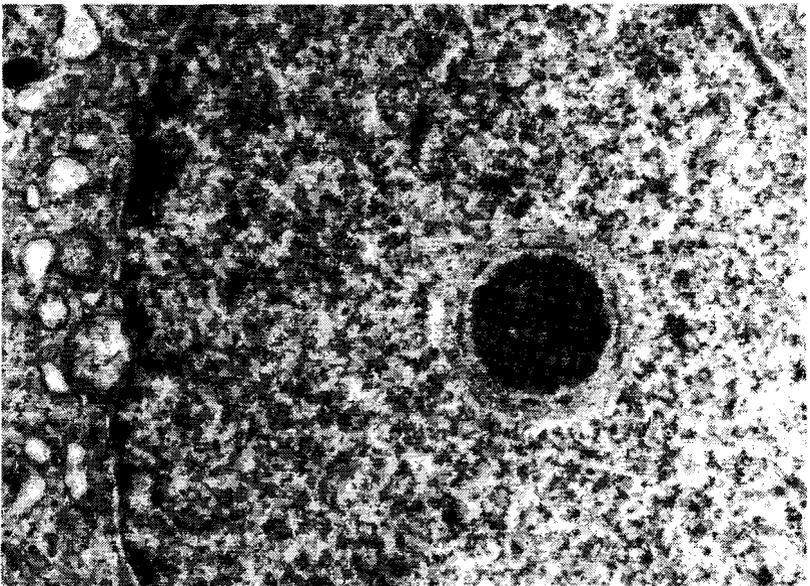


**Fig. 4.—** Neurona con cisterna perinuclear dilatada y proyecciones de la membrana externa (flecha curva). Núcleo con agregados de heterocromatina (flechas) 7980 X ME.

lares, gránulo-fibrilares y tubulo-fibrilares (Figs. 5, 6, 7). Las dimensiones de estas estructuras nucleares oscilaron entre 700 y 1400 nm, eran únicos o múltiples y en un mismo núcleo podían verse de varios tipos. Se observaron estructuras paracrísticas fibrilares y "cuerpos vermiculares" en al-

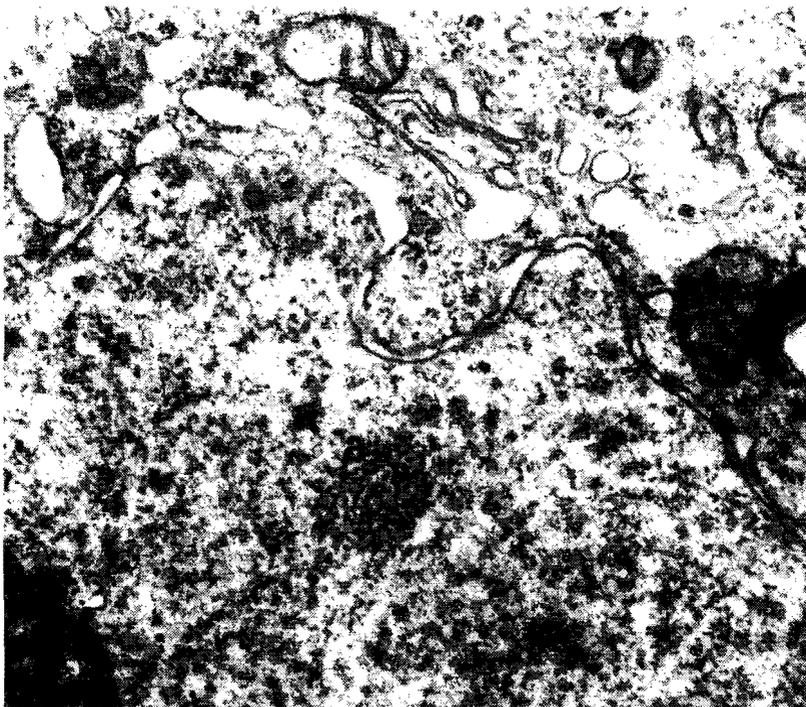


**Fig. 5.—** Cuerpos nucleares túbulo-fibrilares (a) y fibrilares (b) 11400 X.ME.



**Fig. 6.—** Cuerpo nuclear gránulo-fibrilar. 11400 X.ME.

gunos núcleos neuronales. La cisterna perinuclear en ocasiones estaba dilatada y tenía proyecciones de la membrana externa (Fig. 4). En algunas neuronas se vió material granular (Fig. 8) fino o formando agregados tubulares ondulados (Fig. 9) en las proximidades del REG. Había áreas del citoplasma con disminución de los ribosomas del REG.



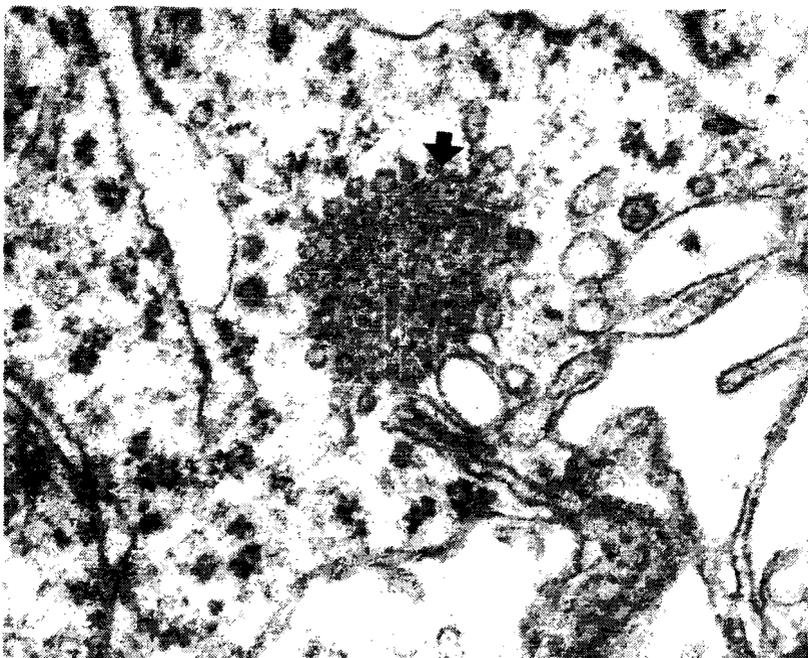
**Fig. 7.—** Cuerpo nuclear "vermicular" (a). 25000 X.ME.

Los astrocitos tenían "cuerpos nucleares" en sus diferentes formas. Algunos mostraban incremento de gliofilamentos y lisosomas secundarios.

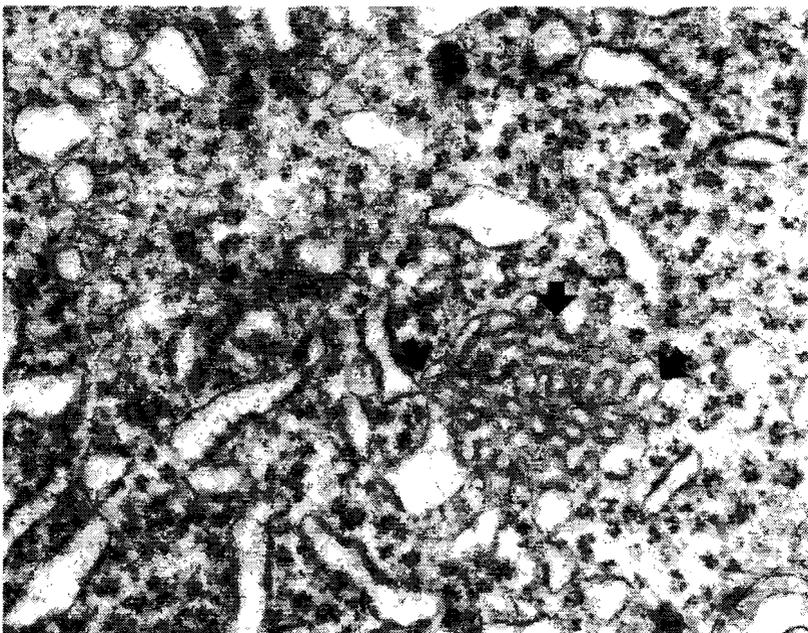
Se vieron oligodendrocitos con disminución de la densidad del citoplasma.

Las alteraciones descritas en las diferentes células fueron vistas en 11 casos.

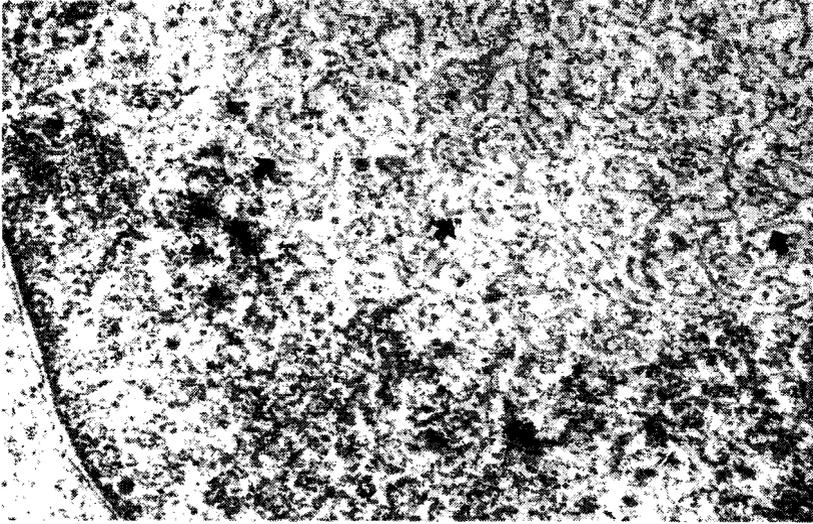
Se encontraron nucleocápsidos (NC) semejantes a mixovirus en 5 de los 11 casos estudiados. Los NC eran de dos tipos, uno representado por túbulos lisos de 18 a 20 nm, por lo general dispuestos irregularmente, pero en ocasiones se ordenaban en haces. Estaban ubicados en los núcleos de neuronas y células neurogliales de los 5 casos mencionados (Fig. 10) y sólo 3 de ellos se encontraron también en el citoplasma de neuronas, en axones,



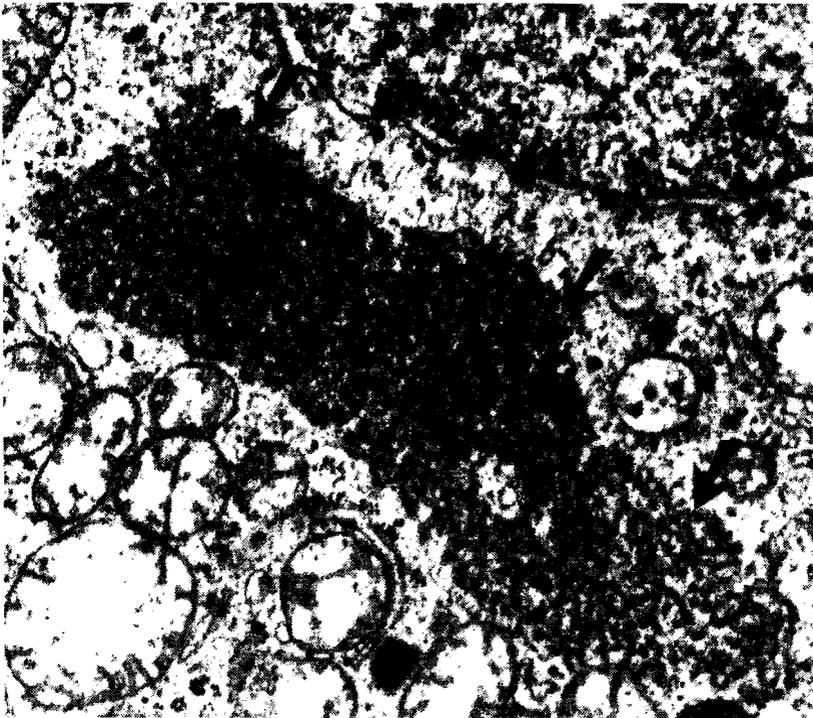
**Fig. 8.— Agregados granulares (flecha) en la proximidad del aparato de Golgi. 33000 X ME.**



**Fig. 9.— Agregados tubulares ondulados (flechas) próximos al retículo endoplasmático granular. 19000 X ME.**

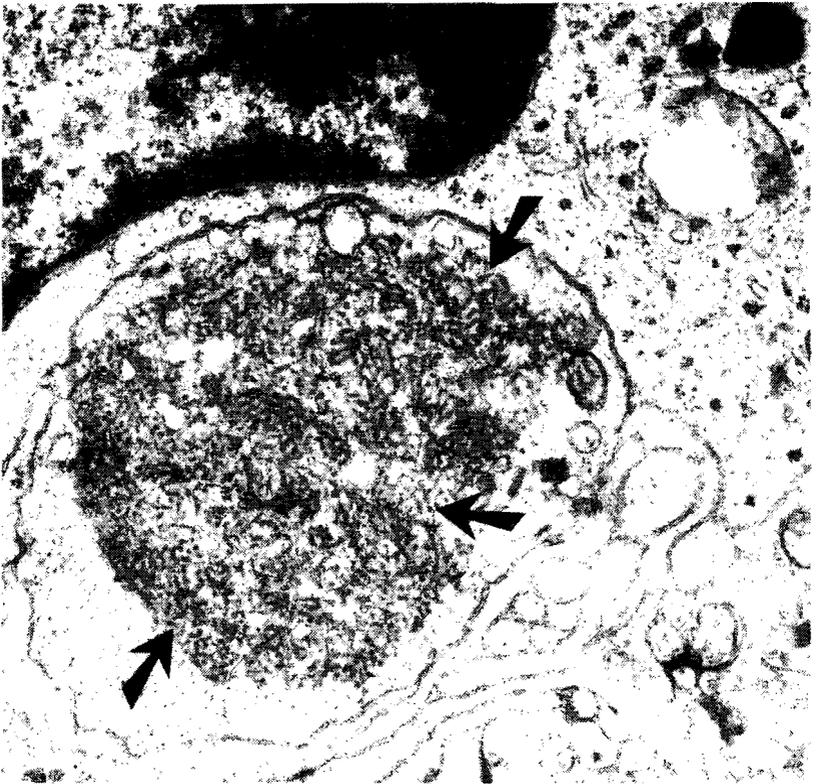


**Fig. 10.— Nucleocápsidos lisos (flechas) en núcleo de astrocito. 36000 X.ME.**



**Fig. 11.— Nucleocápsidos "vellosos" (flechas) en citoplasma neuronal. 21600 X.ME.**

dendritas y en prolongaciones celulares del neuropilo. Observamos ruptura de la membrana nuclear y liberación de la cromatina en una célula con NC intranucleares y citoplasmáticos. El otro tipo de NC correspondió a túbulos con superficie granular que midieron alrededor de 40 nm incluidos a veces en una matriz granular. Se encontraron en el citoplasma (Fig. 11) y en las prolongaciones de neuronas (Fig. 12) y neuroglia, formando grupos o distribuidos difusamente. Los NC se vieron en la proximidad de la superficie interna de la membrana celular, sin que ésta mostrara cambios.



**Fig. 12.**— Nucleocápsidos "vellosos" (flechas) en una prolongación neuronal. 19800 X.ME.

Los cuerpos nucleares fueron más numerosos en los casos en los cuales identificamos NC.

## DISCUSION

Tal como señalamos en una publicación previa (5), en los casos que estamos analizando la enfermedad se presentó con más frecuencia en la primera y segunda década de la vida. Uno de los pacientes estaba en el comienzo de la 3a. década. Se han visto casos de PEESA en adultos que curaron como un síndrome demencial (26).

En la Tabla I podemos ver que no hay correlación entre la intensidad de las alteraciones histopatológicas encontradas y el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la biopsia. Al revisar la literatura encontramos que hay dificultades para delimitar histológicamente las lesiones subagudas de las crónicas, cuando en una zona afectada se superponen alteraciones recientes (14).

En la encefalitis aguda por virus del sarampión se han descrito NC de aspecto "velloso" en el citoplasma de células neuroectodérmicas (1). En cultivos de tejido nervioso infectados en forma crónica con este virus, se encontraron también NC lisos intranucleares (12, 30). Estas estructuras eran semejantes a las señaladas en biopsias cerebrales de pacientes con PEESA (1, 2). En nuestros casos los NC "lisos" intranucleares son más frecuentes que los "vellosos" intracitoplasmáticos vistos en la infección aguda del sarampión (1). Estos hallazgos son semejantes a los descritos en infecciones crónicas por virus del sarampión y en casos de PEESA (3, 12, 30, 31, 35).

Al aislar el agente de la PEESA ha sido posible producir varios modelos experimentales en animales y en cultivos celulares o de tejidos (12, 16, 30, 31, 32, 33, 36). Así se ha encontrado que en el hamster lactante infectado, las lesiones son semejantes a las de la infección aguda por el virus del sarampión, mientras que en los animales destetados las alteraciones encontradas son parecidas a las de la infección crónica antes descrita (33). Esto sugiere que la respuesta humoral del hospedero alteraría la síntesis de antígeno viral a nivel de la membrana celular y solamente persistiría el virus latente intracelular. La presencia de plasmocitos en el neuropilo fué constante en todos nuestros casos, ha sido referida comúnmente en la literatura (9) y está en relación con la elevación del título de anticuerpos en el L.C.R.

Se habla de dos mecanismos para explicar la persistencia del virus en presencia de altos niveles de anticuerpos contra el virus del sarampión: uno sería la presencia de un "factor" sérico en el líquido cefalorraquídeo que bloquearía el reconocimiento del virus por el sistema inmunocompetente (9). El otro mecanismo sería debido a una "Modulación" del anti-

geno viral en la membrana celular inducida por los altos niveles de anticuerpos (23).

En la maduración in vitro del virus de la PEESA se ha descrito una fase productiva y otra latente (10). En la primera fase se ven cambios en la membrana celular representados por gemaciones y alineamientos de NC por debajo de ella y en la segunda fase se ven NC lisos en el citoplasma. Nuestros hallazgos ultraestructurales en 3 de los 5 casos con NC corresponden a la fase no productiva de la infección in vitro. Los NC lisos no reaccionan con las inmunoglobulinas séricas de la PEESA y han sido considerados como formas defectuosas del virus de sarampión (10). Según algunos estudios bioquímicos hay diferencias cuantitativas y cualitativas en las proteínas virales del virus del sarampión y el de la PEESA (10). En 3 de nuestros casos la observación, además, de NC "velloso" en el citoplasma o en prolongaciones celulares, orientaría hacia una infección crónica y latente (10, 12, 30). Todas estas observaciones propias y de la literatura parecen indicar que existen diferencias en el comportamiento del virus probablemente dependiente de una alteración en la interacción virus huésped (4, 33, 36).

En lo referente a la forma de propagación del virus, no pudimos evidenciar virus libre en el espacio extracelular, ni puentes de unión en el citoplasma de las células infectadas, ni evidencias de fusión celular. Se han encontrado policariocitos en un caso humano y en casos de infección crónica experimental (9). Algunos autores creen que en las fases iniciales se producen puentes intercelulares (9). Mientras que otros piensan en un mecanismo de citolisis mediada por completo cuando la célula infectada incorpora antígeno viral en su membrana (20). Tampoco encontramos virus en las células mononucleares que infiltraban el neuropilo. Ha sido postulado que linfocitos infectados migren al tejido nervioso y propagarían la infección a las células nerviosas (8, 18, 20, 31).

En todos los casos vimos numerosos "cuerpos nucleares". Han sido observados con frecuencia en PEESA y los llegaron a considerar características de la enfermedad (19, 27, 35). Estos son inclusiones fibrilo-túbulo-granulares que también han sido descritos en organismos normales y aumentan en tamaño, número y complejidad en las células con hiperactividad metabólica (16, 28, 20). También vimos algunas inclusiones paracrystalinas intranucleares y citoplasmáticas. Estas han sido descritas en infecciones con diferentes virus y se cree sean debidas a una síntesis proteica exagerada, aunque no se sabe si por el huésped o el virus (1, 5).

En dos de las biopsias se observaron alteraciones en el aspecto y organización de la heterocromatina, así como también aumento en el número

de gránulos de pericromatina, hallazgos que podrían relacionarse con una modificación de la síntesis proteica, posiblemente inducida por el virus. En la literatura se ha mencionado ocasionalmente la presencia de cuerpos vermiculares en infecciones por virus herpes (34). La presencia de tales cuerpos en el núcleo de algunas neuronas de dos de nuestros pacientes con PEESA, que tenían antecedentes de sarampión y nucleocápsidos lisos (biopsias N° 90992 y 93010), plantearía la posibilidad de una interacción entre dos virus, tal como fué señalado por Koprowski y colaboradores con respecto al virus papova (24). Joncas y colaboradores (22) encontraron títulos de anticuerpos contra el virus Epstein-Barr por encima de 1/80 en 8 de 12 casos de PEESA y detectaron por aislamiento o microscopía electrónica un herpes latente y un adenovirus 21 en dos casos.

Los "agregados" tubulares asociados con el retículo endoplásmico, vistos en algunas neuronas y en células endoteliales, son semejantes a los observados en nefritis lúpica, en células neoplásicas y en miositis (2, 15, 29, 37, 39). Cuando fueron encontrados en casos de lupus se pensó que correspondían a paramixovirus, pero la inmunofluorescencia y los cultivos han resultado negativos (29). Hasta ahora su verdadero significado no ha sido dilucidado.

Conviene señalar que observamos en nuestro material, numerosos cambios como son: dilatación e irregularidad de la cisterna perinuclear, alteraciones del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico y presencia de material granular fino con densidad electrónica en las proximidades del retículo endoplásmico, que pueden ser atribuidos a la presencia del virus. Con la aplicación de inmunocitoquímica a nivel ultraestructural, tal vez sería posible demostrar una relación entre esas lesiones y el antígeno viral. Se han publicado trabajos experimentales que mediante esa técnica evidencian antígeno viral no estructurado en el núcleo, membrana del retículo endoplásmico, membrana celular, en neurotúbulos y en material finamente granular (11, 21, 22, 28, 29). Sólo se ha estudiado un caso humano con este método (20).

En conclusión, en cinco (5) de las once (11) biopsias de pacientes con PEESA estudiados, se encontraron cambios comparables con los casos humanos descritos en la literatura y, sin ser comparados con estudios experimentales, corresponden a las fases crónica y latente o no productiva de la infección con el agente de la PEESA.

Se planteó la influencia que puede tener la respuesta humoral de los pacientes en la síntesis del antígeno viral así como las probables diferencias entre el virus del sarampión y el de la PEESA.

En dos (2) de los cinco (5) casos mencionados el hallazgo de cuerpos "vermiculares" deja la interrogante sobre una posible interacción entre dos virus.

#### Agradecimiento

Al Dr. J. García-Tamayo por sus valiosos comentarios y a la Sra. Saudy de García, Sr. Avilio Briceño, Sra. Gisela de Amundaray y Sra. Porfiria Paracare, por la ayuda técnica.

#### ABSTRACT

**Histological and ultrastructural studies in 11 human cases of subacute sclerosing panencephalitis.** *Céspedes G. (Instituto Anatomopatológico. Universidad Central de Venezuela. Apartado Postal 50647, Caracas, Venezuela). González J.E. Invest Clín 26(1): 5-24, 1985.*— Eleven cerebral biopsies from patients with diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) were examined by light and electron microscopy. Light microscopy showed nuclear inclusions in five cases; in three of them nucleocapsids were demonstrated on electron microscopy. In two biopsies without nuclear inclusions ultrastructural study showed nucleocapsids. Other electron microscopic findings include: cytoplasmic fuzzy nucleocapsids usually seen in acute measles infection and productive infection of SSPE; nuclear smooth nucleocapsids that have also been demonstrated in chronic measles infection and productive and latent system of SSPE virus, and intracytoplasmic smooth nucleocapsids, often found in latent infection with SSPE virus. Cellular alterations were observed in all cases, which could be attributed to the virus. However, further methods, particularly immunocytochemistry at ultrastructural level, may contribute to clarify the relationship of those changes with viral antigen.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— BARINGER J.R., GRIFFIT J.F.: Experimental measles virus encephalitis. A light, phase, fluorescence and electron microscopic study. *Lab Invest* 23: 335-346, 1970.
- 2— BLOOD WORTH J.M.B., SHELP W.D.: Endothelial cytoplasmic inclusions. *Arch Pathol* 90: 252-258, 1970.
- 3— BOUTEILLE M., FONTAINE C., VEDRENNE C., et DELARUE J.: Sur un cas d' Encephalite sub'aigue a inclusion. *Etude Anatomoclinique et ultrastructurale. Revue Neurol* 113: 454-458, 1965.

- 4- BROWN H.R., THORMAR H.: A non-productive subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus of human and ferret. An ultrastructural study. *Acta Neuropath (Berl)*. 34: 339-351, 1976.
- 5- CESPEDES G.: Panencefalitis esclerosante subaguda. Estudio de 22 casos. Trabajo de ascenso. Facultad de Medicina U.C.V., 1974.
- 6- CHEN T.T., WATANABE I., ZEMAN W., MEALEY J.: Subacute sclerosing panencephalitis: propagation of measles virus from brain biopsy in tissue culture. *Science* 163: 1193-1194, 1969.
- 7- CONNOLLY J.H., ALLEM I.V., HURWITZ L.J., MILLAR J.H.: Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1: 542-544, 1967.
- 8- DAYAN A.D., STOKES M.I.: Immune complexes and visceral deposits of measles antigens in subacute sclerosing panencephalitis. *Brit Med J* 13: 374, 1972.
- 9- DUBOIS-DALCQ M., COBLENTZ J.M., PLEET A.B.: Subacute sclerosing panencephalitis. Unusual nuclear inclusions and lengthy clinical course. *Arch Neurol* 31: 355-363, 1974.
- 10- DUBOIS-DALCQ M., BARBOSA L.H., HAMILTON R., SEVER J.L.: Comparison between productive and latent subacute sclerosing panencephalitis viral infection in vitro. An electron microscopic and immunoperoxidase study. *Lab Invest* 30: 241-250, 1974.
- 11- DUBOIS-DALCQ M., WORTHINGTON K., GUTENSON B.S., BARBOSA L.H.: Immunoperoxidase labeling of subacute sclerosing panencephalitis virus in hamster acute encephalitis. *Lab Invest* 32: 518-526, 1975.
- 12- FELDMAN L.A., RAINE C.S., SHEPPARD R.D., BORNSTEIN M.B.: Virus-host cell relationships in measles infected cultures of central nervous tissue. *J Neuropath Exp Neurol* 31: 624-638, 1972.
- 13- FREEMAN J., MAGOFFIN R., LENNETTE E., HERNDON R.: Additional evidence of the relation between subacute inclusion body encephalitis and measles virus. *Lancet* 2: 129-131, 1967.
- 14- GUTEWA J., OSETOWSKA E.: A chronic form of sclerosing encephalitis (a case with history of five years). Clinical and pathological study. Proceedings of a symposium on the Neuropathology, Electroencefalography and Biochemistry of Encephalitides. p. 386. *Anbwepts*. 1959. L. Van Bogaert, Radermecker J., Hozay. J. Loventhal. A. Ed. Amsterdam Elsevier Co. 1961.

- 15- GYORKEY H., SINKOVICS J.G., MIN K.W., GYORKEY P.: A morphologic study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen diseases. *A M J Med* 53: 148-158, 1972.
- 16- HERNDON R.M., RENA DESCALZI L., GRIFFIN D.E., COYLE P.K.: Age dependence of viral expression. Electron microscopic and immunoperoxidase studies of measles virus replication in mice. *Lab Invest* 33: 544-553, 1975.
- 17- HORTA-BARBOSA L., LUCILLO D., SEVER J.: Subacute sclerosing panencephalitis isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 221: 974, 1969.
- 18- HORTA-BARBOSA L., HAMILTON R., WITTING B., FUCILLO D.A., SEVER J.L.: Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of suppressed measles virus from lymph node biopsy. *Science* 173: 840-841, 1971.
- 19- ISHIDARA T., UCHINO I., KAMEI T., YOKOTA T., NAKAMURA H., ETOH H., SUZUKI E., KONISHI S., MATSUMOTO N.: Subacute sclerosing panencephalitis with special reference to the ultrastructure of inclusions in the brain and lung. *Acta Path Jap* 28: 139-155, 1978.
- 20- JENIS E.H., NIESER M.R., ROTHOUSE P.A., JENSEN G.E., SCOTT R.M.: Subacute sclerosing panencephalitis. Immunoultrastructural localization of measles-virus antigen. *Arch Pathol* 95: 81-89, 1973.
- 21- JOHNSON R.: Slow infections: Virus-Host relationships, In: *Slow virus diseases* p. 1. W. Zeman, E.M. Lennette Edt. Williams Wilkins, Baltimore, 1974.
- 22- JONCAS L., GEOFFROY G., MC LAUGHLIN B., ALBERT G., LAPPOINTE H., DAVID P., LAFONTAINE R., GRANGER-JULIEN M.: Subacute sclerosing panencephalitis. Elevated Epstein-Barr virus antibody titers and failure of Amantadine therapy. *J Neurol Sc* 21: 381-390, 1974.
- 23- JOSEPH B.S., OLDSTONE M.B.A.: Immunologic injury in measles virus infection. II Suppression of immune injury through modulation. *J Exp Med* 142: 864-876, 1975.
- 24- KOPROWSKI H., BARBANTI-BRODANO G., KATZ M.: Interaction between Papova like virus and paramyxovirus in human brain cells: a hypothesis. *Nature (London)* 225: 1045-1047, 1970.

- 25- LOPEZ F., HOLGUIN J., URIBE C., LONDOÑO A., TORO G.: Panencefalitis esclerosante subaguda. Estudios de 22 casos colombianos. Instituto Nacional para programas especiales de salud. (INPES). Colombia. 1972.
- 26- MARTINEZ A.J., ROBERTSON J.T., HAMILTON R., JABBOUR J.T.: Adult onset of subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol 28: 124-127, 1973.
- 27- MARTINEZ A.J., OHYA T., JABBOUR J.T., DUEÑAS D.: Subacute sclerosing panencephalitis. Reappraisal of nuclear, cytoplasmic and axonal inclusions. Ultrastructural study of eight cases. Acta Neuropath (Berl) 28: 1-13, 1974.
- 28- MULLER D., MEULEN V.T., KATZ M., KOPROWSKI H.: Cytochemical for the presence of two viral agents in subacute sclerosing panencephalitis. Lab Invest 25: 337-342, 1971.
- 29- PINCUS T., BLACLOW N.R., GRIMLEY P.M., BELLANTY J.A.: A glomerular microtubules of systemic lupus erythematosus. Lancet 2: 1058-1061, 1970.
- 30- RAINE C.G., FELDMAN L.A., SHEPPARD R.D., BORNSTEIN M.B.: Ultrastructural study of long-term measles infection in cultures of hamster dorsal-root ganglion. J Virol 8: 318-329, 1971.
- 31- RAINE C.S., BYINGTON D.P., JOHNSON K.P.: Experimental subacute sclerosing panencephalitis in the hamster. Ultrastructure of the chronic disease. Lab Invest 31: 355-368, 1974.
- 32- RAINE C.S., FELDMAN L.A., SHEPPARD R., BARBOSA L.H., BORNSTEIN M.B.: Subacute sclerosing panencephalitis virus. Observations on a neuro adapted strain in organo typic central nervous systems cultures. Lab Invest 31: 42-53, 1974.
- 33- RAINE C.S., BYINGTON D.P., JOHNSON K.P.: Subacute sclerosing panencephalitis in the hamster. Ultrastructure of the acute disease in newborns and weanlings. Lab Invest 33: 108-116, 1975.
- 34- SWASON J.L., CRAIGHEAD J.E., REYNOLD E.S.: Electron microscopic observations on herpes virus hominis (Herpes simplex virus) encephalitis in man. Lab Invest 15: 1966-1981, 1966.
- 35- TELLEZ-NAGEL I., HARTER D.: Subacute sclerosing leucoencephalitis: ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions. Science 154: 899-901, 1966.
- 36- THORMAN H., MEHTA P.D., BROWN H.R.: Comparison of wild type and subacute sclerosing panencephalitis strains of measles virus.

Neuro-virulence in ferrets and biological properties in cell cultures.  
J Exp Med 148: 674-691, 1978.

- 37- UZMAN B.G., SAITO H., KASAC M.: Tubular array in the endoplasmic reticulum in human tumor cells. Lab Invest 24: 492-498, 1971.
  - 38- VAN POTTELSBERGHE C., RAMMOHAN K.W., MC FARLAND H.F., DUBOIS DALCQ M.: Selective neuronal, dendritic and postsynaptic localization of viral antigen in measles infected mice. Lab Invest 40: 99-108, 1979.
  - 39- WHITAKER J.N.: Inflammatory myopathy: a review of etiologic and pathogenetic factors. Muscle and Nerve 5: 573, 1982.
-