

LIPOIDOSAS NERVOSAS

DIOGO FURTADO *

Ocupamo-nos, neste relatório, da exposição do estado actual dos nossos conhecimentos acerca das lipoidoses do sistema nervoso ou neurolipoidoses (NL). Incluiremos não só as entidades descritas como lipoidoses primitivas dos centros nervosos, como é o caso da idiotia amaurotica de Tay-Sachs (IA), mas também os quadros anátomo-clínicos de séde nervosa que acompanham doenças gerais caracterizadas pela deposição lipoide; este critério vai levar-nos a incluir não só a doença de Niemann-Pick (NP) e a doença de Gaucher (DG), mas ainda afecções mais distantes como sejam a doença de Hand-Schüller-Christian (HSC), o granuloma eosinófilo (GE), a doença de Abt-Letterer-Siwe (ALS), a colesterinose cérebro-tendinosa de Bogaert-Scherer-Epstein (BSE) e a doença de Pfaundler-Hurler ou gargulismo (G). A característica comum destas afecções é a deposição de lipoides nas células ganglionares nervosas, quer esta deposição seja primitiva ou secundária, quer ela seja constante (caso da IA), eventual (caso do G), ou até rara (caso da DG).

As numerosas dificuldades que encerra esta exposição, os imprecisos limites desse grupo vasto de doenças, as relações transicionais existentes não só entre elas como com outros grandes grupos de nosologia neurológica, surgirão naturalmente no curso do relatório e não constituirão novidade para quantos conheçam o tema.

Nosso relatório não incluirá referências detalhadas aos aspectos oftalmológico e genético das NL, aspectos que serão tratados e com superior competência, pelo Prof. Franceschetti. O presente relatório não assenta suas doutrinas sobre vasta experiência pessoal, mas antes sobre consulta bibliográfica de casuística e opiniões alheias. Nossa experiência pessoal é, como de resto a da maioria dos neurologistas, escassa; serão resumidos dois casos de NL, tipo IA, só agora por nós estudados e que fornecerão os documentos gráficos de que nos serviremos. A estes, juntaremos dois casos de HSC e um de G, também do nosso Serviço, os primeiros já publicados por Miranda Rodrigues. Para efeitos deste relatório, foram-nos

Correlatório apresentado ao XIX Congresso Internacional de Oto-Neuro-Oftalmologia, reunido em São Paulo (Brasil) em 11-17 de junho de 1954, subordinado ao tema: *Perturbações do metabolismo dos lipídios em oto-neuro-oftalmologia*.

* Professor na Faculdade de Medicina de Lisboa. Diretor do Serviço de Neurologia dos Hospitais Cívicos de Lisboa (Portugal).

ainda cedidos pelo Serviço de Pediatria da Faculdade de Medicina (Profs. Castro Freire e Salazar de Sousa) seis casos de GE. Aos autores das observações alheias, consignamos aqui os nossos agradecimentos.

LIMITAÇÃO DO CONCEITO DE NEUROLIPOIDOSES (NL)

As descrições iniciais de Tay e Sachs e a descoberta ulterior do papel da deposição lipóide ganglionar na gênese da doença, levaram a crer durante algum tempo que se tratasse de nova unidade anátomo-clínica bem individualizada. Hoje, após uma recolha muito mais vasta de casuística e infundável bibliografia que vai desde os estudos genéticos e clínicos até aos histológicos, químicos e electrográficos, estamos em posição bem mais difícil. Os contornos nítidos da entidade princeps descrita por Tay e Sachs (IA) foram-se tornando sucessivamente mais imprecisos; a descrição de formas cada vez mais tardias levou à criação de certos número de variedades, cujos limites não são bem claros. Ainda a verificação de que na IA, sobretudo na forma juvenil, existem com grande frequência depósitos lipóides em órgãos extra-nervosos, sobretudo em elementos celulares do sistema retículo-endotelial estabeleceu uma transição gradual para outro grupo de doenças, êste constituído por quadros em que a deposição lipóide extra-nervosa é o fenómeno principal, sendo as determinações nervosas secundárias e não constantes.

Para tentarmos metodização, apresentaremos a classificação de que nos serviremos para agrupar estes dois grandes grupos de lipoidoses com lesões nervosas. Não foi possível até hoje agrupar as NL numa classificação que obtivesse aceitação geral; as classificações baseadas na composição química dos lipóides enfermam de erros graves, e as classificações de base histopatológica mostram-se não menos fictícias. Assim, o agrupamento provisório que propomos é igualmente passível de críticas, e destina-se sobretudo a facilitar a exposição subsequente. Dividiremos as lipoidoses em:

1) *lipoidoses de localização preferente ou exclusiva no sistema nervoso, ou NL propriamente ditas:* a) *Idiotia amaurotica infantil precoce* (Tay-Sachs); b) *Idiotia amaurotica infantil tardia* (Bielschowky); c) *Idiotia amaurotica juvenil* (Spielmeyer-Vogt); d) *Idiotia amaurotica tardia* (Kufs); e) *Hereditaria polineuritiiforme* (Refsum).

2) *Lipoidoses de localização preferente no sistema retículo-endotelial, com determinações nervosas frequentes ou eventuais:* a) *Doenças de Nieman-Pick e de Gaucher*; b) *Gargulismo*; c) *Colesterinose cérebro-tendinosa*; d) *Doenças de Hand-Schüller-Christian e de Abt-Letterer-Siw e granuloma eosinófilo.*

No primeiro grupo, no seguimento das descrições iniciais de Tay, Sachs e Warren, diversos outros sub-tipos foram sendo descritos. Entre eles po-

dem hoje ser considerados como bastante bem individualizados os seguintes: idiotia amaurótica infantil tardia (IAIT); idiotia amaurótica juvenil (IAJ); idiotia amaurótica tardia (IAT). Pode ainda admitir-se como individualizada uma forma congénita (IAC) descrita por Norman e Wood.

O critério que presidiu à separação destas diversas variedades de IA assentou principalmente: 1) num dado comum, a presença de anormais quantidades de lipoides intra-celulares, com degenerescência utricular de Schäffer, ao nível das células ganglionares; 2) nos seguintes dados diferenciais: a) *idade*; b) *sexo*; c) *raça*; d) *alterações oculares*, variando desde a atrofia macular com red spot, até à atrofia óptica primária ou à degenerescência pigmentar da retina; e) *sintomatologia nervosa*, indo desde os quadros de afecção mais generalizada com total compromisso das funções neuropsíquicas, até às formas em que o síndrome se encontra limitado a um quadro clínico definido, cerebeloso, piramidal, extrapiramidal ou psíquico; f) *sede e intensidade das lesões* histopatológicas do SN que vão desde difusas e igualmente intensas, até aos casos em que a participação de certas regiões (cerebelo, núcleos centrais, substância branca) predomina completamente; g) *hereditariedade e o seu tipo*.

O conjunto destes dados permite considerar como razoável a manutenção dos tipos referidos de IA, como entidades isoladas. Entretanto, forçoso é salientar que os limites entre eles não são de forma alguma precisos. Sob cada um dos aspectos de diferenciação, existem termos de transição e casos mixtos.

No que diz respeito à *idade*, por exemplo, não raramente a distinção entre formas infantis precoces e formas congénitas se torna impossível. Não raramente uma observação cujos primeiros sintomas foram juvenis se prolonga de tal maneira que ultrapassa os limites etários do tipo seguinte, e se torna mesmo senil (Bielschowsky, van Bogaert); num caso deste último autor, a morte deu-se aos 60 anos. Não raramente os limites entre dois tipos são tão imprecisos, que há a tendência a criar formas intermediárias (forma infanto-juvenil).

Também a *raça* não constitui elemento diferencial infalível: se a IA engloba a maioria dos casos ocorridos na raça israelita, é certo, porém, que existem em famílias israelitas casos de formas tardias, e em famílias não israelitas, casos de IA.

As mesmas dificuldades no que se refere à *sintomatologia oftalmoscópica*. A atrofia macular com mancha vermelho-cereja, é típica da IA; nas formas de IAIT, IAJ e IAT aparecem a atrofia óptica, alterações maculares com pigmentação ou degenerescência pigmentar da retina. Entretanto, repetidas são as excepções, nas quais IA se apresentam com atrofia papilar ou degenerescências pigmentares, ou, pelo contrário, formas tardias surgem com mancha vermelho-cereja. Num dos nossos casos, uma forma típica de IAIT, existia uma mancha vermelho-cereja característica.

A evolução do quadro clínico das NL através dos sucessivos grupos etários, faz-se no sentido duma redução da amplitude do síndrome e dum predomínio de certos tipos de sintomas. Ao quadro de atonia generalizada com idiotia e amaurose, das formas mais precoces de IA, seguem-se os quadros de rigidez e descerebração, sempre com idiotia e mancha vermelha, das formas menos precoces de IA; depois os quadros em que predomina o síndrome extra-piramidal, agora com atrofia óptica, degenerescência pigmentar ou até sem alterações oculares, e com uma participação psíquica muito mais reduzida, que constituem as formas de IAIT e IAJ; e, por fim, os quadros de sintomatologia muito mais limitada, nos quais um síndrome distónico, paraplégico, ocular ou psíquico, constitui toda a sintomatologia de uma forma arrastada, em geral tardia, que o exame histopatológico mostra ser uma NL.

Esta limitação e condensação do quadro clínico com a idade, corresponde sem dúvida ao amadurecimento dos centros nervosos. A despeito da deposição lipoide ganglionar, o processo normal de mielinização vai-se dando, e concorrendo para que a sintomatologia, que nas formas mais precoces corresponde à perda de todas as estruturas celulares, se limite nos casos de aparecimento mais tardio, a certos sistemas ou regiões.

A despeito desta incontestável evolução, muitas exceções existem, que confundem os limites dos tipos propostos. Estão neste caso as formas agudas de exuberante sintomatologia e aparecimento tardio, ou certas formas precoces de sintomatologia limitada. Do mesmo modo, se é regra a evolução aguda rapidamente mortal da IA e o curso arrastado das formas juvenis e tardias, tanto uma como outra admitem frequentes exceções.

Mais ainda talvez, põem em evidência as íntimas relações entre estes diversos tipos, as observações de formas diferentes ocorridas na mesma família; Greenfield e Navin, por exemplo, descreveram em duas irmãs, numa IA, na outra IAJ.

Como acabamos de ver, a despeito da vantagem didática e nosográfica de conservar, dentro do vasto grupo das NL primitivas, uma subdivisão em diversos tipos, esta oferece dificuldades consideráveis pelas numerosas exceções e formas de transição existentes. Devemos antes conceber os sucessivos aspectos das NL primitivas, como resultantes de uma evolução progressiva do quadro anátomo-clínico, consoante a idade em que se revela a perturbação do metabolismo ganglionar lipoide, ou em que por ela são afectados os centros nervosos.

Se encararmos as relações das NL primitivas, isto é, do grupo da IA, com diversas outras afecções dos centros nervosos, vemos que também aqui existem relações íntimas que tornam os limites das NL imprecisos.

Consideremos, por exemplo, as relações com as escleroses cerebrais difusas, afecções desmielinizantes limitadas à substância branca.

Em primeiro lugar, existem também na IA alterações da substância branca, mais ou menos importantes, mas que podem atingir enorme extensão, e de cuja gênese nos ocuparemos mais adiante; estas alterações são idênticas às da esclerose difusa, na sua fase final. Em segundo lugar, pôs Scholz em evidência nas escleroses difusas a existência de uma alteração do metabolismo dos lipoides. Com efeito, segundo este autor, na desmielinização das escleroses difusas, o número de células grânulo-gordurosas que aparecem é muito escasso, e estas células contêm lipoides, cujo comportamento tintorial é

anormal, idêntico ao que se verifica nas células ganglionares e gliais da IA. Assim, Scholz admite a existência de uma perturbação da fase dissimilatória do metabolismo lipóide, no curso das escleroses difusas. Num outro caso, Bielschowsky e Henneberg encontraram prelipóides do mesmo tipo da IA, em zonas de substância branca, ainda não atingidas no processo da esclerose difusa. Estes lipóides, incluídos nas células gliais e nas paredes vasculares, testemunhariam a existência da mesma alteração do metabolismo lipóide, não apenas atingindo a fase dissimilatória, mas também a fase assimilatória desse metabolismo. Wicke, segundo Peters, encerrou a cadeia, demonstrando num caso de esclerose difusa típico, a existência de alterações das células ganglionares, idênticas às que se encontram na IA.

Assim, o parentesco entre o grupo da IA e o das escleroses difusas, tipo Schilder ou Pelizaeus-Merzbacher, fica amplamente estabelecido, deixando os factos mencionados a dúvida sobre se a patogenia destas últimas não residirá também numa alteração primitiva do metabolismo lipóide, agora limitada à substância branca do cérebro.

Idênticamente, o parentesco da IA com as heredoataxias espino-cerebelosas e com a epilepsia mioclónica, tem sido discutido.

O parentesco com as heredo-ataxias foi salientado por van Bogaert. O aspecto da protuberância e do bulbo em casos de IAIT e IAJ é idêntico ao que se encontra nas atrofia olivo-ponto-cerebelosas e nas heredo-degenerescências. Van Bogaert admite a hipótese de que os prolongamentos axomielínicos dos elementos celulares atingidos pela degenerescência utricular possam apresentar uma alteração idêntica à que se encontra nas abiotrofias. Põe mesmo a idéia de que se as IA se apresentam no adolescente e no adulto com um aspecto abiotrófico, este facto poderia ser devido a que ao processo degenerativo neuronal se associasse um processo do grupo da heredo-ataxia espino-cerebelosa.

No que refere ao parentesco da IA com a epilepsia mioclónica, a observação de Haddenbrock trouxe importante contribuição. A frequência com que os dois quadros clínicos se podem confundir, tinha já antes sido salientada: em ambas as doenças se encontram epilepsia e alterações psíquicas, conduzindo a uma demência terminal; a existência de mioclonias na IA é fenómeno não raro, e a frequência de epilepsia nesta última afecção foi posta em evidência pela electroencefalografia. A observação de Haddenbrock, porém, trouxe contribuição anatómica importante. O seu caso, além de alterações celulares típicas de IA e de lesões da substância branca tão frequentes nesta, apresentava alterações consideradas como características da epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg: lesões do núcleo dentado do cerebelo, com degenerescência das fibras cerebelofugais, em particular dos brachia conjuntiva, e corpos amiloides de Lafora. Pode, pois, falar-se, aqui, de associação de ambos os estados mórbidos, ou pôr-se quiçá a dúvida da patogenia lipóide da epilepsia mioclónica. Num dos nossos casos, o diagnóstico clínico fôra também de epilepsia mioclónica, sendo apenas de estranhar a precocidade do caso e a sua rápida evolução; a biópsia cerebral veio mostrar a presença da degenerescência utricular das NL. Dois casos infantis idênticos, em gêmeos, foram também publicados por Watson e Brown.

As relações das NL com os processos senis do cérebro, foram postas também em evidência por vários autores (Marinesco, Haddenbrock, Cares).

A natureza lipóide ou lipoproteica das formações histopatológicas características da demência senil, a possibilidade da existência de alterações ganglionares lipóides nesses casos, a coexistência de formações senis e degenerescência utricular nas formas mais tardias de IAT, tem levado a salientar também o papel das alterações do metabolismo lipóide no cérebro senil.

Por último, não deixaremos de referir a possibilidade de que a alteração do metabolismo lipóide se estenda também ao sistema nervoso periférico. A

afecção descrita por Refsum como heredopatia atáctica polineuritiforme, caracterizada por polinevrite crônica, com retinite pigmentar, sintomas cerebelosos, miocárdicos e pupilares, transmitindo-se por hereditariedade recessiva, apresentou num caso autopsiado pelo autor um quadro histológico cerebral de IA. Assim, é possível que, além das várias formas de lipoidoses dos centros nervosos, exista ainda uma localização periférica resultante da patologia do metabolismo lipóide.

Se considerarmos agora a limitação entre as NL a que chamámos primitivas, e aquelas que primariamente parecem afectar outros órgãos, por intermédio do SRE, vemos que também aqui um número elevado de dúvidas são admissíveis.

O primeiro facto a verificar é o de que muitos são os casos de NL primitivas, nos quais o exame necrópsico permite encontrar deposição lipóide em órgãos internos, sobretudo no fígado, baço e pulmão. Tanto para as formas infantis (Knox, Wahl e Schmeisser, Hamburger e Bielschowsky, Coccan, Oberling, Dienst, Sobotka, Globus, Hassin, Böhne) como para as juvenis (Sjövall, Bölming, Schob, Marinesco), como para as tardias (Kufs), este facto foi posto em evidência. Reciprocamente, a frequência com que nos casos de NP se encontram lesões cerebrais é também alta. Baumann, Klenk e Scheidegger, em 27 casos de NP que juntaram, encontraram 11 vezes uma combinação com IA. A observação de Cube, Schmitz e Wienbeck, mostrando num caso classificado como NP, a intensa participação do SN central e vegetativo, a par das graves alterações do SRE do fígado, baço e pulmões, levou mesmo o último daqueles autores a defender a idéia de que a alteração metabólica primária residiria no SN central. Seria a destruição primitiva das células nervosas que libertaria os lipóides, cuja circulação no sangue determinaria a sua fixação nos elementos do SRE dos órgãos internos.

Feyrter, defensor da doutrina de Schäffer, da existência de uma diferenciação nítida entre os dois grupos, encontra argumentos numa sua observação de associação de IA e NP para afirmar que na IA são atingidos pela deposição lipóide as células do parênquima nervoso e do SRE, ao passo que no NP seriam atingidos o parênquima nervoso, o SRE e o parênquima dos órgãos internos (fígado, baço, etc.). Peters, que contesta esta opinião, recorda um caso de Turban, de IA, no qual as células epiteliais do fígado, rins e pulmões estavam fortemente tumefactas, mostrando os vacúolos no seu citoplasma, enquanto as células do SRE não mostravam qualquer alteração.

No estado actual dos nossos conhecimentos, parece difícil estabelecer uma diferenciação entre as lesões do sistema nervoso nas NL aparentemente primitivas e naquelas em que o quadro geral domina.

Este facto não se limita às observações de NP e de DG, mas estende-se também a outras afecções, sobretudo ao gargulismo ou doença de Hurler*. Os trabalhos de Jervis e Green mostraram no gargulismo um quadro histopatológico sobreponível ao da IA, que só o aspecto típico das determinações extra-nervosas permite distinguir desta.

Para a DG, Hallervorden põe a hipótese da existência de formas em que a localização cerebral seria dominante e atípica, citando em seu apoio uma

* Ou ainda síndrome de Hunter-Hurler, como usaram A. Lefèvre e colaboradores, ao publicarem os únicos casos brasileiros conhecidos. Empregamos em vez de gargolismo, um anglicismo, tradução literal de gargoylism, o termo português de gargulismo; gárgula, palavra portuguesa, significa biqueira de catedral ornamentada com rostos estranhos, de órbitas afastadas.

observação antiga de Eisner. Em todos estes casos, um quadro infantil de rigidez progressiva, com esclerose cerebral difusa e proliferação glial, sem alterações corticais, mas com células gigantes pulmonares, hemossiderose, etc., é considerado, embora sem hépato-esplenomegalia, como uma forma frustra de DG.

Por aqui se vê quão longe pode ser levada a extensão de tais quadros e quão confusa é a sua limitação.

Um argumento impressionante a favor do ponto de vista unicista, inicialmente defendido por Bielschowsky e Spielmeyer, consiste nas observações de casos dos diferentes tipos ocorridos nas mesmas famílias. São bem conhecidas as observações de van Bogaert, de IA e NP na mesma fratria; mais recentemente Drissen verificou idêntica circunstância, sendo um dos irmãos portador de IA típica e o outro de NP, agora com aspecto histopatológico característico, no qual, além do fígado e baço, a deposição lipóide, constituída por esteres de colina e esfingomiéline, atingia o cérebro também. É difícil, em casos semelhantes, fugir à conclusão de que, como afirma Drissen, os dois síndromas são manifestações diferentes da mesma alteração do metabolismo dos lipóides.

Como acabámos de mostrar, os limites do grupo das NL são acentuadamente imprecisos. As NL consideradas como primitivas constituem já de si um grupo bastante heterogêneo, em que as diversas formas clínicas se diferenciam mal, umas das outras. Entre estas NL e muitas outras afecções do SN central existem numerosos pontos de contacto. Salientámos, principalmente, as relações das formas infantis tardias e juvenis, com as heredo ataxias cerebelosas, com as escleroses difusas e com a epilepsia mioclónica. Por fim, entre as lipoidoses de sintomatologia exclusivamente nervosa e aquelas em que o quadro clínico visceral predomina, existem numerosas formas de transição, que nos levam a inclinar francamente o nosso modo de ver para a doutrina unicista, a qual considera todos estes quadros, de múltiplas transições e associações entre si, como a expressão de uma perturbação geral do metabolismo lipóide, cujos principais caracteres resumiremos seguidamente. Este ponto de vista é o mesmo que já há muito defendia Spielmeyer (1933), quando dizia que na hepatosplenomegalia e na IA "ein gemeinsames Prinzip wirksam ist".

ESTADO ACTUAL DOS NOSSOS CONHECIMENTOS QUÍMICOS SOBRE AS NEURO-LIPOIDOSSES

Desde a época em que se reconheceu a natureza lipóide dos depósitos celulares, até à época actual, não pode dizer-se que grande caminho tenha sido percorrido.

Foi Alzheimer o primeiro que falou da presença de "lecitinas" nas células nervosas, facto que mais tarde foi confirmado por Schäffer (1905) e por Bielschowsky (1916). A tentativa de distinguir as diversas naturezas da deposição lipóide teve a sua origem em Schäffer, que considerava os lipóides celulares de dois tipos: *prelipóides*, característicos das formas infantis da IA, e que se distinguiriam por não serem coráveis pelo Sudan ou pelo vermelho escarlate, tomando pelo contrário a hematoxilina férrica; *lipóides verdadeiros*, coráveis pelos corantes das gorduras neutras, não tomando a hematoxilina, e aparecendo nas formas tardias das NL.

Esta sistematização e outras ulteriormente propostas, mostraram-se errôneas, podendo dizer-se que falharam tôdas as tentativas de identificação da natureza dos lipoides por intermédio dos métodos de coloração histológica (van Bogaert). Em casos clínica e histologicamente idênticos, o comportamento tintorial das granulações lipoides pode ser completamente diverso, e até no mesmo caso, em regiões diferentes, pode variar esse comportamento. A observação de Baker e Platon, de IA, está nestas circunstâncias: as células de Purkinge tomavam a hematoxilina, enquanto as dos núcleos centrais tinham comportamento tintorial contrário. Hallervorden salienta mesmo variações do comportamento dentro da mesma célula, ganglionar ou glial, as diferentes inclusões apresentando graus diversos de colorabilidade.

Paralelamente ao que sucedia com os métodos de coloração histológica, os métodos de identificação química conduziram quase sempre a resultados inseguros. Daí a grande dificuldade em agrupar as NL segundo os seus caracteres químicos: ou a classificação era puramente hipotética se se pretendia separar as diversas formas de NL primitivas, umas das outras, ou pouca utilidade tinha, se se retirava do grupo conjunto as escassas formas quimicamente individualizadas. Está neste caso, por exemplo, a classificação recente de Hallervorden, individualizando, do grupo quase total a que chama lipoidoses de fosfatídeos, apenas as lipoidoses colesterínicas (HSC, colesterinoses) e as lipoidoses de cerebrosídeos (DG).

Os estudos químicos mais recentes, baseados no exame quantitativo de grandes fragmentos cerebrais (Klenk, Cumings), permitiram estabelecer uma certa ordem. Segundo Klenk (1953), os lipoides armazenados no sistema nervoso, nos casos de lipoidoses, são sempre esfingo-lípidos, os quais pertencem a três grupos: esfingomielinas, cerebrosídeos e gangliosídeos. Estes três grupos têm em comum o mesmo componente lipofílico, constituído por um ácido gordo ligado à esfingosina por um radical amídico. Os componentes hidrofílicos, porém, seriam diferentes, sendo constituídos por ácido colino-fosfórico para as esfingomielinas, uma hexose para os cerebrosídeos, e um complexo de hidrato de carbono com elevado peso molecular e ácido neuramínico para os gangliosídeos.

Saliente-se, com Klenk, a circunstância de que os ácidos gordos constitutivos do componente lipofílico são predominantemente em C_{18} para as esfingomielinas e gangliosídeos e em C_{24} para os cerebrosídeos. Os gangliosídeos são sobretudo encontrados na substância cinzenta, os dois outros esfingolípídeos, na substância branca.

O depósito lipóide no grupo da IA seria constituído principalmente por gangliosídeos, no NP por esfingomielinas e na DG por cerebrosídeos.

Se todos estão de acordo quanto ao papel de um complexo do ácido neuramínico na IA (Cumings), muitas dúvidas subsistem quanto aos outros componentes. Admite-se a possibilidade de que em muitos casos de IA existam associações lipóides, havendo em alguns deles seguro aumento também dos cerebrosídeos (Wildi, Cumings). O caso de Wildi sobre este aspecto é notável, tal o predomínio do conteúdo em cerebrosídeos, a ponto de se justificar a expressão, que o próprio autor usa, de Tay-Sachs gaucheriano.

O trabalho recente de Diezel merece particular referência, a propósito da comprovação da natureza do depósito lipóide celular na IA. Baseando-se sobretudo na coloração de McManus, Lillie e Hotchkiss, pela reacção do ácido periódico-leucofucsina que cora os polissacarídeos, os glicolipóides e as glicoproteínas, Diezel estudou sete casos de IA, de IAIT e de IAJ e ainda um de gargulismo. A circunstância do método corar o polissacarídeo que se associa ao ácido neuramínico para formar o gangliosídeo, que Klenk descreveu na IA, permite denunciar a presença deste. O estudo por este método permitiu ao autor várias afirmações novas. Esclareceu, por exemplo, que o de-

pósito nas formas tardias é idêntico ao IA, ponto que Klenk, com o seu estudo químico deixara em dúvida. Outra verificação foi a de que nas formas tardias, a deposição lipóide se torna muito menos importante, não sendo as células com conteúdo lipóide em tão grande número e tão dispersas como nas formas infantis precoces.

A identidade do lipóide contido nas células ganglionares e nas células gliais é também posta em dúvida por Diezel, que verifica que a solubilidade dos lipóides contidos nas primeiras é muito maior do que a do contido nas últimas. Outra verificação de sumo interesse é a de que o depósito lipóide das células ganglionares da IA é constituído não apenas por gangliosídeos, mas por uma mistura de lipóides, visto que após a extracção dos gangliosídeos com álcool a 75% ou com piridina, as células ficam ainda contendo lipóides coráveis com Sudan-Schwarz. O grau de metacromasia dos lipóides depositados, dependeria do seu conteúdo em ácido neuramínico, substância que toma assim um papel de primeiro plano. Quanto aos lipóides contidos nas células microgliais (corpos gordurosos) seriam de natureza complexa e Diezel julga-os consecutivos à reabsorção dos lipóides das células ganglionares.

Do mesmo modo, existem dúvidas quanto à substância lipóide contida no sistema nervoso nos casos de DG, principalmente no que refere à hexose componente do cerebroside, que nuns casos é glucose, noutros galactose (Klenk, Urzman).

Se para a doença de Hand-Schüller-Christian todos estão de acordo em que se trata de um depósito de colesterolina, tal acordo já se não verifica para a maioria das outras doenças. Para o gargulismo, por exemplo, Hallervorden considera que os depósitos são de fosfatídeos (esfingomielinas), enquanto Green encontra cerebroside e Ashby uma mistura de cerebroside com frenosina e queratina. Também as relações entre as substâncias depositadas no sistema nervoso e nos órgãos extra-nervosos, são complexas, visto não se tratar sempre da mesma substância. Para citar o caso do gargulismo, há instantes referido, Brante encontra nas localizações ósseas e viscerais, principalmente uma substância do tipo mucopolissacarido, relacionado com o ácido condroitino sulfúrico, que não existe no cérebro.

Faremos ainda uma referência aos recentes estudos electroforéticos sobre as lipoproteínas séricas nas NL. O trabalho de Fisk e colaboradores (1952) refere o estudo das lipoproteínas num vasto material de doentes neurológicos, nos quais, entretanto, não se encontra referido caso algum de NL; estes autores encontram frequentemente, nos doentes com lesões orgânicas do SN, um aumento de esfingomielina. Em um dos nossos casos foi praticada a electroforese das proteínas e das lipoproteínas, mas o ferograma não nos pareceu apresentar anormalidades. Goldfarb e colaboradores praticaram-nas também na DG e acharam resultados normais. Deve acentuar-se que a falta de resultados obtidos por ultracentrifugação limita grandemente o valor destas conclusões.

Pode-se, pois, terminar este capítulo com a afirmativa de que os nossos conhecimentos acerca da química das NL são, por ora, muito imprecisos, só recentemente, mercê dos exames químicos em largos fragmentos, levados a efeito principalmente por Klenk, se tendo entrado numa via prometedora. Todas as deduções patogénicas ou tentativas de agrupamento nosográfico partidas da estrutura química da deposição lipóide parecem-nos por ora desprovidas de suficiente base científica.

Um facto a salientar ainda no que refere à estrutura química das NL, é a possibilidade da sua associação com uma tesaurismose de outra natu-

reza química. Josephy publicou o caso de um doente que apresentava no cérebro o quadro típico de uma IA e tinha no fígado as alterações típicas e os depósitos glicogénicos da tesaurosomose glicogénica ou doença de Gierke.

HISTOPATOLOGIA DAS NEUROLIPOIDOSES

A histopatologia das NL, descrita em detalhe em publicações isoladas, é suficientemente bem conhecida para que nos limitemos a dar aqui apenas breve resumo, baseado principalmente nos dados que observámos nos nossos casos.

A perturbação fundamental das NL, essencial para o seu diagnóstico, é a *degenerescência utricular de Schäffer*, constituída pela deposição lipóide intra-celular e pelas suas consequências morfológicas.

As células atingidas encontram-se sempre aumentadas de volume, mantendo-se entre elas, entretanto, as proporções normais; o exagerado volume das células leva frequentemente à impressão de que a densidade celular se encontra aumentada. A forma destas células é também anormal, tendendo para um aspecto esférico; algumas mantêm, a despeito do seu exagerado volume, a forma piramidal. A substância cromática de Nissl encontra-se fortemente reduzida; as granulações ainda existentes acumulam-se geralmente na vizinhança do núcleo. Este mantém-se até muito tarde bastante bem conservado, mas a sua posição é excêntrica, desviado para a parede lateral ou para um dos polos da célula pelas granulações lipóides. O nucléolo é geralmente visível até bastante tarde. A existência de células com degenerescência utricular binucleadas, foi apontada por vários autores (Hallervorden, Wildi). A neurofibrilha encontram-se desviadas para a periferia das células ganglionares e frequentemente desaparecem. Dos prolongamentos celulares, os dendritos encontram-se frequentemente tumefactos. O cilindro-eixo, pelo contrário, tem geralmente aspecto normal.

As células contêm vacúolos onde se encontram as granulações lipóides, cujas propriedades tintoriais já foram referidas. As colorações com vermelho escarlate e Sudão III (consideradas específicas das gorduras neutras), com hematoxilina férrica, azul do Nilo (que parece corar as gorduras neutras em cor de rosa e os ácidos gordos em azul), azul BZL, etc., tem sido empregadas, sendo seus resultados irregulares e falíveis. Estes resultados variam muito principalmente com a idade do aparecimento da afecção: a hematoxilina, por exemplo, cora de negro os lipóides nas formas infantis e de cinzento nas juvenis (Peters). Além disso, porém, variam de caso para caso e até dentro do mesmo caso, como já referimos.

A degenerescência utricular, cujos principais caracteres acabamos de referir, atinge em geral tôdas as células nervosas, não se encontrando, por via de regra, uma distribuição laminar que confira à doença uma citoarquitettura específica; a degenerescência distribui-se, sobretudo nas formas precoces de IA, mais ou menos igualmente por tôdas as células ganglionares, não só do córtex, como do cerebelo, tronco cerebral e medula espinal.

As alterações do cerebelo, que observámos com particular nitidez num dos nossos casos, merecem menção especial. Como é sabido, existem com especial intensidade nas formas de IAIT. Como Bielschowsky, Dide e van Bogaert, encontrámos considerável redução da camada granular, a qual apresentava extensas zonas com clareiras bem marcadas. As células de Purkinge, como em numerosas outras observações, apresentavam graves alterações: mui-

tas desapareceram, outras encontravam-se reduzidas a sombras; a maioria apresentava degenerescência utricular típica, numa fase já muito adiantada, com desaparecimento dos núcleos e perda das granulações cromáticas; algumas, melhor conservadas, mostravam estrutura próxima da normal. Os dendritos de muitas destas células enormemente aumentados, davam-lhes o aspecto de cabeças de veado (Bertrand e van Bogaert). Também a camada molecular se encontrava alterada, com aumento do número de núcleos gliais e presença anormal de fibras de Bergmann. Alterações idênticas às que encontramos têm sido postas em evidência por muitos outros autores (Bertrand e van Bogaert, Jervis, Scheidegger, etc.).

O predomínio das lesões de degenerescência utricular em zonas diferentes, tais como os núcleos centrais, o hipotálamo, o locus niger (Haller-vorden), tem sido apontado em certos casos, sobretudo tardios, correspondendo à tendência da lesão a limitar a sua extensão consoante a progressão etária das observações.

Uma referência ainda às alterações gliais observadas nas NL. A macroglia reage com aumento difuso de células, o qual atinge principalmente o córtex e é tanto mais frequente e intenso quanto mais precoce é o caso. As formas tardias apresentam geralmente reacção glial mais escassa. O aumento dos astrócitos atinge também o cerebelo, sobretudo a camada molecular. Esta gliose astrocitária varia, evidentemente, de intensidade, de caso para caso, e até, dentro do mesmo caso, de região para região.

Os astrócitos atingidos são em geral volumosos, arredondados, ricos em protoplasma e em prolongamentos, contendo granulações lipoides. Em alguns casos (Wildi, Diezel), as propriedades tintoriais dos lipoides gliais diferem das dos lipoides ganglionares, levando à conclusão de que o estado físico-químico e coloidal dos lipoides contidos numas e noutras é diferente.

A presença de grupos de células astrocitárias e de astrócitos monstruosos, não é rara.

As fibras gliais encontram-se, em certos casos, muito aumentadas, sobretudo ao nível da substância branca, sendo esse aumento o responsável pela consistência endurecida que apresenta por vezes o cérebro das NL.

Também a microglia reage na IA pelo aumento do número de elementos celulares e pela formação de corpos grânulo-gordurosos. Como salienta Wildi, ao passo que a macroglia reage dando astrócitos ricos em prolongamentos, a microglia reage dando células quase sem prolongamentos, volumosas e esféricas. O conteúdo lipóide destes corpos grânulo-gordurosos toma em geral fortemente os corantes das gorduras neutras, o que está longe de ser regra nas células ganglionares. Diversos patologistas salientam ainda a escassa tendência à migração, no sentido dos espaços perivascularares, que apresentam os corpos grânulo-gordurosos microgliais nas NL.

A participação das fibras mielínicas no processo patológico das NL é muito importante e foi estudada em detalhe por Haddenbrock. Esta participação é muito intensa na IA e vai diminuindo nas formas mais tardias, a ponto de ser em algumas observações quase insignificante. Nos casos

mais precoces, a destruição da mielina e dos cilindros-eixos pode adquirir tal intensidade que conduz a uma verdadeira necrose e liquefacção da substância branca, como só muito excepcionalmente se encontra. Alguns autores admitem serem os sistemas de fibras filogeneticamente mais jovens, isto é, de mielinização mais tardia, os principalmente atingidos (Peters); outros, como Bertrand e van Bogaert, apresentam argumentos em contrário, como por exemplo, o de que no seu caso a camada tangencial de Exner e as fibras tangenciais profundas estavam conservadas, enquanto as fibras radiárias, filogeneticamente mais antigas, estavam destruídas.

Diversas hipóteses têm sido postas para explicar a relação entre o processo desmielinizante, por regra tão intenso, e a afecção lipóide ganglionar. A argumentação a favor das diversas hipóteses encontrar-se-á no notável trabalho de Haddenbrock, pelo que nos limitaremos a resumir aqui as três principais hipóteses, as duas últimas com íntimos pontos de contacto.

1) *Degenerescência secundária* — A destruição da substância branca seria consecutiva à intensidade da alteração das células ganglionares, a qual conduziria à morte destas, com consecutiva degenerescência secundária dos axónios. A perda da mielina seria por sua vez consequência desta.

2) *Agenesia ou hipoplasia do aparelho mielínico* — Diversos autores admitem que se trata duma falta de aptidão trófica da mielina, duma interrupção do seu desenvolvimento numa fase precoce ou duma alteração histoquímica, que não permite a sua sobrevivência. A grande escassez de corpos grânulo-gordurosos nas NL, a falta de reacção gliofibrillar ou conjuntiva, a extensão maciça e anormal da destruição mielínica são fortes argumentos a favor desta hipótese.

3) *Degenerescência primária* — A deposição lipóide nas células ganglionares acompanhar-se-ia de uma alteração histoquímica contemporânea das bainhas mielínicas, cuja natureza lipóide é conhecida. A fragilidade destas associar-se-ia à degenerescência secundária para dar as destruições maciças referidas.

O problema das alterações mielínicas nas NL é pois dos mais interessantes, justificando ulteriores estudos.

A participação importante de determinados feixes em algumas observações, torna, na opinião de certos autores (Marburg, Riese), difícil explicar as lesões cordonais como degenerescências secundárias. Estas alterações axo-mielínicas aproximam a IA de outros sectores da patologia nervosa: assim, os casos com degenerescências dos feixes cerebelosos e piramidais da medula, estabelecem transição para as heredo degenerescências espino-cerebelosas, assim como os casos com degenerescências do núcleo dentado do cerebelo e dos pedúnculos cerebelosos superiores (Haddenbrock) aproximam as NL das atrofia cerebelo-dentadas e olivo-ponto-cerebelosas.

Uma referência apenas às relações entre as formas tardias de IA e o cérebro senil, sobre as quais os diversos autores têm insistido (Marinesco, Sjövall, A. Marques, Cares). É possível encontrar em certas observações de NL alterações do tipo senil (placas senis, por exemplo, no caso de Cares); por outro lado, no cérebro da demência senil encontram-se com frequência sobrecargas lipóides celulares, e as próprias formações específicas desta con-

dição, as placas senis, são provavelmente constituídas por depósitos de lipoproteínas. Tais são os pontos concretos desta aproximação, que para alguns autores tem sido base de especulações puramente teóricas.

O seguinte grupo em que dividimos as lipoidoses, aquelas em que as deposições lipóides predominam no SRE, tem aspectos histopatológicos quanto aos órgãos internos particularmente importantes, dos quais nos não ocuparemos por falta de experiência e competência. Reportamos o leitor ao excelente capítulo de R. S. Rowland na *Practice of Pediatrics* de Breneman. Para este autor, as lipoidoses deste grupo, que vão desde o NP à DG e até ao HSC, seriam definidas por: 1) uma mesma alteração patológica (hiperplasia lipóide celular, lipoidose ou histiocitose lipóide); 2) esta alteração representaria uma reacção do SRE a uma perturbação do metabolismo lipóide; 3) as diferenças entre as várias doenças dependeriam de variações de factores constitucionais, da idade, do aparecimento, da intensidade e duração do processo, de participação endócrínica, etc.

No que refere às lesões nervosas de NP e da DG, tôdas as tentativas para as distinguir das do grupo da IA têm sido vãs. Embora ainda recentemente, alguns autores (Feyrter) pretendam encontrar diferenças entre os dois processos, a opinião geral, expressa por Peters e deduzida da leitura das várias observações, é de que o processo histopatológico do SN, é idêntico no grupo da IA e no do NP, apenas a intensidade e primitividade das localizações extra-nervosas estabelecendo uma diferenciação entre os dois grupos. A mesma afirmação é feita recentemente por Kuntti, a propósito do seu caso de NP.

Uma menção ainda à histopatologia do gargulismo, só recentemente conhecido e aos seus numerosos contactos com a da IA. O número de casos completamente investigados é muito escasso (7), e por isso as conclusões actuais não podem ser mais do que provisórias. A doença caracteriza-se, quanto às lesões do sistema nervoso, por um quadro histopatológico idêntico ao da IA; a lesão das células ganglionares, com degenerescência utricular e depósito de granulações lipóides, é perfeitamente idêntica à que ocorre na IA. As primeiras observações estudadas sob este aspecto (Tut-hill, Zierl), haviam de resto sido etiquetadas como IA com alterações esqueléticas. O processo de alteração celular teria, segundo alguns autores, maior tendência a localizar-se em certas regiões, aproximando-se, portanto, por esse motivo, da IAJ. Assim Hallervorden, em dois casos estudados, acentua a localização preferente na medula espinal e no cerebelo, Hôra também na medula espinal e Westphalsioli e Böhmig-Schob nos núcleos centrais.

No caso de Green, as alterações eram difusas, típicas da degenerescência utricular da IA. A participação dos elementos gliais e das bainhas mielínicas era escassa. A alteração das células ganglionares não só atingia todo o SN central, como ainda se encontrava nas células nervosas vegetativas da parede intestinal. O conteúdo lipóide era, segundo Green, constituído por cerebrosidos; noutros casos era idêntico ao que se encontra na IA.

Assim, vistos sob o ângulo da histopatologia nervosa, os quadros do G e da IAJ parecem perfeitamente idênticos, embora clinicamente muitas diferenças separem as duas afecções. Independentemente das determinações extra-nervosas do G (deposições lipóides na córnea, fígado, baço, lobo anterior da hipófise, timo, etc.), que o caracterizam, a circunstância de que o quadro clínico deste apresente em geral, como única manifestação nervosa, uma oligofrenia mais ou menos acentuada, estabelece funda distinção com as várias formas de IA, tão ricas em sintomatologia nervosa.

Podemos, pois, considerar que, quer no grupo da IA, quer no do NP, quer finalmente no G, as lesões nervosas são idênticas e representam realmente a expressão de uma alteração comum do metabolismo lipóide cerebral. Pelo contrário, no grupo do HSC de que nos ocuparemos apenas na última parte deste relatório, as determinações nervosas primárias são excepcionais e o sistema nervoso não participa senão indirectamente no quadro clínico.

CLÍNICA DAS NEUROLIPOIDOSES

A sintomatologia neurológica das NL não tem caracteres específicos. Pode talvez considerar-se como a única manifestação patognomónica da afecção a atrofia macular, com red-spot, que é específica das formas infantis da IA. As restantes manifestações oftalmológicas que acompanham as formas mais tardias, não tem qualquer especificidade.

Os caracteres heredobiológicos não são também distintivos. É certo que a IA é preferentemente hereditária, predomina na raça israelita e em indivíduos do sexo feminino, enquanto nas formas mais tardias estes caracteres se esbatem, mas a verdade é que as excepções a tais regras são em extremo frequentes. Do mesmo modo, também no NP o domínio da raça israelita (Videback: 29 judeus, 26 não judeus e 18 casos de raça desconhecida) e do sexo feminino é conhecido; mas também a percentagem de excepções é elevada.

Do mesmo modo, certas regras com frequentes excepções se podem estabelecer para a evolução das NL. As formas infantis são tanto mais graves e de mais aguda evolução, quanto mais precoces. A gravidade é máxima nas formas congénitas (Norman e Wood) incompatíveis com a vida, e nas formas infantis precoces de IA, que seguem uma evolução aguda. Pelo contrário, as evoluções crónicas prolongadas são apanágio da IAT; numa fratria observada por van Bogaert, em 12 irmãos havia 4 casos de IAT, dos quais um teve o seu início aos 15 anos e outro aos 30, vindo este último a falecer aos 60 anos. Excepções a estas regras não são, entretanto, raras. Em alguns casos estão apontadas evoluções remitentes (Aidar e Larmatine de Assis).

A sintomatologia neurológica das NL é extremamente variável e pro-
toiforme, na clara dependência da universalidade celular da lesão. Adquire a sua máxima intensidade nas formas mais precoces da IA; vai-se depois

tornando menos difusa e menos intensa, até constituir com frequência, nas formas tardias, quadros limitados a sintomatologia de certos tipos. Muitas vezes, as formas tardias são paucissintomáticas ou até assintomáticas.

Os sintomas psíquicos desempenham papel de grande relevo. Na IA a paragem precoce do desenvolvimento mental com idiotia absoluta, é regra. Nas formas mais tardias há em geral demência infantil de rápida evolução nas formas agudas, ou quadros de oligofrenia nos casos arrastados. Nas formas tardias, o quadro mental pode variar desde o deficit intelectual puro, até às alterações psicopáticas do caracter e da conducta.

Os fenómenos motores dominam também o quadro semiológico das NL. Nas formas mais precoces de IA, vamos encontrar um quadro de paralisia flácida e atónica, nas formas menos precoces um quadro de rigidez generalizada, com sintomas de liberação piramidal, em regra associados a sintomas extra-piramidais. A sintomatologia motora aparece em quase todos os casos, revestindo as formas mais variadas, desde hemiplegias até paraplegias do tipo medular. Formas de deficit motor periférico podem também ser admitidas se considerarmos a heredopatia polineuritiforme de Refsum como pertencendo a este grupo, dados os resultados da única autópsia existente, que mostrou a presença de depósitos lipoides nas células ganglionares.

A sintomatologia cerebelosa encontra-se sobretudo na IAJ e na IAT, podendo predominar a ponto de constituir a quase totalidade do quadro clínico. Era o que sucedia na nossa observação seguinte:

CASO 1 — J. A. L., sexo masculino, com 4 anos de idade, obs. 2017, entrado em 26-V-51 e falecido em 3-VII-51. Pareceu normal durante o primeiro ano de idade. Depois, ao falar, a sua linguagem era anormalmente pobre e tardia. Entretanto, mostrava uma compreensão regular e fazia mesmo pequenos recados. Andava bem. Aos 3 anos teve um ataque convulsivo. Quatro meses antes da admissão, após uma queda, apresentou sintomas de decadência intelectual: perdeu a linguagem, pronunciando apenas sons guturais, tornou-se rabujento, inquieto, com labilidade emocional. Ao mesmo tempo, instalou-se desequilíbrio da marcha, de tipo cerebeloso, cada vez mais acentuado, acabando a deambulação por ser impossível. *Antecedentes familiares* — É filho de primos direitos. O primeiro filho do casal morrera aos três meses, com lábio leporino e outros defeitos somáticos. Os pais não são israelitas. *Exame clínico* — Fundo atrazo intelectual, com perda completa da linguagem, falta de qualquer compreensão, estando a sua colaboração reduzida a alguns gestos imitativos. Síndrome cerebeloso intensíssimo, sendo a marcha impossível e todos os movimentos dismétricos e atáxicos. Hipotonia acentuada dos quatro membros. Não havia sintomatologia piramidal. *Exames complementares* — O exame oftalmológico mostrava papila branca e escavada (atrofia óptica primária), manchas degenerativas pigmentadas em toda a retina, e mancha vermelho-cereja, típica, na região macular. O diagnóstico oftalmológico foi de retinite pigmentar com mancha típica de idiotia amaurotica (Dr. H. Moutinho). *Exames laboratoriais* negativos. *Exames radiográficos do crâneo* nada mostravam de anormal. *EEG*: graves alterações, sobretudo surtos periódicos de ondas lentas, de grande voltagem, em vagas ininterruptas de três ou quatro. *Exame necrótico*: alterações típicas de idiotia amaurotica, com intensa degenerescência utricular atingindo prati-

camente tôdas as células ganglionares, mas particularmente intensa ao nível do cerebello. Os órgãos internos não apresentavam sinais de lipoidose.

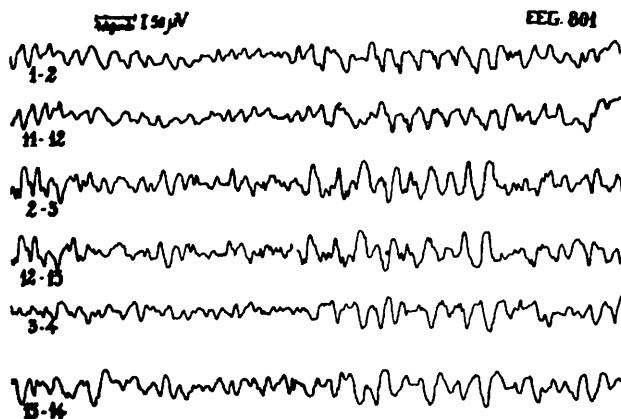


Fig. 1 — EEG do caso 1.

Os sintomas extrapiramidais desempenham papel muito importante. Nas formas menos precoces de IA a rigidez descerebrada e os espasmos extrapiramidais são fenômenos frequentes. A existência de crises tônicas de descerebração, encontra-se descrita por vários autores (van Bogaert, Swerrets e Bauwer), do mesmo modo que a presença de reflexos tônicos do pescoço (Marinesco e Radovici; Julião, Magalhães e Brandi). Nas formas tardias, a sintomatologia atetósica, coreica ou distônica, não é rara; numa observação de Aluizio Marques, a NL revestia o quadro de uma distonia de torção.

A existência de convulsões ou de fenômenos epiléticos localizados não é também eventualidade rara. A sua associação com mioclonias e com deficit intelectual leva, por vezes, a um diagnóstico diferencial melindroso com a epilepsia mioclônica de Unverricht-Lundborg. O caso seguinte põe em relevo as dificuldades de semelhante diagnóstico:

CASO 2 — D. M. V., sexo masculino, com 15 anos de idade, entrado em 16-VIII-53. Foi uma criança normal até aos 7 anos; andou e falou em idade normal, aprendeu a ler dos 6 para os 7 anos; não tem quaisquer antecedentes familiares de interesse e não é de raça israelita. Aos 7 anos, início da doença por ataques convulsivos localizados, sem perda de conhecimento, mas sem sede constante. Depois, muito lentamente, foram aparecendo crises formais, de grande mal. Ao mesmo tempo, começaram-lhe notando nos membros, frequentes contrações musculares, do tipo mioclônico. À medida que o tempo decorria, foi aparecendo decadência intelectual manifesta e compromisso da linguagem, chegando, por fim, a um estado de demência alática, com períodos de violenta agitação automática, com gritos ininteligíveis. A marcha foi-se-lhe tornando cada vez mais difícil, estando acamado há dois anos. Nos últimos meses, as pernas foram-se-lhe flectindo, acabando por se fixar nesta posição. *Exame clínico* — Estado total de desagregação psiqui-

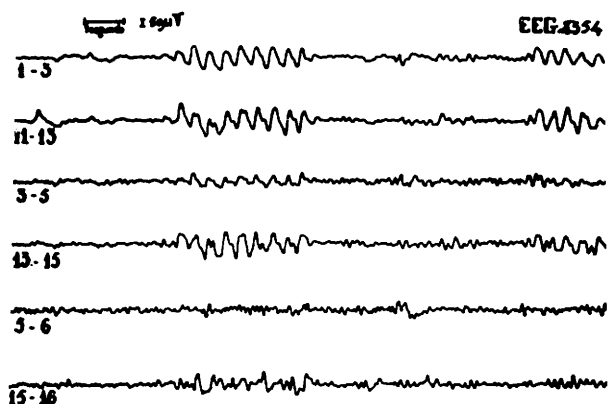


Fig. 2 — EEG do caso 2.

ca, apenas com emissão de gritos roucos, e sem qualquer compreensão. Regular estado geral; permanece em decúbito lateral, com os quatro membros em flexão. Não se palpa fígado nem baço. Tem crises convulsivas generalizadas, relativamente frequentes, uma a duas por dia. Os abalos mioclônicos são raros e atingem sobretudo o tronco e os membros inferiores. Tem hiperreflexia generalizada e sinais de liberação piramidal bilateral. Há rigidez muscular generalizada, do tipo extrapiramidal. *Exames complementares* — Fundos oculares normais. *Exames laboratoriais* todos normais. *EEG*: além de graves alterações do ritmo de base, existem surtos de ondas lentas, de grande voltagem, e bicos epiléticos. *Ventriculografia*: sistema ventricular normal. *Biópsia do córtex cerebral* (região parietal posterior direita): graves alterações celulares, típicas de idiotia amaurótica.

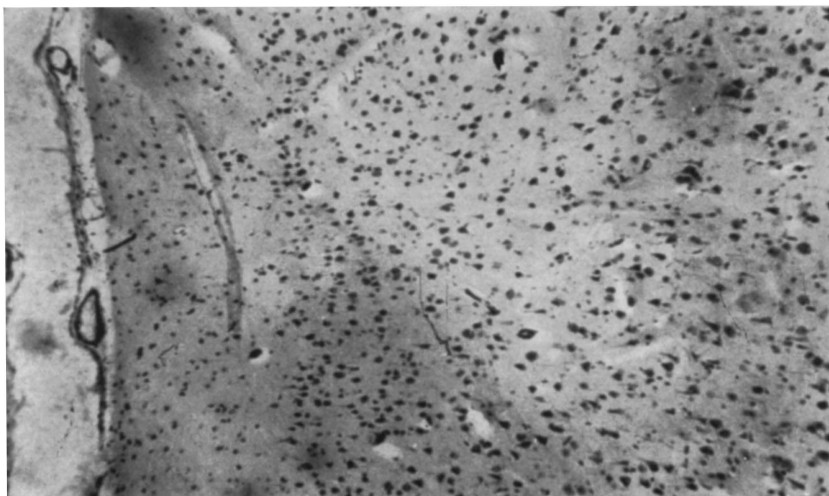


Fig. 3 — Caso 1. Córtex parietal (Nissl, pequena ampliação: 50 vezes).

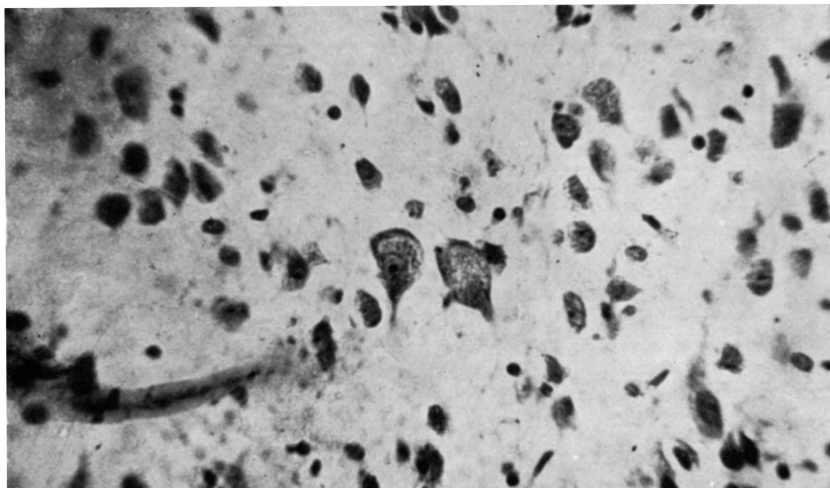


Fig. 4 — Caso 1. Córtex parietal (Nissl, média ampliação: 240 vêzes).

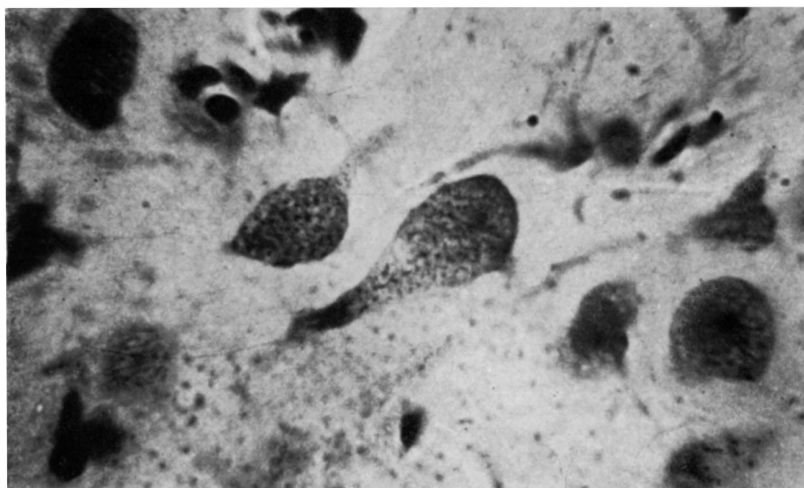


Fig. 5 — Caso 1. Córtex frontal (Nissl, grande ampliação: 370 vêzes).

As formas deste tipo, caracterizadas por um quadro semelhante ao da epilepsia mioclônica, são sempre tardias e de evolução arrastada.

Nos últimos anos foi também chamada a atenção dos clínicos para as *alterações electroencefalográficas* das várias formas de IA (Cobb, Martin e Pampiglione, Rademaker). As formas infantis apresentariam alterações específicas, constituídas por um ritmo de base lento, de grande voltagem,

no qual se intercalariam surtos de bicos ou de ondas de alta voltagem, às vezes arredondadas, em grupos de duas ou três, em tôdas as derivações, e por vezes bilaterais. Para Rohmer, Israel e Waskenheim, pelo contrário, seria nas formas juvenis que apareceriam as alterações referidas, enquanto na IA apenas existiria uma disritmia lenta. Nos nossos casos, ambos estudados sob este ponto de vista, foram observadas alterações idênticas, a des-

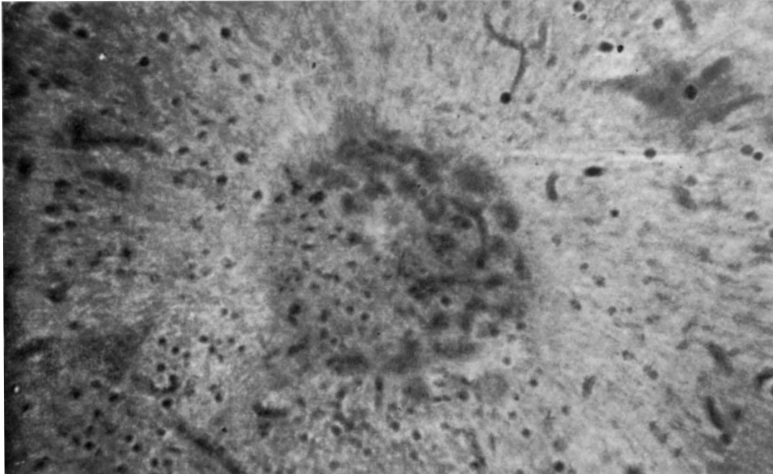


Fig. 6 — Caso 1. Célula nervosa espinal: cornos anteriores da medula cervical (Nissl, imersão: 570 vezes).

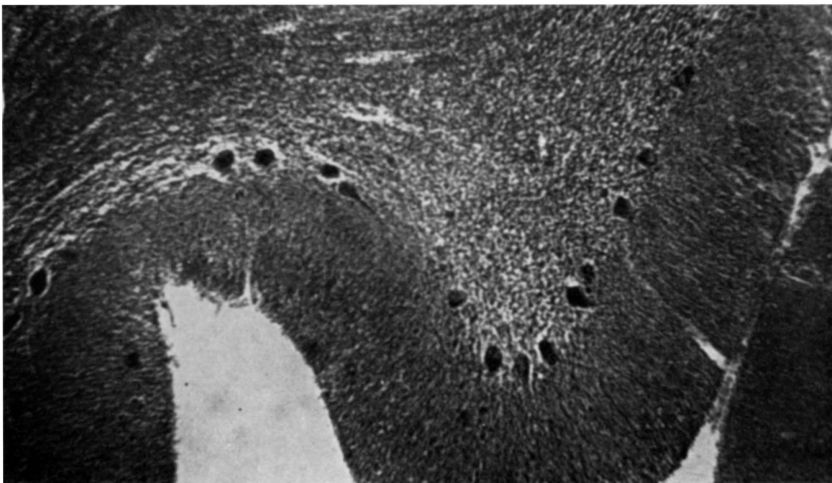


Fig. 7 — Caso 1. Cerebelo (azul de Nilo, pequena ampliação: 50 vezes).

peito de se tratar também de formas tardias. Parece, assim, que o exame EEG assumirá certo valor no diagnóstico das NL pela existência de uma disritmia bastante específica de tal perturbação metabólica. Também no G têm sido encontradas graves alterações do EEG (Mc Gillivray, Rohmer e col.); estas alterações, constituídas por disritmias irregulares e grosseiras, não parecem ter qualquer caracter específico.

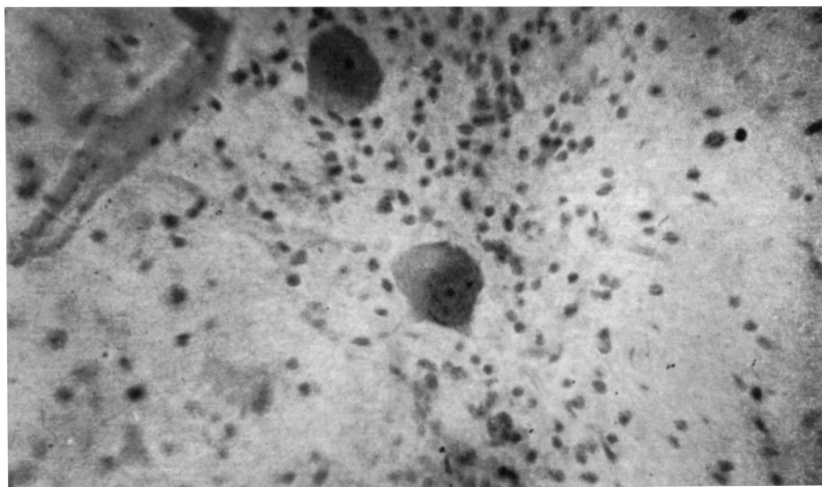


Fig. 8 — Caso 1. Cerebelo (Nissl, grande ampliação: 370 vêzes).

A importância dos sintomas gerais das lipidoses para o seu diagnóstico, não pode deixar de ser salientada. Lembremos sumariamente a hepato-esplenomegalia, com adenopatia, anemia e hipertricrose, para o NP e a DG, e as lesões ósseas, a hepatoesplenomegalia, a morfologia típica (face de gárgula), o nanismo, a cifose e as alterações da córnea, para o G.

Recordemos ainda que recentemente foi posta em relevo por autores nórdicos (Bagh e Hortling, Rayner) a existência, nas NL, de alta percentagem de linfócitos, apresentando vacúolos (12.56% do total dos linfócitos). Rayner procurou nas famílias dos portadores de NL, e encontrou uma percentagem ainda apreciável (3.14%) nos heterozigotas, admitindo a possibilidade de que tal determinação possa servir para a sua despistagem. Num dos nossos casos foi feita a pesquisa dos linfócitos vacuolizados, mas a percentagem encontrada foi insignificante.

Intencionalmente, não nos referimos, tanto neste capítulo como no anterior, às NL secundárias do tipo do HSC. Trata-se de quadros clínicos que, comportando eventualmente uma participação do SN, ocupam um lugar à parte pela sua sintomatologia e pelo parentesco que apresentam. Estudá-las-emos em conjunto no final do relatório.

PATOGENIA GERAL DAS NEUROLIPOIDOSES

É impossível, no estado presente dos nossos conhecimentos, decidir se as lipoidoses são consequência de um processo geral de tesaurismose (Gierke), ou de uma perturbação local do metabolismo, que condicione a deposição lipóide. Só, provavelmente, o progresso da investigação química poderá almejar a solução do problema.

Três hipóteses se podem invocar, como causa das lipoidoses: 1) processo patológico local, com deposição secundária de lipóides; 2) alteração metabólica celular, com formação ou utilização anormal de lipóides; 3) alteração metabólica geral, com fixação dos lipóides em certos sistemas celulares (tesaurismose).

Em determinadas formas de lipoidose (HSC, GE, etc.) parece sem dúvida estar em causa a primeira hipótese. Para as formas mais difusas, de que são paradigmas a IA e o NP, se é certo que se não pode provar a existência de uma tesaurismose, também não é menos exacto que a perturbação local condicionadora do depósito lipóide nos é totalmente desconhecida, consistindo talvez numa alteração dos sistemas enzimáticos, ligados com o metabolismo lipóide, inacessível, por enquanto, à nossa apreciação (Tanhauser, Sobotka).

Não abordaremos novamente a difícil questão da unidade ou pluralidade das lipoidoses, de que já resumimos antes os argumentos tendentes para uma ou outra doutrina. Como van Bogaert, a despeito das muitas razões que levam a pensar numa unidade de grupo (isto é, na mesma natureza patogénica da IA, do NP, DG, etc.), pensamos que a questão deve continuar em aberto, por insuficiência actual dos nossos conhecimentos.

PATOLOGIA ESPECIAL DAS NEUROLIPOIDOSES

Não voltaremos a ocupar-nos em detalhe das NL primitivas, do grupo NP-DG e do G, aos quais se dirigiram principalmente nossas considerações nos capítulos precedentes. Limitar-nos-emos a apresentar dados colhidos em um quadro de Peters, resumindo em forma comparativa os dados principais das afecções desses grupos.

Ocupar-nos-emos um pouco mais em detalhe das lipoidoses do tipo do HSC e do tipo das colesterinoses cerebrais, formas cujos pontos de contacto com as NL primitivas são muito mais reduzidos e às quais, portanto, não se adapta a maioria das considerações precedentemente expostas.

1) *Grupo das neurolipoidoses com deposição de esfingolipidos.*

Idiotia amaurotica — a) *Forma congénita* (Norman e Wood): morte após o nascimento; alterações do desenvolvimento cerebral; lipoidose celular generalizada. b) *Forma infantil* (Tay-Sachs): início entre os 6 e os 12 meses; curso agudo (12 meses); sobretudo sexo feminino; frequentemente raça

israelita; idiotia, cegueira (red spot!), tetraplegia primeiro flácida, depois espástica; hipertricrose. c) *Forma infantil tardia* (Bielschowsky): início aos 3-4 anos; curso crônico; oligofrenia, atrofia óptica (excepcionalmente red-spot), síndrome cerebeloso; outra sintomatologia neurológica?. d) *Forma juvenil* (Spielmeyer-Vogt): início aos 6-12 anos; curso arrastado; cegueira (retinite pigmentar, atrofia óptica); oligofrenia; sintomatologia neurológica variada (formas extra-piramidais, distônicas, mioclônicas, cerebelosas). e) *Forma tardia* (Kufs): início depois dos 20 anos; curso crônico; cegueira (retinite pigmentar, atrofia rara); sintomas mentais não constantes, sintomatologia neurológica variada (extrapiramidal, cerebelosa, bulbar, epiléptico-mioclônica).

Doença de Niemann-Pick — Início entre os 6 e os 12 meses; curso agudo (9 meses); principalmente sexo feminino; frequentemente israelitas; hepatoesplenomegalia; anemia; hipertricrose; hérnias; coloração amarelo-acastanhada da pele; febre; idiotia, apatia; rigidez muscular, hiperreflexia; cegueira (red spot 60%); surdez rara.

Doença de Gaucher — a) *Forma aguda*: início cerca do ano; evolução aguda (6 meses); hereditariedade; hepatoesplenomegalia, anemia hipocrômica, leucopenia; caquexia; idiotia; apatia; estrabismo; tetraplegia espástica, opistotono, crises de descerebração; laringite estridulosa; trismo. b) *Forma crônica*: início tardio (5 anos ou mais); curso crônico; anemia hipocrômica; diatose hemorrágica; hepatoesplenomegalia; cor amarelo terrosa; sintomas ósseos (dores, fracturas, alterações radiográficas); xantoma conjuntival; raridade da sintomatologia nervosa.

Gargulismo (lipocondrodistrofia, disostose múltipla ou doença de Pfaundler-Hurler) — Início entre 1 e 2 anos; curso crônico; hereditariedade; mais frequente no sexo masculino; face típica (gárgula); nanismo; cifose; hepatoesplenomegalia; disostose (alterações radiográficas típicas); extensibilidade limitada das articulações; sela turca alongada; turvações da córnea; oligofrenia (não constante).

2) Grupo das colesterinoses.

Referência mais dilatada tem de ser feita às colesterinoses, grupo heterogêneo, também de difíceis limites, mas claramente diferenciado das entidades de que nos vimos longamente ocupando.

Até aqui, tanto nas várias formas de IA, como no NP ou no G, podemos dizer que do ponto de vista neuropatológico, existia uma lesão comum, a degenerescência utricular de Schäffer, alteração específica das células ganglionares.

No grupo de que nos vamos agora ocupar, não só a substância depositada é a colesterina (colesterina neutra ou esteres da colesterina), essencialmente diferente, portanto, dos lipoides do primeiro grupo, como ainda a sua tesaurismose se faz sempre nas células do SRE. Mesmo nas observa-

ções em que a colesterinose atinge o SN nele produzindo lesões aparentemente primárias, estas são constituídas ou por depósitos de colesterina na substância branca, com desmielinização e lesões celulares secundárias, ou por verdadeiros granulomas com células xantomatosas, que não são outra coisa senão células do SRE carregadas de colesterina.

A patologia nervosa das colesterinoses é essencialmente constituída por sintomas de vizinhança causados pelas lesões granulomatosas de proximidade, e só excepcionalmente pelas lesões primitivas de SN. Estas só desempenham papel na colesterinose cérebro-tendinosa, afecção de resto excepcional. No HSC, como no GE, são os granulomas vizinhos que provocam sintomas nervosos pela sua acção compressiva sobre estruturas importantes.

Os dois problemas essenciais do grupo das colesterinoses, o da sua patogenia e o das relações mútuas das várias entidades que o formam, e com as rectículo-endotelioses, foram abordados no excelente relatório de Giampalmo ao Congresso de Lisboa (1953). Não é nosso propósito retomar aqui a discussão em toda a sua extensão, mas dar apenas dela um resumo que permita a actualização dos conhecimentos. Para isso, parece essencial fazer um sumário do quadro anátomo-clínico de cada uma das entidades em discussão.

Referir-nos-emos à colesterinose cérebro-tendinosa (Bogaert-Scherer-Epstein), ao HSC, ao GE e à doença de Abt-Letterer-Siwe. A colesterinose dos plexos coroideus (Giampalmo) não será referida por falta de expressão clínica conhecida, e as rectículo-endotelioses infecciosas só serão referidas pelos seus pontos de contacto clínicos com as doenças mencionadas.

a) *Colesterinose cérebro-tendinosa ou doença de van Bogaert, Scherer e Epstein (BSE)*, descrita em 1937, em indivíduos portadores de deficit intelectual congénito ou aparecido na adolescência. A afecção se caracteriza pelo desenvolvimento de um síndrome cerebeloso acompanhado de mioclonias; ulteriormente, sintomas espásticos, sobretudo paraplegias, acompanhadas de amiotrofias; no final da evolução surgem sintomas bulbares com quadro de paralisia lábio-glosso-faríngea. A hereditariedade foi averiguada na maioria dos casos. Os sintomas gerais são constituídos principalmente por tumores dos tendões; raramente, xantomas cutâneos e cataracta xantelásmica.

Lesões nervosas — Infiltrações maciças de colesterina na substância branca, principalmente do cerebelo e do tronco cerebral; sede extra-celular, raramente intracelular, da colesterina, muitas vezes em grandes cristais; reacção glial, tomando por vezes o aspecto xantomatoso; falta de reacção mesenquimatosa; desmielinização; degenerescência secundária do feixe piramidal, primária do feixe de Goll; lesões muito escassas das células ganglionares (cornos anteriores, células de Purkinge) cuja natureza primitiva ou secundária é discutível.

b) *Doença de Hand-Schüller-Christian* — Descrita sucessivamente pelos autores referidos (1893, 1915, 1919), em geral acometendo crianças en-

tre os 2 e os 7 anos, e caracterizada por tumefacções múltiplas da calota craniana, com aspecto radiológico de cráneo geográfico e lesões dos ossos membranosos; exoftalmia, com edema palpebral; diabetes insípida, por compressão hipotalâmica; sintomas otogéneos (surdez, dores, supurações). Ausência de hereditariedade. Foram descritas lesões primitivas do SN em cerca de 12 dos casos até hoje descritos, com sintomatologia ou do tipo tumoral, ou do tipo politópico (multiplicidade dos granulomas), dando então lugar a um quadro de encefalomielite ou esclerose em placas. Sintomas cutâneos: xantomas, rashes máculo-papulares, dermatite seborreica. Febre, anemia. Micropoliadenia; espleno-hepatomegalia discreta. Morte frequente por intercorrências (diminuída resistência orgânica).

Lesões anátomo-patológicas (Rowland, 1928) — Granulomas, constituídos por células reticulares e histiocitárias, e por grandes células xantomatosas ou espumosas, contendo esterol; é provável que nas fases iniciais do granuloma, exista apenas reacção histiocitária, com células eosinófilas, e só mais tarde surja o depósito lipóide, com as células espumosas; as alterações degenerativas dos núcleos das células xantomatosas (Letterer) são talvez prova da existência de uma alteração fermentativa nuclear; frequente evolução fibrosa final; lesões nervosas secundárias à presença dos granulomas, sobretudo com compressão hipotálamo-hipofisária. Nos casos em que há lesões cerebrais primitivas (Chester, Heine, Davison, Chiari, Teilum, etc.), granulomas perivasculares da substância branca do cérebro e do cerebelo, com desmielinização secundária, em focos semelhantes aos da esclerose em placas; proliferação intensiva glial e mesodérmica; ausência de células xantomatosas (granuloma axantomatoso de Masshoff).

c) *Granuloma eosinófilo* — Descrito por Otani e Ehrlich (1940) e quase simultaneamente por Hatscher e Lichtenstein e Jaffé; 6 casos portugueses, todos do Serviço de Pediatria dos Profs. Castro Freire e Salazar de Sousa, três deles com lesões craneanas; 7 casos brasileiros, dos quais dois com lesões craneanas, um deles operado com êxito (Ribe Portugal e col.). A moléstia, que é rara, acomete crianças na segunda infância, adolescentes ou adultos, não é hereditária, tem evolução benigna e cura espontânea; tem sido assinalada a acção favorável do ACTH (Flosi, Infante, Oliveira e Pedalini). Lesões ósseas, em geral solitárias (mais de dois terços dos casos). Sede craneana muito frequente (40% dos casos), sendo atingidos os ossos dos membros, na maioria dos restantes casos; alterações radiológicas com típico aspecto lacunar de contornos regulares ou policíclicos. Sintomas gerais nulos; participação ganglionar (C. Freire e J. Delfim); ausência de eosinofilia; test de Thorn positivo em alguns casos. Síndrome orbitário muito típico (Mertens e Ullerich): infiltração dos quadrantes orbitários superiores, ptose, edema e às vezes protrusão dos globos oculares. Localizações mastoideas susceptíveis de darem sintomatologia idêntica à do HSC, e, como as deste, frequentemente operadas como mastoidites ou colesteatomas. Raramente, síndrome de hipertensão craneana.

Lesões anátomo-patológicas — Granuloma, constituído por células retículo-histiocitárias, com núcleos volumosos, vesiculosos ou reniformes, pobres em cromatina; entre elas, numerosos eosinófilos típicos; eventualmente zonas

de necrose, cristais de colesterina, reacções macrofágicas, com células gigantes de corpos estranhos. A existência de deposição de gorduras neutras é diferentemente valorizada pelos vários autores. A evolução final faz-se no sentido da fibrose e cura.

d) *Doença de Abt-Letterer-Siwe* — Descrita por Letterer (1924), Siwe (1933) e Abt (1936). Totalidade de observações publicadas, cerca de 20. A doença acomete crianças, de 3 meses a 3 anos de idade, não é hereditária, e tem evolução fatal sub-aguda (morte em semanas ou meses). *Sintomas*: febre; diátese hemorrágica; hêpato e esplenomegalia; adenopatias; lesões ósseas não constantes, atingindo em certos casos o crâneo (Abt, Walgreen); radiologicamente, alguns casos apresentam imagem de crâneo geográfico, como o HSC (já foram relatadas diversas observações de transição para esta última doença, com quadros clínicos e radiológicos mixtos); lesões cutâneas (eczema seborreico!); quadro hemático incomum (anemia secundária, com variações incomuns dos leucócitos, indo da leucopenia à leucocitose, e das plaquetas, indo da hipoplaquetemia à hiperplaquetemia).

Lesões anatomo-patológicas — Hiperplasia generalizada dos elementos reticulo-endoteliais do fígado, baço, gânglios, pele, medula óssea, etc.; infiltração gordurosa difusa do fígado; células grandes, de palidez variável, não contendo lipídeos, nos órgãos referidos; proliferação das fibras reticulares e aparecimento de macrófagos, por vezes contendo gordura; no conjunto, portanto, proliferação sistemática atingindo com maior ou menor intensidade todo o SRE.

Dois problemas fundamentais se nos apresentam ao estudar este grupo de doenças: o da patogenia da deposição de colesterina e o da relação destas várias entidades mórbidas umas com as outras, e ainda com determinadas doenças afins. Os dois problemas têm íntimos pontos de contacto, e será a sua conjunta discussão que terminará o nosso relatório.

O depósito de colesterina é máximo na colesterinose cérebro-tendinosa (BSE), menor no HSC, ocasional no GE e excepcional no ALS. Além disso, a patogenia do depósito celular é certamente diferente. Enquanto as três últimas afecções têm a sua lesão fundamental constituída por uma proliferação granulomatosa do SRE, a BSE é essencialmente a expressão de um depósito maciço de colesterina na substância branca cerebral e nos tendões.

Em nenhuma das afecções citadas se encontra com regularidade hipercolesterolemia. Esta existia em algumas observações de BSE e de HSC, mas é excepcional e não desempenha, ao que parece, papel patogénico. A doença de BSE é, na opinião da maioria dos autores, uma tesaurismose colesterínica.

A razão que conduz ao depósito em estruturas tão diferentes como a substância branca dos centros nervosos e os tendões, é desconhecida, e atribuída por Giampalmo a um fenómeno de patoclise. Talvez a ele não sejam estranhos, para a substância branca, a composição lipóide e mesmo colesterínica das bainhas mielínicas, que são o seu principal constituinte; para

os tendões, a predisposição dos tecidos braditróficos, como eles, a servirem de séde aos depósitos de tesaurismoses. A presença de apreciável quantidade de gorduras neutras, além da colessterina livre, nos depósitos da BSE, é explicada por Epstein numa interpretação patogénica que engloba o fenómeno contrário que ocorre no HSC.

As gorduras neutras seriam necessárias para emulsionar a colessterina, facilitando a sua transformação em esteres da colessterina e a sua deposição intra-celular. Na doença de BSE, a séde extra-celular da colessterina e a sua quantidade, teriam como consequência um aumento reacional das gorduras neutras; no HSC em que predominam os esteres da colessterina e a deposição é intra-celular, o aumento de gorduras neutras não se tornaria necessário e não existiria habitualmente. A causa interna que preside à deposição das grandes massas colessterinicas do BSE continua entretanto sendo desconhecida. Essa deposição não é, certamente, consequência de uma exagerada taxa sanguínea de colessterol, que não existe na doença referida; nem a hipercolessterolemia que habitualmente acompanha outros estados mórbidos (afecções hepáticas, pancreatites, diabetes, hipotiroidismo) traz como consequência habitual, deposições colessterinicas cérebro-tendinosas.

Epstein defendeu a ideia da existência de uma alteração da regulação neuro-vegetativa central, que provavelmente presidirá ao metabolismo dos lipoides, mas esta hipótese, puramente teórica, não tem em seu favor qualquer argumento digno de consideração.

Assim, para a d. de BSE parece actualmente lógico admitirmos que se trate de uma tesaurismose primária, mas forçoso é confessar que as razões que condicionam a deposição colessterinica no organismo, nos são, por ora, completamente desconhecidas.

O problema põe-se de maneira diferente para o HSC e para os casos das restantes doenças desse grupo, em que há deposição colessterinica ou lipoides. Aqui, a lesão inicial parece ser o granuloma rectículo-endotelial (Letterer), e a deposição lipoides aparece como fenómeno secundário, em estreita relação com a forma evolutiva: excepcional nos casos agudos, muito abundante nas formas crónicas e tardias.

Também quimicamente Kutscher e Verla demonstraram a pobreza em colessterina dos granulomas jovens. Estes A. atribuem a deposição ulterior de colessterina a uma insuficiência fermentativa das células, talvez por falta da esterase intracelular descrita por Schramm e Wolf.

Estes factos levam numerosos autores (Tanhauser, Mallory, Wallgren, Ahlström e Welin, Goodhill, etc.) à conclusão de que as várias doenças descritas representam apenas fases diferentes de um mesmo processo essencial, doença sistemática a que Tanhauser chama xantomatose essencial do tipo normo-colessterinico. O ponto de vista de Wallgren (1940) é característico deste modo de encarar a questão. Para ele, existem tôdas as transições entre as rectículo-endotelioses infecciosas, o granuloma difuso rectículo-endotelial ou doença de ALS e o HSC. O facto essencial seria a proliferação

granulomatosa das células do SRE, devida a razões desconhecidas (infecciosas?). Se esta proliferação tem lugar no lactente ou em crianças muito pequenas, toma o aspecto de diatese hemorrágica com anemia, e a proliferação que se encontra no SRE não apresenta lipoides, a não ser em raras regiões onde existe necrose, e onde podem então aparecer raras células espumosas contendo colesterina. Se a criança é mais velha ou se se trata de um adulto, a evolução é mais lenta, os granulomas assumem o aspecto clínico de metástases, e então as células do SRE têm tempo de ingerir grandes quantidades de lipoides. As células espumosas que nessa fase aparecem, excedem em muitas regiões grandemente o número das células reticulares não vacuolizadas.

Nos casos de adultos ou de evolução muito prolongada, a proliferação do SRE cessa, os infiltrados reabsorvem-se, as necroses são substituídas por cicatrizes e a doença cura.

Mais tarde, outros autores fazem entrar nesta sequência evolutiva também o GE, afirmando, como Mallory, que existe uma evidência sugestiva de que GE, ALS e HSC, são a mesma doença, rapidamente fatal nas formas dos lactentes (ALS), crônica, mas ainda grave pelas suas localizações cerebrais e hipofisárias no HSC, sobretudo quando ataca crianças, e relativamente benigna, sob a forma de GE, nas crianças mais crescidas e em adultos. Só a curta duração da doença e o seu carácter agudo, impediriam no ALS o aparecimento da deposição lipóide, característica do HSC. No GE a escassa importância dessa deposição seria consequência duma precoce tendência para a cura.

Vários argumentos clínicos tornam bastante sugestiva esta maneira de ver. Estão neste caso, a coincidência tão frequente das localizações craneanas e a identidade da respectiva sintomatologia no HSC e no GE; e mais ainda, talvez, a existência de casos em que uma das doenças se transformou na outra. As observações de Loves e Fashena (GE do maxilar; 4 anos mais tarde, diabetes insípida, exoftalmia e lesões ganglionares granulomatosas com deposição lipóide), e de Carrahan Lascano, Gonzalez e Gambirassi (GE aos 4 anos; dois anos mais tarde, diabetes insípida e exoftalmia), parecem confirmar a possibilidade dessa transição. Também o encontro de lesões de GE em quadros de HSC (Suarez), deporá no mesmo sentido unicista.

Este ponto de vista unicista, que tão sugestivo e lógico parece, é porém, contrariado também por muitos autores, que consideram teóricos os postulados de Wallgren e dos partidários dessa doutrina. Para esses autores, sobretudo histopatologistas, não há qualquer prova de que o GE seja na realidade uma fase precedente na evolução do HSC (Henderson e col.); e não há também qualquer razão para considerar idênticos ou sucessivamente evolutivos processos puramente inflamatórios e processos granulomatosos do SRE (Wohlwill). A deposição de lipoides nas células do SRE não seria específica das afecções deste grupo, visto dever resultar das propriedades fagocitárias do próprio SRE e poder mesmo ser observada em retículo-sar-

comas. E até a própria diferença dos lipóides fagocitados (lipóides anisotrópicos das células xantomatosas no HSC, gorduras neutras, como em muitos tecidos de granulação, no GE), seria, no dizer de Mertens e Ullerich, distintiva destes processos mórbidos.

Também argumentos clínicos, tais como a benignidade ou malignidade das afecções, o seu carácter local ou geral, a variabilidade das idades em que aparecem, levam pediatras como Castro Freire e Salazar de Sousa a recusar a doutrina unicista, considerando as entidades descritas não como formas de um mesmo processo sistemático, em relação com a idade do aparecimento, mas antes como afecções autónomas, embora de desconhecida natureza.

Parece, pois, mais razoável não tomar por ora uma posição definida no debate em causa, dada a falta de elementos decisivos a favor de uma ou outra tese.

Trata-se, sem dúvida, de um capítulo novo e de vastas perspectivas, da patologia, tornado cada vez mais actual pelo número de observações limítrofes e transicionais que vão sendo publicadas. É provável que nova revisão, feita daqui a um decénio, possa mostrar quão incompletos eram hoje os nossos conhecimentos e errados alguns dos nossos pontos de vista.

BIBLIOGRAFIA

- ACHERMANN, A. J. — Amer. J. Roentgenol., 58:733, 1947. AHLSTRÖM, C. G. e WELIN, S. — Acta Radiologica (Stockholm), 24:67, 1943. AIDAR, O. e LAMARTINE DE ASSIS, J. — Arch. Neuro-Psiquiat. (São Paulo), 9:276, 1951. ASHBY, STEWART e WATKIN — Brain, 60:149, 1937. BAUMANN, KLENK e SCHEIDEGGER — Erg. Pathol., 30:183, 1936. BERTRAND, I. e VAN BOGAERT, L. — Encéphale, 29:505, 1934. BIELSCHOWSKY, M. — a) J. Psychol., 36:103, 1928; b) Ztschr. f. Neurol. u. Psychiat., 155:321, 1936. BIELSCHOWSKY, M. e HENNEBERG, R. — J. Psychol., 36:131, 1928. BINSWANGER, E. e ULLRICH, O. — F. Kinderheilk., 54:699, 1933. BIRD, A. — Brain, 71:434, 1948. BOGAERT, L. VAN — a) Deutsch. Z. Nervenheilk., 168:267, 1952; b) An. V Neurol. Intern. Congress, Lisboa, 1953. BOGAERT, L. VAN e HERMANN, J. — Ann. Med., 49:14, 1948. BOGAERT, SCHERER e EPSTEIN — Une forme cérébrale de la cholesterinose généralisée. Masson et Cie., Paris, 1937. BOGAERT, SWEERTS e BAWERS — Encéphale, 27:196, 1932. BOGAERT, L. VAN e BORREMANS, P. — Z. Neurol., 136:157, 1937. CARES, R. — Psychiat. Quart., 25:545, 1951. CASTRO FREIRE, L. — a) Rev. Esp. Pediat., 3:719, 1947; b) Confer. Pediat., 1 vol., Lisboa, 1948. CASTRO FREIRE, L. e DELFIM, J. — Amatus Lusitanus, 3:522, 1944. CASTRO FREIRE, L. e HORTA, J. — Gaz. Méd. Port., 1:395, 1948. CHESTER, W. — Virchows Arch., 279:561, 1931. CHIARI, H. — Virchows Arch., 288:527, 1933. CHILDS, DONALD JR. e KENNEDY — Radiology, 57:653, 1951. CLEMENT, GRUNNER, RAMEIX e BRETAGNE — Presse Méd., 61:253, 1952. COBB, MARTIN e PAMPIGLIONE — Brain, 75:343, 1952. COCKAYNE, E. A. — Proc. Roy. Soc. Med., 30:104, 1936. COHEN, CH. e BOGAERT, L. VAN — J. Belge Neurol., 33:456, 1933. COLLIN, J. e GREENFIELD, J. G. — Brain, 47:489, 1924. CUBE, SCHMITZ e WIENBECK — Virchows Arch., 310:631, 1943. CUMINGS, J. N. — Brain, 76:555, 1953. DAIVSON, CH. — Arch. Neurol., 30:75, 1933. DELFIM, J. e LEVY, M. L. — Rev. Port. Pediat., 10:1, 1947. DERS — a) Mschr. Kinderheilk., 86:96, 1941; b) Amer. J. Dis. Child., 61:327, 1941; c) Amer. J. Dis. Child., 60:80, 1940. DIDE, M.

- e BOGAERT, L. VAN — *Rev. Neurol.*, 69:1, 1939. DIEZEL, P. B. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 171:344, 1954. DRIESSEN, A. — *Acta Paediatrica*, 42:447, 1953. DUNDON, WILLIAMS e LAIPPLY — *Radiology*, 47:433, 1946. DUSENDSCHÖN — *Thèse de la Faculté de Médecine de Genève*, 1952. ENGEL — *Arch. Dis. Child.*, 14:217, 1939. ENGEL — *Amer. J. Dis. Child.*, 60:562, 1940. ENGBERTH, HOLM, TAILUM e CHRISTENSEN — *Acta Med. Scandinavica*, 118:292, 1944. FEYERTER, F. — *Virchows Arch.*, 304:481, 1939. FISK, BERRY e CHANUTIN — *Lab. Clin. Med.*, 39:102, 1952. FISK, CHANUTIN e KLEIGMAN — *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 67:322, 1952. FLOSI, INFANTE, OLIVEIRA e PEDALINI — *Rev. Paulista de Med.*, 42:132, 1953. GIAMPALMO, A. — a) *An. V Neurol. Intern. Congress, Lisboa*, 1953; b) *Acta Paediatrica (Stockholm)*, 37:6, 1949. GOLDFARB, ATLAS e GABERMAN — *Amer. J. Clin. Pathol.*, 20:963, 1950. GOODHILL, V. — *Laryngoscope*, 60, 1950. GREEN, M. A. — *J. Neuropath. a. Exper. Neurol.*, 7:399, 1948. GREEN, W. T. e FARBER, S. — *J. Bone Surg.*, 24:499, 1942. HADENBROCK — *Arch. f. Psychiat.*, 185:129, 1950. HAGEDOORN — *Amer. J. Ophthal.*, 23:735, 1940. HALLERVORDEN, J. — a) *Monat. schr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 99:78, 1938; b) *Verh. d. Dtsch. Ges. Pathol.*, 31:103, 1938; c) *Handb. Inn. Med. Springer ed. V/3:979*, 1953; d) *Zbl. allg. Path. u. path. Anat.*, 85:101, 1949. HASSIN, G. B. — a) *Amer. J. Psychiat.*, 8:969, 1929; b) *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 12:640, 1924; c) *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 24:61, 1930. HEINE, J. — *Zieglers Beitr.*, 94:412, 1934-35. HENDERSON, J. L. — *Arch. Dis. Child.*, 15:201, 1940. HENDERSON, DAHLIN e BICKEL — *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 25:534, 1950. HERZENBERG, H. — *Virchows Arch.*, 260:110, 1926. HÖRA, J. — a) *Virchows Arch.*, 305:298, 1940; b) *Arch. f. Path. Anat.*, 305:298, 1942. HURLER — *In Diseases of Children*, PFAUNDLER e SCHLOSSMANN. Lippincot ed., 1935. HURLER, G. — *Z. f. Kinderheilk.*, 24:221, 1919. JERVIS, G. A. — a) *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 63:681, 1950; b) *Amer. J. Dis. Child.*, 61:327, 1941; c) *Amer. J. Psychiat.*, 107:409, 1950; d) *J. Neuropath. a. Exper. Neurol.*, 11:4, 1952; e) *Psychiat. Quart.*, 61:132, 1942; f) *Arch. f. Neurol.*, 38:944, 1937. JOSEPHY, H. — *J. Neuropathol.*, 8:214, 1949. JULIAO, MAGALHAES e BRANDI — *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 2:359, 1944. KABAT, E. A. e FURTH, J. — *Amer. J. Pathol.*, 17:303, 1941. KAPLAN, MORAX e BERNARD — *Ann. Ocul.*, 181:32, 1948. KERNOHAN, J. W. e WOLTMAN, H. J. — *Arch. f. Neurol.*, 47:132, 1942. KLENK e LANGERBEINS — *Hoppe Seyl Zeit.*, 270:185, 1941. KLENK — *An. V. Neurol. Intern. Congress, Lisboa*, 1953. KNUTTI, R. — *California Med.*, 72:60, 1950. KRÖBER, E. — *Fortschr. Neurol. u. Psychiat.*, 20:303, 1952. KRÜCKE, W. — *Arch. f. Psychiat. u. Z. Neurol.*, 185:165, 1950. KUFES, H. — *Z. f. Neurol.*, 139:802, 1932. KUTSCHER, W. e VERLA, V. — *Klinik Wschr.*, 27:369, 1949. LANGE, C. DE — *Ann. Paediatrica, (Basel)*, 155:277, 1940. LANGE, C. DE e WOLTRINGE — *Acta Paediatrica*, 19:71, 1936. LEFÈVRE, MARQUES, SOUZA E SILVA, AGUIAR — *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 12:41, 1954. LETTERER, E. — *Dtsch. med. Wschr.*, 147, 1948. LETTERER, E. — a) *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 31:13, 1938; b) *Virchows Arch.*, 293:34, 1934. LEVY e GOODMAN — *Amer. J. Mental Defic.*, 57:63, 1952. LOVE e FASHENA — *J. Pediat.*, 32:46, 1948. MAC GILLVRAV, R. — *J. Ment. Sc.*, 98:687, 1952. MAGLUF, E. e CHIOK, N. — *Rev. Neuropsiquiat.*, 13:608, 1950. MALLORY, T. B. — *New England Med. J.*, 227:955, 1942. MARBURG, O. e RIESE, W. — *J. Neuropathol. a. Exper. Neurol.*, 6:61, 1941. MARQUES, A. — a) *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 1:207, 1943; b) *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 58:46, 1947. MARSHOFF, W. — *Zieglers Beitr.*, 110:544, 1944. MERTENS, H. e ULLERICH, K. — *Nervenarzt*, 25:103, 1954. MILLMANN, C. e WHITLICK, J. — *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.*, 15:253, 1952. NAIDOO, D. — *J. Ment. Sc.*, 99:74, 1953. NORMAN, R. M. e WOOD, N. — *J. Neurol. a. Psychiat.*, 4:175, 1941. OTANI, S. e EHRLICH, J. C. — *Amer. J. Pathol.*, 16:479, 1940. PETERS, G. — *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 169:446, 1953. PORTUGAL, RIBE e col. — *J. Brasil. de Neurol.*, 4:75, 1953. RADERMECKER, J. — *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 169:236, 1952. RAYNER, S. — *Acta Genet. (Basel)*, 3:1, 1952. REFSUM, S. — *Edit. Johan Grundt, Oslo*, 1946. RODRIGUES, M. — *Bol. Clin. Hosp. Civis Lisboa*, 16:561, 1952. ROLUNER, ISRAEL e WACKENHEIM — *Comm. Reunion Soc. Franç. EEG, maio*, 1954. SACHS, B. — *An. III Neurol. Intern. Congress, Copenhagen*, 1939. SALAZAR DE SOUSA, L. e MENDES, A. — *Sem. Hôp. Paris*, 27:1, 1951. SCHAFFER,

C. — a) Arch. Neurol. a. Psychiat., 24:765, 1930; b) Amer. J. Pathol., 25:49, 1949; c) J. Belg. Neurol., 39:515, 1939; d) Arch. f. Psychiat., 110:459, 1931. SCHEIDDEGER — Schw. Zeitschr. f. Pathol., 4:27, 1941. SCHLESINGER, GREENFIELD e STERN — Arch. Dis. Child., 9:1, 1934. SIWE, A. — Z. Kinderheilk., 55:212, 1933. SOBOTKA, K. — J. Mt. Sinai Hosp., 9:795, 1942. SPIELMEYER, W. — Klin. Wschr., 12:1273, 1933. THAUNHAUSER, S. — Lipoidoses in Medicine. Vol. IV, Oxford Univ. Press, 1940. TUTHILL, C. R. — Arch. Neurol. a. Psychiat., 32:198, 1934. UZMAN, L. — Arch. Pathol., 55:181, 1953. WALLGREN, A. — Amer. J. Dis. Child., 60:471, 1940. WALTHER — Z. Neurol., 40:349, 1948. WATSON, C. e BROWN, D. — Arch. Neurol. a. Psychiat., 70:151, 1953. WICKE, R. — Z. Neurol. u. Psychiat., 162:741, 1938. WILDI, E. — Thèse de Genève, 1950. ZIERL, F. — Z. Neurol., 131:400, 1931.

* * * * *