

HIDROCEFALIA CONSEQÜENTE À VARIOLA INCIDINDO NO PERÍODO FETAL

GILBERTO MACHADO DE ALMEIDA *

Processos infecciosos de natureza viral, ocorrendo em mulheres grávidas, podem ser prejudiciais ao produto da concepção, dependendo as lesões não só do tipo de vírus, mas, também, do período da gravidez em que incide a virose.

Dentre 450 pacientes hidrocefálicos que tivemos ocasião de examinar no período compreendido entre os anos de 1959 e 1962, encontramos 15 nos quais a variola, acometendo a genitora após o terceiro mês de gestação, possivelmente atingiu o feto, determinando doença da qual resultou a hidrocefalia.

Razões diversas impediram o estudo sistemático e completo desses pacientes. Algumas vezes não foram pedidos todos os exames necessários porque se tratava de crianças com lesões cerebrais comportando mau prognóstico, sem possibilidades de terapêutica útil. Outras vezes, dada a insuficiência de alojamento hospitalar à nossa disposição, tivemos que nos limitar aos dados colhidos em ambulatório. Em muitos casos, o baixo nível sócio-econômico dos pais dos pacientes, dificultando sua manutenção em São Paulo e obrigando ao retorno para as cidades onde residiam, contribuiu para impedir a obtenção de dados definitivamente esclarecedores. Entretanto, apesar da falta de uniformidade e de sistemática nas observações, os dados coligidos permitem atribuir à variola, com boa margem de segurança, a patogênese da hidrocefalia nos 15 casos relatados neste trabalho.

Nossa casuística é valorizada pelo fato de serem escassas as referências ao assunto, pois, na literatura a nosso alcance, só encontramos o relato de Morquio referente a três casos de hidrocefalia atribuível à variola incidindo nos últimos meses de gestação. Aparentemente, o trabalho de Morquio, publicado em 1903, não teve repercussão, pois não encontramos referências ulteriores à possibilidade de a infecção fetal pela variola determinar hidrocefalia.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Doutor: * Médico assistente de Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa).

Nota do autor — Aos dirigentes e assistentes da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo os nossos agradecimentos pela orientação e pelo apoio que têm dado ao nosso trabalho.

Mostrando que a varíola, acometendo gestante nos últimos meses da gravidez, pode ser transmitida ao feto e nêle determinar graves alterações do sistema nervoso central, esta tese visa a chamar a atenção dos neurologistas e neuropediatras para uma etiologia praticamente desconhecida das hidrocefalias, ao mesmo tempo que alerta os médicos em geral e os higienistas em particular, quanto à possibilidade de mais uma consequência dessa virose, justificando a intensificação de medidas profiláticas.

Não existe uniformidade de interpretação sôbre o significado de expressões empregadas para designar as lesões produzidas, durante a gestação, no produto da concepção^{1 a 37}. Segundo alguns autores ocorre *malformação* quando um processo qualquer, infeccioso ou de outra natureza, atua durante a embriogênese, isto é, enquanto se dá a diferenciação dos vários órgãos e aparelhos da economia, disso resultando paradas ou anomalias de desenvolvimento; por outro lado, quando o agente nocivo atua no período fetal, isto é, depois que os órgãos estão diferenciados, ocorrem destruições e deformidades caracterizando a *doença fetal*. Ballantyne³⁸ em 1904 já referia que uma mesma causa pode ser teratogênica ou patogênica conforme atue durante ou após o período embriogenético. Alguns autores dão ao termo *malformação* um sentido mais amplo, abrangendo todos os defeitos estruturais presentes por ocasião do nascimento. Esta conceituação ampla nos parece satisfatória sob o ponto de vista clínico, embora, como acentuou Warkany em 1947³, fôsse útil o emprêgo de denominações diferentes para designar as malformações originadas no período embriogenético e para as que se originassem no período fetal. Últimamente está se generalizando o emprêgo do termo *embriopatia* para designar as alterações causadas pela ação de fatores extrínsecos durante a embriogênese, reservando-se a denominação de *fetopatia* para os casos em que êsses fatores atuam no período fetal.

Neste trabalho empregaremos a expressão *malformação* com significado amplo; assim entendidas, as malformações poderão ser determinadas, não só por fatores genéticos, como por embriopatias ou fetopatias. A distinção entre embriopatias e fetopatias não tem valor absoluto porque nem sempre é possível estabelecer o momento exato em que atuou o agente nocivo e, também, pelas divergências que existem no que se refere à duração da embriogênese. Esta discordância é explicada porque a diferenciação dos vários órgãos se completa em épocas diversas. Do ponto de vista prático pode-se considerar que a embriogênese termina na 12ª semana.

Em 1941, o oftalmologista australiano Norman McAllister Gregg³⁹ chamou a atenção para a possível relação de causa e efeito entre rubéola, acometendo a mãe no primeiro trimestre da gestação, e a ocorrência de malformações no produto da concepção. Desde então numerosos trabalhos salientaram, na patogenia das malformações, a importância da rubéola e de outras moléstias a vírus, quando adquiridas durante a gravidez. Estudos feitos em 1943 na Austrália, por Swan, Tostevin, Moore, Mayo e Barham

Black⁴⁰ levaram à conclusão que, quando a mulher contrai rubéola nos dois primeiros meses de gestação, as possibilidades de dar à luz a uma criança defeituosa são de 100%, sendo de apenas 50% se a doença incidir no terceiro mês. Em vários outros países foi confirmada a alta incidência de malformações quando a rubéola ocorre no início da gestação. Outras viroses^{10, 19, 20, 31, 40 a 70} (sarampo, parotidite, varicela, herpes simples, herpes zoster, hepatite, poliomielite, psitacose, raiva, influenza e vacínia) também foram apontadas como causadoras de embriopatias, ainda que em menor número. A maioria dos trabalhos referentes ao assunto apresenta, infelizmente, falha fundamental uma vez que, partindo de pacientes malformados, baseia-se no interrogatório feito, retrospectivamente, muito tempo após o período agudo da doença. Últimamente têm sido feitos estudos de cunho mais científico e de caráter prospectivo, examinando e acompanhando a evolução de crianças geradas por mulheres que tenham sido acometidas por viroses; tais estudos comprovaram que a rubéola, quando atinge a gestante no período da embriogênese, pode determinar malformações, fazendo-o, entretanto, em percentagem bem menor do que a relatada pelos autores que empregaram o método retrospectivo; no que diz respeito a outras viroses, não há, até agora, demonstração cabal de que determinem embriopatias^{11, 12, 13, 17, 18, 21, 22, 30, 34, 35, 71 a 100}.

A literatura médica é pobre no que se refere à possibilidade da determinação de embriopatias pela variola; o único caso que sugere tal etiologia é o de Jelliffe¹⁰¹. Este fato talvez seja devido à baixa incidência desta moléstia nos países em que a Medicina Preventiva alcançou alto grau de desenvolvimento e que são, justamente, aquêles em que têm sido feitos estudos prospectivos a respeito da influência das viroses incidindo durante a gestação. Entretanto, em trabalhos mais antigos^{102 a 128} e em tratados^{129 a 143}, são referidas com relativa freqüência as possíveis conseqüências da variola acometendo mulheres grávidas. Os autores geralmente concordam em que a mortalidade para as gestantes é maior do que para a população geral, e chamam a atenção para a alta percentagem de casos (40 a 60%) em que a virose determina interrupção prematura da gravidez.

Jeannin e Ecalle¹³¹ admitiram, em 1927, as seguintes possibilidades quanto ao produto da concepção em mulheres acometidas pela variola durante a gravidez: 1) a criança nasce viva, indene à infecção e sem imunidade; 2) a criança nasce viva, indene à infecção e imunizada passiva e temporariamente; 3) ao nascer, a criança está contaminada, mas ainda em período de incubação, surgindo o quadro de variola alguns dias depois; 4) a criança nasce com a erupção; 5) a evolução da variola completa-se durante a vida intra-uterina e a criança nasce com cicatrizes; 6) morte fetal. Autores subseqüentes admitiram as mesmas eventualidades. São também referidos casos de fetos atingidos sem que a mãe apresentasse a moléstia, tendo apenas estado em contacto com paciente varioloso^{91, 108, 111, 116, 117, 118, 125, 129, 132, 140, 143, 144}. A explicação dêste fato é discutida; alguns acreditam que a gestante tenha tido infecção muito leve ou inaparente, ao passo que outros, como Schick¹⁴⁴, admitem que a mãe, imunizada por in-

fecção anterior ou por vacinação, tenha apenas imunidade celular, o que impede as manifestações clínicas mas não a viremia, a partir da qual ocorre a infecção fetal.

No que tange ao registro de casos de hidrocefalia secundária à variola, incidindo no período fetal, só encontramos, na literatura consultada, o trabalho de Morquio¹¹². Este autor relatou, em 1903, o caso de uma menina hidrocefálica que, ao nascer, apresentava erupção típica de variola; a mãe, que havia sido vacinada quando criança, apresentou, no último mês de gravidez, quadro febril por dois dias acompanhado de dores abdominais e vômitos, ocorrendo simultaneamente violenta movimentação do feto; na época havia intensa epidemia de variola na cidade e, poucos dias antes do parto, outra filha contraiu essa doença, vindo a falecer. O autor sugeriu que a hidrocefalia tenha sido causada pela infecção variólica adquirida intra-útero e, para reforçar tal hipótese, refere dois outros casos: no primeiro a mãe teve variola um mês antes do parto, a criança nasceu com algumas cicatrizes e, no segundo mês de vida, manifestou-se hidrocefalia que progrediu rapidamente, ocorrendo óbito aos 8 meses; no segundo, a mãe teve variola no último mês de gravidez, a criança nasceu com erupção variólica e, no terceiro mês de vida, desenvolveu-se hidrocefalia, ocorrendo o óbito aos 9 meses de idade.

CASUÍSTICA

CASO 1 — L.A.F. (Reg. HC 579324), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente da Capital do Estado de São Paulo, internado em 12-2-1960, com 60 dias de idade. Trata-se de primeiro filho. A mãe, no 6º mês de gravidez, apresentou processo infeccioso diagnosticado como variola; após período febril de 3 dias surgiu erupção que deixou cicatrizes hipocrômicas, difusamente distribuídas, inclusive nas plantas dos pés e palmas das mãos. A mãe havia sido vacinada duas vezes contra variola, não tendo havido reação alguma nestas ocasiões; o mesmo aconteceu ao marido, que apresentou moléstia idêntica, no mesmo período. Vários vizinhos (7 adultos e uma criança) apresentaram quadro semelhante na mesma época e todos ficaram com cicatrizes. Quando a criança foi registrada no Hospital das Clínicas a mãe foi revacinada, não tendo havido reação.

O paciente nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. Desde o nascimento foram percebidas cicatrizes. Com um mês de idade foi examinado por médico que notou aumento de volume do crânio, encaminhando o caso para a Clínica Neurológica. *Exame físico* — Criança com 2 meses de idade. Estado geral mau. Pequenas manchas hipocrômicas, disseminadas, não confluentes, um pouco deprimidas e irregulares, de diâmetros variáveis entre 1 a 8 mm, mais abundantes na hemiface esquerda, região occipital e face posterior do tórax; ausência de cicatrizes nas plantas dos pés, palmas das mãos e axilas. Desproporção crânio-facial (perímetro craniano 41 cm), fontanelas tensas e suturas abertas, veias do couro cabeludo enurgitadas, sinal de sol poente nos olhos. Ausência de reação aos estímulos ópticos e acústicos, não chora, não sorri. Movimentação globalmente diminuída, com discreta hipertonia muscular. Reflexo de Moro presente, reflexos fotomotores ausentes, demais reflexos sem particularidades dignas de nota. *Transiluminação*: translucidez uniforme de todo o crânio. *Fundos oculares*: palidez de papila bilateral, sem alterações de nível ou de limite; coriorretinite macular extensa em OD. *Eletrencefalografia* (realizada durante vigília e em condições desfavoráveis): atividade elétrica irregular predominando ondas lentas (3 a 7 ciclos por segundo), com intercalação de surtos de ondas mais rápidas, de menor voltagem. *Radiografias do crânio*: aumento dos diâmetros cranianos e disjunção de suturas. *Radiografia do tórax*: nu-

merosas calcificações nodulares e parvinodulares disseminadas em ambos os pulmões. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): foram feitas punções ventriculares pela fontanela bregmática, obtendo-se, bilateralmente e logo abaixo dos planos superficiais, líquido xantocrômico; as amostras apresentavam constituição química semelhante, caracterizando-se por diminuição das taxas de glicose e aumento do teor de proteínas (quadro 2). *Reação de Sabin-Feldman* negativa no soro sanguíneo. *Reação de fixação de complemento para cisticercose* negativa no LCR e no soro. *Reações para lues* negativas no LCR e no soro. *Reações para lues* negativas no LCR e no soro. *Reações de fixação de complemento para variola* negativas tanto no paciente como em sua mãe (5 meses após a fase aguda da doença materna). *Pneumencefalografia*: o ar contrastou apenas o espaço subaracnóideo e o quarto ventrículo; bloqueio ao nível do aqueduto de Sylvius. *Evolução* — Internado, o paciente apresentou convulsões na hemiface esquerda, facilmente controladas. O caso foi considerado de mau prognóstico devido às extensas lesões cerebrais, não sendo indicada intervenção cirúrgica. Após a alta hospitalar o paciente não foi mais trazido ao ambulatório.

CASO 2 — J.C.L.S. (Reg. HC 605108), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Ibitiporã, Estado de São Paulo, examinado em 9-11-1960, com 110 dias de idade. É produto de primeira gestação. No 7º mês de gravidez sua mãe apresentou moléstia eruptiva que deixou cicatrizes pequenas, não confluentes, disseminadas pelo corpo.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. Desde o nascimento foram notadas três cicatrizes hipocrômicas (hemiface esquerda, perna esquerda e couro cabeludo). Com cerca de 60 dias de idade os familiares perceberam aumento exagerado do volume craniano. Na época em que foi examinada, a criança apresentava, além das cicatrizes referidas, acentuada macrocefalia (perímetro craniano 49 cm; perímetro torácico 39 cm), fontanelas tensas e suturas abertas, sinal de sol poente e grande retardo do desenvolvimento psicomotor. *Transiluminação*: translucidez em todo o crânio. O paciente não foi trazido para os demais exames.

CASO 3 — R.A.P. (clínica particular), sexo feminino, branca, brasileira, procedente de Sertãozinho, Estado do Paraná, examinada em 21-2-1961, com 4 meses e meio de idade. É produto da terceira gravidez; a primeira terminou em aborto aos 4 meses e da segunda nasceu um menino normal. No 7º mês de gestação a genitora apresentou moléstia eruptiva, precedida por curto período febril; as lesões distribuíram-se predominantemente nas extremidades, mas não atingiram plantas dos pés ou palmas das mãos; no momento do exame encontramos, nos membros, numerosas cicatrizes hiperpigmentadas, pequenas, não confluentes. A mãe não havia sido vacinada contra a variola; as outras três pessoas que viviam na mesma residência, duas das quais vacinadas, não apresentaram a moléstia; quatro vizinhos, não vacinados, tiveram quadro semelhante que evoluiu bem, não deixando cicatrizes.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em hospital. Logo após o nascimento foram notadas cicatrizes distribuídas difusamente. Com cerca de dois meses de idade os familiares observaram que a criança apresentava aumento exagerado do volume craniano. *Exame físico* — Cicatrizes hipocrômicas, um pouco deprimidas e irregulares, disseminadas pelo corpo; macrocefalia (perímetro craniano 48,5 cm; perímetro torácico 37 cm), veias do couro cabeludo engurgitadas, sinal de sol poente e retardo do desenvolvimento psicomotor. *Transiluminação*: crânio não translúcido. *Fundos oculares*: à esquerda, discreta palidez de papila e pequena placa de coriorretinite no setor temporal; à direita, grande placa de coriorretinite macular.

Em 22-2-1961 a paciente foi operada segundo a técnica de Spitz, derivação ventrículo-jugular com a válvula de Holter. No pós-operatório imediato apresentou hipertermia. O *exame do líquido cefalorraqueano*, obtido do ventrículo lateral direito, no 5º dia do pós-operatório, mostrou hipercitose (48 leucócitos por ml com predomínio de elementos mononucleados), hemorragia discreta (74 hemácias por ml),

reações para globulinas fracamente positivas, reações para lues e cisticercose negativas. Até setembro de 1962, isto é, até 19 meses após o ato cirúrgico, a hidrocefalia permaneceu compensada (último contróle em setembro de 1962); entretanto, houve acentuação do déficit psicomotor. Em setembro de 1961 (13 meses após a fase aguda da doença materna) foram realizadas as *provas sorológicas para varíola: reação de fixação de complemento* negativa na mãe e na filha, *inibição de hemaglutinação* negativa na mãe e positiva na criança (1:40).

CASO 4 — C.P. (Reg. HC 621383), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Três Fronteiras, Estado de São Paulo, examinado em 6-4-1961, com 40 dias de idade. Trata-se do primeiro filho. A mãe, no 6º mês de gravidez, sofreu processo infeccioso iniciado por episódio febril e seguido de erupção da qual resultaram cicatrizes numerosas e difusamente distribuídas.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. Desde o nascimento foi notado crescimento exagerado do crânio. Ao exame, além da macrocefalia (perímetro craniano 45,5 cm; perímetro torácico 36 cm), havia grande déficit do desenvolvimento psicomotor. A criança não apresentava cicatrizes. O caso foi considerado sem possibilidades terapêuticas, devido às graves lesões encefálicas.

CASO 5 — A.F.V. (Reg. HC 621968), sexo feminino, branca, brasileira, procedente de Itambé, Estado de São Paulo, examinada em 13-4-1961, com 6 meses de idade. Trata-se do primeiro filho. No 7º mês de gravidez a mãe apresentou processo infeccioso, diagnosticado como varíola, do qual resultaram numerosas cicatrizes.

Dez dias após o início da moléstia materna ocorreu parto normal no domicílio familiar, tendo a criança nascido com lesões idênticas às da mãe e que também determinaram cicatrizes. Aos 45 dias de idade os familiares notaram aumento exagerado do volume craniano. No momento do exame o paciente apresentava numerosas cicatrizes arredondadas, hipocrômicas, distribuídas nos membros e no couro cabeludo; macrocefalia acentuada (perímetro craniano 50 cm) e intenso retardo psicomotor. Devido às graves lesões encefálicas o caso foi considerado inoperável, não tendo sido a paciente reconduzida ao ambulatório para outros exames.

CASO 6 — L.C.L. (Reg. HC 622445), sexo feminino, branca, brasileira, procedente de Dolcinópolis, Estado de São Paulo, examinada pela primeira vez em 20-4-1961, com dois meses de idade. Trata-se do último filho de uma prole de seis. A mãe, no 5º mês de gestação, teve processo infeccioso caracterizado por erupção da qual resultaram algumas cicatrizes hiperocrômicas nos membros. Ao ser feito o registro da criança no Hospital das Clínicas a genitora foi vacinada, não tendo havido reação.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. No dia seguinte o pai notou que o crânio da doente era "mole" e 20 dias após percebeu aumento exagerado da cabeça. *Exame físico*: macrocefalia acentuada (perímetro craniano 44 cm; perímetro torácico 35 cm), fontanelas bregmática e lambdóideia aumentadas e tensas, disjunção das suturas, olhar de sol poente, movimentação globalmente diminuída, reflexo de preensão de limiar muito baixo nas mãos. *Prova de Gesell* com 10 semanas de idade: retardo intenso. *Quociente de desenvolvimento* (QD) igual a 40. *Transiluminação*: translucidez de todo o crânio. *Fundos oculares* normais. *Eletrencefalografia*: inatividade elétrica na região temporal esquerda; na região parietoccipital do mesmo lado foram observados trechos de depressão acentuada da atividade elétrica; ondas "sharp" raras mas de amplitude elevada na região parietal esquerda; nas demais áreas a atividade elétrica é de amplitude elevada, constituída principalmente por ondas de frequências compreendidas entre 2 e 5 c/s. *Radiografias do crânio*: aumento dos diâmetros cranianos, desproporção crânio-facial. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): foram feitas punções pela fontanela bregmática, obtendo-se, bilateralmente, líquido hemorrágico com sobrenadante xantocrômico e acentuado aumento de proteínas; a amostra obtida por punção cisternal apresentava as mesmas alterações, porém em grau muito menos acentuado

(quadro 2). *Reação de Sabin-Feldman* negativa. *Reação de fixação de complemento para cisticercose* negativa no LCR e no soro. *Reação para lues* negativas no LCR e no soro. O caso foi considerado sem possibilidades terapêuticas.

Caso 7 — A.P.S. (Reg. HC 627096), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Gabirobal, Estado de São Paulo, examinado em 28-6-1961, com 4 meses de idade. Trata-se do sexto filho, sendo os outros normais. No 5º mês de gravidez a progenitora apresentou moléstia eruptiva; as lesões distribuíram-se predominantemente nos membros e deixaram, como seqüela, cicatrizes pequenas, hipocrômicas e não confluentes; aparentemente houve apenas um surto. Vários familiares e vizinhos apresentaram, no mesmo período, moléstia idêntica.

O paciente nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio e com várias cicatrizes. Alguns dias após o nascimento foi notado aumento exagerado do volume craniano. *Exame físico* — Cicatrizes hipocrômicas de tamanho variável, medindo entre 0,2 e 1 cm de diâmetro, distribuídas difusamente na cabeça, tronco e membros. Fenda palpebral esquerda mais fechada que a direita, e olho esquerdo menor que o direito (fig. 1). Crânio aumentado de volume (perímetro craniano 48 cm; perímetro torácico 40 cm), ligeiramente assimétrico; fontanelas aumentadas e tensas, suturas abertas. Pé direito eqüino e varo. Movimentação escassa, discreta hipertonia e tendência à flexão dos membros superiores e extensão dos inferiores, reflexos profundos vivos. *Radiografia do crânio*: aumento dos diâmetros cranianos. *Evolução* — Em 3-7-1961 o paciente foi internado por apresentar broncopneumonia, vindo a falecer 3 dias depois.



Fig. 1 — Caso 7 (A.P.S.). Fotografia mostrando a macrocefalia, a microftalmia à esquerda e pequenas cicatrizes hipocrômicas, sendo mais evidente uma situada ao nível do supercílio esquerdo.

Necropsia (SS. 58020) — Cadáver de criança do sexo masculino, pesando 7 kg e medindo 60 cm de comprimento; traqueotomia recente; cicatrizes hipocrômicas medindo entre 0,2 e 1 cm de diâmetro, distribuídas difusamente em todo o corpo. Traqueobronquite catarral. Pulmões com focos de broncopneumonia e de colapso. Congestão e esteatose do fígado. Baço congesto. Inchação turva dos rins. Coração sem anormalidades. Microftalmia à esquerda, notando-se, ao exame microscópico, a existência de coriorretinite e calcificações retinianas. *Encéfalo* aumentado

de volume e de consistência cística; leptomeninge de aspecto normal; acentuada dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, sendo reduzida a espessura do tecido nervoso dos hemisférios cerebrais; revestimento endimário irregular e aqueduto de Sylvius bloqueado; quarto ventrículo de dimensões normais. *Exame microscópico do encéfalo* — Nos cortes examinados não foram encontrados infiltrados inflamatórios na leptomeninge ou em tórno dos vasos. O córtex não apresentava alterações evidentes. As células nervosas dos núcleos da base estavam, de maneira geral, conservadas, algumas com deposições calcáreas (fig. 2A). Na substância branca, especialmente na proximidade dos ventrículos laterais, havia grande número de áreas microscópicas de calcificação. Focos de calcificação existiam também na glia subependimária; esta camada mostrava acentuado grau de gliose caracterizada por aumento de espessura, hiperplasia celular e existência, na parte profunda, de pequenas formações tubulares revestidas por células endimárias (fig. 2B). Gliose subependimária de intensidade variável foi evidenciada nas paredes de todos os ventrículos. O epêndima mostrava solução de continuidade, sendo evidentes numerosas elevações causadas pela gliose subependimária; a existência destas saliências ao nível do aqueduto explicava o bloqueio do mesmo. Plexos corioides normais.

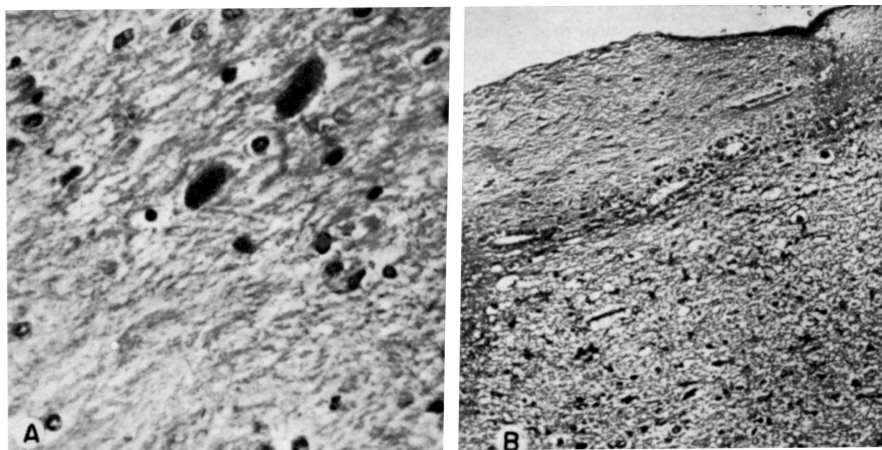


Fig. 2 — Caso 7 (A.P.S.). Em A, corte histológico ao nível dos núcleos da base mostrando restos celulares calcificados (H.E. 400×). Em B, parede do terceiro ventrículo notando-se espessa camada de gliose subependimária na parte profunda da qual existem estruturas tubulares revestidas por células do epêndima (H.E. 100×).

Caso 8 — I.M.S. (Reg. HC 630007), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de São José dos Campos, Estado de São Paulo, examinado pela primeira vez em 13-7-1961, com três meses de idade. Trata-se do sétimo filho (4 faleceram). No 4º mês de gravidez a mãe apresentou moléstia eruptiva; após três dias de febre surgiu erupção que atingiu todo o corpo, inclusive palmas das mãos e plantas dos pés; as lesões evoluíram para cicatrizes, especialmente numerosas nos membros. Tanto a mãe quanto os dois irmãos nunca tinham sido vacinados contra varíola; estes últimos tiveram moléstia idêntica na mesma época, enquanto que o pai, vacinado anteriormente, não foi atingido. Aparentemente houve epidemia na região pois numerosos vizinhos foram afetados.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio, com intensa cianose e apresentando cicatrizes no couro cabeludo e abdome. Com cerca de 45 dias os pais perceberam a macrocefalia, mas, desde o nascimento, foi notado que a fon-

tanela bregmática era muito grande e a "cabeça mole". *Exame físico* — Criança em mau estado geral. Acentuada macrocefalia (perímetro craniano 42,5 cm; perímetro torácico 37 cm), fontanelas aumentadas e tensas, veias do couro cabeludo engurgitadas, sinal de sol poente. Contactuação praticamente nula. Movimentação reduzida com tendência à hipertonia dos 4 membros, em flexão. Reflexos de Moro e de Magnus-Kleijn ainda presentes. *Reações sorológicas para varíola* (cêrca de 8 meses após a fase aguda da doença materna): *fixação de complemento* negativa na mãe e positiva na criança (1:160); *inibição da hemaglutinação* positiva na mãe (1:40) e no filho (1:80). *Evolução* — A criança foi trazida novamente ao ambulatório com cêrca de um ano de idade. O crânio cessara de crescer, persistindo porém sinais de intenso sofrimento cerebral, caracterizado por grande retardo do desenvolvimento psicomotor e hipertonia dos 4 membros, com tendência à extensão nos inferiores e flexão dos superiores.

CASO 9 — Z.K. (Reg. HC 627979), sexo feminino, branca, brasileira, procedente de Engenheiro Beltrão, Estado do Paraná, examinada em 13-7-1961, com 75 dias de idade. Trata-se do 11º filho. No início do 8º mês de gravidez a progenitora apresentou febre por três dias seguida de erupção que, surgindo no rosto, estendeu-se para todo o corpo, inclusive palmas das mãos e plantas dos pés; as lesões evoluíram em um único surto e deixaram cicatrizes disseminadas, hipocrômicas nas palmas das mãos e plantas dos pés, hiperocrômicas no rosto e hipocrômicas com halo hiperocrômico no tronco. A mãe e 5 irmãos que tiveram moléstia idêntica na mesma época, não tinham sido vacinados contra varíola; o pai e dois irmãos, vacinados anteriormente, nada apresentaram. Várias pessoas da vizinhança foram afetadas pela mesma moléstia; duas vizinhas adoeceram durante a gravidez e, enquanto a primeira, atingida no 2º ou 3º mês, deu à luz a criança aparentemente normal, a segunda, infectada no 8º mês, teve filha macrocefálica (sic).

A paciente nasceu de parto demorado, a termo, em seu domicílio. Com aproximadamente um mês de idade foi notado aumento progressivo e acentuado do crânio. *Exame físico* — Macrocefalia (perímetro craniano 44,5 cm; perímetro torácico 37 cm), fontanela tensa, suturas abertas, sinal de sol poente nos olhos. Retardo do desenvolvimento psicomotor. Reflexo de Moro, retificação corporal, reflexo de apoio plantar e marcha reflexa presentes; reflexos de sucção e de preensão com limiar baixo. *Reações sorológicas para varíola* (realizadas cêrca de 5 meses após a fase aguda da doença materna): *fixação de complemento* negativa na mãe e positiva na criança (1:20); *inibição da hemaglutinação* negativa na mãe e positiva na criança (1:40).

CASO 10 — A.J.C. (Reg. HC 646312), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Ourinhos, Estado de São Paulo, examinado em 18-1-1962, com 40 dias de idade. Trata-se de produto da primeira gestação. A genitora, durante o 7º mês de gravidez, apresentou processo infeccioso eruptivo; as lesões, disseminadas pelo corpo e membros, atingiram palmas das mãos e plantas dos pés, tendo algumas evoluído para cicatrizes ainda visíveis na época do exame. A mãe foi vacinada contra varíola em três ocasiões, porém, não houve reação; o pai, vacinado anteriormente, não foi atingido. Na mesma época numerosas pessoas da vizinhança apresentaram moléstia semelhante.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em hospital. Desde o nascimento foi notado que o volume do crânio era exagerado. *Exame físico* — Macrocefalia acentuada (perímetro craniano 46 cm; perímetro torácico 34 cm), fontanela bastante tensa, sinal de sol poente nos olhos; não havia cicatrizes. O teste de Gesell evidenciou retardo mental (QD = 57). *Transiluminação*: translucidez de todo o crânio. *Fundos oculares*: palidez de papila, bilateralmente. *Eletrencefalografia* durante o sono barbitúrico: atividade elétrica constituída por ondas hipersíncronas com espículas ou ondas "sharp"; entre os surtos de ondas hipersíncronas, trechos com depressão da atividade elétrica. *Radiografia do crânio*: aumento dos diâmetros cranianos, suturas muito abertas, desproporção crânio-facial. *Radiografia do tórax* normal. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): o exame das amostras obtidas dos ventri-

culos (quadro 2) denunciava a existência de hemorragia progressiva (hemácias degeneradas, líquido xantocrômico após centrifugação, grande aumento de proteínas); por via lombar conseguiu-se extrair apenas 1 ml de líquido não hemorrágico (quadro 2). *Reações para cisticercose e lues* negativas no LCR. *Reações sorológicas para varíola* (cêrca de 4 meses após a fase aguda): *fixação de complemento* negativa na mãe e positiva na criança (1:80); *inibição da hemaglutinação* positiva na mãe e na criança (1:40).

Caso 11 — S.M.F. (Reg. HC 657002), sexo feminino, branca, brasileira, procedente do interior do Estado de Pernambuco, examinada pela primeira vez em 29-3-1962, com um mês de idade. Trata-se do terceiro filho. No 8º mês de gravidez a mãe sofreu moléstia infecciosa diagnosticada como varíola, que deixou numerosas cicatrizes, inclusive nas palmas das mãos; as lesões evoluíram em surto único. Os dois irmãos, da mesma maneira que a mãe, não tinham sido vacinados contra varíola e apresentaram quadro semelhante na mesma época. Três pessoas da vizinhança também foram atingidas. O pai do nosso paciente, que já tinha tido varíola anteriormente, nada sofreu.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. Desde os primeiros dias os familiares notaram o volume exagerado do crânio. *Exame físico* — Macrocefalia (perímetro craniano 43 cm; perímetro torácico 29 cm), suturas abertas, veias do couro cabeludo engurgitadas; contactuação precária e movimentação globalmente diminuída. *Transiluminação*: translucidez em todo o crânio. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): o exame das amostras obtidas nas cavidades ventriculares denunciava a ocorrência de hemorragia progressiva (hemácias degeneradas, xantocromia e aumento da taxa de proteínas); na amostra obtida por via lombar havia menor número de hemácias degeneradas, maior teor de proteínas e discreta hiperctose com predominância de linfomonucleares (quadro 2). *Reação de Sabin-Feldman* negativa. *Reação de fixação de complemento para cisticercose* negativa no LCR e no sangue. *Reações sorológicas para varíola* (3 meses após a fase aguda da doença): *fixação de complemento* negativa na mãe e positiva na criança (1:40); *inibição da hemaglutinação* positiva na mãe (1:40) e na filha (1:80). *Evolução* — Após as punções ventriculares permaneceu fistula ao nível da fontanela e a criança apresentou hipertermia, vômitos e rápido comprometimento das condições gerais, falecendo em 4-7-1962.

Necropsia (SS. 60627) — Cadáver de criança pesando 2.600 g e medindo 49 cm de comprimento. Pulmões com pequenos nódulos calcificados. Fígado com esteatose. Os outros órgãos apresentavam apenas anemia. *Encéfalo* muito aumentado de volume e de consistência cística; leptomeninges com áreas opacas, amareladas, mais evidentes à esquerda; aos cortes foi verificado esfacêlo quase total da maior parte do tecido nervoso de ambos os hemisférios, núcleos da base e mesencéfalo, não tendo sido possível averiguar as condições do aqueduto cerebral; entretanto, considerou-se provável a existência de bloqueio a este nível porque nos ventrículos prosencefálicos dilatados havia empiema, enquanto que no quarto ventrículo, de tamanho normal, o líquido era apenas discretamente turvo. *Exame microscópico do encéfalo* — O espaço subaracnóideo apresentava, além de acentuada congestão, discreta e difusa infiltração por linfócitos, plasmócitos e células histióides. No córtex cerebral havia redução do número de células nervosas e gliose. A substância branca mostrava congestão da rede capilar e moderada gliose. Várias alterações foram encontradas ao nível do tecido subependimário: congestão vascular, infiltrados linfoplasmocitários perivascularares, gliose, estruturas tubulares de células endimárias na profundidade da área de gliose, e restos celulares calcificados. A luz dos ventrículos laterais não tinha revestimento endimário, o qual estava substituído por tecido de granulação representado por numerosas alças capilares (algumas das quais trombosadas) e grande quantidade de corpúsculos grânulo-gordurosos. Apoiada sobre esta camada havia espessa massa de neutrófilos, na maioria degenerados. As paredes do terceiro ventrículo mostravam gliose subependimária mais acentuada do que a observada nos hemisférios cerebrais, notando-se fileira quase contínua de fendas irregulares, parcialmente revestidas por epitélio endimário (fig. 3C) e exten-

dos focos de calcificação (figs. 3A e B). No córtex cerebelar não foram encontradas alterações; na substância branca subcortical havia gliose e tumefação aguda da oligodendroglia. Na protuberância e bulbo foram encontrados discretos infiltrados linfoplasmocitários ao redor de alguns vasos. Nas paredes do quarto ventrículo a gliose subependimária era discreta e o revestimento ependimário estava preservado; no interior deste ventrículo não havia reação inflamatória supurativa.

CASO 12 — S.A.V. (clínica particular), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Manhuaçu, Estado de Minas Gerais, examinado em 2-4-1962, com 17 meses de idade. Trata-se do primeiro filho. No 6º mês de gestação a mãe apresentou quadro infeccioso diagnosticado como varíola. Após período febril de três dias surgiram lesões que, em um surto único, difundiram-se por todo o corpo, atingindo palmas das mãos mas não as plantas dos pés; deste processo restaram cicatrizes, mais numerosas nos membros. A mãe havia sido vacinada com 10 anos de idade, tendo havido reação; com cerca de 21 anos apresentou processo infeccioso, diagnosticado como varicela, do qual não resultaram cicatrizes. O pai não apresentou sintoma algum; havia sido vacinado em numerosas ocasiões, havendo reação apenas na última vez. Cerca de 5 crianças da vizinhança adquiriram, no mesmo período, moléstia semelhante.

Parto a termo, em hospital, tendo sido usado fórcepe. A criança nasceu com a cabeça grande e com cicatrizes distribuídas pelo corpo, mais numerosas nos membros. O crescimento do crânio não foi muito acentuado; entretanto, houve grande retardo do desenvolvimento psicomotor, tendo se instalado hipertonia nos 4 membros, mais acentuada à esquerda; aos 5 meses de idade iniciaram-se crises de espasmos em flexão, tendo o eletrencefalograma (EEG) mostrado tratar-se de hipsarrítmia; com terapêutica pelo ACTH, associado a anticonvulsivantes, as crises não se repetiram. Nôvo EEG feito em 29-9-61 não apresentou as alterações características de hipsarrítmia. A partir de janeiro de 1962 foi notado aumento exagerado do volume craniano e acentuação dos déficits neurológicos. *Exame físico* — Macrocefalia (perímetro craniano 52,5 cm; perímetro torácico 47 cm), fontanela bregmática aberta e deprimida; tetraparesia espástica predominando no hemisfério esquerdo, com tendência a flexão nos membros superiores e extensão nos inferiores. *Fundos oculares*: em OD placa de coriorretinite na região macular. *Reação sorológicas para varíola* (cerca de 20 meses após a fase aguda da doença): as reações de fixação de complemento e inibição da hemaglutinação foram negativas na mãe e na criança. *Evolução* — Como a fontanela bregmática estava deprimida, denotando compensação da hipertensão intracraniana, não foi indicada cirurgia. Em abril de 1963 fomos informados de que o paciente havia falecido.

CASO 13 — R.M.S. (Reg. HC 657627), sexo feminino, branca, brasileira, procedente de Piraju, Estado de São Paulo, examinada em 5-4-1962, com um mês de idade. Trata-se do produto da segunda gestação. No 4º mês de gravidez a mãe apresentou doença diagnosticada como varíola; após curto período febril surgiu erupção que em dois dias atingiu todo o corpo, inclusive palmas das mãos e plantas dos pés; a evolução deu-se em um único surto e, após a cura, persistiram cicatrizes. A mãe nunca havia sido vacinada; o pai e o irmão, vacinados anteriormente, não foram atingidos. Aparentemente, houve na época uma epidemia na cidade, tendo ocorrido três óbitos; foi assinalado o caso de uma vizinha que, infectada no primeiro ou segundo mês de gravidez, abortou.

A criança nasceu de parto demorado, a termo, em seu domicílio. Desde o nascimento os familiares notaram que a "cabeça era muito mole" e que havia cicatrizes no dorso, semelhantes às que a mãe apresentava. *Exame físico* — Macrocefalia (perímetro craniano 43,5 cm; perímetro torácico 40 cm), fontanela tensa e suturas exageradamente abertas, sinal de sol poente nos olhos. *Fundos oculares* normais. *Radiografias do crânio*: aumento generalizado dos diâmetros cranianos com adelgaçamento dos ossos da abóbada. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): material obtido por punção suboccipital com hiperцитose (linfócitos e monócitos) e hiperproteinorraquia; líquidos ventriculares hemorrágicos, com acentuado aumento de proteínas (quadro

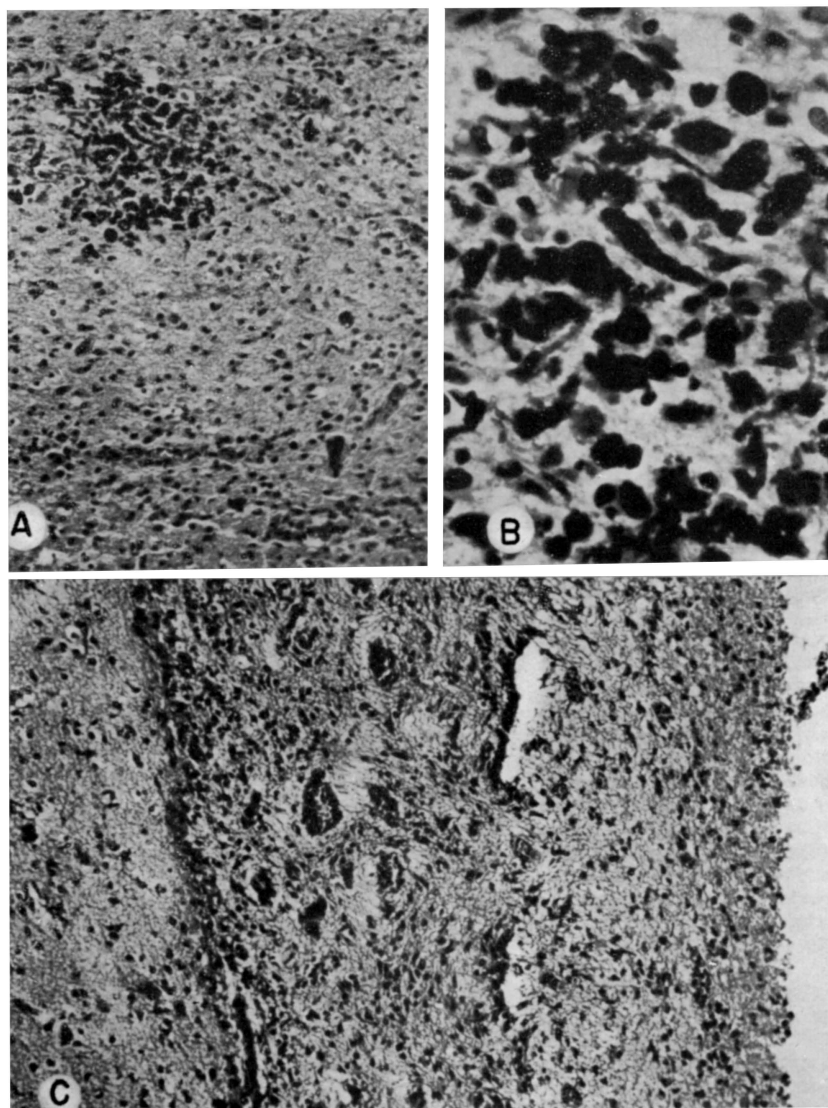


Fig. 3 — Caso 11 (S.M.F.). Em A, zona de calcificação próxima à parede do terceiro ventrículo; na borda inferior da microfotografia nota-se parte da parede ventricular, constituída por material necrótico, infiltrado inflamatório e corpúsculos grânulo-gordurosos (H.E. 100×). Em B, a mesma zona de calcificação em maior aumento (H.E. 400×). Em C, parede do terceiro ventrículo mostrando espessa camada de gliose subependimária, no seio da qual existem fendas revestidas por células do epêndima; a superfície ventricular é revestida por neutrófilos, corpúsculos grânulo-gordurosos e material necrótico (H.E. 100×).

2). *Reações sorológicas para varíola* (8 meses após a fase aguda): *fixação de complemento* negativa na mãe e na criança; *inibição da hemaglutinação* positiva em ambas (1:40).

Caso 14 — G.A.C. (Reg. HC 676160), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Santópolis Aguapeí, Estado de Sergipe, examinado no ambulatório em 7-11-1962, com 22 meses de idade. Trata-se do último filho de uma prole de três. No 7º mês de gravidez a mãe teve processo infeccioso diagnosticado como varíola. O início foi febril; no quarto dia de doença surgiu prurido no tórax e, a seguir, erupção que rapidamente se generalizou por todo o corpo, inclusive palmas das mãos e plantas dos pés; as lesões evoluíram, em um único surto, de máculas para pápulas, vesículas, pústulas e crostas, mas não deixaram cicatrizes. A genitora nunca havia sido vacinada contra varíola; o pai e os dois irmãos, também não vacinados, apresentaram moléstia eruptiva idêntica na mesma época. Quase todos os habitantes da localidade tiveram doença semelhante; há referências a mulher grávida de 7 meses que perdeu o filho e de outra (período de gravidez ignorado) que faleceu; entre os atingidos pela moléstia havia crianças, adultos e mesmo velhos; vários ficaram com cicatrizes, às vezes numerosíssimas, mas não houve óbito, além do acima referido.

O parto foi normal, a termo, em seu domicílio. Desde o nascimento foram notadas cicatrizes e aumento exagerado do volume craniano. Os familiares referem que a fontanela, de início tensa e abaulada, tornou-se flácida e que, na mesma época, o crânio deixou de crescer exageradamente. *Exame físico* — Paciente apresentando menor idade do que a real; numerosas cicatrizes, variando de 0,5 a 2 cm de diâmetro, deprimidas e com halo hipercrômico. Desproporção crânio-facial (perímetro craniano 48 cm; perímetro torácico 48 cm), fontanela bregmática quase totalmente ocluída. Intenso retardo do desenvolvimento psicomotor, contactuação e movimentação precárias. Déficit motor maior no membro inferior esquerdo; quando colocado de pé o paciente apresenta hipertonia dos membros inferiores em extensão e adução. *Teste de Gesell*: retardo intenso, global, uniforme em todos os setores; QD = 35. *Transiluminação*: o crânio não era translúcido. *Fundos oculares* normais. *Radiografias do crânio*: desproporção crânio-facial, adelgaçamento dos ossos da abóbada craniana, suturas muito abertas. *Radiografia do tórax* normal. *Líquido cefalorraqueano* (LCR): feita apenas punção lombar; exame normal. *Reação de Sabin-Feldman*: positiva para a mãe (1:1024) e para a criança (1:16). *Reações para lues e cisticercose* negativas no LCR e no sangue. *Reações sorológicas para varíola* (cêrca de 2 anos após a fase aguda da doença materna): *fixação de complemento* e *inibição da hemaglutinação* negativas na mãe e na criança. *Pneumocefalografia*: bloqueio ao trânsito do ar ao nível do aqueduto de Sylvius (15-11-62). *Iodoventriculografia*: bloqueio completo ao nível do aqueduto de Sylvius (25-11-62). A criança e a mãe foram vacinadas contra varíola no dia da matrícula, não havendo reação em ambas.

Caso 15 — M.L. (Reg. HC 677228), sexo masculino, branco, brasileiro, procedente de Água do Burgil, Município de Assis, Estado de São Paulo, examinado em 22-11-1962, com 80 dias de idade. É o terceiro filho. A mãe, no 7º mês de gravidez, apresentou processo infeccioso; após período febril de 4 dias surgiu erupção que se iniciou no rosto e, em um único surto, generalizou-se, atingindo palmas das mãos e plantas dos pés; as lesões evoluíram para cicatrizes hipercrômicas mais numerosas nos membros. A mãe nunca fôra vacinada, assim como os dois irmãos e três tios; todos adquiriram, na mesma época, moléstia idêntica; o pai, vacinado anteriormente, nada apresentou.

A criança nasceu de parto normal, a termo, em seu domicílio. Logo após o nascimento os familiares notaram aumento progressivo do crânio. *Exame físico* — Condições gerais regulares, ausência de cicatrizes, hérnia umbilical. Contactuação e movimentação precárias. Macrocefalia (perímetro craniano 47 cm; perímetro torácico 34 cm), suturas abertas e fontanelas tensas, sinal de sol poente. *Teste de Gesell*: retardo intenso, global, não uniforme; QD = 50. *Fundos oculares* normais.

Eletrencefalografia (exame realizado durante o sono): assimetria entre os hemisférios com anormalidade provávelmente à esquerda (ondas "sharp" raras na região temporal, os "spindles" peculiares ao sono normal foram evidenciados apenas à direita). *Radiografias do crânio*: aumento dos perímetros cranianos, disjunção de suturas e desproporção crânio-facial. *Radiografia do tórax* normal. *Líquido cefalorraqueano*: foram feitas punções ventriculares e suboccipital; as amostras apresentavam aumento do teor de proteínas e diminuição do teor de glicose (quadro 2). *Reação de Sabin-Feldman* positiva na mãe (1:1024) e na criança (1:256). *Reações para lues e cisticercose* negativas nos líquidos ventriculares. *Reações sorológicas para variola* (cêrca de 6 meses após a fase aguda da doença): *fixação de complemento* e *inibição da hemaglutinação* negativas na mãe e no filho.

DISCUSSÃO DOS DADOS COLHIDOS NAS OBSERVAÇÕES

Quadro mórbido apresentado pelas mães dos pacientes — Em todos os casos o processo infeccioso ocorreu após o primeiro trimestre da gravidez; a maior incidência foi observada no 7.º mês (casos 2, 3, 5, 10, 14 e 15); nos demais incidiu no 4.º (casos 8 e 13), 5.º (casos 6 e 7), 6.º (casos 1, 4 e 12) e 8.º mês (casos 9 e 11). No caso 5 a doença aparentemente precipitou o parto; nos outros, a gestação evoluiu normalmente, ocorrendo parto a têrmo.

Os dados que conseguimos obter para o diagnóstico retrospectivo da doença eruptiva não são de segurança absoluta dado o baixo nível intelectual da maioria dos informantes. Em alguns casos são escassas as informações sôbre os pródromos, tipo de curva febril, evolução da doença e lesões durante o período agudo. Tentamos completar algumas observações escrevendo a familiares de 10 pacientes pedindo que respondessem a formulário enviado; não obtivemos qualquer resposta. Entretanto, é evidente que tôdas as mães apresentaram moléstia infecciosa eruptiva; menos nítido é, em alguns casos, o diagnóstico diferencial entre variola e varicela. Algumas observações (casos 2, 4 e 5) são especialmente pobres para êste propósito; entretanto, considerando o conjunto dos dados clínicos, existem elementos que sugerem o diagnóstico de variola na maioria das 15 gestantes. A favor desta hipótese conseguimos anotar: 1) a erupção evoluiu com surto único em tôdas as mães que informaram a êste respeito (casos 7, 9, 11, 12, 13, 14 e 15); 2) a distribuição centrífuga das lesões foi relatada 6 vêzes (casos 1, 3, 6, 7, 12 e 15) e confirmada pela localização das cicatrizes, nunca tendo sido referida distribuição centripeta; 3) as palmas das mãos e plantas dos pés foram atingidas na maioria das gestantes (casos 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15), apenas na observação 3 foi negada a ocorrência de lesões nestas regiões e nas outras não obtivemos dados a respeito; 4) as mães, com exceção de uma apenas (caso 14), apresentavam cicatrizes bem nítidas.

Dados imunológicos — Cinco mães não informaram quanto à vacinação antivariólica anterior à infecção (casos 2, 4, 5, 6 e 7); três tinham sido vacinadas (casos 1, 10 e 12), mas só houve reação em uma (caso 12); as 7 restantes nunca haviam sido vacinadas. O fato de ter ocorrido, no caso 12, reação após a vacina não afasta o diagnóstico de variola para a doença

adquirida durante a gravidez, pois, além de ter havido intervalo de 13 anos após a inoculação, a gestante havia sofrido varicela dois anos antes e o médico que a examinou, no período agudo da infecção ocorrida durante a gravidez, diagnosticou varíola.

Êstes dados a respeito da vacinação antivariólica reforçam, de maneira indireta, o diagnóstico de varíola para a moléstia apresentada pela maioria das gestantes.

A não ser nos casos 3 e 12 as mães foram vacinadas no dia da matrícula dos pacientes, de acôrdo com a rotina do Hospital das Clínicas. Infelizmente, apenas três (casos 1, 6 e 14) foram controladas, não tendo sido observada reação.

Dados epidemiológicos — Em várias observações pôde ser assinalado que pessoas que moravam nas residências das gestantes apresentaram, na mesma época, moléstia semelhante (casos 1, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 14 e 15); nos casos restantes não foram obtidos informes a êste respeito. No quadro 1 está assinalada a incidência da doença de acôrdo com a existência, ou não, de vacinação ou de varíola anterior; consideramos como não tendo havido vacinação quando esta não provocou reação. Verifica-se que as 11 pessoas vacinadas não foram atingidas; das 19 não vacinadas e não afetadas ante-

C a s o s	Pessoas vacinadas e não acometidas	Pessoas não vacinadas		
		Sem varíola anterior		Com varíola anterior e não acometidas
		Acometidas	Não acometidas	
1		1		
3	2		1	
8	1	2		
9	3	5		
10	1			
11		2		1
12	1			
13	2			
14		3		
15	1	5		
Totais	11	18	1	1

Quadro 1 — Incidência de moléstia semelhante à apresentada pelas gestantes em moradores das residências das mesmas, de acôrdo com a existência, ou não, de vacinação anterior ou de infecção pregressa por varíola.

riormente, 18 ficaram doentes; não foi infectada a pessoa que apresentara varíola anteriormente. Estes dados também reforçam o diagnóstico de varíola para a doença apresentada pelas gestantes.

Na mesma época em que as mães ficaram doentes, várias pessoas das vizinhanças foram atingidas; alguns familiares referiram verdadeiras epidemias, enquanto que outras vezes há referência a casos esporádicos. Apesar da morbidade relativamente alta, a mortalidade parece ter sido pequena, sugerindo que a varíola tenha se apresentado sob a forma de varíola minor ou alastrim. No que se refere a outras mulheres que residiam nas proximidades e que foram atingidas durante a gestação, obtivemos referências a 6 casos; ocorreram dois abortos, um óbito materno e fetal, um parto prematuro (natimorto) e dois partos a termo; das duas crianças que nasceram vivas uma parece ser macrocefálica.

Quadro mórbido apresentado pelos pacientes — Em 8 doentes (casos 1, 2, 3, 7, 8, 12, 13 e 14) desde o nascimento foram notadas cicatrizes nos tegumentos externos; uma criança (caso 5) nasceu com lesões tegumentares de caráter agudo. O volume exagerado do crânio foi percebido logo após o nascimento ou nas primeiras 8 semanas de vida. Além do quadro típico de hidrocefalia (macrocefalia, aumento das fontanelas, desproporção crânio-facial, sinal de sol poente, engurgitamento das veias do couro cabeludo) foram assinalados sinais e sintomas indicativos de grave sofrimento cerebral: acentuado retardo do desenvolvimento psicomotor em todos os casos e hipertonia muscular em 5 (casos 1, 7, 8, 12 e 14). A transiluminação foi feita 7 vezes: em 5 crianças (casos 1, 2, 6, 10 e 11) o crânio mostrou-se translúcido, denotando aumento do conteúdo líquido da caixa craniana e redução do volume do encéfalo; nas outras duas (casos 3 e 14) a prova foi negativa. Os fundos oculares foram examinados em 8 pacientes: 4 (casos 6, 13, 14 e 15) não apresentavam anormalidades; em três (casos 1, 3 e 12) existia coriorretinite macular no olho direito, sendo que em um (caso 3) havia também placa de coriorretinite temporal à esquerda; no caso 10 existia apenas palidez das papilas ópticas. Um paciente (caso 7) apresentava microftalmo à esquerda; pela necropsia, foi verificada, nesse olho, a existência de coriorretinite e calcificações na retina.

O *eletrencefalograma* (EEG), feito em 5 casos, mostrou anormalidade difusa (casos 1, 10 e 12) ou predominante em determinadas áreas (casos 6 e 15). Segundo nossa experiência o EEG é normal na maioria dos pacientes hidrocefálicos; resultados anormais geralmente ocorrem na vigência de lesões encefálicas graves. As alterações eletrencefalográficas encontradas nos 5 casos aqui referidos confirmaram o mau prognóstico sugerido pelos dados clínicos.

As *radiografias do crânio* mostraram, em 7 casos (1, 6, 7, 10, 13, 14 e 15), alterações comuns na hidrocefalia (aumento dos diâmetros cranianos, desproporção crânio-facial, disjunção de suturas, adelgaçamento dos ossos da abóbada). Na necropsia do caso 7 foram encontradas calcificações periventriculares que não tinham sido vistas nas chapas radiográficas.

A *pneumencefalografia* mostrou, em dois pacientes (casos 1 e 14), a existência de bloqueio do aqueduto de Sylvius confirmado, no caso 14, pela *iodoventriculografia*.

Radiografias do tórax foram feitas em 4 pacientes (casos 1, 10, 14 e 15); no caso 1 foram assinaladas calcificações nodulares e parvinodulares disseminadas em ambos os pulmões, sugerindo que a criança tenha apresentado processo infeccioso intra-uterino; nos demais pacientes a radiografia do tórax resultou normal. O caso 11 não foi radiografado; entretanto, na necropsia foram encontradas calcificações pulmonares difusas.

O *líquido cefalorraqueano* (LCR) foi examinado em 8 casos (1, 3, 6, 10, 11, 13, 14 e 15). Considerando que para este trabalho têm maior interesse os resultados que indicam, ou não, a existência de bloqueio do sistema ventrículo-aracnóideo, agrupamos no quadro 2 os dados obtidos apenas em

Caso	Punção	Aspecto	Côr	Leucóc. p/ml	Hemác. p/ml	Proteínas mg/100 ml	Glicose mg/100 ml
1	VD	Límpido	Xantocrôm.	3	80	100***	32
	VE	Límpido	Xantocrôm.	8	0	120***	30
6	VD	Hemorrágico	Xantocrôm.*	2	5.300**	240	38
	VE	Hemorrágico	Xantocrôm.*	1	3.500**	240	
	SO	Hemorrágico	Xantocrôm.*	2	350	160	47
10	VD	Hemorrágico	Xantocrôm.*	3	2.000**	360	52
	VE	Hemorrágico	Xantocrôm.*	2,6	2.500**	460	
	L	Límpido		5	0		40
11	VD	Hemorrágico	Xantocrôm.*	6	3.500**	340	49
	VE	Hemorrágico	Xantocrôm.*	4	2.000**	180	55
	L	Hemorrágico	Xantocrôm.*	12	850**	680	69
13	VD	Hemorrágico	Xantocrôm.*	2,6	1.000**	400	26
	VE	Hemorrágico	Xantocrôm.*	3	1.200**	460	26
	SO	Límpido	Incolor	58	0	270	48
15	VD	Límpido	Incolor	2,6	0	60	38
	VE	Límpido	Incolor	0,6	0	60	44
	SO	Límpido	Incolor	5	0	82	36

Quadro 2 — Punções e resultados dos exames do líquido cefalorraqueano em 6 casos: VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; SO, suboccipital; L, lombar; *côr do líquido sobrenadante após centrifugação; **hemácias degeneradas; ***proteínas dosadas pelo método de Nissl, sendo as demais dosagens feitas pelo VDRL.

6 desses casos. Não incluímos os resultados obtidos nos casos 3 e 14: no primeiro a punção foi feita no período pós-operatório; no segundo, por estar a fontanela bregmática quase fechada, foi feita apenas punção lombar, obtendo-se LCR cujo exame nada mostrou de anormal. Figuram no quadro 2 os dados relativos aos caracteres físicos, à citologia, às dosagens de proteínas totais, únicos que fornecem elementos de valor para o alvo colimado, isto é, a verificação da existência de bloqueio do sistema ventriculo-aracnóideo; as dosagens de glicose também foram incluídas devido às alterações apresentadas. No caso 1 foram feitas apenas punções ventriculares; as amostras do LCR eram xantocrômicas e apresentavam aumento de proteínas e diminuição da taxa de glicose; a presença de hemácias íntegras apenas no ventrículo direito é atribuível a acidente de punção. Nos outros 5 pacientes foram feitas punções ventriculares associadas a punção lombar ou suboccipital. Nos casos 6, 10, 11 e 13 as amostras de LCR ventricular tinham constituição bastante diferente das obtidas por via cisternal ou lombar, indicando tratar-se de hidrocefalia bloqueada; nestes 4 pacientes as punções ventriculares forneceram LCR com grande número de hemácias desintegradas, xantocromia e elevado teor protéico, indicando hemorragia progressiva; no caso 11, embora o LCR lombar fôsse xantocrômico, contendo hemácias deterioradas e elevado teor protéico, o bloqueio era evidenciado pela diferença na quantidade de hemácias. No caso 15 as alterações químicas (aumento de proteínas e diminuição do teor de glicose) eram semelhantes nas amostras ventriculares e na cisternal, sugerindo não haver bloqueio do sistema ventricular.

Considerados em conjunto os exames do LCR mostraram: hipercitose com predominância de elementos mononucleados em dois casos (11 e 15), indicando persistência de processo inflamatório; hemorragia intraventricular (casos 6, 10, 11 e 13) que pode ter sido causada por trauma de parto ou por processo vascular secundário à meningoencefalite; aumento do teor de proteínas em todos os pacientes com menos de 3 meses de vida (casos 1, 6, 10, 11, 13 e 15) que pode ser atribuído a vários fatores (hemorragia, inflamação, destruição do tecido nervoso e estase); diminuição do teor de glicose nos casos 1, 6, 13 e 15, o que poderia ser relacionado às más condições gerais das crianças.

Em 6 pacientes (casos 1, 6, 11, 12, 14 e 15) foi feita a *reação de Sabin-Feldman*: o resultado negativo ou positivo mas com título igual ou inferior a 1:256 afasta o diagnóstico de toxoplasmose congênita nestes casos. A *reação de fixação de complemento para cisticercose* feita no LCR de 7 pacientes (casos 1, 3, 6, 10, 11, 14 e 15) e no sangue de três (casos 1, 6 e 14) foi negativa. As *reações para lues* também foram negativas no LCR (casos 1, 3, 6, 10, 11, 14 e 15) e no sangue (casos 1, 6, 11 e 14).

As *reações sorológicas para varíola* foram feitas, em 10 casos, na secção de vírus dermatrópicos do Instituto Adolfo Lutz onde, como rotina, não são dosados os anticorpos neutralizantes. Os resultados obtidos com as reações feitas "in vitro" estão esquematizados no quadro 3.

Casos	Intervalo entre a infecção e a colheita de material (meses)	Mãe		Criança	
		F.C.	I.H.	F.C.	I.H.
1	5	-1:5		-1:5	
3	13	-1:5	-1:10	-1:5	+1:40
8	8	-1:5	+1:40	+1:160	+1:80
9	5	-1:5	-1:10	+1:20	+1:40
10	4	-1:5	+1:40	+1:80	+1:40
11	3	-1:5	+1:40	+1:40	+1:80
12	20	-1:5	-1:10	-1:5	-1:10
13	8	-1:5	+1:40	-1:5	+1:40
14	24	-1:5	-1:10	-1:5	-1:10
15	6	-1:5	-1:10	-1:5	-1:10

Quadro 3 — Resultados das provas sorológicas para varíola, em 10 pacientes e em 9 genitoras: F.C., reação de fixação de complemento; I.H., reação de inibição da hemaglutinação.

Anti-hemaglutininas foram pesquisadas no sêro de 9 pacientes e das respectivas genitoras. Os trabalhos de Downie¹⁴⁵, McCarthy, Downie e Bradley¹⁴⁶ e Downie e McCarthy¹⁴⁷ mostraram que a resposta imunológica ao vírus do grupo varíola-vacina varia com as condições existentes antes da infecção; de maneira geral os anticorpos inibidores da hemaglutinação, nos casos não vacinados previamente, permanecem em título alto apenas durante os primeiros meses seguintes à infecção, podendo persistir em níveis baixos por vários anos. Por isso, o diagnóstico de varíola não deve ser afastado pelo fato da reação ter sido negativa em 3 pacientes (casos 12, 14 e 15) e em 5 mães (casos 3, 9, 12, 14 e 15), casos em que o intervalo entre o processo agudo e a colheita de sangue variou entre 5 meses e 2 anos. Por outro lado, o resultado positivo nos outros casos reforça o diagnóstico de varíola para a doença apresentada pela gestante, pois não tinha havido vacinação anterior. Nos casos 3 e 9 a pesquisa de anti-hemaglutininas foi negativa para a mãe e positiva para o filho; em outros dois (casos 8 e 11) o teor de anticorpos era maior no sêro das crianças; êstes fatos são de difícil explicação, mas concordam, até certo ponto, com os resultados encontrados por Kempe e Benenson¹⁴⁸. Êstes autores pesquisaram anticorpos inibidores da hemaglutinação e fixadores de complemento para vacinia em soros de parturientes e em soros obtidos do cordão umbilical de recém-nascidos; a comparação dos títulos encontrados revelou, em número significante de casos, teores mais altos nas crianças.

A reação de fixação de complemento para variola foi feita com o soro de 10 pacientes e das respectivas mães, sendo positiva apenas em 4 crianças (casos 8, 9, 10 e 11). A negatividade da maior parte das reações não afasta o diagnóstico de variola, pois os anticorpos tendem a desaparecer alguns meses após a infecção^{145, 146, 147}, principalmente nos casos não vacinados, sendo raros os resultados positivos após 4 meses. O fato de só terem sido positivas as reações feitas em crianças concorda com os resultados obtidos por Kempe e Benenson¹⁴⁸.

A necropsia foi feita em dois pacientes. No caso 7, além de alterações histológicas que permitiram o diagnóstico de encefalite progressiva, foi encontrada hidrocefalia com bloqueio do aqueduto de Sylvius. No caso 11, a ocorrência nos últimos dias de vida, de processo supurativo agudo no interior dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo (ependimite) impediu que o aqueduto de Sylvius fosse estudado detalhadamente; entretanto, vários elementos fornecidos pelas punções e pela necropsia permitiram, de maneira indireta, afirmar a existência de oclusão do aqueduto por lesões preexistentes ao processo supurativo. Também neste caso 11 o exame histológico permitiu o diagnóstico de encefalite progressiva; entretanto, não foi possível determinar até que ponto o infiltrado linfoplasmocitário leptomeníngeo correspondia a uma reação ao processo supurativo agudo ou a um processo meningo-encefálico anterior.

Nestes dois casos havia gliose subependimária e calcificações periventriculares, lesões estas que têm sido encontradas em casos de citomegalia; entretanto, a inexistência de células com inclusão citomegálica afasta este diagnóstico. A toxoplasmose também poderia determinar quadro anatomo-patológico semelhante; esta hipótese pôde ser afastada porque a pesquisa dos parasitos foi negativa, não sendo também encontrados focos de necrose ou áreas granulomatosas; além disso, no caso 7 não havia infiltrado inflamatório.

Além das alterações encefálicas, as necropsias demonstraram a existência de coriorretinite no caso 7 e de calcificações pulmonares no caso 11.

COMENTARIOS

Em todos os casos incluídos neste trabalho foi possível diagnosticar a hidrocefalia apenas com os dados clínicos; na maioria (casos 1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 14 e 15) esse diagnóstico foi confirmado pelos exames subsidiários, pelo ato cirúrgico ou pela necropsia.

Parece haver relação entre o processo infeccioso sofrido pelas mães durante a gestação e a malformação apresentada pelas crianças. A falta de dados impede, em alguns casos, afirmações categóricas quanto à etiologia do processo eruptivo apresentado pelas gestantes; entretanto, considerando os comemorativos anamnésticos em conjunto, pudemos reunir elementos (clínicos, epidemiológicos, imunológicos e laboratoriais) que depõem a favor da variola. Dado o caráter benigno da infecção em todos os casos, é possível

admitir que a variola tenha se manifestado, senão em tôdas, pelo menos na maioria das gestantes, sob a forma atenuada conhecida como alastrim, que é mais encontrada em nosso país.

Vários argumentos indicam que nas 15 crianças ocorreu fetopatia infecciosa: 1) tôdas apresentavam sinais de grave acometimento encefálico exteriorizado por retardo psicomotor, em alguns casos acompanhado de hipertonia e de alterações eletrencefalográficas; 2) o exame histopatológico, nos dois casos em que foi realizado, mostrou alterações decorrentes de encefalite progressiva; 3) em alguns dos pacientes foram encontrados elementos (coriorretinite nos casos 1, 3, 7 e 12 e calcificações pulmonares nos casos 1 e 11), indicadores da ocorrência de processo infeccioso intra-uterino.

Assim, num total de 450 pacientes hidrocefálicos que examinamos de 1960 até 1962, encontramos 15 cujas genitoras apresentaram processo infeccioso eruptivo após o primeiro trimestre de gestação; os dados obtidos indicam, pelo menos na maioria das observações, que foi a variola a doença que acometeu as genitoras e que as crianças apresentaram fetopatias. Para avaliar a incidência de variola durante a gestação de crianças não malformadas, interrogamos as mães de 450 crianças registradas no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas, nenhuma delas tendo referido a ocorrência de moléstia eruptiva. Portanto, o fato de, em um grupo de 450 crianças hidrocefálicas, têmos encontrado 15 cujas genitoras sofreram variola durante a gravidez, confirma a relação de causa e efeito entre a moléstia da gestante e a malformação apresentada pelos filhos. Além disso a ocorrência, em 9 crianças (casos 1, 2, 3, 5, 7, 8, 12, 13 e 14) de lesões dermatológicas, reforça a hipótese de variola intra-uterina.

Entre as fetopatias infecciosas, as que apresentam quadro semelhante ao encontrado nos 15 casos que relatamos, são causadas pelo *Toxoplasma* e pelo vírus da doença de inclusão citomegálica. Contra a possibilidade de se tratar de toxoplasmose congênita depõem os argumentos acima referidos a favor da etiologia variólica e, também, o resultado negativo (casos 1, 6 e 11) ou positivo mas em títulos baixos (casos 12, 14 e 15) da reação de Sabin-Feldman, assim como os exames anátomo-patológicos (casos 7 e 11). Não foram feitos exames visando a verificação de células citomegálicas na urina, no líquido cefalorraqueano ou na saliva; entretanto, nenhuma das 15 crianças apresentou icterícia ou hepatosplenomegalia e tais células não foram encontradas no exame histopatológico dos casos 7 e 11.

O conjunto dos dados obtidos permite admitir que o vírus da variola tenha passado da mãe para o feto, causando fetopatia da qual resultou lesão encefálica grave, com hidrocefalia. Nos casos 7 e 11 o exame histopatológico mostrou a existência de bloqueio do aqueduto de Sylvius, determinado por gliose subependimária. Os dados encontrados em outros 5 pacientes sugerem explicação semelhante para a hidrocefalia: em dois (casos 1 e 14) os exames neurorradiológicos demonstraram a existência de oclusão do aqueduto e em três (casos 6, 10 e 13) a punção combinada, ventricular e raqueana, mostrou existir bloqueio no sistema ventricular. Os exames do LCR sugeriram, no caso 15, que a hidrocefalia era comunicante, não tendo

sido feitos outros exames que permitissem localizar a obstrução que determinava a hidrocefalia; é possível que tenha havido oclusão transitória do aqueduto ou que, juntamente com a encefalite fetal, tenha ocorrido meningite da qual resultou fibrose da leptomeninge e bloqueio do espaço subaracnóideo periencefálico ou das cisternas basais. Nas 7 observações restantes não obtivemos dados que indicassem o nível da obstrução ao trânsito líquido.

A hidrocefalia foi o elemento que mais chamou a atenção em nossa casuística; entretanto, o acometimento pela variola tem ampla repercussão no sistema nervoso central e, também, nos demais órgãos do feto. Há necessidade, principalmente em nosso país onde esta virose incide com relativa freqüência, de investigar se as mães de crianças malformadas sofreram variola durante a gestação ou se, durante este período, estiveram em contacto com paciente varioloso. O simples contacto parece ser importante pois existem, na literatura, numerosas referências a casos de fetos atingidos sem que a mãe, por estar imunizada, tivesse apresentado a moléstia. Além desse estudo retrospectivo, seria útil pesquisa prospectiva, partindo de gestantes afetadas ou que tiveram contacto com pessoas doentes. Naturalmente são grandes as dificuldades para a realização de trabalho desta natureza mas os resultados seriam compensadores, permitindo avaliar, além da mortalidade materna e fetal, a incidência de variola intra-uterina e dos tipos de malformações que ela poderá determinar.

Encontramos, na literatura, referências isoladas a casos semelhantes aos nossos, além dos determinados por toxoplasmose ou citomegalia; em alguns ^{149, 150} foram incriminados diferentes vírus, ao passo que em outros ^{151, 152, 153} a etiologia não foi determinada. Neste último grupo nos despertou a atenção o caso relatado em 1947 por Gasser e Schwarz ¹⁵¹: a mãe havia apresentado, no terceiro mês de gestação, moléstia exantemática de diagnóstico ignorado; os autores afastaram as hipóteses de rubéola e toxoplasmose para a doença da criança; revendo a observação verificamos ser possível suspeitar que uma virose, talvez variola, tivesse sido a causa da fetopatia.

SUMARIO E CONCLUSÕES

A partir de 1941, muito tem sido escrito a respeito da possibilidade de que uma infecção, incidindo em gestante, determine malformação. O papel da rubéola como causa de embriopatias está comprovado; entretanto, não há, até agora, demonstração cabal de que outras viroses também as determinem. No que diz respeito à possibilidade de existir embriopatia causada por variola, encontramos apenas o caso de Jellife, para o qual esta etiologia foi sugerida. Com relação às malformações causadas por fetopatias, a toxoplasmose e a citomegalia constituem as únicas bem estudadas e caracterizadas. Morquio, em 1903, registrou três pacientes hidrocefálicos para os quais a etiologia variólica é sugerida; este trabalho não foi citado na literatura ulterior. A possibilidade de a variola atingir o feto, determinando

hidrocefalia, não foi mais referida, se bem que seja relativamente numerosa a bibliografia a respeito das conseqüências desta virose quando incide durante a gravidez.

Dentre 450 pacientes hidrocefálicas que tivemos a oportunidade de examinar, encontramos 15 nos quais pôde ser demonstrado que a variola, incidindo após o quarto mês de gestação, atingiu o feto determinando fetopatia cujo elemento mais característico foi a hidrocefalia. O quadro clínico e anátomo-patológico apresentado por êstes doentes tem algumas características semelhantes às encontradas em casos de citomegalia e toxoplasmose. O estudo dêstes pacientes e da literatura correlata permitiu chegar às seguintes conclusões:

1. A variola incidindo em gestante, nos dois últimos trimestres da gravidez, pode atingir o feto determinando lesões encefálicas graves e hidrocefalia.

2. Nos casos de crianças que apresentam sinais de hidrocefalia deve ser indagada a ocorrência de doença eruptiva materna, variola em particular, durante a gestação. Mesmo quando se trate de mães imunes à variola por vacinação ou por moléstia anterior e que não refiram erupção durante a gravidez, deve ser indagada a ocorrência da moléstia em pessoas coabitantes, pois, ao simples contacto, têm sido atribuídos casos de fetopatias.

3. Para melhor conhecimento da ação do vírus variólico na determinação de malformações há necessidade, não só de anamnese pormenorizada, mas, também, de estudos prospectivos, partindo de gestantes atingidas por variola em qualquer período da gravidez, ou que tiveram contacto com paciente varioloso.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Hydrocephalus due to smallpox occurring in the fetal period.

Since 1941 much has been written about the possibility that an infection occurring in a pregnant woman may determine a malformation. The role of rubeola as a cause of embryopathies is already proved; however there has not been any convincent proof that other viral diseases may also cause them. As to the possibility of embryopathies caused by smallpox, we only found Jellife's case, in which this etiology was suggested. Regarding the malformations caused by fetopathies, toxoplasmosis and cytomegaly are the only ones well studied and characterized. Morquio, in 1903, reported three hydrocephalic patients for whose disease smallpox was suggested as the etiology; this work was not registered in the literature hence forwards. The possibility that smallpox might involve the fetus bringing about hydrocephalus was not referred to any more, although there is quite a large number of works about the consequences of this viral disease when it occurs during pregnancy.

Among 450 hydrocephalic patients that were examined, we found 15 in whom it could be demonstrated that smallpox, occurring after the fourth month of pregnancy, involved the fetus determining a fetopathy which was characterized mainly by hydrocephalus. The clinical and anatomic-pathological pictures presented by these patients are in some characteristics similar to those found in cases of cytomegaly and toxoplasmosis. The study of these patients and of the literature allowed us to reach the following conclusions:

1. Smallpox occurring in a pregnant woman in the two last trimesters of pregnancy may involve the fetus determining serious encephalic damage and hydrocephalus.

2. When a child presents signs of hydrocephalus it is necessary to ask the mother whether she had an eruptive fever, smallpox in particular, during her pregnancy. Even when the mother is immune to smallpox due to vaccination or actual disease, and does not refer any rash during her pregnancy, it must be asked whether other people in the same house had the disease, for fetopathies have been attributed to a mere contact.

3. In order to know the role of the smallpox virus in the determination of malformations it is necessary to have not only a detailed story but also prospective studies from pregnant women who contracted the disease in any stage of their pregnancies or who had any contact with a diseased person.

BIBLIOGRAFIA

1. LAMARE, R. — Patogenia das deformações congênitas. *An. bras. Ginec.*, 22: 41-54, 1946.
2. GRUENWALD, P. — Mechanisms of abnormal development. *Arch. Path.*, 44:398-436; 648-664, 1947.
3. WARKANY, J. — Etiology of congenital malformations. *Advanc. Pediat.*, 2:1-63, 1947.
4. KITE, J. H. — Congenital deformities. *Arch. Surg.*, 58:107-128, 1949.
5. LAMY, M. — Malformations congénitales et malformations héréditaires. *Sem. Hôp. Paris* 25:2339-2343, 1949.
6. SINCOCK, H. A. — Etiology of congenital malformations. *Wis. med. J.*, 48:427-429, 1949.
7. BAMATTER, F. — Deux maladies infectieuses à transmission diaplacentaires et leurs effets sur le système nerveux central (toxoplasmose et embryopathie rubéoleuse). *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 65:384-390, 1950.
8. CAUSSADE; NEIMANN & GINSBOURGER — Considérations sur l'étiologie des anomalies congénitales engendrées au cours de la gravidité. *Pédiatrie* 39:567-581, 1950.
9. STEVENSON, S. S.; WORCESTER, J. & RICE, R. G. — 677 congenitally malformed infants and associated gestational characteristics: general considerations. *Pediatrics* 6:37-50, 1950.
10. CARVALHO PINTO, V. A. — Etiologia dos vícios congênitos. *Pediat. prat.* (São Paulo) 22:165-170, 1951.
11. LAMY, M.; MINKOWSKI, A. & CHOUCROUN, J. — Les embryopathies d'origine infectieuse. *In Rapports au XIII^e Congrès des Pédiatres de Langue Française. L'Expansion scient. franç.*, Alger, 1951, pp. 140-174.
12. BAMATTER, F. — L'image pathognomonique clinique et anatomopathologique des embryopathies. *In Rapports au XIII^e Congrès des Pédiatres de Langue Française. L'Expansion scient. franç.*, Alger, 1951, pp. 183-200.
13. SHANKS, R. A. — Congenital abnormalities and infectious diseases. *Med. ill.* (London) 6:108-110, 1952.
14. DELASCIO, D. & CIARI Jr., C. — Etiologia dos vícios congênitos. *Matern. e Inf.* (São Paulo) 12:127-164, 1953.
15. HUBER, H. — Virusinfektion und Schwangerschaft. *Med. Klin.*, 48:1304-1306, 1953.
16. ARAUJO, J. — Vícios de conformação. Observações sobre 6365 recém-nascidos. *Rev. Hosp. N. S. Aparecida* (São Paulo) 7:171-182, 1954.
17. CORNELLI, F. — Sull'eziologia delle malformazione congenite. *Arch.*

- Ortop. (Milano) 68:411-436, 1955. 18. TURPIN, R. — Essai sur l'étiologie des malformations. Presse méd., 63:857-860, 1955. 19. FRANÇOIS, J. & VERRIEST, G. — Les effets malformatifs chez l'enfant des infections virales de la mère. Ann. Oculist. (Paris) 189:269-302, 1956. 20. WIEDERHOLD, A. — Patologia prenatal. Rev. chil. Pediat., 27:329-347, 1956. 21. AUSSANNAIRE, M. & FRÉZAL, J. — Conséquences des infections maternelles pour le fœtus. Rev. Prat. (Paris) 7:2961-2967, 1957. 22. JAMMET, M. L. — L'embryopathie rubéolique. Rev. Prat. (Paris) 8:3649-3658, 1958. 23. KAPLAN, M. — L'infection péri-natale. Introduction. Rev. Prat. (Paris) 8:3645-3646, 1958. 24. KARTE, H. — Ursachen und Verhütung von Fehlbildungen. Medizinische 1:583-587, 1958. 25. TAKALA, M. E. — Paternal and maternal factors in the etiology of congenital malformations. Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 47 (suppl. 77): 1-168, 1958. 26. DELASCIO, D. — Radiações ionizantes e malformações congênitas. Matern. Inf. (São Paulo) 18:313-330, 1959. 27. HEUYER, G.; FELD, M. & GRUNER, J. — Malformations Congénitales du Cerveau. Colloque International sur les Malformations Congénitales de l'Encephale. Masson, Paris, 1959. 28. THALHAMMER, O. — Über einige Probleme der pränatalen Pathologie. Wien med. Wschr., 109:576-580, 1959. 29. ROHMER, A. — De l'intérêt d'une enquête complexe devant toute embryo ou fœtopathie. Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstét. franç., 12:629-632, 1960. 30. WILSON, J. G. — Factors involved in causing congenital malformations. Bull. N.Y. Acad. Med., 36:143-157, 1960. 31. ROSSOLINI, A. — Embriopatie e fetopatie. Riv. Clin. pediat., 65:385-397, 1960. 32. ALAGILLE, D. — Les fœtopathies. Rev. franç. Etud. clin. biol., 6:431-434, 1961. 33. HARING, O. M. & LEWIS, F. J. — The etiology of congenital developmental anomalies. Int. Abstr. Surg., 113:1-18, 1961. 34. MITOLO, G. R. & GRASSI, G. — Malformazioni fetali da malattia infettive. Ann. Ostet. Ginec., 83:1083-1100, 1961. 35. WARKANY, J. & KALTER, H. — Congenital malformations. New Engl. J. Med., 265:992-1001; 1046-1052, 1961. 36. BROWN, N. J. — Congenital malformations. Aetiology and pathology. Med. J. S.-W., 77:53-59, 1962. 37. EICHENWALD, H. F. & SHINEFIELD, H. R. — Viral infections of the fetus and of the premature and newborn infant. Advanc. Pediat., 12:249-305, 1962. 38. BALLANTYNE, J. W. — Manual of Antenatal Pathology and Hygiene. The Embryo. Green, Edinbourg, 1904. 39. GREGG, N. McA. — Congenital cataract following German measles in the mother. Trans. ophthalm. Soc. Aust., 3:35-46, 1941. 40. SWAN, C.; TOSTEVIN, A. L.; MOORE, B.; MAYO, H. & BARHAM BLACK, C. H. — Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. Med. J. Aust., 2:201-210, 1943. 41. AYCOCK, W. L. & INGALLS, T. H. — Maternal disease as a principle in the epidemiology of congenital anomalies. With a review of rubella. Amer. J. Med. Sci., 212:366-379, 1946. 42. SWAN, C.; TOSTEVIN, L. & BARHAM BLACK, G. H. — Final observations on congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference of rubella. Med. J. Aust., 2:889-907, 1946. 43. LAFORET, E. G. & LYNCH Jr., C. L. — Multiple congenital defects following maternal varicella. New Engl. J. Med., 236:534-537, 1947. 44. BASS, M. H. — Fetal defects resulting from illness of the pregnant mother with special reference to virus diseases. N.Y. St. J. Med., 48:11807-1813, 1948. 45. LANDTMAN, B. — On the relationship between maternal conditions during pregnancy and congenital malformations. Arch. Dis. Child., 23:237-249, 1948. 46. LEFEBVRE, G. & MERLEN, J. — La place de la rubéole et des autres facteurs infectieux ou toxiques survenus en cours de gestation dans la genèse des malformations et dystrophies congénitales. Ann. paediat. (Basel) 171:266-278, 1948. 47. WEEKERS, L. — Les affections congénitales résultant d'une maladie de la mère pendant la grossesse. Rev. méd. Liège 4:681-684, 1949. 48. DUMAS, L. R. — Troubles de développement du fœtus et de l'embryon et leurs conséquences chez le nouveau-né. Sem. Hôp. Paris 26:4691-4695, 1950. 49. LANDE, L. — Congenital malformations with severe damage to the centrous nervous system due to early fetal virus infection. J. Pediat., 36:625-634, 1950. 50. LAPLANE, R.; BREGEAT, P. & OSSIPOVSKI, B. — Un cas d'embryopathie consécutive à une varicelle maternelle. Arch. franç. Pédiat., 7:530, 1950. 51. REZENDE, J. — Viroses maternas, embriopatas e malformações fetais. An. Bras. Ginec., 35:333-341, 1953. 52. SCHEIDEGGER, D. — Experimental viral infections in the embryo and fetus. Preliminary notes on pathologic findings with viruses of psitacosis, ectromelia and rabies. Amer. J. Path., 29:185-

- 197, 1953. 53. DE SANTIS, U. — Due osservazioni di anencefalia da virosi materne. Arch. De Vecchi Anat. pat., 22:813-819, 1954. 54. MARTINI, J. L. — Virosis materna y malformaciones fetales. El problema del aborto provocado. Obstet. Gynec. lat. amer., 12:271-281; 357-380; 422-433; 495-512, 1954. 55. ADAMS, J. M.; HEATH, H. D.; IMAGAWA, D. T.; JONES, M. H. & SHEAR, H. H. — Viral infections in the embryo. J. Dis. Child., 92:109-114, 1956. 56. MEDINA, C. A. — Síndrome de Gregg y oligotrenias. Rev. Fac. Med. (Bogotá) 24:663-670, 1956. 57. ABRAMOVITZ, L. J. — Vaccination and virus disease during pregnancy. S. Afr. med. J., 31:1-3, 1957. 58. CAVAZZUTI, C. B.; CANOSSI, G. C. & BERGONZINI, R. — L'idrocefalo infantile. G. Psichiat. Neuropat., 85:827-874, 1957. 59. DUMONT, M. — Role de l'exposition des femmes enceintes aux maladies a virus dans l'étiologie des malformations congénitales. Gynec. et Obstét., 56:99-105, 1957. 60. ARAUJO, J. O. — Viroses em obstetricia. Rev. Gynec. Obstet. (Rio de Janeiro) 104:483-502, 1959. 61. FRASER, F. C. — Causes of congenital malformations in human beings. J. chron. Dis., 10:97-110, 1959. 62. DUMONT, M. — Viroses inapparentes et malformations fetales. Presse méd., 68:1087-1089, 1960. 63. GRASSO, E. — Malattie in gravidanza e loro riflessi sul neonato. Minerva pediat., 12:44-47, 1960. 64. GULKEVICH, Yu. V.; LAZYUK, G. I. & GULKEVICH, K. Yu. — Causative genesis of malformations and specificity of teratogenic action. Arkh. Pat., 22(12):3-19, 1960. 65. MAUTNER, H. — Prenatal infections. Exp. Med. Surg., 18:98-103, 1960. 66. AUZÉPY, Ph. — Le role des virus dans l'étiologie des malformations congénitales. Rev. Prat. (Paris) 11:2069-2071, 1961. 67. BENEVENTO, L. — Le virosi in gravidanza e loro riflessi sul prodotto del concepimento. Aggiorn. pediat., 12:273-280, 1961. 68. RHODES, A. J. — Virus infections and congenital malformations. In Congenital Malformations; Papers and Discussions Presented at the First International Conference. Lipincott, Philadelphia, 1961, pp. 106-116. 69. BIEGELEISEN Jr., J. Z.; SCOTT, L. V. & JOEL, W. — Further evidence of fetal infection with herpes simplex virus. Amer. J. clin. Path., 37:289-293, 1962. 70. GAZZOLA, D. — Permeabilità della placenta alle malattie infettive. Riv. Ostet. Gynec. prat., 44:75-102, 1962. 71. FOX, M. J.; KRUMBIEGEL, E. R. & TERESI, J. L. — Maternal measles, mumps and chickenpox as a cause of congenital anomalies. Lancet 1:746-749, 1948. 72. BELLOWS, M. T.; HYMAN, M. E. & MERRITT, K. K. — Effect of smallpox vaccination on the outcome of pregnancy. Publ. Hith. Rep. (Washington) 64:319-323, 1949. 73. GREENBERG, M.; YANKAUER Jr., A.; KRUGMAN, S.; OSBORN, J. J.; WARD, R. S. & DANCIS, J. — The effect of smallpox vaccination during pregnancy on the incidence of congenital malformations. Pediatrics 3:456-467, 1949. 74. CARTER, C. O. — Maternal estates in relations to congenital malformations. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 57:897-911, 1950. 75. FRASER, F. C. & FAINSTAT, T. D. — Causes of congenital defects. Amer. J. Dis. Child., 82:593-603, 1951. 76. HARTMAN, E. E. & KENNEDY, R. L. J. — Illness in the first trimester of pregnancy: its lack of significance in relation to congenital anomaly of the offspring and to full-term pregnancy, prematurity and stillbirth. J. Pediat., 38:306-309, 1951. 77. LAMY, M.; MINKOWSKI, A. & CHOUCROUN, J. — Embryopathies d'origine infectieuse. Sem. méd. (Paris) 27:989-992, 1951. 78. BASS, M. H. — Disease of the pregnant woman affecting the offspring. Advanc. intern. Med., 5:5-58, 1952. 79. DODS, L. — Pre-natal paediatrics. Med. J. Aust., 1:205-211, 1952. 80. WEINSTEIN, L. — Infection and pregnancy. Trans. New Engl. obstet. gynec. Soc., 6:91-106, 1952. 81. KAYE, B. M.; ROSNER, D. C. & STEIN, J. F. — Viral disease in pregnancy and their effect upon the embryo and fetus. Amer. J. Obstet. Gynec., 65:109-119, 1953. 82. GARCIA, J. A. — Peligros de los contagios por virus en la gestación, como causas de anomalías neuropsiquiátricas infantiles. Rev. esp. Oto-neuro-oftal., 13:184-189, 1954. 83. LOGAN, W. P. D. — The effects of virus infections in pregnancy. Med. ill. (London) 8:502-504, 1954. 84. GIROUD, A. — Les malformations congénitales et

- leurs causes. Biol. méd. (Paris) 44:524-609, 1955. 85. WALLS, E. W. — Congenital malformation: a review. Arch. Mid dx. Hosp., 5:3-20, 1955. 86. WESSELHOEFT, C. — Acute infectious diseases in pregnancy. Ann. intern. Med., 42:555-561, 1955. 87. EDITORIAL — Virus diseases in pregnancy. Brit. med. J., 2:932-933, 1953. 88. HILL, A. B.; DOLL, R.; GALLOWAY, T. McL. & HUGHES, J. P. W. — Virus diseases in pregnancy and congenital defects. Brit. J. prev. Soc. Med., 12:1-7, 1958. 89. HOET, J. P.; MEYER-DOYEN, L. & MEYER, R. — Embryopathies virales et embryopathies métaboliques. Rev. méd. Liège 13:112-126, 1958. 90. WEINSTEIN, L. — Viral infections in pregnancy. Trans. New Engl. obstet. gynec. Soc., 12:131-140, 1958. 91. BASS, M. H. — Viral and parasitic diseases of the pregnant woman affecting the fetus. Clin. Obstet. Gynec., 2:627-638, 1959. 92. LAMY, M. & FRÉZAL, J. — Les facteurs étiologiques dans les malformations congénitales de l'encephale chez l'homme. In HEUYER, G.; FELD, M. & GRUNER, J.: Malformations Congénitales du Cerveau. Colloque International sur les Malformations Congénitales de l'Encephale. Masson, Paris, 1959, pp. 65-79. 93. SIEGEL, M. & GREENBERG, M. — Virus diseases in pregnancy and their effects on the fetus. Preliminary report of a controlled, prospective study. Amer. J. Obstet. Gynec., 77:620-627, 1959. 94. GERMER, W. D. — Schwangerschaftsunterbrechung bei Viruskrankheiten. Münch. med. Wschr., 102:138, 1960. 95. DI TORO, R. — Su alcuni recenti contributi in tema di etiologia delle malformazioni congenite. Pediatria (Napoli) 68:314-321, 1960. 96. EDITORIAL — Virus infections during pregnancy. Lancet 2:800-801, 1961. 97. POTHER, E. L. — The effect on the fetus of viral disease in the mother. Clin. Obstet. Gynec., 4:327-340, 1961. 98. GIROUD, A. & TUCHMANN-DUPLESSI, H. — Malformations congénitales. Role des facteurs exogènes. Path. et Biol., 10:119-151, 1962. 99. KAYE, B. M. & REANEY, B. V. — Virus diseases in pregnancy: prevention and fetal effects. Obstet. Gynec., 19:618-622, 1962. 100. REID, D. E. — A Textbook of Obstetrics. Saunders, Philadelphia, 1962, p. 996. 101. JELLIFFE, D. B. — Congenital cataract and maternal smallpox. J. trop. Med. Hyg., 55:99-100, 1952. 102. STREETER — A case of small-pox, after vaccination, in infancy, occurring in a woman, in the seventh month of her pregnancy, of a semi-confluent character; with remarks on the influence of pregnancy on the disease, and treatment of the mother; on the influence of smallpox on the foetus in utero, and on the causes which prevent the perfect exemption of the vaccinated from variola. Lancet 1:611-614, 1837-1838. 103. GIBSON, M. H. — Confluent small-pox after vaccination in infancy, occurring during pregnancy; labor produced followed by gangrene of the genital organs, and terminating in a recto-vaginal fistula. Lancet 1:432-435, 1839-1840. 104. LEBERT, M. — Fœtus de 4 mois atteint de variole. C. R. Soc. Biol. (Paris) 1:28, 1849. 105. TAYLOR, W. T. — Variola in the foetus. Amer. J. Med. Sci., 26:127-129, 1853. 106. VIDAL, M. — Fœtus venu ao monde vivant et couvert de pustules varioliques sans que la mère, vaccinée, ait jamais subi aucune de la variole. Bull. Acad. Med. (Paris) 9:620-622, 1880. 107. ARNAUD, G. — Avortement dans la convalescence de la variole. Gaz. Hôp. (Paris) 65:811-813, 1892. 108. AUCHÉ, M. B. — Passage des microbes a travers le placenta des femmes enceintes atteintes de variole. C. R. Soc. Biol. (Paris) 44(4):922-924, 1892. 109. ROBERTS, A. S. — A case of small-pox during pregnancy; premature labour; recovery. Brit. med. J., 1:700, 1900. 110. RUTEHRFURD, H. — Case of scars and deformities due to intra-uterine small-pox. Trans. Glasg. Path. Clin. Soc., 9:127-128, 1902-1903. 111. FRANKLIN, J. H. — A case of smallpox in the foetus. Med. Rec. (New York) 64:377, 1903. 112. MORQUIO, L. — Viruela congenita sin viruela materna. Hidrocefalia. Rev. Méd. Urug., 6:106-110, 1903. 113. WARNER, A. — Smallpox in the foetus. Lancet 2:95-96, 1903. 114. FERRARI, A. — Um feto varíoloso. Brasil-méd., 18:129, 1904. 115. QUEIREL — Variole et grossesse. Ann. Gynec. Obstét., 4:137-147, 1907. 116. RONGEL, A. — Sôbre um caso de variola congênita

- com imunidade materna. *Brasil-méd.*, 22:301-303, 1908. 117. PUIG Y ROIG, P. — Cas de variole fetale sans variole maternelle. *Gynec. Obstét.*, 6:176-183, 1922. 118. COGLIEVINA, B. — Dell'infezione fetale: rivista sintética. *Políclinico, Sez. prat.*, 34:962-966, 1927. 119. MARSDEN, J. P. — Metastatic calcification, notes on twins born shortly after an attack of smallpox in the mother. *Brit. J. Child. Dis.*, 27:193-200, 1930. 120. HORNING, B. G. — Smallpox in utero. *New Engl. J. Med.*, 207:663, 1932. 121. LYNCH, F. W. — Dermatologic conditions of the fetus, with particular reference to variola and vaccinia. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 26:997-1019, 1932. 122. GREENGILL, J. P. — Acute (extragenital) infections in pregnancy labor and the puerperium. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 25:760-772, 1933. 123. MARSDEN, J. P. & GREENFIELD, C. R. M. — Inherited smallpox. *Arch. Dis. Childh.*, 9:309-314, 1934. 124. EHRENFEST, H. — Pregnancy and disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 40:596-602, 1940. 125. BRIQUET, R. — Infecções agudas gerais na gestação. *Arch. Cirurg. clin. exp.*, 6:903-910, 1942. 126. GOODPASTURE, E. W. — Virus infection of the mammalian fetus. *Science* 95:391-396, 1942. 127. VIGNES, H. — Variole, vaccine et grossesse. *Presse méd.*, 50:364, 1942. 128. BULL, C. — The effect on the fetus of diseases of the mother during pregnancy. *Arch. Pediat.*, 62:289-299, 1945. 129. BALLANTYNE, J. W. — Manual of Antenatal Pathology and Hygiene. The foetus. Green, Edinbourg, 1902. 130. HINSELMANN, H. — Normales und pathologisches Verhalten der Placenta und des Fruchtwassers. In HALBAN, J. & SEITZ, L.: *Biologie des Weibes*. Urban., Berlin, 1925, vol. 6, parte 1, pp. 241-574. 131. JEANNIN, C. & ÉCALLE, G. — Maladies infectieuses. In BRINDEAU, A.: *La Pratique de l'Art des Accouchements*. Vigot Frères, Paris, 1927, vol. 2, pp. 1-94. 132. SEITZ, L. — Procesos patológicos en el organismo de la madre durante el embarazo y el parto. In STOECKEL, W.: *Tratado de Obstetricia*. 2ª ed. espanhola, traduzido pela 3ª ed. alemã por M. M. POZA e M. M. TOUTAIN. Modesto Usón, Barcelona, 1931, vol. 2, pp. 1-60. 133. NOVAK, L. — Sobre las relaciones de las enfermedades infecciosas con los procesos normales y patológicos de los genitales femininos. In HALBAN, J. & SEITZ, L.: *Biología y Patología de la Mujer*. Tradução do alemão por A. S. LOPEZ. Plus Ultra, Madrid, 1933, vol. 12, pp. 498-568. 134. VIGNES, H. — Maladies des Femmes Encintes. Masson, Paris, 1935, vol. 3, pp. 53-69. 135. DÖDERLEIN, A. — *Tratado de Obstetricia*. 2ª ed. espanhola, Labor, Barcelona, 1938, vol. 2, pp. 198-210. 136. PEREZ, M. L. — *Tratado de Obstetricia*. Aniceto López, Buenos Aires, 1945, vol. 2, pp. 79-134. 137. BRIQUET, R. — *Patologia da Gestação*. Renascença, São Paulo, 1948, pp. 75-84. 138. EASTMAN, N. J. — *Williams Obstetrics*. 10ª ed., Appleton, New York, 1950, pp. 706-712. 139. BROWNE, F. J. — *Antenatal and Postnatal Care*. 7ª ed., Churchill, London, 1951, pp. 449-456. 140. JUNCADILLA, E. — *Viruela y vacuna*. In NUBIOLA, P. & ZARATE, E.: *Tratado de Obstetricia*. Labor, Barcelona, 1951, vol. 2, pp. 360-361. 141. BROWNE, F. J. — Disease associated with pregnancy. In HOLLAND, E. & BOURNE, H.: *British Obstetric and Gynaecological Practice*. Heinemann, London, 1955, pp. 337-420. 142. DOWNIE, A. W. — Smallpox, cowpox and vaccinia. In RIVERS, T. M. & HORSFALL Jr., F. L.: *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 3ª ed., Lippincott, Philadelphia, 1959, pp. 673-700. 143. BASS, M. H. & MOLOSHOK, R. E. — Viral and parasitic disease. In GUTTMACHER, A. F. & ROVINSKI, J. J.: *Medical, Surgical and Gynecological Complications of Prgenancy*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1960, pp. 519-536. 144. SCHICK, B. — Diaplacental infection on the foetus with the virus of German measles despite immunity of the mother. Analogous observations in smallpox. *Acta paediat. (Uppsala)* 38:563-570, 1949. 145. DOWNIE, A. W. — Infection and immunity in smallpox. *Lancet* 1:419-422, 1951. 146. McCARTHY, K.; DOWNIE, A. W. & BRADLEY, W. H. — The antibody response in man following infection with viruses of the pox group: II — Antibody response following vaccination. *J. Hyg. (London)* 56:466-478, 1958. 147. DOWNIE, A. W. & McCARTHY, K. — The antibody response in man following infection with viruses of the pox group: III — Antibody response in smallpox. *J. Hyg. (London)* 56:479-487, 1958. 148. KEMPE, C. H. & BENENSON, A. S. — Vaccinia. Passive immunity in newborn infants. *J. Pediat.*, 42:525-531, 1953. 149. GRASSI, A. — Meningoencefalite fetale e parotite materna. *Minerva ginec.*, 2:238-239, 1950. 150. KÄSS, A. — Congenital hydrocephalus in a newborn infant. Epidemic hepatitis in the mother

in the second-third month of pregnancy. Acta paediat. (Uppsala) 40:238-248, 1951. 151. GASSER, C. & SCHWARZ, E. — Foetale Missbildungen mit abnormen Verkalkungen als Folge intrauteriner Infektionen (Toxoplasmose, Röteln in gravitate usw). Helv. paediat. Acta 2:351-370, 1947. 152. SABIN, A. B. & FELDMAN, H. A. — Chorioretinopathy associated with other evidence of cerebral damage in childhood. J. Pediatrics 35:296-309, 1949. 153. BOGDAN, A. — Microcephaly with chorioretinopathy, cerebral calcification and internal hydrocephalus. Proc. roy. Soc. Med., 44: 225-226, 1951.

Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina da USP — Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.