

ESCLEROSE TUBEROSA OU MOLÉSTIA DE BOURNEVILLE (a)

TUBEROUS SCLEROSIS (BOURNEVILLE'S DISEASE)

RUY PIAZZA (b)

URSULINA PENTEADO BUENO (c)

SUMMARY

The authors studied five cases of tuberous sclerosis, three of which were subject of complete anatomicopathological macro and microscopic examination. The cutaneous lesions suggested that the process was essentially a metabolic disorder due to vascular malformations of the tissue from the affected organs. This assumption was reinforced by microscopic examination of encephalic lesions that showed that the "monstrous cells" are degenerated elements of the three cellular lines generating the nervous system and that the vessels of this tissue are malformed, similarly to what happens in the skin. Finally the study of renal tumors of the disease revealed beyond doubt its malformed vascular origin.

With basis in this findings the authors built a new pathogenic conception, explaining the disease and embodying all its manifestations.

I — GENERALIDADES

A Esclerose Tuberosa é uma doença do sistema nervoso central, heredo-familiar, que se caracteriza por uma tríade sintomatológica — debilidade mental, epilepsia e adenomas sebáceos simétricos da face — acompanhada, em geral, de alterações de desenvolvimento corpóreas, externas e internas.

Recebeu esta doença várias denominações, prevalecendo, porém, a de Esclerose Tuberosa ou Moléstia de Bourneville.

Essa doença logrou logo individualização nosológica desde as comunicações de BOURNEVILLE²⁶ e seu discípulo BRISSAUD²⁷, os quais em 1880-1881

fizeram a descrição anátomo-clínica dos principais sintomas encontrados em sete pacientes.

Êsses autores referiram-se aos achados de necrópsia, isto é, às lesões nodulares de esclerose encontradas no encéfalo e às manifestações delas decorrentes, a debilidade mental e a epilepsia.

Aos poucos, novos sintomas foram sendo conhecidos e alguns, tidos como patognomônicos, passaram a integrar seu quadro clínico.

BALZER & MENETRIER¹⁵, em 1885, descreveram lesões cutâneas, os adenomas sebáceos, que receberam o nome destes autores.

(a) Parte deste trabalho, sob o título de "Contribuição ao estudo da esclerose tuberosa" foi laureado em 1960 com o prêmio "Fausto Guerner", do Centro de Estudos Franco da Rocha. Aprofundado o estudo histopatológico e enriquecida a teoria patogênica de novos argumentos, o trabalho, ainda inédito, foi apresentado à Academia Nacional de Medicina onde lhe foi outorgado o prêmio "Alvarenga" de 1963.

(b) Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Juqueri, em regime de tempo integral.

Livre-Docente de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Sorocaba.

Livre-Docente de Patologia Geral e Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ex-Professor Contratado de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina de Sorocaba.

(c) Diretora do Serviço de Psicopatologia Infantil do Hospital Juqueri.

Em 1890, PRINGLE⁶⁶ fez referência a outra variedade de adenomas sebáceos faciais. Deve-se, porém, a VOGT⁷⁶, em 1908, segundo CRITCHEY & EARL³², a introdução dessas lesões no quadro sintomatológico da doença.

Em 1921, van der HOEVE⁷³, ao encontrar tumores retinianos em cinco pacientes de Esclerose Tuberosa, admitiu serem êstes sintomas de grande valor diagnóstico e denominou êsse quadro “facomatose retiniana de Bourneville”, em homenagem ao descobridor da enfermidade.

PELLIZZI⁵⁸, a quem se devem em 1901 os primeiros estudos histo-patológicos das lesões dos centros nervosos nos portadores desta moléstia, destacou as heterotopias das substâncias branca e cinzenta das circunvoluções, chamando-as de “histioatipia cortical disseminada”.

Citam-se ainda outros nomes como o de Neuro-displasia Ectodérmica (van BOGAERT⁷²) e de Neurospongioblastose Difusa (FERRARO³⁹).

SHERLOCK⁶⁸, em 1911, propôs o termo “epilóia” para designar a tríade clássica — adenomas sebáceos, oligofrenia e epilepsia.

Depois que BIELSCHOWSKY^{17 e 18}, seguido por AYALA & SABATUCCI¹³, correlacionou a Esclerose Tuberosa à Moléstia de von Recklinghausen, outras denominações foram propostas, como *Neurofibromatosis Universalis*, quando ambas coexistem. Quando van der HOEVE⁷³ assinalou a presença de tumores retinianos (facomas) em ambos os processos, propôs o nome de *Phakomatosis Bourneville* para a primeira e de *Phakomatosis von Recklinghausen* para a segunda, reunindo ambas sob a designação de *Phakomatosis*.

Estudo Clínico Geral

A Esclerose Tuberosa é uma entidade mórbida complexa e polissintomática, podendo manifestar-se por lesões cutâneas, viscerais, ósseas, oculares e neuropsíquicas.

O início do aparecimento dos sintomas cutâneos é variável: mais comumente

se manifestam depois dos cinco anos; todavia, já foram constatados em recém-nascidos, conforme comunicação de GARCIN *et alii*³⁰, em que pai e filha apresentavam, desde o nascimento, adenomas sebáceos da face e outras lesões da pele.

A oligofrenia verificada nestes doentes pode variar do grau da debilidade mental ao da idiotia.

A epilepsia geralmente se manifesta a partir dos dois anos, mas pode aparecer em recém-nascidos e, excepcionalmente, só depois dos trinta e cinco anos; apresenta-se sob formas diversas, desde equivalentes até crises típicas e completas. Êstes sintomas, debilidade mental e epilepsia, quando associados aos adenomas sebáceos, constituem a chamada forma clássica ou típica, de fácil diagnóstico, quando as lesões são flóridas e bem exteriorizadas.

Entretanto, as formas mais freqüentes são as frustras ou incompletas, muitas vezes de difícil diagnóstico. Às vezes podem aparecer um ou dois sintomas considerados secundários, ou casos de epilepsia e oligofrenia sem adenomas sebáceos ou produções similares, sendo nestes doentes diagnosticada a natureza da moléstia somente *post-mortem*, quando autopsiados.

Síndromas neurológicas e psiquiátricas

A oligofrenia, mais ou menos acentuada, está presente na maioria dos casos de Enfermidade de Bourneville; manifesta-se na infância e agrava-se com o evolver dos anos, podendo chegar à demência, mormente quando associada à epilepsia.

A epilepsia pode apresentar-se sob diversas formas: equivalentes, tipo Bravais, grande mal ou ainda sob a forma de epilepsia psíquica, com episódios confusionais. As crises convulsivas podem desaparecer súbitamente e ocorrerem remissões prolongadas de vários anos.

Muitos autores fazem referência à falta de personalidade e do caráter epiléptico, nestes doentes.

CRITCHLEY & EARL³², em 1932, descreveram casos de psicoses de tipo

primitivo, semelhantes ao da esquizofrenia catatônica. A catatonía pode apresentar-se desde o grau leve ao da verdadeira rigidez com flexibilidade cêrea.

Os autores chamam ainda a atenção para a tendência negativista apresentada por muitos doentes.

A excitabilidade extrema (MICHAX 56), com períodos de exacerbação e agitação, é observada com frequência.

Modificações da afetividade, formas depressivas ou maníacas têm sido relatadas.

Dos vinte e nove casos estudados por CRITCHLEY & EARL 82, apenas um era mentalmente são. Êstes autores acham que muitos casos da forma frustra, cujos portadores são tidos como mentalmente são, se fôssem submetidos a acuradas pesquisas psicológicas, revelariam deficit mental.

As manifestações neurológicas estão ausentes em numerosos casos, porém podem ser encontradas sob a forma de hipotonia, hipertonia, paralisia flácida ou espástica de um membro ou de vários. As paralisias e hipertônias são notadas, geralmente, no estado avançado ou final da moléstia.

Alterações de desenvolvimento

As mal-formações dos centros nervosos são freqüentemente encontradas. Podem ocorrer agenesias de um hemisfério, de um lobo, do corpo caloso, do pedúnculo cerebral, de uma ou mais circunvoluções, apresentarem-se estas irregularmente soldadas, hidrocefalia congênita etc. No aparelho digestivo, fusão dos lóbulos hepáticos, baços supra-numerários e megacécum. Na esfera genital, ovários císticos e agenesias. No esqueleto, macro ou microcefalia, assimetria craniana e facial, apófise *crista galli* muito desenvolvida, palato em ogiva, espinha bífida, hiperostose e pneumatização óssea. Estas duas últimas alterações são encontradas com relativa frequência em membros, mãos, pés e na caixa craniana, podendo verificar-se, num mesmo caso, zonas de espessamento e de rarefação, alternadas com zonas de tecido normal.

Na calota óssea, estas lesões aparecem às vezes nas radiografias com o aspecto de flocos de algodão, devido à presença de ilhotas de rarefação e outras de condensação, sendo consideradas como um dos sintomas característicos da moléstia.

ROSS & DICKERSON 65, em vinte e cinco casos, encontraram apenas cinco com radiografias normais; os demais apresentavam espessamento e os sinais de flocos de algodão já anteriormente descritos por PINCHERLE 59 e YAKOVLEV & CORWIN 78.

Lesões cutâneas

Os sintomas cutâneos aparecem em 70% dos casos. Dêstes, dois são tidos como patognomônicos da moléstia, os adenomas sebáceos da face e os tumores ungueais de Koenen (van BOGAERT 72).

Conhecem-se três variedades de adenomas: tipo Balzer, de côr branca, apresentando hiperplasia atípica dos folículos pilo-sebáceos; tipo Pringle, semelhante à anterior, porém apresentando ainda numerosas teleangiectasias capilares, de coloração variando do rosa ao vermelho ou castanho avermelhado; tipo Hallopeau-Lèredde 43, formações de consistência dura, com predomínio de proliferação fibrosa. Os adenomas sebáceos localizam-se simetricamente na face, nos sulcos naso-genianos, mentonianos e sobre o nariz, disposição esta que lembra a forma de uma borboleta. Às vezes estas lesões se estendem por toda a face e pescoço. CAROL 30 e TOURAINÉ 70 fazem referência a achados semelhantes na mucosa palatina e na língua. Macroscopicamente, apresentam-se como pequenos nódulos de consistência dura, variando seu tamanho de uma cabeça de alfinete a um grão de ervilha. São considerados elementos neoplásicos.

Os tumores fibrosos peri-ungueais de Koenen aparecem em geral na segunda década da existência. São pequenos nódulos arredondados, duros, que se fixam entre a matriz e as pregas ungueais. Podem aparecer isolados ou em grupos de dois a três; segundo TOURAINÉ 70 e 71, são ângio-fibromas.

Além destes elementos descritos, outras formações cutâneas são notadas, que, quando associadas a outros sintomas, podem facilitar o diagnóstico: a chamada "peau de chagrin" é tida em destaque e apresenta-se sob o aspecto de placas constituídas de múltiplos fibromas achatados, rugosos e ásperos ao tacto, localizando-se com frequência na região lombar; nevos pigmentados, lisos ou pilosos; **mol-luscum pendulum**; hemangiomas; fibromas; manchas acrômicas ou hiperpigmentadas; verrugas etc.

Tumores viscerais

Nos rins, com frequência, são encontrados pequenos tumores congênitos, disseminados bilateralmente, conhecidos por fibro-mio-lipomas.

Fischer, citado por KOH ⁴⁷, julga ser sua frequência de 60 a 80%. Também podem aparecer hipernefomas e quistos urinários. Estes, quando muito numerosos e de pequeno tamanho, dão origem aos rins polimicrocísticos.

No aparelho circulatório, além dos angiomas cutâneos, podem ser encontradas no miocárdio, com frequência, pequenas formações tumorais congênitas — rabiomiomas — instaladas na parede ventricular, fazendo saliência na cavidade. Podem apresentar-se uma ou várias. Em geral, ocasionam insuficiência cardíaca e falecimento precoce dos seus portadores. Às vezes aparece o rabiomiossarcoma.

Nos pulmões, têm sido relatados quistos fibrosos que nas radiografias aparecem com o aspecto de pulmão alveolar (SAMUELSEN ⁶⁶, ZACHRISSON & BERG ⁷⁰ e VEJLENS & BERG ⁷⁵) e podem às vezes assemelhar-se aos achados radiológicos da tuberculose pulmonar.

Têm sido descritos, ainda, tumores no fígado, baço, tireóide, útero e pólipos intestinais.

Lesões oculares

Os tumores retinianos encontrados nos doentes de Esclerose Tuberosa, por VAN DER HOEVE ⁷⁸ e ⁷⁴, passaram a ter

lugar destacado na sintomatologia. Podem apresentar-se como único sintoma da moléstia (van der HOEVE).

São pequenos tumores achatados, de cor branca ou amarelada, às vezes levemente salientes ou pedunculados. Nestes tumores encontram-se algumas vezes depósitos calcáreos. Quistos também podem aparecer com certa frequência.

Aos achados tumorais, van der Hoeve deu o nome de facomas e, posteriormente, verificando encontrarem-se lesões semelhantes na neurofibromatose de von Recklinghausen e na angiomatose de Hippel-Lindau, reuniu as três moléstias no mesmo grupo, por possuírem também identidade quanto ao caráter heredo-familiar e à origem mal-formativa, denominando-o **phakomatosis**.

Além destas lesões, podem ocorrer deslocamento da retina, degeneração edematosa e **perimaculitis**.

Anatomia patológica

O exame macroscópico do encéfalo revela alterações, das quais destacaremos apenas as típicas, que fazem parte integrante do quadro de Esclerose Tuberosa.

No córtex, apresentam-se nodosidades de cor branco-acinzentada, de formato arredondado ou oval, do tamanho aproximado ao de uma avelã, de consistência firme, comparada por alguns à da borracha. Estas formações estão disseminadas no córtex em número variável, raras ou numerosas, já tendo sido encontradas em um encéfalo 40 nodosidades (caso de Globus ⁴¹). Além destas lesões, podem ser observadas áreas espessas, esclerosadas, sem limites precisos e integradas nas circunvoluções. As leptomeninges nestas regiões mostram-se comumente algo espessadas.

Nos ventrículos, são encontrados com frequência pequenos nódulos, às vezes mais endurecidos que os do córtex, de cor esbranquiçada, localizados em suas paredes e fazendo saliência na cavidade. Nestes nódulos, existem comumente depósitos calcáreos na luz dos vasos, constituindo as chamadas calcosferitas. Por vezes, os nódulos, que se podem apresen-

tar isolados ou em grupos, bloqueiam a saída do líquido céfalo-raquidiano, ocasionando hipertensão liquórica. Mais raramente, estas formações se apresentam no cerebelo e na medula. Os nódulos ventriculares podem ser constatados pela ventriculografia, cujas imagens dão a impressão de uma série de “gôtas de cêra”, expressão esta pela qual são conhecidos em Radiologia.

Histologia patológica

A PELLIZZI⁵⁸ devemos os primeiros estudos histopatológicos das lesões dos centros nervosos encontradas na Moléstia de Bourneville. Aos cortes, as nodosidades corticais revelam alterações particulares da arquitetura nervosa, as heterotopias. As camadas da substância branca e cinzenta estão irregularmente dispostas e mal delimitadas. Ilhotas de substância cinzenta são encontradas na substância branca, tornando-se difícil precisar os limites das mesmas. As heterotopias podem existir em outras áreas afetadas de esclerose, sem a presença das formações nodulares. Constituem a chamada “histioatipia cortical disseminada” e podem ser visíveis macroscopicamente. Caracterizam-se pela disseminação de células ganglionares isoladas ou em grupos, no meio da substância branca, podendo estas células sofrer processo de neuroniofagia.

A proliferação glial, segundo BIELSCHOWSKY^{19 e 21}, é a lesão principal encontrada nos nódulos corticais. Muitas células gliais podem apresentar formas atípicas e multinucleadas (células multinucleadas de Bowndyk-Bastiaanse).

As células gigantes ou monstruosas são freqüentes nestas lesões e, segundo HARTDEGEN⁴⁴, são sinal característico da enfermidade. Encontram-se isoladas ou agrupadas. Para AUSTREGÉSILO FILHO², o que caracteriza a Esclerose Tuberosa são os distúrbios arquitetônicos, as células gigantes atípicas e os turbilhões gliais (turbilhões de Philippe).

Etiologia e Patogenia

A gênese desta enfermidade ainda permanece obscura e objeto de estudos e

discussões. Entretanto, se não foi encontrado o agente provocador, já se conhecem o comportamento e os efeitos da moléstia, como seu início na vida embrionária e seu caráter hereditário e, portanto, familiar.

Quanto à patogenia, BOURNEVILLE & BRISSAUD^{26 e 27}, quando da descrição original da doença, consideraram-na proliferação inflamatória da neuroglia.

PELLIZZI,⁵⁸ em 1901, ressaltando a presença de numerosas células de caráter embrionário, a presença de células nervosas em plena substância branca e a alteração encontrada na seriação das camadas celulares corticais, atribuiu caráter disgenético à Esclerose Tuberosa, propondo a denominação de “histioatipia cortical disseminada”.

BIELSCHOWSKY^{17 e 23} a princípio se opôs à teoria de Pellizzi e considerou a doença de caráter neoplásico, classificando-a como “spongeoblastose”; depois considerou-a de caráter misto, isto é, um processo displásico de tendência blastomatoso.

Numerosos autores que estudaram o assunto apresentaram opiniões variadas: uns acompanham a teoria disgenética; outros, a neoplásica; outros, a mista de Bielschowsky; outros consideram o processo como *sui generis*, ocupando posição intermediária entre as alterações de desenvolvimento e as neoplasias; outros, finalmente, acham que o processo não permite definição patogênica.

Tôdas essas teorias apoiam-se em argumentos de ordem clínica, anatômica e, sobretudo, histopatológica.

A favor da teoria mal-formativa de Pellizzi, defendida principalmente por ALZHEIMER¹², VOGT⁷⁶, GEITLIN⁴⁰, YAKOVLEV & GUTHRIE⁷⁷, falam as alterações da cito-arquitetura encefálica e as alterações de desenvolvimento corpóreo encontradas em alguns portadores da moléstia, como hipoplasia vascular, transposição dos grandes vasos da base do coração, polipose intestinal, spina bífida etc.

A teoria neoformativa, adotada por HARTDEGEN⁴⁴, TELATIN⁶⁹, GLOBUS, STRAUSS & SELINSKY⁴¹, entre

outros, encontra apóio na coexistência de blastomas no próprio encéfalo e em vários outros órgãos, sobretudo pele, coração e rins.

A teoria mista de Bielschowsky, defendida por BOLSI²⁴, van BOGAERT⁷² e outros, apoia-se, de um lado, na indiscutível existência de alterações da histogênese do córtex cerebral, acompanhada de mal-formações corpóreas, e, de outro, na piora progressiva do estado mental dos pacientes, acompanhada do agravamento dos sintomas decorrentes dos tumores cutâneos e viscerais, sobretudo do coração e dos rins.

A teoria que atribui à moléstia caráter *sui generis* defendida por MATTIROLO & ZORINI⁵⁴ e por BABONNEIX¹⁴, estriba-se no fato de as células gigantes características da mesma, encontradas no encéfalo, nunca apresentarem verdadeira transformação neoplásica e as lesões tuberosas nunca produzirem sintomas clínicos de compressão, tão característicos dos tumores; por outro lado, o processo não seria uma simples mal-formação, pois êses elementos gigantes não são encontrados em nenhum momento da histogênese nervosa.

Entre os que acham que o processo não permite definição quanto à patogenia, encontramos BRUSHFIELD & WYATT²⁸.

Quanto à alteração de desenvolvimento, alguns autores consideram-na resultante de um distúrbio embrionário que afeta os três folhetos primitivos, a saber, ectoderma (encéfalo, pele e retina), endoderma (pulmões e intestino) e mesoderma (rins e coração). São desta opinião, entre outros, FERIZ³⁵ e BABONNEIX¹⁴.

Outros, entretanto, consideram-na ligada à disgenesia de um só folheto, a saber, o ectoderma (Displasia Neuroectodérmica de van BOGAERT⁷²). Outros, ainda, consideram o distúrbio embriológico fundamental afetando dois folhetos, o ectodérmico e o mesodérmico (CASTELLINO³¹ e CURTIUS³³).

Os autores que a consideram um distúrbio embriogênico encaram a moléstia

como estacionária, desenvolvida tardiamente no período fetal (pois as lesões não comprometem os sulcos primários e secundários do encéfalo, que se completam aos 7-8 meses da vida intra-uterina), enquanto que os que a consideram um processo adquirido, evolutivo, encontram justamente um dos argumentos mais fortes para apoiar seu modo de entendê-la no caráter progressivo que ela, em geral, assume.

Divergem também as opiniões, tanto entre os que defendem a teoria blastomatosa como a mista, quanto à natureza do tumor que afeta o sistema nervoso: uns consideram-no de natureza glio-ganglionar (HARTDEGEN⁴⁴, FERRARO & DOOLITTLE³⁶), outros, essencialmente glial (BOLSI²⁴).

Hereditariedade

Numerosos autores têm feito referência ao caráter hereditário e, portanto, familiar da Esclerose Tuberosa, dos quais destacamos Berg, Bastiaanse e Koenen, citados por LEY⁴⁹, KUFS⁴⁸, van BOGAERT⁷², ROSS & DICKERSON⁶⁵. Êstes últimos relatam o resultado de suas pesquisas em vinte e cinco doentes e em suas respectivas famílias, chegando à seguinte conclusão: um era filho de epiléptico e nenhum dêles era filho de pais que manifestavam a forma típica ou clássica da enfermidade. Entretanto, a maioria possuía familiares que apresentavam sintomas da forma frustra ou da forma típica.

CRITCHLEY & EARL³², fazendo pesquisas em 29 casos, verificaram que 13 dos pacientes tinham algum antecedente familiar de perturbações mentais e nove possuíam familiares com a sintomatologia clássica ou frustra. Julgam êses autores que existe evidente tara do tipo psicótico indeterminado entre os familiares dos portadores da Moléstia de Bourneville.

Quanto ao caráter da herança, divergem os autores, parecendo, porém, constituir maior número os que admitem ser a herança de caráter dominante, polimé-

rica^(*), podendo, entretanto, aparecer em uma família, de forma isolada, com caráter de mutação.

Outros, entre os quais citaremos ILLING⁴⁶, julgam ter a herança caráter recessivo, tendo papel preponderante a polimeria e a mutação.

Magnífico é o estudo de BORBERG²⁵ sobre a hereditariedade da Moléstia de Bourneville e suas correlações com a Moléstia de von Recklinghausen. Estudando 35 famílias em que havia casos da primeira e 79 famílias, da segunda, chegou às seguintes conclusões: a) herança indiscutível de Esclerose Tuberosa por mais de três gerações em 6 famílias e possível em outras 4 famílias; b) ausência de indícios de agravamento da doença de uma geração para as seguintes; c) falta de evidência de polimerismo; d) modo de transmissão sugestivo de dominância, com grande variação de manifestações; e) herança de tipo autossômico recessivo (heterossômico, isto é, ligada ao sexo, ao que parece, fora de cogitação); f) herança duvidosa em 4 famílias e sem sinais da mesma nas restantes 21; g) provável mutação nestas últimas, dando-se o mesmo com o grupo de herança duvidosa; h) correlações entre a Esclerose Tuberosa e a Moléstia de von Recklinghausen foram comprovadas — o que explica a semelhança de manifestações — mas há independência genética recíproca entre ambas; i) associação com outras facomatoses não foi comprovada.

Supunha-se até há pouco tempo que esta moléstia se apresentava somente na raça branca. Entretanto, recentes publicações revelam que a mesma pode aparecer em qualquer raça e em quaisquer latitude e longitude. A literatura nipônica descreve casos dessa enfermidade em pacientes da raça amarela, de que destacaremos a comunicação de KOH⁴⁷, com referência a um casal de irmãos de 10 e 13 anos, que apresentava forma clássica da moléstia. SAMPAIO, LUISI & SILVA¹¹ referem o caso de uma menina

de 5 anos, de côr preta. CABIESES-MOLINA²⁹ relatou o caso de uma menina de 10 anos, índia peruana, que apresentava a sintomatologia clássica.

Evolução

A evolução é lenta, progressiva e os sintomas vão fazendo sua aparição gradativamente. Quanto mais cedo aparecem os sintomas, mais grave o prognóstico. Há casos estacionários, pelo menos durante os períodos em que foram observados.

Os pacientes, de modo geral, não têm vida longa e muitos falecem na infância; no máximo, atingem a terceira década da existência. A decadência física e psíquica processa-se com o correr do tempo e muitos morrem em estado de caquexia; outros, em estado epiléptico, de complicações pulmonares, dos tumores viscerais etc.

Terapêutica

A terapêutica visa apenas a mitigar os sintomas.

O tratamento das manifestações epilépticas é idêntico ao da epilepsia verdadeira, e conhecido.

FRIEDMAN³⁷, em 1939, publicou um trabalho no qual faz referência a um paciente que teve cessação das crises epilépticas logo após a aplicação de radioterapia. Entretanto, somente depois do conhecimento de muitos casos, poderemos admitir a eficácia dessa terapêutica.

Nos doentes com complicações tumorais é indicado o tratamento cirúrgico.

As manifestações cutâneas, como papiomas, angiomas, nevos, verrugas etc. podem ser tratadas pelo termocautério ou cirurgia elétrica.

A educação e a instrução devem ser tentadas quando o psiquismo o permitir, sendo indicado o ensino individual ou em escolas especializadas.

(*) Polimeria é, em Genética, o fenômeno pelo qual o mesmo locus cromossômico é ocupado por mais de um gen. Significa que, para determinar um caráter, dois ou mais gens são necessários.

II — CASUÍSTICA

CASO I

Resumo da observação

Identificação: M. M., 11 anos, côr parda, sexo masculino, brasileiro, internado em 3-8-56. Data do falecimento: 3-5-58.

Antecedentes hereditários: não há referências a moléstias de natureza neurológica ou psiquiátrica na família; apenas o genitor padece de eczema crônico.

Antecedentes pessoais: crises convulsivas desde os 12 meses de idade, com perda de consciência. Desenvolvimento motor normal. Desenvolvimento psíquico incompleto, tendo iniciado a fala aos 12 meses, porém sem lograr pleno domínio da linguagem.

Exame psíquico: agitação psico-motora. Desorientação alo e auto-psíquica. As funções intelectuais superiores apresentam-se profundamente comprometidas, deficitárias, não logrando mais a expressão pela palavra. Atitudes e comportamento pertinentes à idiotia. Humor colérico. Agressivo. Rebelde a todo o contacto com as pessoas, reage agressivamente quando estas tentam uma aproximação. Crises convulsivas típicas, violentas e freqüentes.

Exame somático: orelhas acabanadas. Seborréia facial abundante, apresentando a face aspecto untuoso e luzidio.

Exames complementares

Neuro-ocular: reflexo foto-motor diminuído em ambas as pupilas. Fundo de olho: pupilas ligeiramente pálidas. *Eletroencefalografia:* suspeita de foco temporal esquerdo. *Eletrocardiograma:* taquicardia sinusal. Não há alteração que indique comprometimento do miocárdio. *Hematológico:* anemia normocrômica. Leucocitose e monocitose. *Sangue:* reações sorológicas para lues, negativas. *Líquor:* normal. *Urina:* nada digno de registro. *Fezes:* ovos de ancilostomídeos, *Tricocephalus trichiurus* e *Trichomonas intestinalis*. *Glicose:* dosagem no sangue - 1,25g. *Radiológicos:* craniograma normal. Extremidades ósseas normais.

Idade óssea entre 9 e 11 anos. Campos pulmonares: transparência normal do parênquima pulmonar.

Evolução

Março de 1957 — Surgiram na face algumas tumorações agrupadas mas individualizadas, do tamanho de cabeça de alfinete, de côr ligeiramente mais clara do que a pele circundante — adenomas sebáceos.

Setembro de 1958 — Os adenomas sebáceos adquiriram tonalidades rosadas. No tronco e na cintura pélvica surgiram algumas manchas brancas, despigmentadas. Os adenomas faciais aumentaram em número.

Mai de 1959 — Sujeito a freqüentes desordens intestinais e, ainda pela evolução desta grave moléstia abiotrófica, foi o paciente emagrecendo e entrou em estado de caquexia. O óbito ocorreu no decurso de uma crise convulsiva.

COMENTÁRIOS DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

Trata-se de um caso típico de Moléstia de Bourneville, com a tríade clássica — oligofrenia, crises convulsivas e adenomas sebáceos simétricos da face. Chamam a atenção no caso: 1) a extrema agressividade que o paciente sempre manifestou; 2) o agravamento da deficiência mental no decorrer da doença; 3) o crescimento em número e a acentuação da côr dos tumores faciais o que, aliado ao exposto na alínea anterior, traduz o caráter progressivo do mal; 4) o tipo Pringle dos adenomas da face; 5) o paciente ser pardo, portanto, descendente da raça negra.

Resumo da autópsia

Diagnósticos: anemia dos tegumentos e dos órgãos internos. Adenomas sebáceos simétricos da face. Facoma retiniano. Rins micropolicísticos, com fibromas corticais. Atrofia da mucosa lingual. Ancilostomose e tricocefalose intestinais. Hipoplasia da tireóide. Caquexia.

Encéfalo: pesa 1.300 g. Apresenta externamente: leptomeninge espessada; pólo occipital direito bífido; lobo temporal direito constituído na face lateral quase exclusivamente por duas circunvolu-

ções, pois a 3.^a está apenas acenada e pertence mais pròpriamente à base; restos da fossa silviana de ambos os lados; do lado esquerdo há uma fossa situada entre a 1.^a e a 2.^a circunvoluções parie-

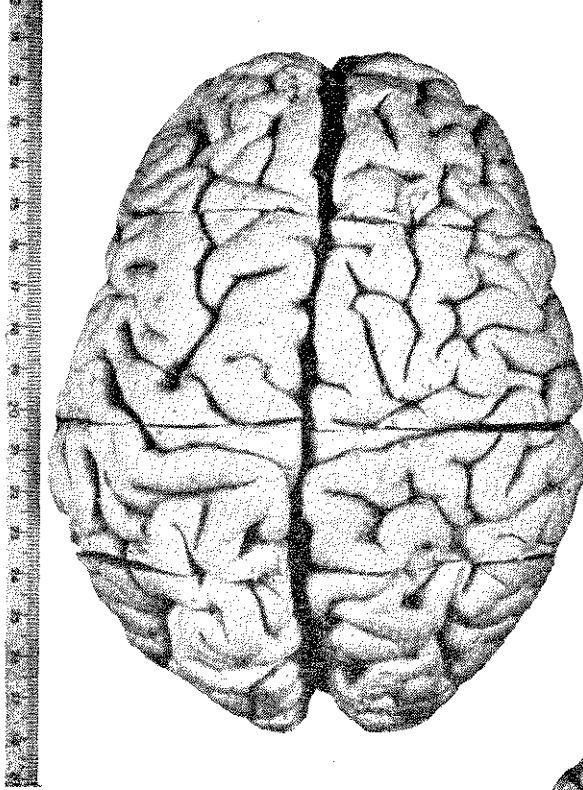
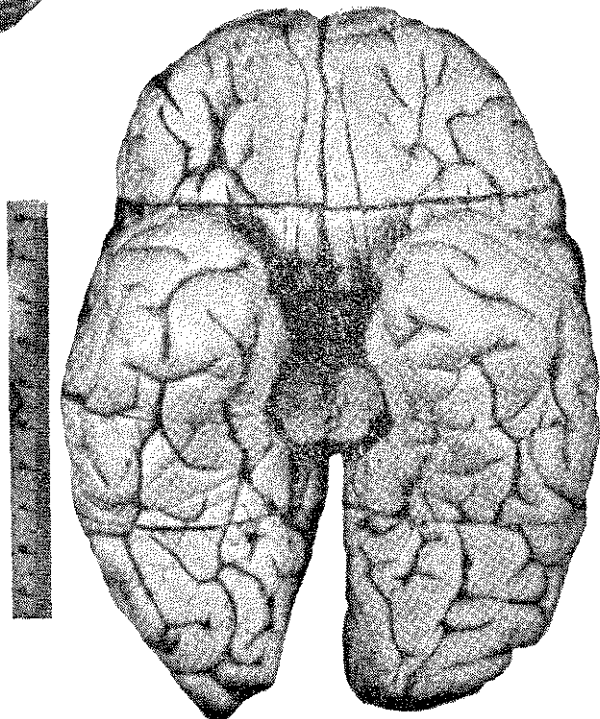


Fig. 1 — CASO I — Vista superior do encéfalo.

Fig. 2 — CASO I — Vista inferior do encéfalo.



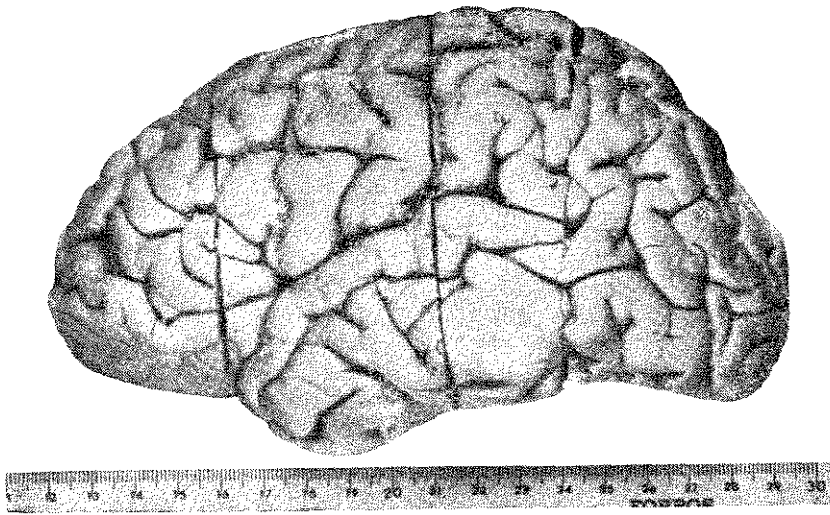


Fig. 3 — CASO I — Vista lateral esquerda do cérebro.

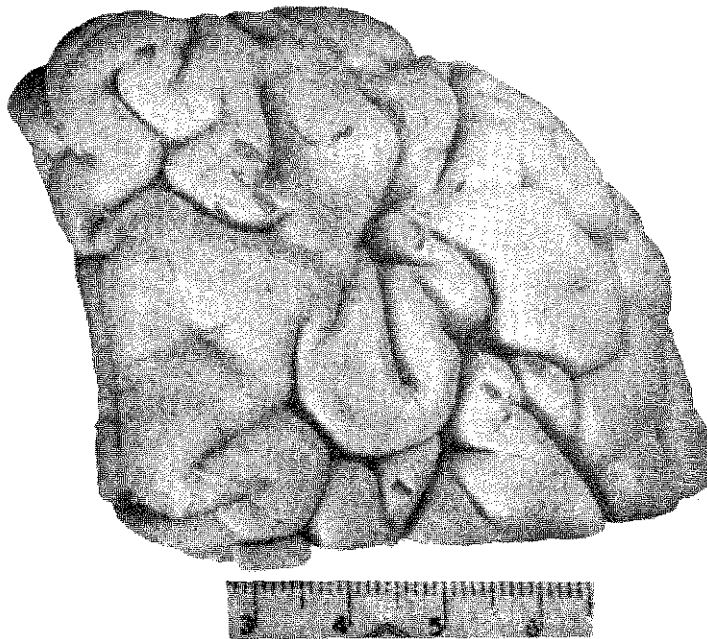


Fig. 4 — CASO I — Detalhe de uma tuberosidade cortical.

tais, no t e rço posterior delas, para a qual convergem pregas dessas duas circunvoluções; as circunvoluções apresentam áreas endurecidas e de c o r esbranquiçada muito evidente; tal processo, por v e zes, acompanha a circunvolução por um longo trecho, caso em que a arquitetura da circunvolução é mais ou menos conservada, apresentando-se apenas de aspecto mais

grosseiro, sem dobras de enriquecimento e de c o r mais clara; outras v e zes, o processo é limitado a um trecho da circunvolução, caso em que forma uma esp e cie de ilha bem individualizada e de centro quase sempre umbilicado; em ambos os casos, a superf i cie lembra o aspecto de couro cru; essas lesões, de um tipo ou de outro, são encontradas em todos

os lobos cerebrais e em grande número; sendo à palpação de consistência muito aumentada, transmitem ao órgão peculiar dureza; o processo é tão intenso que podemos dizer ser raro encontrarem-se trechos normais de circunvoluções. Aos cortes, os ventrículos são de capacidade normal; nos cortes que incidem sobre as lesões descritas, não se distingue mais o limite entre substância branca e cinzenta, pois há como que uma mistura de ambas, formando u'a mancha esbranquiçada de limites imprecisos; abertos os ventrículos laterais, nota-se a presença de inúmeras tumorações esbranquiçadas,

apenas à parede, fazendo saliência na luz, sésseis, de tamanho variável entre o de uma ervilha e o de uma cabeça de alfinete; tais lesões não são encontradas no 3.º ventrículo e nem no 4.º, que apresentam, ambos, superfície lisa, úmida e brilhante.

Globo ocular direito (retirado na ocasião da autópsia e examinado após fixação): praticado um corte sagital, foi encontrado na parede externa (face temporal) um pequeno tumor de côr branca, do tamanho aproximado de uma lentilha, hemisférico, de superfície lisa, localizado na

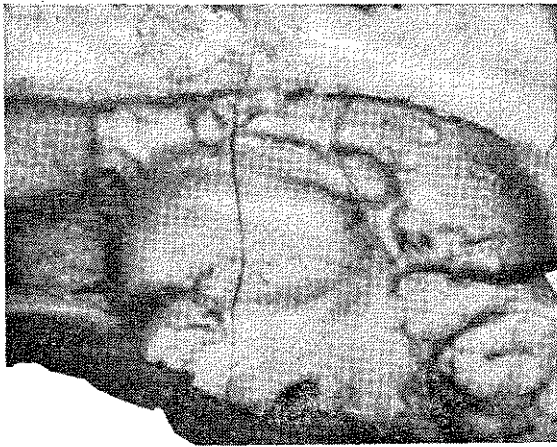


Fig. 5

CASO I — Tumores da parede dos ventrículos laterais, fazendo saliência na cavidade.

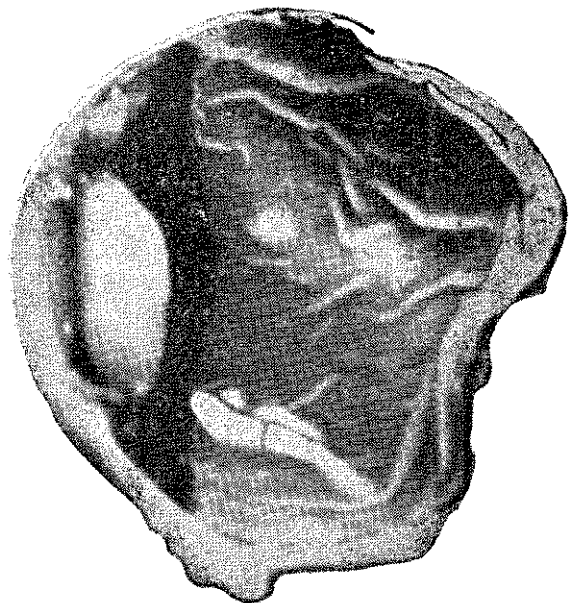


Fig. 6

CASO I — Facoma retiniano.



Fig. 7 — CASO I — Superfície externa e superfície de corte de rins em que se notam os “fibromas corticais” e os microquistos.

retina, séssil e fazendo saliência para dentro da cavidade do órgão.

Rins: pesam 150 g cada. Ambos apresentam, disseminados pela superfície e no interior do parênquima, numerosos pequenos quistos de conteúdo líquido transparente, em geral do tamanho de uma lentilha. Além destes micro-quistos, existem alguns poucos tumores do tamanho de uma ervilha, de cor branca, consistência firme, bem individualizados, distribuídos pela cortical do órgão. O parênquima restante é róseo-amarelado, devido à anemia e à esteatose.

Medula espinhal: nada digno de nota.

COMENTÁRIOS SOBRE OS ACHADOS MACROSCÓPICOS DA AUTÓPSIA

Trata-se de um caso de Esclerose Tuberosa ou Enfermidade de Bourneville, com lesões cerebrais, cutâneas, renais e retinianas muito características. Além disto, o doente apresentava intensa anemia generalizada, ligada à atrofia da mucosa gástrica e à parasitose intestinal, com conseqüentes atrofia da mucosa lingual (língua calva) e esteatose de diversos órgãos. Estes estados carenciais são muito contraditórios nos oligofrênicos profundos, pela facilidade com que se instalam, devido à expulsão em que vi-

vem e pela falta de iniciativa que dificulta sua apropriada alimentação.

Quanto ao encéfalo, as lesões encontradas são absolutamente típicas da enfermidade. Temos a assinalar, ainda, alterações de caráter disgenético, como pólo occipital bifido, restos da fossa silviana de ambos os lados e uma fossa situada no lobo parietal esquerdo que confirmam ser o órgão alterado constitucionalmente.

CORRELAÇÕES ANATOMO-CLÍNICAS

Da comparação entre o que foi observado em vida e o exame *post-mortem*, podemos assinalar: 1) a idiotia está explicada pela extensão das lesões cerebrais; 2) não se compreende a falta de sintomas neurológicos imponentes pois, por exemplo, toda a área motora estava atingida e o paciente apresentava marcha e movimentação normais; 3) não houve correspondência entre os achados eletroencefalográficos e as lesões, pois aqueles indicavam foco temporal e estas tomavam quase toda a superfície cerebral.

CASO II

Resumo da observação

Identificação: J. B. S. S., 5 anos, cor branca, brasileiro, sexo masculino, inter-

nado em 22-5-57. Data do falecimento: 5-6-57.

Exame somático no ato da entrada: criança de constituição franzina, grácil, em estado de subnutrição. Estado gripal. Na face apresenta algumas tumorações bem individualizadas, do tamanho aproximado de uma cabeça de alfinete, da cor da pele circundante, disseminadas ao longo dos sulcos naso-genianos e nasolabiais, de consistência extremamente dura.

Exame neurológico: nada digno de nota.

Exame psíquico: deficiência mental acentuada. Não se expressa pela palavra. Agitação psico-motora. Não pára no leito, saindo a correr pelos corredores. Genioso, birrento, agressivo. Tiques e esgares faciais. Ataques do tipo grande mal freqüentes. Gatismo.

Decurso: desde sua chegada, esteve acamado devido ao processo gripal. No decurso deste, foi acometido de ataques, sucumbindo na segunda crise convulsiva.

COMENTARIOS DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

Trata-se de um caso típico de Moléstia de Bourneville pela existência dos três

sintomas característicos — oligofrenia, adenomas sebáceos simétricos da face e crises convulsivas. O paciente teve apenas 14 dias de vida após a sua internação, não se tendo conseguido apurar sua anamnese e nem realizar exames complementares, como seria de interesse no caso. Entretanto, chamam a atenção o estado de agitação psico-motora que manifestava e ser portador dos adenomas faciais tipo Hallopeau-Lerédde.

Relatório da autópsia

Diagnósticos: anemia dos tegumentos e dos órgãos internos. Adenomas simétricos da face. Fibromas corticais dos rins. Aderências pleurais recentes, devidas ao processo broncopneumônico. Esteatose hepática. Ascaridiose intestinal. Atrofia simples do braço. Broncopneumonia.

Encéfalo: pesa 1.300 g. Apresenta externamente: leptomeninge fina e transparente; vasos da base e suas principais ramificações, normais; circunvoluções quase tôdas alargadas e de consistência muito aumentada, cartilaginosa, de cor esbranquiçada, destacando-se nitidamente das poucas circunvoluções de aspecto

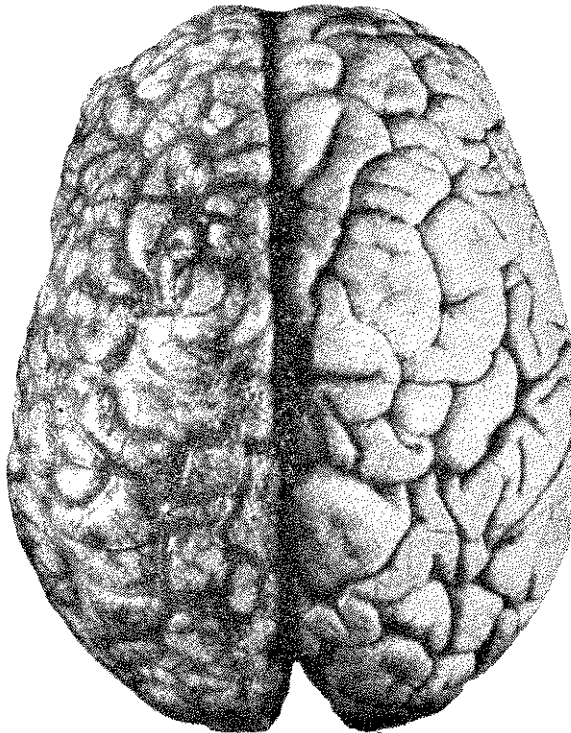


Fig. 8 — CASO II — Vista superior do cérebro. Do lado direito foi retirada a meninge

Fig. 9 — CASO II
— Vista inferior do
cérebro. Do lado
direito do órgão foi
retirada a meninge

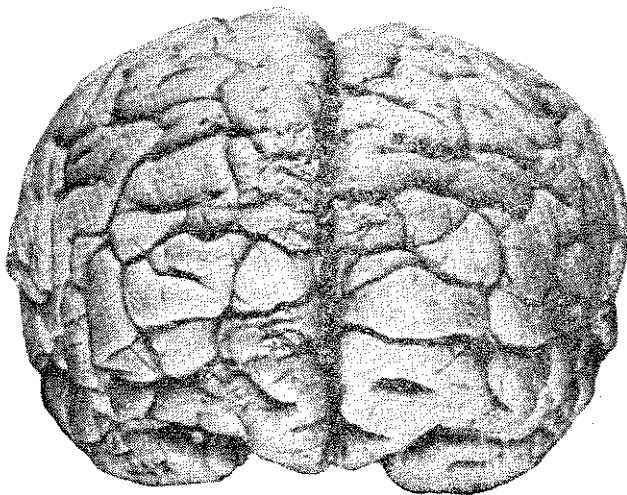
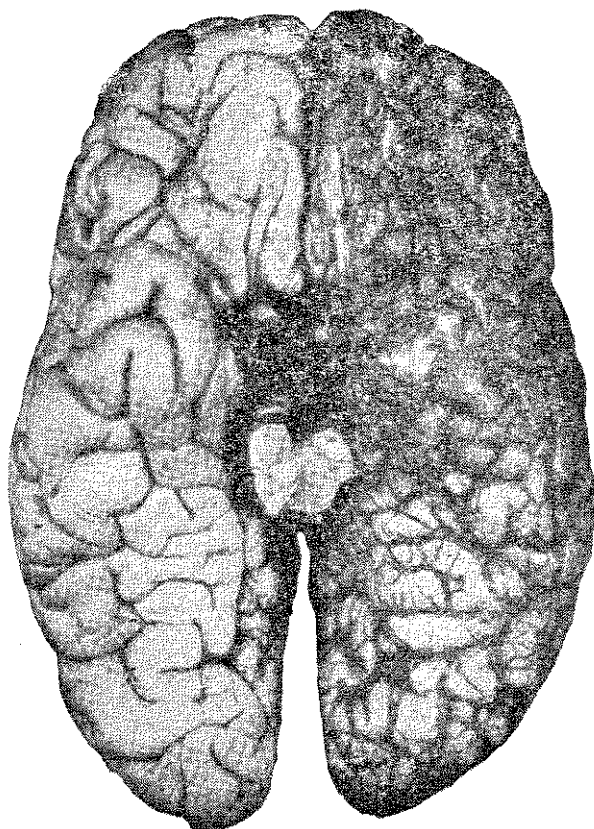


Fig. 10 — CASO
II — Vista ante-
rior do cérebro

normal; tais circunvoluções apresentam trechos enrolados sôbre si mesmos, formando espécies de ilhotas de centro deprimido, de superfície irregular, assemelhando-se à do couro cru; o rombencéfalo nada apresenta digno de menção. Aos

cortes, as circunvoluções descritas não apresentam o desenho normal, dado pelo limite entre substância cinzenta e branca, pois esta continua-se naquela, insensivelmente, e em alguns pontos se notam faixas esbranquiçadas em plena substância

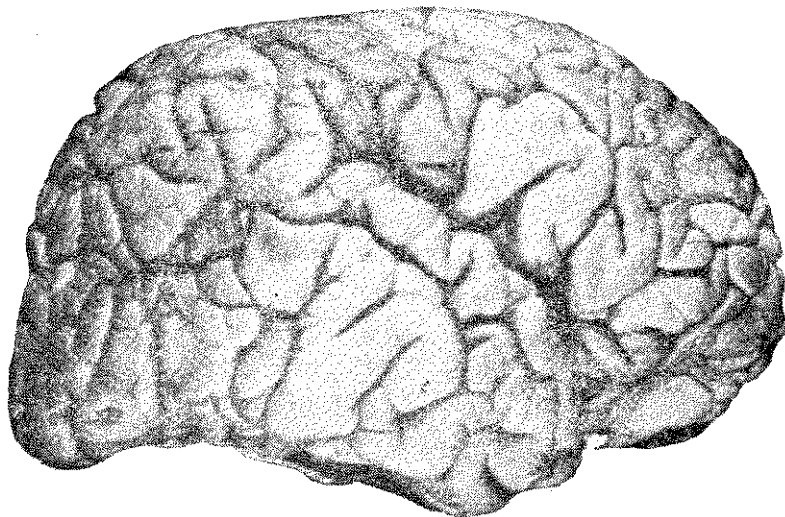


Fig. 11 — CASO II — Vista lateral direita do cérebro.

cinzenta. Nos ventrículos laterais, são encontrados nódulos esbranquiçados, duros, do tamanho variável de uma cabeça de alfinete ao de uma ervilha, fazendo saliência na luz da cavidade ventricular; 3.º e 4.º ventrículos nada apresentam digno de nota.

Rins: pesam 40 g cada e apresentam raros e pequenos tumores na superfície do órgão, fazendo saliência na mesma, de cor esbranquiçada, consistência firme e dura, tamanho aproximado ao de uma ervilha, hemisféricos, contornos regulares e superfície lisa. Aos cortes do órgão, percebe-se que tais tumores, sempre isolados, estão situados somente na cortical.

COMENTARIOS SOBRE OS ACHADOS MACROSCÓPICOS DE AUTÓPSIA

Trata-se de um caso de Esclerose Tuberosa ou Moléstia de Bourneville, caracterizado pela presença das tuberosidades cerebrais e pelos adenomas sebáceos simétricos da face. Ainda mais, há tumores renais, que macroscopicamente podem ser catalogados como fibromas, de localização cortical, como freqüentemente são encontrados em tal enfermidade. Quanto ao restante, presença de estado carencial, como se encontra comumente nos psicopatas e que, no caso, pode ser

correlacionado à gastrite atrofica e à ascariidose do paciente. A broncopneumonia que causou a morte é evidentemente uma complicação final do decurso da doença. A atrofia simples do baço traduz anatômicamente o estado anérgico do paciente.

CORRELAÇÕES ANATOMO-CLÍNICAS

Devido ao pouco tempo de observação do paciente, não há muito para se dizer. Em todo o caso, a deficiência mental no grau da idiotia é explicada pela extensão das lesões cerebrais. Outrossim, não se entende como alguém, sendo portador de tão imponentes lesões, que atingiam as circunvoluções frontais ascendentes, possa apresentar movimentação como a do paciente, pois saía correndo pelos corredores, descia e subia escadas, sendo necessário prendê-lo ao leito com faixas.

CASO III

(*Este caso foi definido como de Esclerose Tuberosa somente na autópsia*)

Resumo da observação

Identificação: J.P.S., 7 anos, cor branca, sexo masculino, brasileiro, internado em 28-11-55. Data do falecimento: 3-6-57.

Antecedentes hereditários: não há referências a psicopatias ou a moléstias neurológicas ou de natureza dermatológica em pessoas da família.

Antecedentes pessoais: crises convulsivas desde os 12 meses de idade. Sempre agitado, fere-se nas crises mais fortes. Aprendeu a falar apenas umas poucas palavras.

Exame psíquico: comparece em intensa agitação psico-motora. Não contata com o examinador. Atualmente, não fala. Humor irritadiço, com impulsos agressivos. Nível mental profundamente baixo. Gatismo. Vida animal.

Exame somático: o exame dos aparelhos e órgãos da economia apresentava, digno de nota, evidentes sinais de subnutrição. Pr. art. 8,5 x 6,0. No exame neurológico nada de especial foi constatado. O paciente andava, corria e sua movimentação voluntária era a comum. Um exame mais detalhado não pôde ser realizado por oposição do paciente.

Exames Complementares

Exame de liquor: negativo. *Exame de sangue:* duvidosas as reações de Wassermann, Kahn e Eagle. *Exame de fezes:* ovos de *Ascaris lumbricoides* e de *Ancilostomídeos*. *Exame de urina:* normal.

Evolução

O estado mental, durante o período de internação, não apresentou modificações apreciáveis. Quanto às condições físicas, o paciente nos últimos meses foi definindo, perdendo peso e faleceu em estado de caquexia.

COMENTÁRIOS DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

Trata-se de um caso de oligofrenia que se foi acentuando com a evolução da moléstia, chegando ao grau da idiotia; o paciente sofria de crises convulsivas desde 12 meses de idade. Chama a atenção no caso o estado de constante agitação e agressividade manifestado pelo paciente.

Relatório da autópsia

Diagnóstico: anemia dos tegumentos e dos órgãos internos; adenomas sebáceos simétricos da face; fibromas corticais dos rins; anemia e esteatose do miocárdio; esteatose dos rins; ascaridiose intestinal; gastrite atrófica.

Cabeça: a pele da face apresenta numerosos e minúsculos tumores, de tamanho variável entre o de cabeça de alfinete e o de lentilha, sésseis, de consistência



Fig. 12 — CASO III — Adenomas sebáceos simétricos da face.

firme, superfície pontilhada, distribuídos nas regiões nasal, geniana, labial, mentoniana, orbitária e frontal, mais abundantes no dorso do nariz e nos sulcos naso-genianos, onde assumem a clássica distribuição em borboleta; apesar de agrupados, mantêm sempre sua individualidade. A cor é a mesma da pele circunstante, apenas um pouco mais escura.

Encéfalo: pesa 1.200 g. Externamente, apresenta: leptomeninges finas e transparentes; algumas circunvoluções macrogíricas, grosseiras, ligeiramente mais salientes e mais claras do que as circuns-

tantes e que são de consistência dura, le-nhosa. Tal aspecto é encontrado: à di-reita, nas circunvoluções 1.^a e 2.^a fron-tais, pé da 3.^a frontal, em tôda a extensão

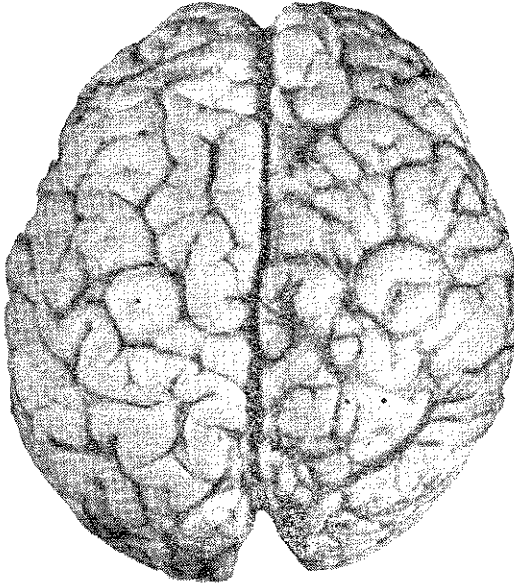


Fig. 13 — CASO III — Vista superior do cérebro. Do lado esquerdo foi retirada a meninge.

da 2.^a temporal, na parte média da 2.^a parietal, em duas áreas limitadas da 2.^a e 3.^a occipitais e no ângulo lateral externo da face orbitária do lobo frontal; à esquerda, na 1.^a frontal, pé da 2.^a fron-

tal, têrço superior da frontal ascendente, tôda a extensão da 2.^a temporal, **gyrus angularis**, têrço anterior da 1.^a tempo-ral; na face medial, estão comprometidas, do lado direito, o lóbulo para-central e a circunvolução frontal interna e, do lado esquerdo, o **gyrus lingualis** e a frontal interna, assim como a sub-calosa e a par-te do **gyrus cinguli** que recobre anterior-mente o joelho do corpo caloso; no lóbulo para-central há um tubérculo do tama-nho de uma ervilha. Em algumas áreas, as circunvoluções afetadas apresentam segmentos enrolados de modo a formar nodosidades, com o centro umbilicado, que se destacam ainda mais das áreas circunstantes do que o restante das cir-cunvoluções tomadas pelo processo. Des-sas nodosidades aparecem, à esquerda, três na 1.^a frontal, uma no pé da 2.^a fron-tal e uma na parietal ascendente e, à di-reita, uma na 1.^a frontal e duas na 2.^a frontal. O rombencéfalo nada apresenta digno de nota, fora o fato de os hemis-férios não recobrirem totalmente o ver-me. Feito um corte sagital mediano, apa-rece uma neoplasia de limites geográficos, nítidos, de consistência mole, friável, de côr cinzento-avermelhada, com áreas hemorrágicas no seu interior e ao seu redor, que interessa tálamo, habênula e epífise no sentido longitudinal; aos cortes fron-

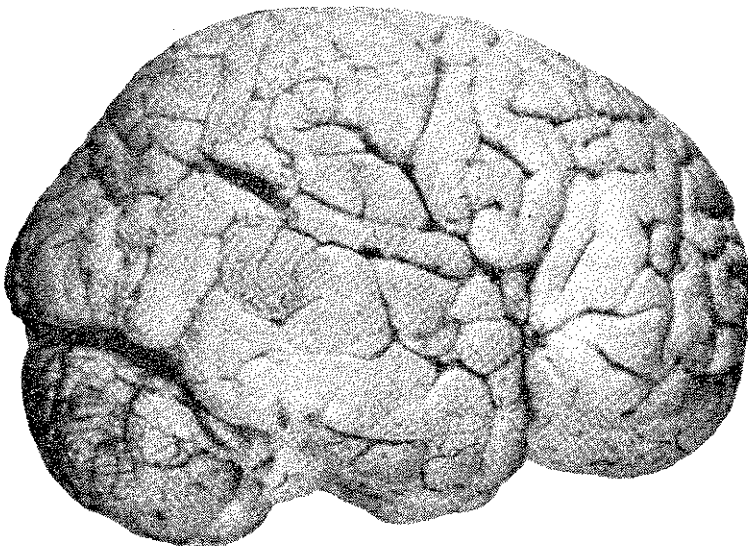


Fig. 14 — CASO III — Vista lateral direita do encéfalo, após retirada de tôda a meninge.



Fig. 15 — CASO III — Vista lateral esquerda do encéfalo, após retirada de toda a meninge.

tais, verifica-se que ela invade todo o tálamo até o pulvinar, cápsula externa, núcleo subtalâmico de Luys, parte final da cauda do núcleo caudado, núcleo ru-

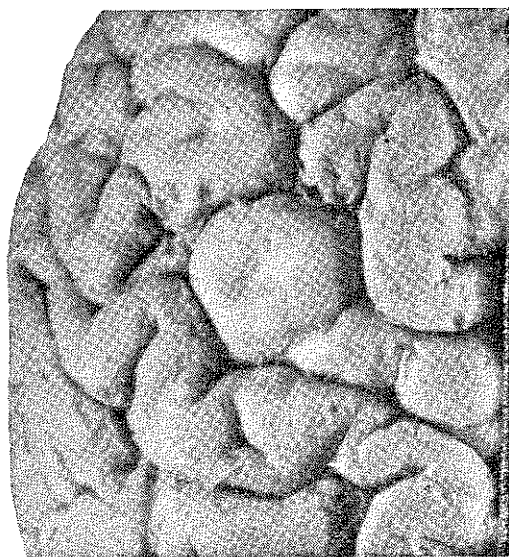


Fig. 16 — CASO III — Detalhes de uma tuberosidade cortical.

bro, locus niger e lamina quadrigemina. O tumor apresenta assinalada simetria em relação ao eixo sagital.

Exame microscópico do tumor cerebral: os cortes examinados, corados pela H.E., revelaram grande número de he-

mácias no parênquima nervoso, formando um manto contínuo, em cuja periferia se percebem acúmulos de glóbulos vermelhos formando figuras em anel em torno dos vasos (hemorragias anulares). Trata-se, portanto, de um enfarte hemorrágico e não de um tumor como sugeria o aspecto macroscópico. Como o processo abrange a substância nervosa ao redor do 3.º ventrículo cerebral, reproduz o quadro da "polioencefalite superior hemorrágica de Wernicke", perturbação circulatória ligada a uma discrasia sangüínea do tipo carencial.

Rins: pesam 125 g cada. Ambos são de cor rósea com áreas amareladas de permeio e apresentam na superfície alguns tumores do tamanho variável entre o grão de lentilha e o de ervilha, de cor branca, consistência firme, superfície lisa, forma hemisférica, bem individualizados e destacados do parênquima circunstante. Aos cortes, verifica-se que se localizam todos na cortical, de cujo parênquima estão bem destacados.

COMENTÁRIOS SOBRE OS ACHADOS MACROSCÓPICOS DA AUTÓPSIA

Trata-se de um caso de Moléstia de Bourneville, achado de autópsia, com lesões cerebrais, cutâneas e renais características da doença. A causa da morte

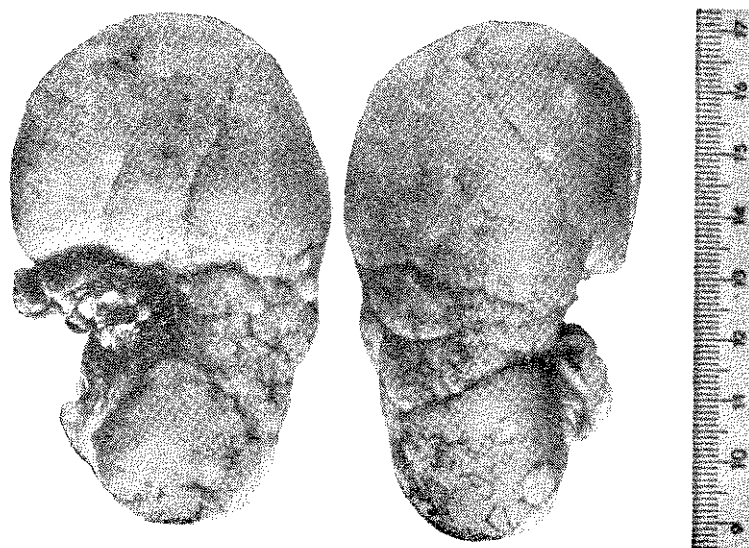


Fig. 17 — CASO III — "Fibromas corticais" (ângio-miomas) dos rins.

foi um profundo estado carencial ligado às próprias condições mentais do doente, à gastrite atrófica e à ascaridiose intestinal. O encéfalo, além das lesões próprias da Esclerose Tuberosa, apresentou polioencefalite superior hemorrágica de Wernicke. Os adenomas sebáceos simétricos da face eram do tipo Pringle.

CORRELAÇÕES ANATOMO-CLÍNICAS

Mesmo sendo achado de autópsia, o caso permite-nos formular algumas considerações interessantes: 1) quando a atenção do clínico não é chamada pelos adenomas sebáceos, a Esclerose Tuberosa pode passar despercebida e rotulada como oligofrenia mais epilepsia. Daí o valor diagnóstico das lesões da face e a necessidade do exame sistemático do tegumento cutâneo entre os psicopatas, particularmente os oligofrênicos; 2) também neste caso não há referência a perturbações da motricidade voluntária, pelo menos imponentes; entretanto, o paciente tinha uma lesão tuberosa no terço superior da frontal ascendente esquerda.

CASO IV

Resumo da observação

Identificação: J.L.C., 9 anos, côr branca, brasileiro, sexo masculino, internado em 26-3-57. Data da saída (a pedido): 28-8-58.

Antecedentes hereditários: pai de temperamento impulsivo e violento, abandonou a família 4 meses após o casamento. Mãe nervosa já apresentou dois episódios psicóticos, tendo sido internada em hospitais psiquiátricos; é sujeita a crises alérgicas, "fica inchada e com bôlhas no rosto" (sic). Uma tia pelo lado paterno sofre de hemiplegia desde a juventude. Ignora a informante (mãe) mais detalhes sobre o caso, pois desconhece a maior parte dos parentes do espôso.

Antecedentes pessoais: crises convulsivas desde 7 dias após o nascimento, que perduram até esta data. De 3 anos para cá, tem piorado e sofrido modificações sensíveis na conduta e no temperamento; sempre foi nervoso, "mas era bonzinho" (sic) e, atualmente, é irascível, teimoso, colérico e agressivo.

Exame somático: macrocefalia relativa. Apresenta no dorso do nariz e nas regiões genianas numerosas tumorações de côr avermelhada, perceptíveis à distância — adenomas sebáceos da face, tipo Pringle. Lesões semelhantes são encontradas no pescoço, porém em menor número. As lesões da face tiveram início aos 2 anos de idade aproximadamente. Nada de anormal foi constatado no exame dos aparelhos circulatório, respiratório e geniturinário.

Exame neurológico: apenas constatamos vivacidade dos reflexos patelares.

Exame psíquico: deficiência mental acentuada. Crises convulsivas desde os 7 dias de idade. Aqui no Hospital vem tendo crises com as características do pequeno mal. Inicialmente solta um pequeno grito, revira os olhos para a esquerda e cai pesadamente para a frente, batendo com a fronte sempre para a esquerda, repetindo-se no mesmo local as escoriações ou hematomas. Suas crises não passam da fase tônica e são de curta duração. Submetido aos testes Binet-Simon, revelou I.M. 3,2 - Q.I. 0,35 - A.M. 5,8.



Fig. 18 — CASO IV — Adenomas sebáceos simétricos da face tipo Pringle. Notar a vascularização.

Exames Complementares

Neuro-ocular: anisocoria ligeira; reflexos foto-motor e consensual diminuídos. A.O.: pupilas de contornos pouco nítidos, ligeiramente edematosos. O.E.: zona de degeneração da retina. *Eletroencefalografia:* complexo espícula-onda lenta. *Radiológicos:* craniograma normal. Extremidades, mãos e pés: aspecto normal dos elementos ósseos, com idade óssea entre 7 e 8 anos. *Hematológico:* anemia hipocrômica. Leucocitose. *Glicemia em jejum:* 0,97 g. *Reações soro-*

lógicas para lues: normais. *Liquor:* normal. *Urina:* abundantes uratos amorfos. *Feces:* ovos de Ancilostomídeos, *Ascaris lumbricoides* e *Trichocephalus trichiurus*.

Evolução:

As crises convulsivas, de seis meses para cá, vêm se repetindo com frequência gradativamente maior, atingindo aqui no Hospital 2 a 3 por dia. Até há dois anos atrás, o paciente tinha conhecimento da aproximação das crises e avisava seus familiares, dizendo "lá vem o queié", procurava acercar-se deles ou sentar-se no chão; atualmente, não mais as pressente. Criança dócil que era, de há três anos para cá tornou-se briguento, colérico, quer fazer coisas absurdas como cozinhar sabão, beber sangue humano etc.

COMENTARIOS DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

Trata-se de um caso típico de Moléstia de Bourneville com a tríade clássica — oligofrenia, crises convulsivas e adenomas sebáceos simétricos da face. Chamam a atenção no caso: 1) epilepsia do tipo pequeno mal; 2) com o passar do tempo, modificações do caráter e do humor e aumento da frequência das crises convulsivas; 3) aparecimento dos adenomas sebáceos na idade de 2 anos; 4) tara psicopática familiar, manifestada por temperamento impulsivo-violento do genitor, dois episódios psicóticos sofridos pela genitora e hemiplegia, desde a juventude, de uma tia paterna; 5) oligofrenia do grau da imbecilidade; 6) lesões oculares degenerativas; 7) o tipo Pringle dos adenomas da face.

CASO V

Resumo da observação

Identificação: O.E., 26 anos, côr preta, brasileira, sexo feminino, solteira, internada desde 17-9-53.

Antecedentes hereditários: prejudicados. Apenas sabemos ter vindo de um asilo onde fôra recolhida por abandono.



Fig. 19 — CASO V — Adenomas sebáceos simétricos da face. Notar a intensa seborréia facial.

Antecedentes pessoais: sofre de ataques há muitos anos, não sabendo porém a paciente precisar a data de início deles. Também não sabe dizer quando principiaram a se manifestar as lesões dérmicas da face.

Exame psíquico: paciente calma, apática, com carência de iniciativa e indiferença pelo ambiente. Deficit das funções intelectuais superiores, ao nível da imbecilidade. Ataques do tipo grande mal, espaçados, dois a três por ano.

Exame dermatológico: na face, apresenta numerosas tumorações de tamanho variável entre o de uma cabeça de alfinete e o de uma lentilha, sésseis, da mesma cor da pele circundante, agrupadas sobretudo nas regiões nasal e genianas, mais numerosas nos sulcos naso-genianos. Destacam-se pelo tamanho e localização duas delas, uma no ângulo interno da órbita esquerda e outra no sulco lábio-geniano direito. A pele do rosto é untuosa e a paciente apresenta, também, seborréia do couro cabeludo. Nos pés,

nos sulcos peri-ungueais, apresenta pequenos tumores, em geral do tamanho de uma lentilha, de cor esbranquiçada, consistência dura, móveis e que aderem fortemente à sua base de implantação. O exame dos aparelhos circulatório, pulmonar e geniturinário não acusa anormalidades.

Exame neurológico: não acusou perturbações dignas de registro.

Exames complementares

Eletrocardiograma: normal. *Eletroencefalograma:* normal. *Neuro-ocular:* pupila em O.D. deformada - 2,5 mm; O.E. redonda - 4 mm. Anisocoria. Reflexos foto-motor e consensual diminuídos. Fundo de olho: na região da artéria nasal superior do O.E. foi observada uma elevação cor de ardósia (tumor?). A artéria acha-se esclerosada. *Liquor:* normal. *Reações sorológicas para lues:*

negativas. *Exame do suco gástrico:* negativo para bacilos álcool-ácido-resistentes. *Urina:* leves traços de albumina. *Fezes:* ovos de *Ascaris lumbricoides*. *Radiológicos:* a) *crânio: frente e perfil* — hiperostose frontal interna; b) *tórax:* coração — área cardíaca dentro dos limites da normalidade; campos pulmonares — transparência normal do parênquima pulmonar; c) *mãos e pés* — ausência de sinais de lesões ósseas.

Evolução

Não houve melhora ou piora do quadro mental e físico da paciente durante os anos de sua internação no hospital, onde ainda se encontra. Apenas, em 1959, apresentou um episódio de agitação psico-motora, de curta duração, voltando, depois, a seu estado usual de apatia.

III — HISTOPATOLOGIA

Dos três casos autopsiados foram, após descrição e fotografia dos órgãos atingidos, retirados fragmentos das lesões e de áreas normais para exame microscópico. Dos outros dois casos foram feitas biópsias das lesões cutâneas.

Das lesões encefálicas foram feitos preparados histológicos, que coramos pela hematoxilina-eosina, pelos métodos de Nissl (para células nervosas), de Weil (variante de Weigert-Pal para fibras mielínicas), de Bielschowsky (para aparelho neuro-fibrilar da célula e fibra nervosa), de Globus (variante do sublimado-ouro de Cajal, para astroglia), de Penfield (para microglia), de Perdrau e de Gomori (para fibras reticulínicas do S.R.E.) e do Sudan III (para gorduras).

A medula espinhal foi incluída em celoidina e de suas diferentes alturas (cervical, torácica, lombar e sagrada) foram feitos cortes que foram corados pelos métodos de Weil e de Nissl.

Os tumores cutâneos e os renais foram corados pela hematoxilina-eosina.

COMENTÁRIOS DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

Trata-se de um caso típico de Moléstia de Bourneville, com a tríade sintomática — oligofrenia, crises convulsivas e adenomas sebáceos simétricos da face. Chamam a atenção no caso: 1) crises convulsivas tipo grande mal e exame eletroencefalográfico normal; 2) presença dos tumores peri-ungueais de Koenen e, provavelmente, de facoma retiniano; 3) um episódio de agitação psico-motora; 4) estado mental estacionário desde sua entrada no hospital, dando-se o mesmo com o estado físico; 5) distúrbios da ossificação craniana; 6) seborréia do couro cabeludo, portanto fora das regiões atingidas pelos adenomas cutâneos; 7) o tipo Pringle dos adenomas sebáceos.

1. Lesões cutâneas

a) “Adenomas sebáceos simétricos da face”

Caso I — H.E. — A hipoderme nada apresenta digno de nota. A derme, muito rica em folículos pilosos, o que é normal para a região de que foi retirado o fragmento, apresenta numerosas angiectasias que se dispõem junto dos anexos cutâneos e ao longo da zona subepidérmica, invadindo e alargando com frequência as papilas que, recobertas por epitélio denso, produzem digitações e ondulações na superfície do órgão; nada se nota para o lado das glândulas sebáceas, mas alguns folículos dilatados e contendo abundante material sebáceo revelam a hipersecreção das mesmas; por vezes, há formação de quistos desta natureza. A epiderme, pelo alargamento das papilas, apresenta os corpos interpapilares pouco acentuados, formando ela como que uma faixa ondulada.

Diagnóstico: “Adenoma sebáceo” tipo Pringle.

Comentário: Na realidade, não há adenoma. O que há são simples angiectasias, pois tôdas as demais alterações

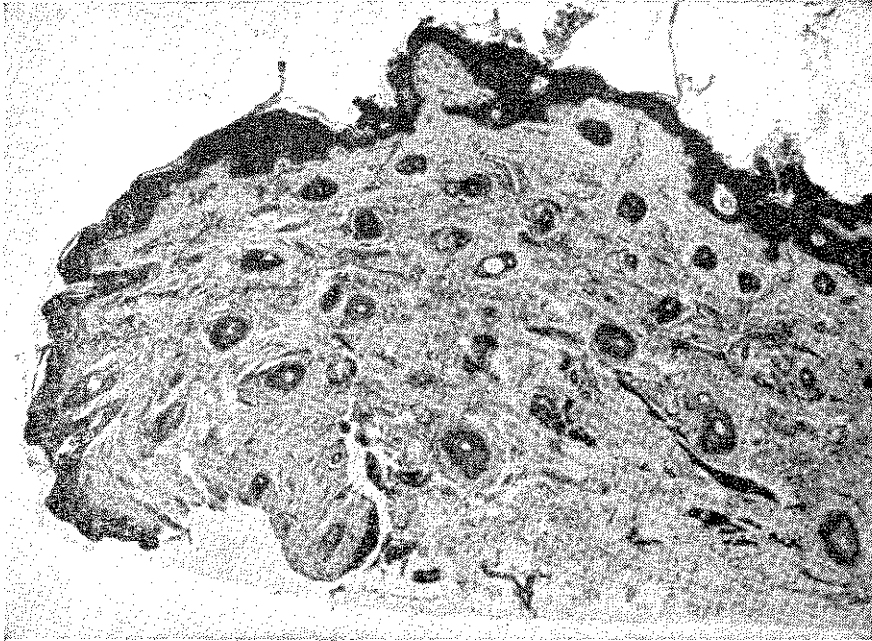


Fig. 20 — CASO I — Corte de adenoma sebáceo tipo Pringle: dilatação dos folículos pilosos, angiectasias, alargamento das papilas e digitações na superfície. (Microf. Zeiss, lupa. Col. H.E.).

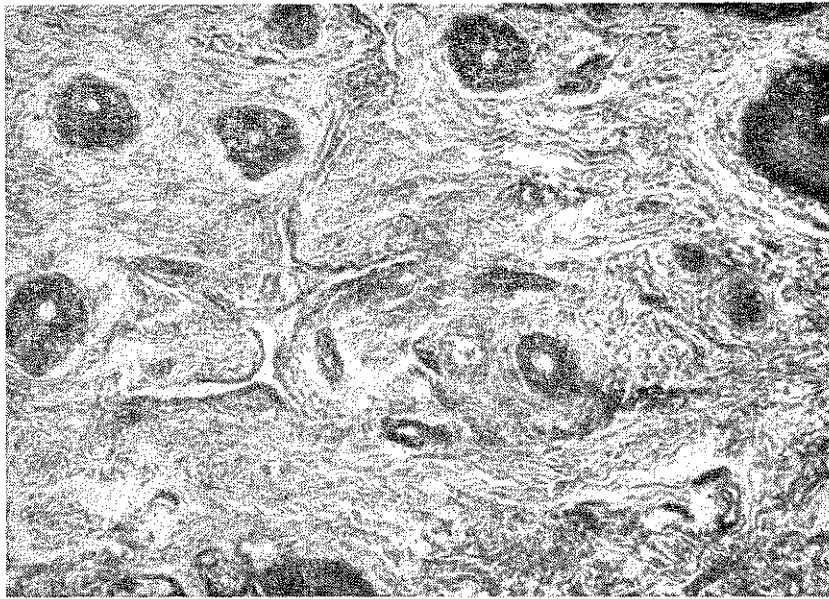


Fig. 21 — CASO I — Mesmo corte da fig. anterior. Ao maior aumento, notam-se as angiectasias em tôrno dos anexos cutâneos. (Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 6. Col. H.E.).

assinaladas (acentuada hipersecreção sebácea, revelada pela maioria dos folículos pilosos dilatados, ondulações e digitações papilíferas da superfície cutânea) são

conseqüentes às perturbações circulatórias causadas por essas mal-formações vasculares, através de distúrbios metabólicos dos tecidos.

Caso II — H.E. — A hipoderme nada apresenta digno de nota. A derme apresenta numerosas angiectasias, de luz estreita, dispostas sobretudo em tórno dos folículos pilosos e ao longo da faixa sub-epidérmica, que invadem as papilas. Estas, devido a essa invasão e à proliferação conjuntiva que a acompanha, apre-

sentam-se dilatadas e, recobertas pelo epitélio, fazem saliência na superfície do órgão sob a forma de digitações. Duas ou mais destas digitações reunidas produzem uma elevação papuliforme. Alguns folículos pilosos estão dilatados. Pigmento melânico é encontrado na derme, logo abaixo da epiderme, em pequena

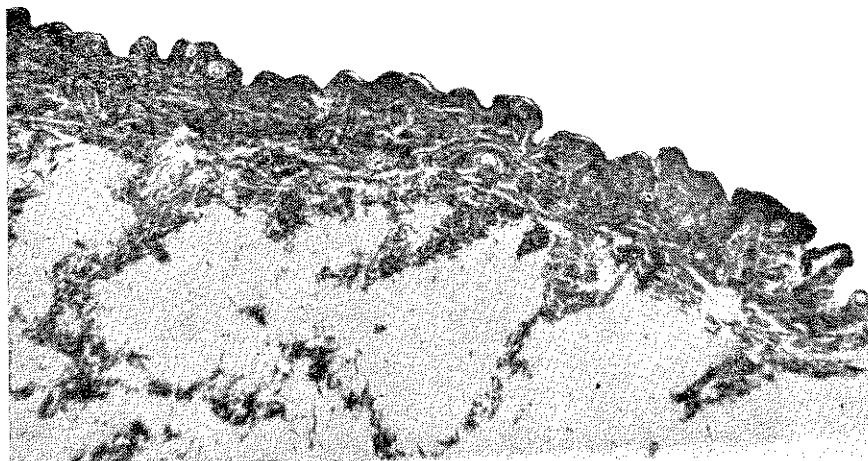


Fig. 22 — CASO II — Corte de adenoma sebáceo tipo Hallopeau-Lerédde: papilas dilatadas, formando digitações na superfície. Poucos folículos dilatados. Predomina a proliferação conjuntiva. Mesmo neste aumento, já são visíveis as angiectasias. (Microf. Zeiss, lupa. Col. H. E.).



Fig. 23 — CASO II — Mesmo corte da fig. anterior. Alguns folículos estão dilatados, havendo um deles que forma um quisto. Intensa proliferação conjuntiva e angiectasias em tórno dos anexos. (Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 9. H. E.).

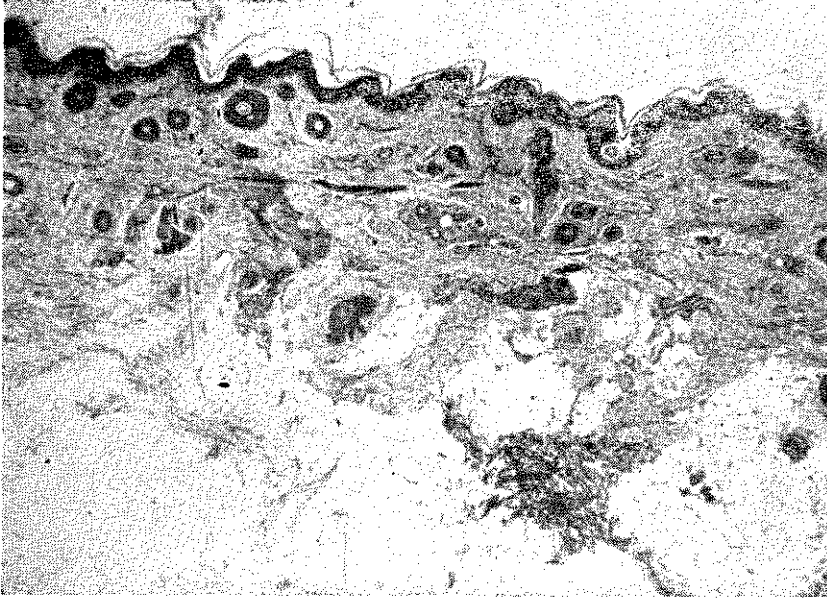


Fig. 24 — CASO III — Corte de adenoma sebáceo tipo Pringle. Digitações papilíferas, angiectasias e dilatação dos folículos pilosos. (Microf. Zeiss, lupa. Col. H. E.).

quantidade, mas não são visualizadas células névicas. A epiderme é densa, de altura normal, mas praticamente sem colunas interpapilares, pelo alargamento das papilas dérmicas, e recoberta por camada córnea um pouco mais espessa do que o normal. Alguns folículos pilosos estão dilatados.

Diagnóstico: "Adenoma sebáceo" tipo Hallopeau-Lerèdde.

Comentário: na realidade, não há adenoma. O que há são angiectasias, pois todas as demais alterações assinaladas (discreta hipersecreção sebácea, revelada pela dilatação de alguns folículos pilosos; proliferação conjuntiva da derme, de que depende a dureza da lesão observada macroscopicamente; elevações antes papilíferas e depois papulosas da pele; presença de pigmento melânico na derme) decorrem dessas mal-formações vasculares. Classificamos o quadro como do tipo Hallopeau-Lerèdde por predominar nêle a proliferação conjuntiva dos corpos papilares.

Caso III — H.E. — A derme apresenta numerosas angiectasias de luz estreita que se dispõem sobretudo em tórno dos anexos cutâneos e ao longo da faixa subepitelial, invadindo e alargando, com freqüência, as papilas. Estas, recobertas pela epiderme, determinam saliências digitiformes na superfície do órgão que, assim, apresenta-se irregular, com espículas e ondas. Ao redor das angiectasias há acúmulo de células névicas com pequena quantidade de pigmento melânico intra e extra-celular. Os folículos pilosos, abundantes como sempre na região de que foi retirado o fragmento, apresentaram-se em grande número dilatados, pelo acúmulo de secreção sebácea em seu interior e com o epitélio da parede atrofiado, formando o conjunto figuras císticas. Não se nota aumento numérico ou volumétrico das glândulas sebáceas. O epitélio, denso e com corpos interpapilares pouco acentuados pelo alargamento das papilas dérmicas, apresenta discreto grau de hiperkeratose.

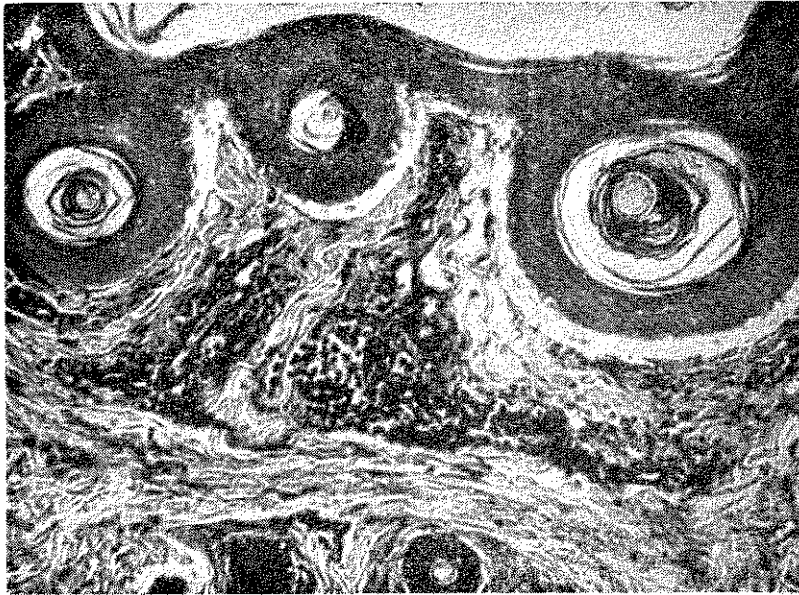


Fig. 25 — CASO III — Mesmo corte da fig. anterior. Ao maior aumento, nota-se que as angiectasias invadem as papilas, cercadas de células névicas. Quadro descrito por Pasini como “nevo fibromatoso telangiectásico”. (*Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 9. Col. H. E.*).

Diagnóstico: “Adenoma sebáceo” tipo Pringle.

Comentário: na realidade, não há adenoma. O que há são angiectasias, pois tôdas as demais alterações assinaladas (acentuada hipersecreção sebácea, revelada pela dilatação da maioria dos folículos pilosos; ondulação da superfície cutânea; proliferação de células névicas) decorrem dessas alterações de desenvolvimento dos vasos. É a este quadro que os autores dão o nome de “nevo fibromatoso angiectásico da face”, proposto por Pasini. Não concordamos com esta denominação porque as células névicas aparecem unicamente ao redor das angiectasias e não formam blocos celulares como nos verdadeiros nevos. Classificamos o quadro como do tipo Pringle por predominar nêle a hipersecreção sebácea, revelada pela dilatação dos folículos, muitas vezes em forma cística.

Caso IV — H.E. — A hipoderme nada apresenta digno de nota. A derme apresenta numerosas angiectasias, de luz muito dilatada, dispostas sobretudo em

tôrno dos anexos cutâneos e ao longo da camada subepidérmica, que invadem e alargam as papilas, a ponto de a epiderme formar uma densa faixa apenas ondulada. Não há distúrbios de pigmentação. A camada córnea é um pouco mais espessa do que o normal. Os folículos pilosos, muito abundantes na região de que foi retirado o fragmento, estão dilatados e contêm abundante material sebáceo, formando, por vêzes, figuras císticas.

Diagnóstico: “Adenoma sebáceo” tipo Pringle.

Comentário: na realidade, não há adenoma. O que há são angiectasias, pois tôdas as demais alterações assinaladas (hipersecreção sebácea, revelada pela dilatação dos folículos pilosos; desaparecimento das colunas interpapilares) delas decorrem. Classificamos o quadro como do tipo Pringle por predominar nêle a hipersecreção sebácea e o distúrbio circulatório revelado pela grande dilatação das próprias angiectasias.

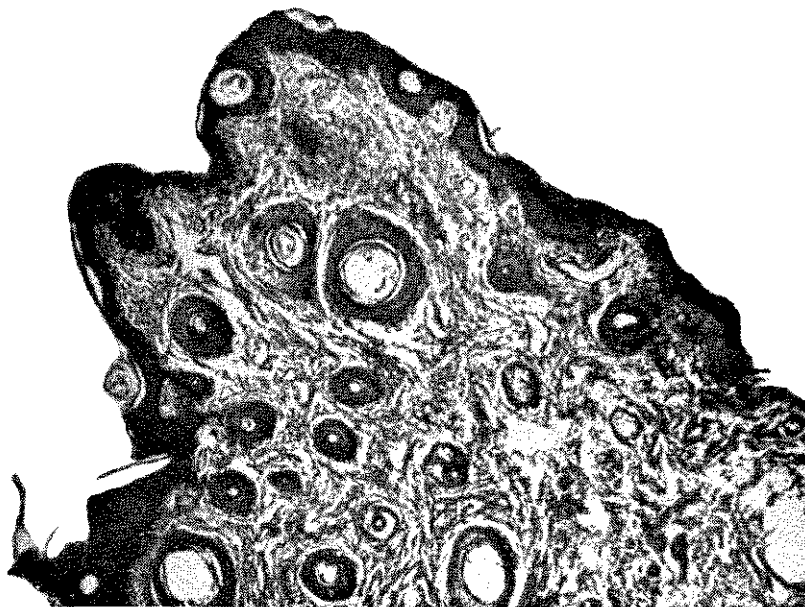


Fig. 26 — CASO IV — Corte de adenoma sebáceo tipo Pringle. Dilatação dos folículos pilosos, rodeados pelas angiectasias. Dilatação das papilas. Notam-se poucas colunas epidérmicas inter-papilares. (*Microf. Zeiss, lupa. Col. H. E.*).

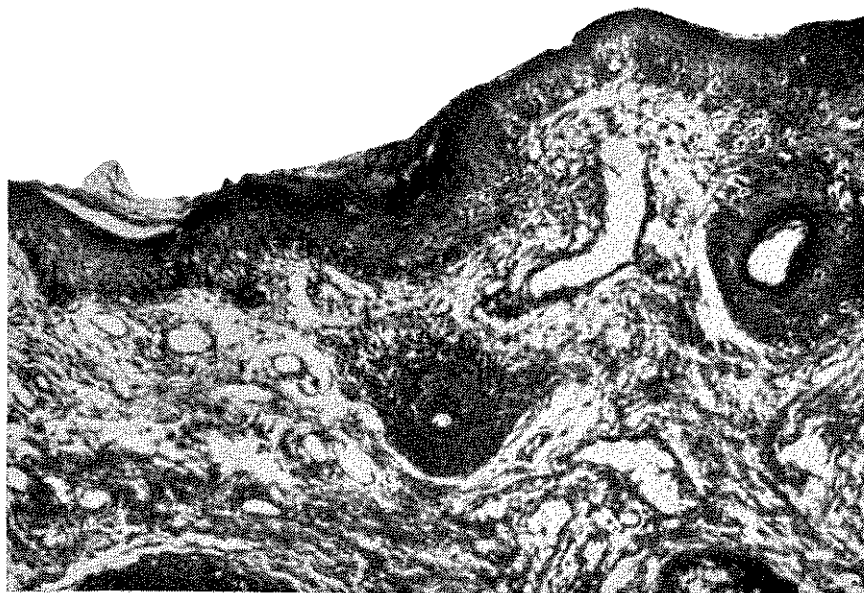


Fig. 27 — CASO IV — Mesmo corte da fig. anterior. Ao maior aumento, nota-se a dilatação das angiectasias, o que explica a côr vinhosa da lesão cutânea. (*Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 9. Col. H. E.*).

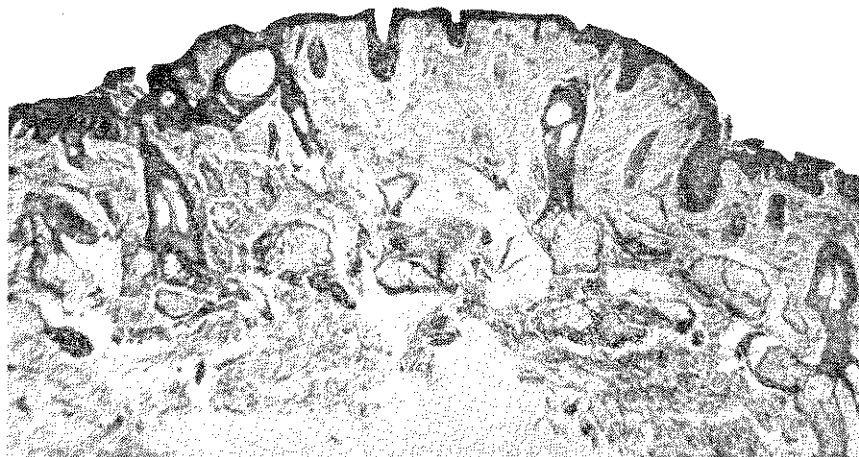


Fig. 28 — CASO V — Corte de adenoma sebáceo tipo Pringle. Grupo de papilas, dilatadas e crescidas, formando uma saliência papulosa na superfície. Dilatação dos folículos pilosos. Hiperplasia de glândulas sebáceas. Angiectasias invadindo as papilas (Microf. Zeiss, lupa. Col. H. E.).

Caso V — H.E. — Hipoderme nada apresenta digno de nota. A derme apresenta as glândulas sebáceas muito aumentadas em número e tamanho; numerosos folículos pilosos estão dilatados e contêm material amorfo acidófilo. Vêm-se numerosas angiectasias que se distribuem em tórno dos anexos e logo abaixo da epiderme, infiltrando as papilas, o que, acompanhado de proliferação conjuntiva, as eleva e alarga. Por vèzes, grupos de 4 ou 5 ou mais destas papilas assim alteradas determinam elevações papulosas da superfície cutânea. Ao longo e em tórno das angiectasias encontram-se células névicas e algum pigmento melânico é encontrado dentro e fora delas. A epiderme apresenta a camada basal muito rica em melanina e a camada córnea é algum tanto espessada.

Diagnóstico: “Adenoma sebáceo” tipo Pringle.

Comentário: êste é o único dos cinco casos em que há hiperplasia e hipertrofia das glândulas sebáceas o que, entretanto, sabemos não constituir um “adenoma”. A êste tipo de lesão, como vimos, Pasini denominou “nevo fibromatoso angiectásico”; também aqui as células névicas não formam blocos como nos verdadeiros

nevus, pois são unicamente encontradas ao longo e em tórno dos vasos. Tôdas as alterações assinaladas podem ser atribuídas às angiectasias: hiperplasia e hipertrofia das glândulas sebáceas, com hipersecreção; distúrbio da melanogênese; proliferação conjuntiva etc.

COMENTÁRIOS GERAIS SOBRE OS “ADENOMAS SEBÁCEOS”

Fomos obrigados a fazer descrição detalhada, até mesmo enfadonha, do exame microscópico das lesões cutâneas, de caso por caso, porque somente assim podemos formar um conceito da verdadeira natureza dessas lesões e qual o lugar que ocupam no quadro geral da enfermidade. A bem dizer, foi o estudo das lesões cutâneas que nos abriu o caminho para entender a Esclerose Tuberosa dentro de uma única explicação patogênica.

Das diferentes descrições, ressalta que a lesão fundamental e comum a todos os casos é constituída pelas angiectasias. Quanto ao mais, são apenas “nuances” dependentes, como sempre acontece nas doenças, do terreno individual. Entre o caso 2 e os demais há só diferença de quantidade e não de qualidade da proli-

iação conjuntiva. Quanto aos casos 3 e 5, que reproduzem o quadro descrito por Pasini como “nevo fibromatoso angiectásico”, como já assinalamos, não constituem de modo algum verdadeiros nevos. Aliás, o próprio caso 2 (Hallopeau-Lerède) apresenta pigmento melânico na derme, ainda que em pequena quantidade. No caso 4, que clinicamente apresentava o quadro mais típico do tipo Pringle, dado pela coloração vinhosa da lesão cutânea, a única diferença encontrada em relação aos demais é que as angiectasias eram de luz muito aberta. E assim por diante.

As angiectasias, pelas perturbações circulatórias que determinam na pele, podem ocasionar tôdas ou qualquer uma das alterações que caracterizam o quadro dos “adenomas sebáceos simétricos da face”, denominação que, aliás, há muito deixou de ter significação etimológica.

É lógico que para uma só doença procuremos uma única explicação patogênica e nas lesões descritas, de comum, há essas angiectasias.

Isto tem importância na nova explicação patogênica geral da enfermidade que nos propomos a dar, no trabalho, mais adiante.

b) “Tumor de Koenen”

Caso V — H.E. — Os cortes examinados revelam um minúsculo fragmento de pele que apresenta a camada córnea de espessura muito aumentada, o epitélio pavimentoso sem grandes particularidades e a derme com numerosos vasos de estrutura capilar, dilatados e de luz vazia. O estroma conjuntivo colágeno circunstante nada apresenta digno de menção.

Diagnóstico: Tumor de Koenen.

Comentário: esta lesão é denominada por TOURAINE^{66 e 67} ângio-fibroma. Não concordamos com a denominação porque seus vasos não constituem angiomatosas, mas simples ectasias vasculares, e o tecido conjuntivo é adulto, praticamente acelular e não pode, portanto, ser considerado de natureza neoplásica. Acha-mos que o que confere particular consistência firme ao tumor periungueal de



Fig. 29 — CASO V — Corte de um tumor de Koenen. Acentuada hiperkeratose. Numerosas angiectasias na derme (Microf. Zeiss, lupa. Col. H.E.).

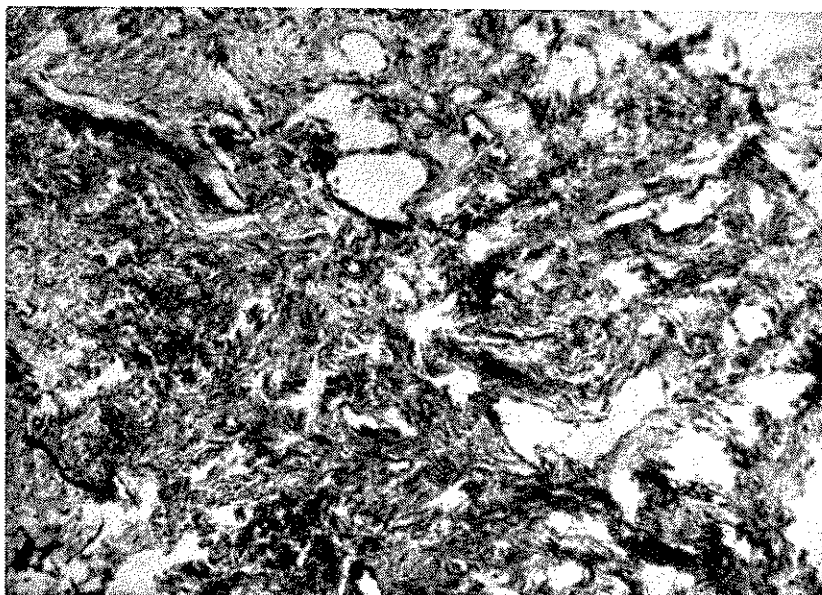


Fig. 30 — CASO V — Mesmo corte da fig. anterior. Angiectasias (*Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 9. Col. H. E.*).

Koenen é a camada córnea muito espessa, o que pode perfeitamente ser explicado pelas perturbações metabólicas decorrentes da presença das angiectasias na derme, pois desta camada é que depende, como é notório, a nutrição da epiderme.

2. Lesões cerebrais

a) *Lesões corticais*

Foram sempre colhidos fragmentos que compreendiam córtex e substância branca subcortical correspondente, inclusive todo o eixo da circunvolução.

De um modo geral, os cortes realizados nos casos I, II e III, corados pelos mesmos métodos, ofereceram resultados sensivelmente iguais, quase idênticos. Ao todo, foram examinadas cerca de 500 preparações microscópicas e não podemos dizer que qualquer um dos 3 casos em que foi realizada a autópsia apresentasse algum aspecto que outro não apresentasse também, no estudo que realizamos.

Assim sendo, passaremos à descrição dos principais fatos constatados nos diferentes métodos de coloração:

H.E. — Chama a atenção a grande riqueza vascular da lesão, já visível ao pequeno aumento. A camada molecular é de espessura aumentada e muito rica em células com a forma dos astrocitos. As células monstruosas da Esclerose Tuberosa (a que passaremos a chamar de células e.t., para simplificar) coram-se bem, em geral, em vermelho-azulado; algumas mostram-se até mesmo borradas, sem que nelas se consiga distinguir o núcleo. Quanto à distribuição, as células e.t. aparecem em tôdas as camadas corticais, desde a molecular, e na zona subcortical. No parênquima circunstante da lesão, o fundo do tecido mostra uma fina trama fibrilar como a que usualmente se encontra nos cortes de substância nervosa, mas na própria lesão essa trama é mais grosseira e rala, chegando a assumir aspecto esponjoso.

Globus — Hiperplasia e hipertrofia da astroglia, que forma na camada molecular uma faixa de elementos estratificados e, no restante da área atingida pela lesão córtico-subcortical, é distribuída mais ou menos difusamente. Alguns

elementos desta natureza apresentam figuras de divisão (amitose), outros, modificações morfológicas que revelam alterações degenerativas. As células e.t. coram-se bem por este método, apresentando-se borradas: nelas não se distingue o núcleo do citoplasma; por vezes aparece

sòmente o corpo celular, outras, impregnam-se também os prolongamentos e, então, parecem astrocitos monstruosos.

Comentário: o exame, por este método, dá-nos uma idéia de que a natureza das células e.t. nem sempre é spongioblástica. Outra idéia, que nos fornece

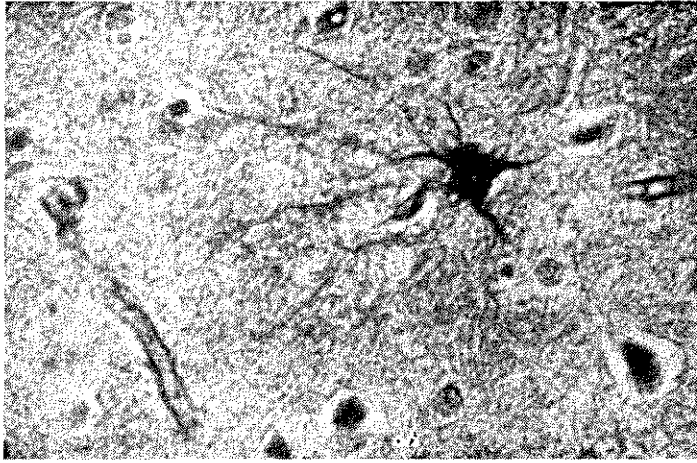


Fig. 31 — CASO III — Lesão tuberosa. Célula e.t. de aspecto spongioblástico. Notar vizinhança com vaso (*Microf. Zeiss, obj. 20, oc. 8. Col. Globus*).

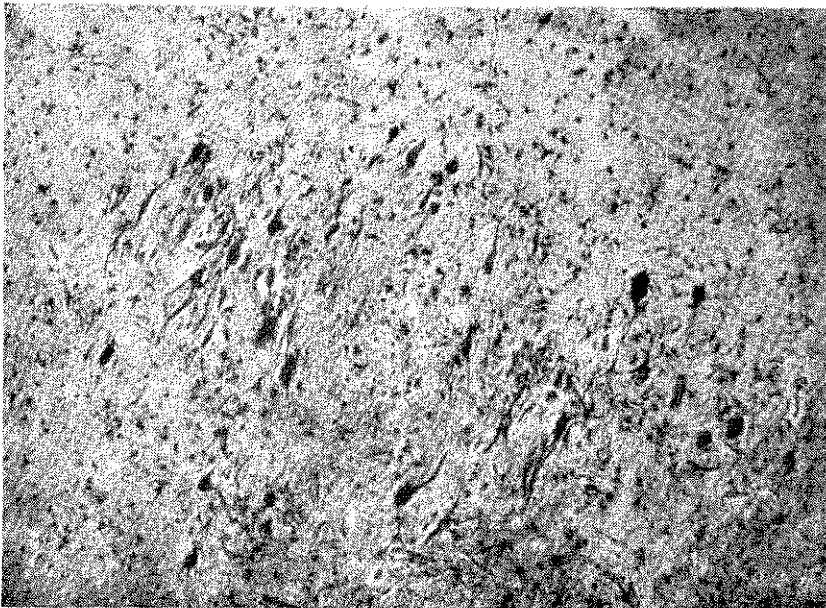


Fig. 32 — CASO III — Lesão tuberosa. Ninho de células e.t. na substância branca sub-cortical (*Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 4. Col. Globus*).

o exame dos cortes corados por êle, é de que a espessa faixa gliosa superficial que ocupa e substitui tôda a área da camada molecular muito deve contribuir para a consistência firme, por vêzes lenhosa, das lesões. Não se distinguem astrocitos protoplásmicos de fibrilares, parecendo todos, se não iguais, semelhantes, devendo

as diferenças morfológicas ser, antes, atribuídas aos processos degenerativos que os acometem.

Nissl — Por êste método destacam-se bem as células e.t. sôbre um fundo azul claro, semeado de núcleos dos elementos gliais. As células monstruosas e.t. apresentam, em geral, o núcleo visível com

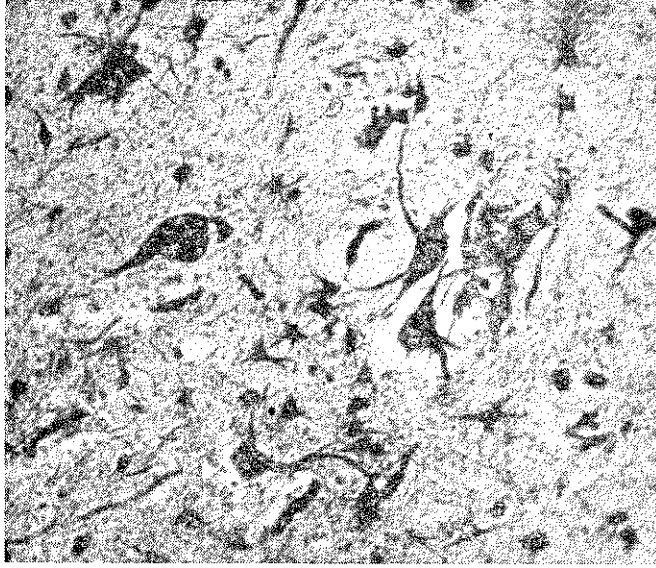


Fig. 33 — CASO IV — Idem fig. anterior. Ao grande aumento, nota-se a variedade de morfologia que as células apresentam (*Microf. Zeiss, obj. 20, oc. 8. Col. Globus*).

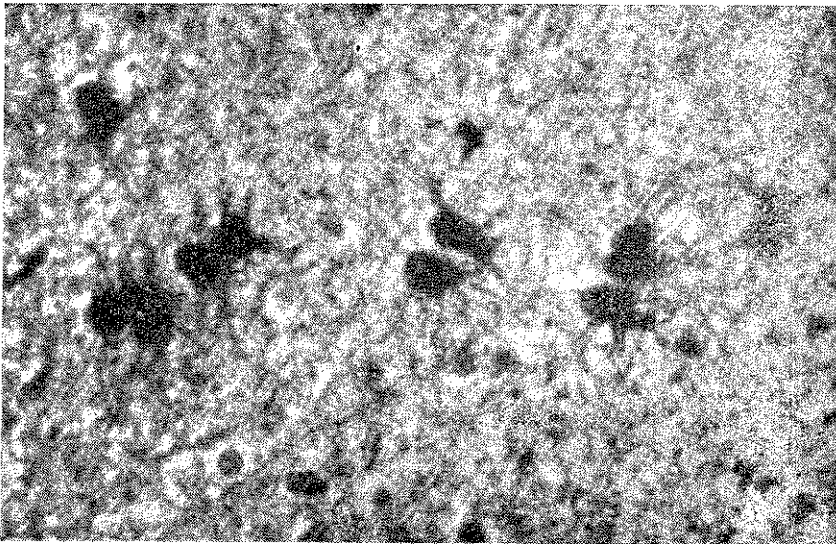


Fig. 34 — CASO III — Lesão tuberosa. Hiperplasia e hipertrofia da astroglia. Figuras de divisão (*Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 10. Col. Globus*).

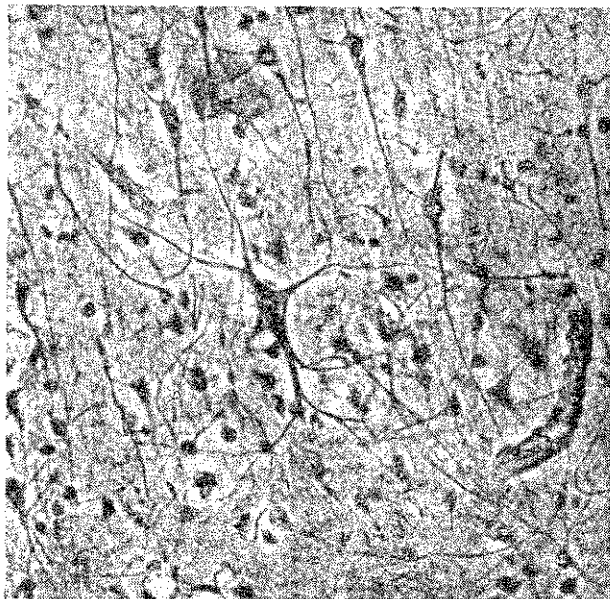


Fig. 35 — CASO I — Lesão tuberosa. Célula e.t. de aspecto neuroblástico no córtex. Notar suas relações com os vasos e a desorganização da citoarquitetura da região (Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 5. Col. Bielsch.).

seu nucléolo, mas o citoplasma é uniforme e amorfo, não se percebendo a substância cromófila (tigróide) de Nissl. Por vêzes, tais elementos coram-se apenas fracamente, apresentando-se como sombras celulares. Nas zonas afetadas, o córtex apresenta profunda alteração da citoarquitetura e intensa rarefação das células nervosas normais. As células e.t. são encontradas tanto na camada cortical como na subcortical, em plena substância branca. Não encontramos células nervosas normais fora de sua sede habitual.

Comentário: apesar de as células se corarem por este método, não apresentam características tintoriais que permitam estabelecer sua natureza neuroblástica. Ressalta a desorganização e a rarefação das camadas celulares corticais nas áreas lesadas.

Bielschowsky — Os cortes estão bem impregnados pela prata. As células que povoam a camada molecular, já descritas e que sabemos serem de natureza glial, estão coradas, ainda que o núcleo e o citoplasma menos intensamente. Entre elas

aparecem algumas células e.t. Nas demais camadas do córtex e na substância branca subcortical (eixo da circunvolução) tais células aparecem em grande número, de tamanho monstruoso, algumas de aspecto estrelado, com dendritos grossos e muito ramificados, outras globosas e sem ramificações visíveis. Nas primeiras, constata-se um aparelho neuro-fibrilar grosseiro, em geral fasciculado em lugar de reticulado, no citoplasma, que se estende pelos dendritos, formando por vêzes traços tangenciais ao núcleo, que de um dendrito passam em ponte para outro; nas segundas, o citoplasma é uniforme e amorfo e o núcleo é bem visível, o que nem sempre acontece nas primeiras. Entre estes dois aspectos polares, as células e.t. apresentam tôda uma gama de formas intermediárias. Distribuem-se pela lesão formando conglomerados, espécies de ninhos, ou então aparecem isoladas. Quando conglomeradas no córtex, a citoarquitetura normal desta apresenta-se profundamente alterada, podendo chegar mesmo a desaparecer, pois entre os elementos e.t. assim reunidos acontece de não ser visualizado nenhum equiva-

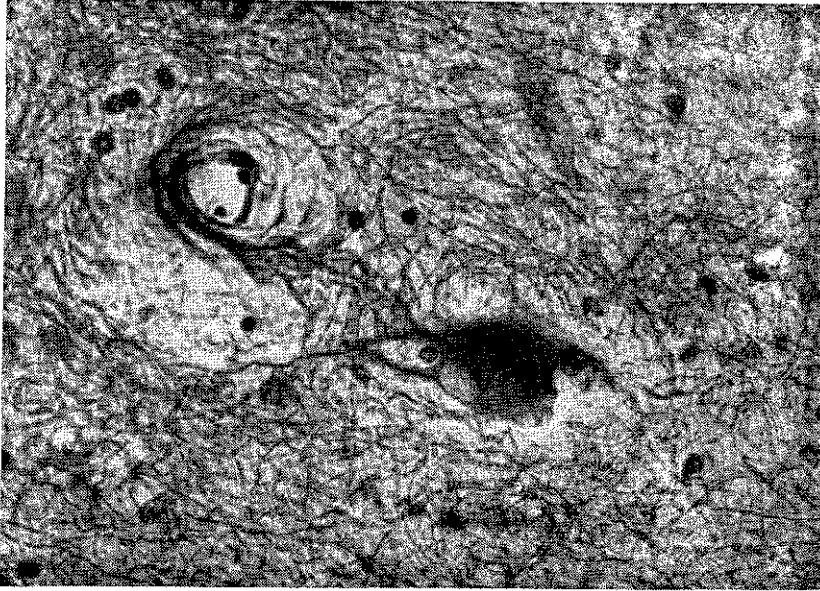


Fig. 36 — CASO IV — Lesão tuberosa. Célula e.t., de morfologia indeterminada, com o núcleo visível, cujos prolongamentos se prendem à parede de um vaso. Trama tecidual grosseira. (Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 10. Col. Bielsch.).

lente celular nervoso normal. A trama vascular é muito rica e constituída por canais pequenos e tortuosos, de paredes mais espessas do que o normal, de aspecto rígido. É sempre muito estreita a relação de vizinhança entre as células e.t. e estes vasos. Fora das áreas lesadas, o corte também apresenta grande riqueza vascular, ainda que não tão acentuada como nelas. A trama glial das áreas mais atingidas pelo processo apresenta-se de aspecto tóscio, grossa e pouco ramificada, enquanto que no parênquima normal forma um fino rendilhado espesso. Isto permite distinguir, já ao pequeno aumento, quais as zonas mais intensamente lesadas, pois estas se apresentam de aspecto esponjoso. Alguns elementos e.t. aparecem aparentemente isolados no meio do parênquima normal. Uma observação mais atenta, entretanto, mostra-nos que, mesmo que os elementos circundantes sejam de morfologia normal, sua disposição, isto é, sua cito-arquitetura está alterada. Algumas células e.t. parecem células nervosas gigantescas.

Comentário: por este método, que é o que melhor nos dá idéia de conjunto do

processo, verificamos: 1) o aparelho neuro-fibrilar não é o das células nervosas normais; 2) a trama glial das áreas atingidas pela enfermidade está substancialmente alterada; 3) nas áreas mais atingidas há rarefação das camadas corticais e alteração da cito-arquitetura; esta última aparece mesmo quando os elementos e.t. se apresentam isolados; 4) confirma-se a estreita relação das células e.t. com os vasos; 5) é bem patente que a trama vascular está alterada na região.

Weil — Por este método, já a olho nu, percebe-se que há desmielinização das fibras de projeção que partem das regiões corticais atingidas pelo processo. O exame microscópico simplesmente confirma esse achado.

Penfield — As células e.t. coram-se bem pelo método, sem que, entretanto, se consigam detalhes de sua estrutura. Nota-se sua estreita relação com vasos de paredes espessas e aspecto rígido a tal ponto que, num corte histológico qualquer, podemos encontrar as áreas mais afetadas pelo aspecto peculiar da trama vascular.

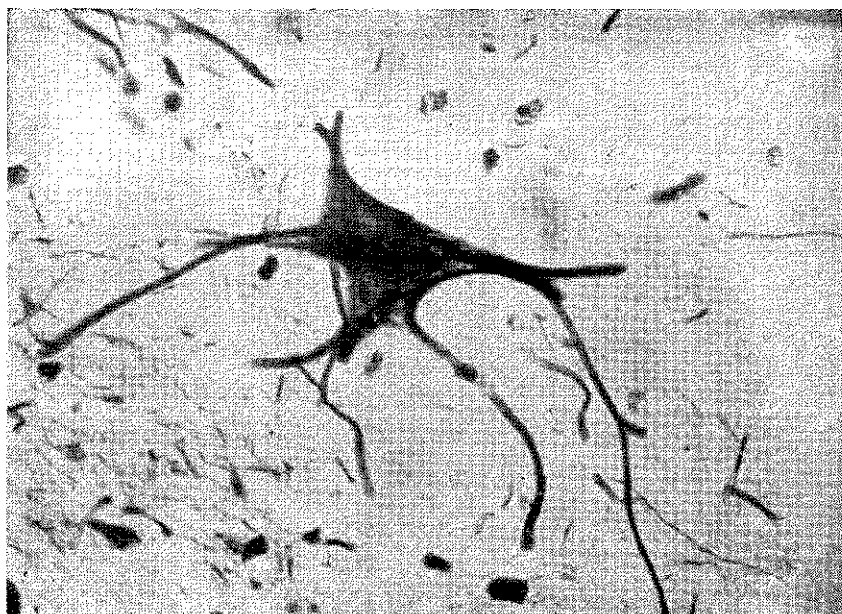


Fig. 37 — CASO I — Lesão tuberosa. Célula e.t. de aspecto neuroblástico. Aparelho neurofibrilar grosseiro. Prolongamentos tôscos (*Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 10. Col.*)

Comentário: as células e.t. poderiam, portanto, ser elementos monstruosos de microglia.

Perdrau e Gomori — Os cortes corados por êstes métodos oferecem resultados que se superpõem, variando apenas na coloração do fundo que, sendo mais clara no Perdrau, mostra os vasos com sua trama reticular em maior destaque. Chama a atenção a grande riqueza desta trama, muito maior do que nos cortes normais de cérebro ou de áreas não afetadas pela enfermidade do mesmo caso. Entretanto, nestas também há um sensível aumento da vascularização, se comparadas a fragmentos de um cérebro normal corados pelo método em questão. Além da maior abundância de vasos, de grossa trama reticular, êstes são de parede espessa, de endotélio alto e dão a impressão de condutos rígidos. A trama do tecido nervoso não aparece, o que serve de teste para a boa qualidade da impregnação — apresenta-se o tecido nervoso como um manto de coloração pardacenta uniforme, semeada de núcleos. As células e.t. não estão coradas.

Comentário: o método põe bem em evidência que a vascularização das áreas

tuberosas é patológica, do tipo de mal-formação.

Sudan III — Não há particularidades dignas de menção.

b) *Pequenos tumores ventriculares*

Os cortes corados pelos mesmos métodos empregados no estudo das tuberosidades corticais revelaram que os tumores ventriculares correspondem em tudo às lesões que acabamos de descrever, nada mais sendo, portanto, do que tuberosidades salientes nas cavidades ventriculares.

3. **Cerebelo**

O exame histológico confirmou a ausência de lesões de Esclerose Tuberosa. Sòmente foi encontrada maior riqueza da vascularização.

COMENTARIOS GERAIS SÔBRE OS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS NAS LESÕES ENCEFÁLICAS

Em primeiro lugar, não há sinais de tumor. Com efeito, se, por um lado, as células e.t. são monstruosas, por outro,

não apresentam nenhum outro sinal de natureza blastomatosa como, por exemplo, mitoses (nem típicas e nem atípicas), aumento da afinidade tintorial do núcleo, autonomia celular (pelo contrário, vimos como as células e.t. estão sempre ligadas

aos vasos e à trama glial do tecido) e, sobretudo, não reproduzem o aspecto de células de nenhum momento das linhagens do tecido nervoso ou de outros tecidos, como sempre acontece com os elementos blastomatosos (o que constitui a

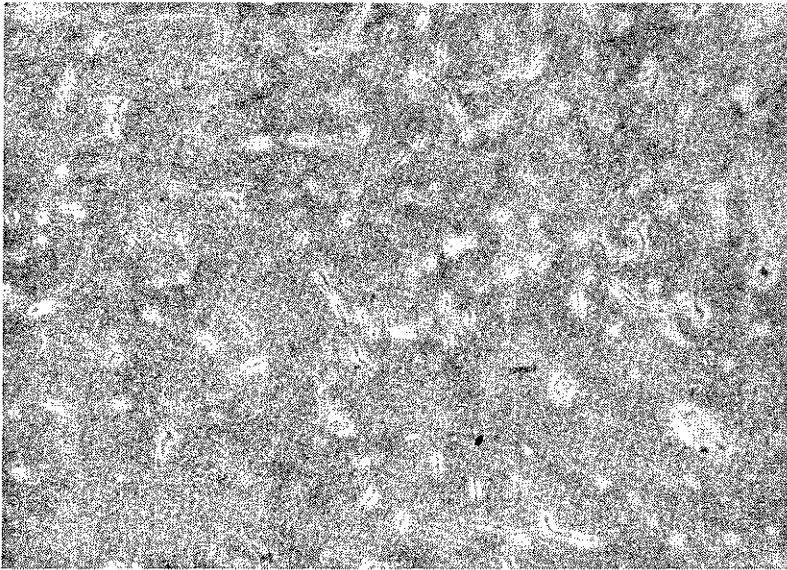


Fig. 38 — CASO I — Trama vascular de lesão tuberosa. Notar grande riqueza de vasos que se apresentam espessados e de aspecto rígido (*Microf. Zeiss, lupa. Col. Perdrau*).



Fig. 39 — CASO I — Idem fig. anterior (*Microf. Zeiss, obj. 2,5, oc. 8. Col. Perdrau*).

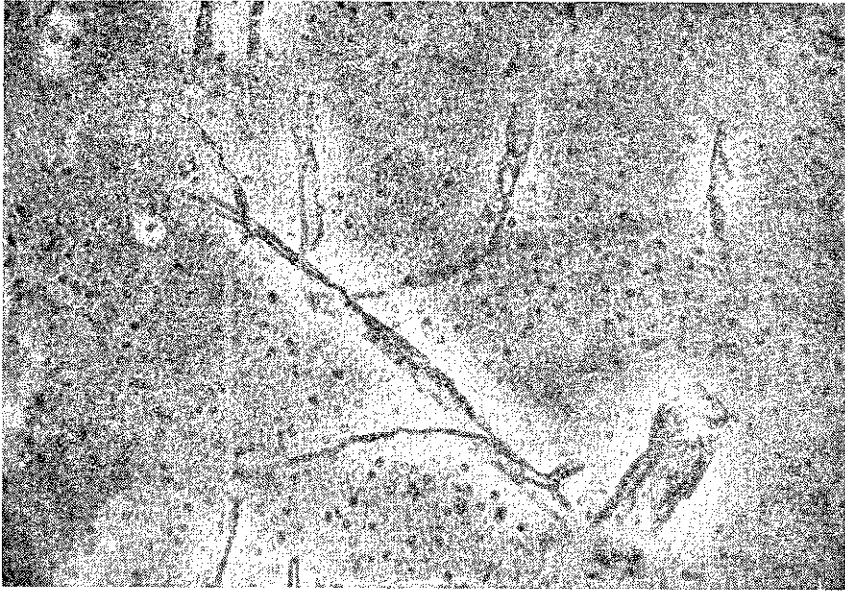


Fig. 40 — CASO I — Idem fig. anterior (Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 4. Col. Perdrau).

base da classificação histogenética dos tumores, universalmente adotada). Com efeito, a guiar-se pela morfologia para definir a natureza das células, se algumas vezes elas se assemelham ao equivalente celular do neurônio, outras, parecem-se muito com astrocitos gigantes e, ainda, muitas vezes, são elementos alongados com ramificações curtas que lembram células em bastonete gigantes (elementos microgliais). De modo que, pela morfologia, não podemos defini-las como pertencentes a u'a mesma linhagem, pelo contrário, somos levados a considerá-las elementos de diferentes linhagens (neuroblástica, espongioblástica e mesenquimal). Pelos métodos de coloração também nada podemos concluir quanto à sua natureza; tais células coram-se indiferentemente pelos métodos de Nissl (ainda que nunca seja visível a substância tigróide), Globus e Penfield, respectivamente para células nervosas, astroglia e microglia e, além disto, a impregnação argêntica pelo método de Bielschowsky ora mostra um aparelho neuro-fibrilar, se bem que grosseiro, ora não, o que também fala a favor de derivarem elas de linhagens diferentes.

Concluimos, pois, que as células e.t. não são tumorais, mas elementos degenerados dos próprios constituintes maturos do tecido nervoso (célula nervosa, macro e microglia).

Quanto à reação glial, já bem marcada na própria camada molecular, sua presença é completamente inespecífica, pois a gliose é o modo de reagir do tecido nervoso a qualquer noxa, seja de natureza circulatória, degenerativa, necrótica ou tumoral. As figuras de divisão (mitose) encontradas revelam simplesmente que o processo era ativo na ocasião da morte, o que explica o caráter evolutivo que a Moléstia de Bourneville pode apresentar.

Chama a atenção nos cortes corados pelos métodos da H.E., de Bielschowsky, Perdrau e Gomori, particularmente por estes dois últimos, a riqueza da trama vascular e o caráter nitidamente disgenético que os vasos apresentam, pois são tortuosos, de parede espessa e aspecto rígido.

4. Medula

O exame histológico comprovou, nos três casos, a ausência de lesões de Esclerose Tuberosa.

5. Visceras

Todos os principais órgãos internos dos três casos foram objeto de exame histológico, após inclusão em parafina e coloração pela H.E. Excetuados os rins, nos demais nada encontramos de especial que pudesse ser correlacionado à enfermidade. Entretanto, chama a atenção a riqueza de vascularização que todos eles apresentam.

Rins — Os tumores corticais, encontrados nos três casos autopsiados, apresentavam a mesma estrutura, de modo que passaremos a fazer uma só descrição para todos eles.

“Fibromas” corticais — H.E. — Trata-se de um nódulo tumoral, do tamanho de uma ervilha, localizado na cortical do rim, bem distinto do parênquima circunstante, mesmo sem ser dele separado por uma cápsula envolvente. O tumor é constituído por uma neoplasia de natureza vascular, cujos elementos são grandes, polimorfos, fusiformes, ovulares ou poliédricos, de citoplasma eosinófilo, finamente granuloso e núcleo pequeno, arredondado ou ovalar, de cromatina frouxa, pontilhada. Ao poliformismo celular opõe-se a uniformidade da morfologia nuclear. Não são visíveis figuras de mitose típica ou atípica. As células estão em íntima relação com os vasos, dos quais se percebe nitidamente que derivam, vasos ês-

tes que apresentam a parede muito espessa pela presença de diversas camadas de células, nas quais, em geral, não se conseguem distinguir as três encontradas nos vasos normais. De fato, toda a parede vascular é constituída por células muito semelhantes às do próprio parênquima tumoral. Apesar do intenso polimorfismo, a regularidade nuclear e a falta de mitoses definem a natureza benigna da neoplasia, comprovada, ainda, pela falta de caráter invasivo.

Diagnóstico: Ângio-mioma.

Comentário: os ângio-miomas são considerados mal-formações comuns dos rins e recebem também as denominações de miomas, lipomas, mio-lipomas, fibro-mio-lipomas ou ângio-mio-lipomas, conforme, naturalmente, em sua estrutura predomine o componente vascular, muscular, gorduroso ou fibroso. Entretanto, as células muito características que os compõem são sempre reconhecidas como de indiscutível natureza muscular e consideradas por Apitz como mioblastos anormais.

Tais tumores atingem, por vêzes, dimensões consideráveis, podendo ocupar toda a espessura da cortical e fazer saliência para fora do rim. São considerados por RIOPELLE⁶² como a origem dos hipernefomas. Esta hipótese é con-

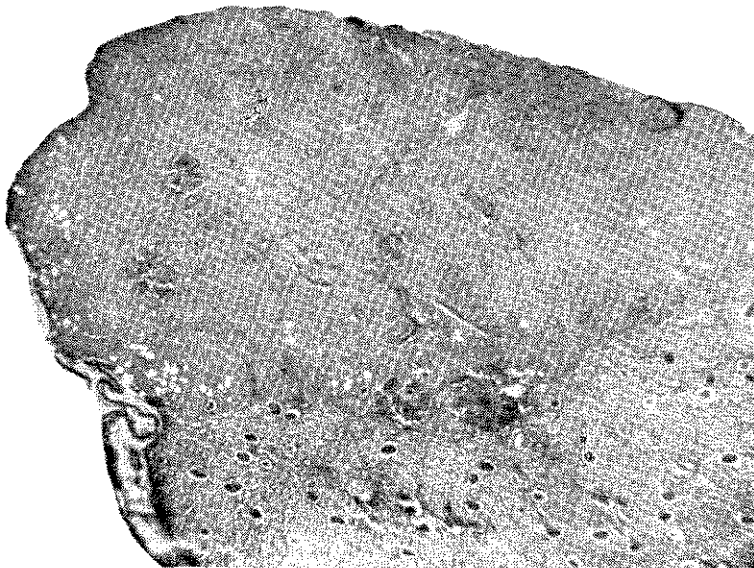


Fig. 41 — CASO II — Tumor da cortical do rim. Ângio-mioma. Aspecto de conjunto (Microf. Zeiss, lupa. Col. H.E.).

siderada bem fundamentada por MASSON⁵³, a maior autoridade médica em Oncologia. Isto explica por que nos casos de Esclerose Tuberosa podem ser encontrados estes ângio-mio-lipomas, as-

sim como hipernefomas. Em nossos casos, a origem vascular dos elementos mióides dos tumores é excepcionalmente evidente, como bem demonstram as microfotografias que ilustram este trabalho.

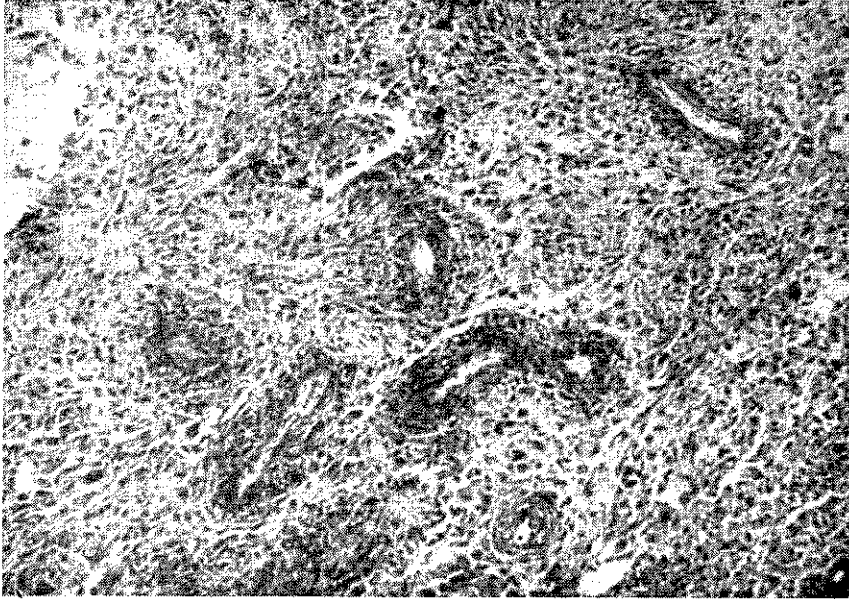


Fig. 42 — CASO II — Idem fig. anterior. Parênquima tumoral, em que se notam os vasos arteriais mal-formados (*Microf. Zeiss, obj. 10, oc. 4. Col. H. E.*).

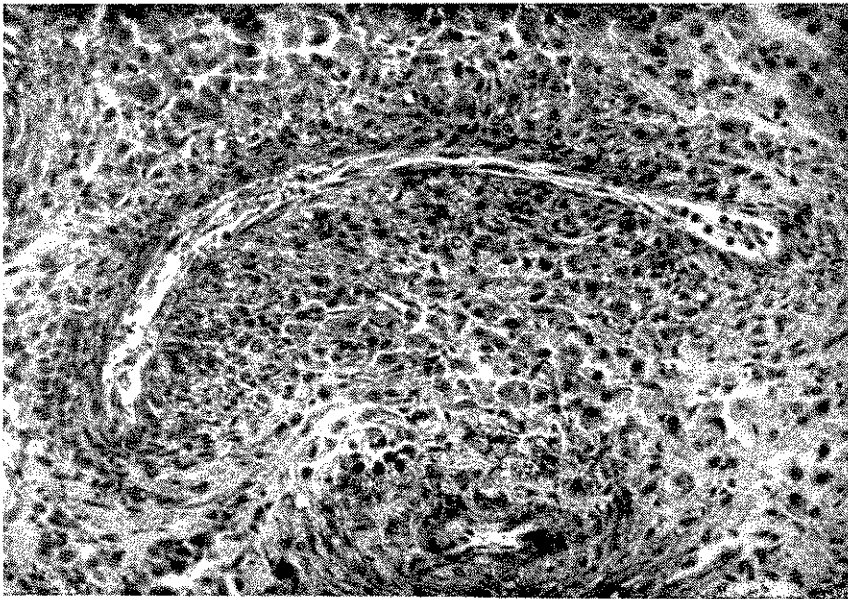


Fig. 43 — CASO II — Idem fig. anterior. Ao maior aumento, nota-se que o parênquima tumoral se continua com a parede de artérias mal-formadas, da qual se origina (*Microf. Zeiss, obj. 20, oc. 4. Col. H. E.*).

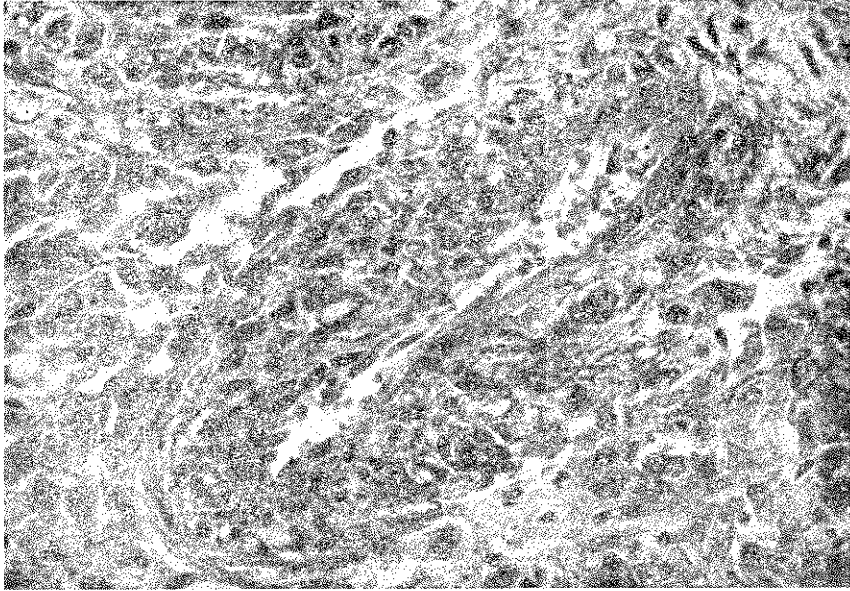


Fig. 44 — CASO II — Idem fig. anterior, em detalhe (*Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 4. Col. H. E.*).

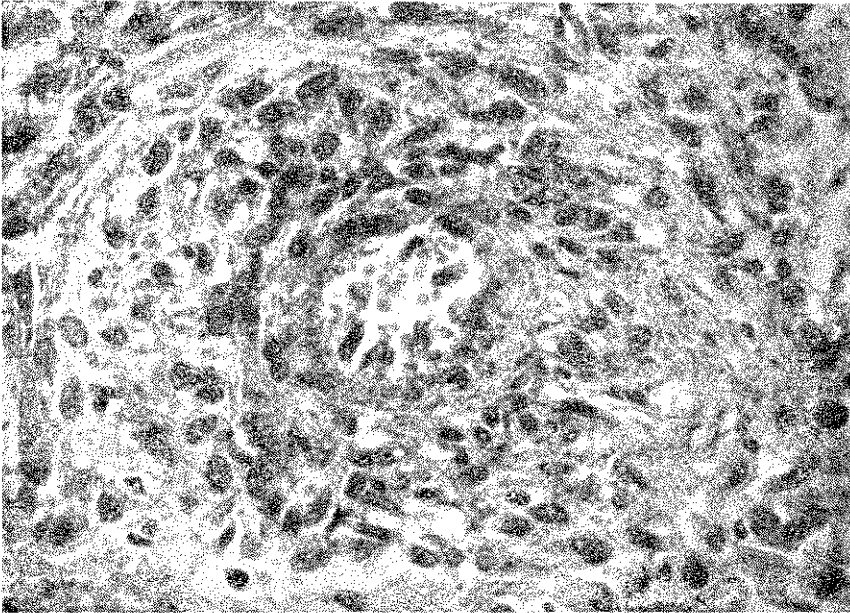


Fig. 45 — CASO II — Idem fig. anterior. Neste vaso, ainda que nitidamente de caráter tumoral mal-formativo, consegue-se distinguir uma camada íntima (*Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 4. Col. H. E.*).

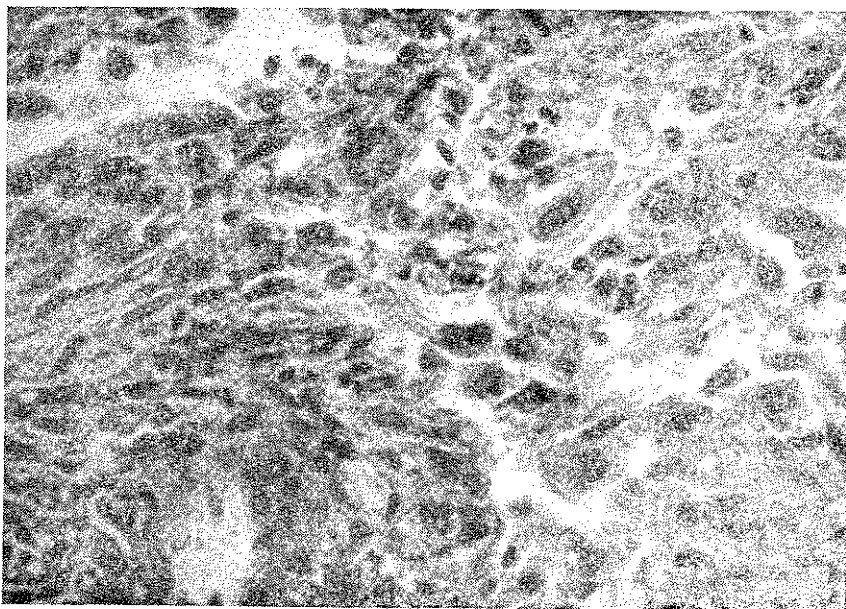


Fig. 46 — CASO II — Idem fig. 41, em detalhe, para mostrar a continuidade dos elementos da parede do vaso com os do parênquima tumoral (*Microf. Zeiss, obj. 40, oc. 5. Col. H, E.*).

IV — DISCUSSÃO

Passemos agora à comparação dos dados colhidos em nossa casuística com os fornecidos pela literatura médica nacional e estrangeira, resumidos na parte I dêste trabalho:

Síndromas neurológicas e psiquiátricas

O grau da oligofrenia variou, em nossos casos, da imbecilidade (casos IV e V) à idiotia (casos I, II e III).

A deficiência mental foi se acentuando gradativamente nos casos I e IV. Não temos informes sôbre o caso II. Estacionou nos casos III e V, pelo menos durante o tempo em que êstes pacientes estiveram internados no Hospital (de 28-11-55 a 3-6-57 e de 17-9-53 até a presente data, respectivamente).

Quanto à idade em que se manifestaram as crises convulsivas, foi de 12 meses nos casos I e III e de 7 dias no caso IV. Não obtivemos informes a respeito dos casos II e V.

O tipo das crises convulsivas foi o de grande mal nos casos I, II e V e de pequeno mal no caso IV.

Quanto ao tipo de personalidade, os casos I, II, III e IV possuíam a epiléptica, enquanto que o caso V apresentou um só episódio de agitação durante todo o tempo em que permaneceu no hospital (10 anos).

Confirmando essa personalidade, os casos I, II, III e IV apresentavam acentuada excitabilidade, com agitação freqüente ou mesmo contínua.

Não pudemos avaliar o estado da **afetividade** em nossos pacientes nos casos I, II e III, pois quando os examinamos encontravam-se em estado de vida vegetativa (idiotia); nos casos IV e V, de imbecis, estava embotada.

Não constatamos **psicoses associadas**. Também não encontramos **manifestações neurológicas** de importância em nenhum caso.

Alterações de desenvolvimento

Alterações de desenvolvimento corpóreas não foram verificadas em nenhum de nossos pacientes.

Alterações de desenvolvimento cerebrais foram constatadas macro ou microscòpicamente em todos os 3 casos autopsiados.

Quanto às **alterações esqueléticas**, conseguimos fazer o estudo radiológico nos casos I, IV e V; somente encontramos hiperostose frontal interna no caso V. A idade óssea foi sempre normal.

Lesões cutâneas

Apareceram aos dois anos no caso IV e mais ou menos aos 10 anos, no caso I. Não obtivemos dados a respeito nos casos II, III e V.

Os **adenomas sebáceos simétricos da face** eram do tipo Pringle nos casos I, III, IV e V e do tipo Hallopeau-Lerédde no caso II.

Os **tumores de Koenen** foram constatados somente no caso V.

Em nenhum caso foram verificadas a *peau de chagrin* ou outras formações cutâneas de natureza semelhante.

Tumores viscerais

Nos 3 casos autopsiados, encontramos **tumores renais** benignos (ângio-mio-fibro-lipomas).

Não apareceram **tumores do coração ou de outros órgãos**.

Lesões oculares

Facoma da retina existia no caso I, encontrado em autópsia e, muito provavelmente, no caso V constituía a lesão verificada clinicamente.

No caso IV, o exame oftalmológico revelou **degeneração edematosa da retina** do olho esquerdo.

Anatomia patológica

Nossos achados concordam, em geral, com os dos autores que se dedicaram ao

estudo do assunto. Em resumo, encontramos:

1. No **sistema nervoso**, lesões cerebrais inclusive das paredes dos ventrículos. Nos três casos necropsiados, não havia lesões cerebelares, do tronco cerebral ou medulares;

2. Nos demais **órgãos**, tumores renais.

Histologia patológica

Também neste campo, nossos achados se sobrepõem aos dos autores que trataram do assunto; só que êstes não fazem, em geral, referência ao caráter mal-formativo dos vasos encefálicos e às suas relações estreitas com os ninhos de células e.t. das lesões tuberosas, ou então, quando se referem a êsse caráter não lhe atribuem a importância que nós lhe damos.

Etiologia e patogenia

Quanto à etiologia, nada conseguimos apurar.

Quanto à patogenia, baseados nos dados clínicos e anátomo-patológicos, desejamos discutir mais detalhadamente o assunto:

Vimos que as diferentes colorações empregadas no estudo das tuberosidades encefálicas revelam que **as células e.t.** apresentam características tintoriais tanto do equivalente celular do neurônio (célula nervosa), como da astrogliá ou da microglia, respectivamente de origem neuroblástica, spongeoblástica e mesenquimal.

Também vimos que, do ponto de vista morfológico, seu aspecto reproduz, indiferentemente, o de qualquer desses três elementos.

Isto nos levou à conclusão de que as células e.t. nada mais são do que elementos degenerados dessas três linhagens e não neoplásicos. Com efeito, não constituiriam as células e.t. o primeiro exemplo de células degeneradas de aspecto monstruoso. No tecido muscular estria-

do, esquelético ou cardíaco, os exemplos são relativamente comuns.

Mas, qual o mecanismo do processo degenerativo? Achemos que seja uma perturbação circulatória, devida à mal-formação do território vascular correspondente, o que se evidencia pela presença de vasos de paredes grossas e aspecto rígido, em quantidade excepcional. A presença destes vasos já fora assinalada por FERRARO *et alii*³⁶, autores êsses que assinalam também fenômenos degenerativos da astroglia, referindo-se à presença de "hypertrophic astrocytes undergoing degenerative changes" e chamam a atenção para as calcificações existentes nas lesões. Ora, sabemos da Patologia Nervosa que as calcificações constituem sempre expressão de um distúrbio circulatório. Ainda que nós não tenhamos encontrado tais calcificações, elas pertencem ao quadro geral da enfermidade, conforme referimos no Capítulo I.

Quanto à **rarefação das células nervosas**, pode ser encarada de dois modos: 1.º conseqüência pura e simples da perturbação circulatória; figuras de neurofagia já foram observadas por outros autores, inclusive pelo próprio FERRARO *et alii*³⁶; 2.º alteração da embriogênese, caso em que a perturbação circulatória, iniciando-se no período embrionário, deveria influir na neurogênese; isto é perfeitamente admissível, considerando que a vascularização do sistema nervoso se dá aos dois meses e meio da vida embrionária, **precedendo imediatamente a diferenciação e "migração" dos neuroblastos**. Ora, se há alteração de desenvolvimento dos vasos e se a diferenciação e migração dos neuroblastos está na imediata dependência da vascularização embrionária, é fácil de se entender que esta condicione aquela. Assim, explicamos facilmente as heterotopias de substância cinzenta. Compreende-se, também, o quadro descrito por Pellizi como "histioatipia cortical disseminada".

A **reação da glia**, conforme já dissemos, é inespecífica e tanto aparece nas degenerações como nas necroses ou nas neoplasias. Essa reação, que comprovamos ainda ativa em nossos casos pela presença de figuras de amitose (que é

como a glia normalmente se reproduz), indica processo em evolução. Do ponto de vista clínico, os casos I e IV confirmam a natureza evolutiva da enfermidade, o que é, aliás, conhecido na literatura. Ora, considerando-se o distúrbio fundamental de natureza vascular mal-formativa, é compreensível êsse caráter da Esclerose Tuberosa: as alterações de desenvolvimento vascular determinam perturbações metabólicas que levam à degeneração os elementos do tecido nervoso e, a esta, segue-se a reação glial. Ainda mais, as alterações de desenvolvimento constituem sempre **loci minoris resistentiae** do organismo, portanto, pontos eletivos de ação dos mais diferentes processos orgânicos, de causa física, química ou biológica. Quando isto acontece, inflamam-se, e a inflamação do sistema nervoso traduz-se, principalmente, pela gliose.

Quanto à opinião dos autores que acham que o processo se instala tardiamente na vida embrionária, porque **respeita os sulcos das circunvoluções**, encarando-o da maneira como o estamos fazendo, fica explicado o fato, mesmo que se instale, como achamos, aos dois meses e meio de vida intra-uterina: no decorrer desta, apenas se processam os distúrbios da "migração" dos neuroblastos; as tuberosidades desenvolvem-se por causa dos fenômenos degenerativos e inflamatórios, em decorrência da deficiente irrigação fornecida pelos vasos mal-formados, e porque os territórios por êstes irrigados constituem **loci minoris resistentiae** e, assim, estão facilmente expostos às noxas físicas, químicas e biológicas.

Os distúrbios da "migração" dos neuroblastos explicam a **oligofrenia**; os fenômenos degenerativos e inflamatórios, o **caráter evolutivo** que a enfermidade pode apresentar, como nos nossos casos de números I e IV.

Por outro lado, os **casos estacionários** do ponto de vista psíquico, como os nossos III e V, ficam explicados, o que não seria possível se admitíssemos a teoria neoformativa.

Assim, quanto às lesões encefálicas e ao quadro clínico delas decorrente, se considerarmos a mal-formação vascular como o distúrbio fundamental, ficam per-

feitamente compreensíveis. E os demais componentes do quadro da moléstia como, principalmente, os adenomas sebáceos da face, os tumores de Koenen, os tumores renais e os do coração?

Quanto aos tumores da face, já vimos, nos comentários sobre a histopatologia dos mesmos, que consideramos as angiectasias como a lesão fundamental, porque explica, pelas perturbações circulatórias que provoca no tecido, tôdas as demais lesões encontradas, como a pigmentação, a hipersecreção sebácea, a hiperplasia das glândulas sebáceas, a elevação das papilas, a reação conjuntiva etc. e as diferentes variações que êsses tumores apresentam (tipo Pringle, tipo Hallopeau-Lerède etc.). O mesmo expusemos a respeito dos tumores de Koenen.

Quanto aos tumores renais, benignos ou malignos, também vimos que sua natureza é essencialmente vascular mal-formativa, pois o parênquima tumoral se origina de vasos mal-formados e, particularmente, da camada média (muscular) de artérias disgenéticas.

E quanto ao rabiomioma do coração? Em nenhum de nossos três casos autopsiados êle apareceu, mas, que é o miocárdio senão a camada média, muscular, de um grande vaso, tanto embriológica como anatômica, histológica, fisiológica e patologicamente? E, como é sabido de todos, o rabiomioma é justamente o tumor maturo de fibras musculares cardíacas e o rabiomiossarcoma, seu correspondente maligno.

Quanto aos facomas retinianos, que um dos nossos casos apresentava, infelizmente um descuido do técnico o pôs a perder e não pudemos realizar seu exame histopatológico. Mas, a descrição feita pelo oftalmologista, no caso V, de um tumor retiniano encontrado no O.E., com tôda probabilidade um facoma, diz que “na região da artéria nasal superior do O.E. foi observada uma elevação côr de ardósia (tumor?). A artéria acha-se esclerosada”, o que é bem expressivo, pois o provável tumor está em conexão com a artéria e esta acha-se esclerosada. Note-se que se trata de uma paciente que na ocasião do exame tinha 25 anos, portanto, é bem possível que seu aspecto corresponda ao que observamos nos vasos ce-

rebrais dos casos autopsiados, isto é, que a alteração vasal seja uma alteração de desenvolvimento e não arteriosclerose. O facoma, em si, é uma lesão tuberosa. Sabemos que o epitélio retiniano é um neuro-epitélio e em tudo corresponde ao córtex cerebral.

Dêste modo, em tôrno de uma alteração vasal primitiva, conseguimos agrupar todos os principais sintomas da moléstia.

Sem dúvida, muita coisa resta para ser verificada e o mecanismo patogênico que damos precisa ser comprovado nas outras lesões que não aparecem em nossos casos, como os tumores cardíacos. Nas lesões que nos foi dado estudar, êsse mecanismo satisfaz por inteiro, se as tomarmos individualmente. Mas, se as tomarmos em seu conjunto, algumas dúvidas podem surgir. Por exemplo, por que as lesões encefálicas evolutivas são degenerativas e as renais, neoplásicas, quando o distúrbio fundamental é o mesmo? São fatos que estão a requerer mais estudos. Uma hipótese, entretanto, pode ser aventada:

Um distúrbio da embriogênese de um determinado tecido, processando-se em órgão da mesma linhagem, predisporia êsse órgão ao aparecimento de tumores disgenéticos (seria o que, em Patologia Geral, se conhece pela denominação “factor realizante” de um tumor), de modo que a mal-formação vascular nos rins predispõe-n’os ao aparecimento de tumores (ângio-fibro-mio-lipoma e hipernefro-ma), por serem os vasos e os rins da mesma linhagem (mesoderme); enquanto que o mesmo distúrbio, processando-se em órgão de linhagem diferente, não teria essa ação “realizante” oncogena; no caso do encéfalo, a mal-formação vascular apenas provocaria, através dos mecanismos já expostos, lesões degenerativas e inflamatórias.

Outro fato que reclama explicação é: por que pacientes portadores de extensas lesões em áreas motoras, como os nossos casos de números I, II e III, não apresentaram sintomas neurológicos, pelo menos imponentes? Podemos, também aqui, aventar uma explicação:

As lesões das células nervosas, sendo de natureza degenerativa, não implicam em função abolida mas apenas alterada. O fato é que, se fôsseis neoplásicas, isto não poderia acontecer.

Hereditariedade

Não pudemos fazer estudo apropriado do assunto. Limitamo-nos a colher dados anamnésticos, sempre que nos foi possível.

Nada apuramos nos casos II e V por falta de informes.

No caso I e III não havia referências a neuro-psicopatias entre os familiares.

No caso IV havia evidente tara neuro-psicopática na família, eis que o pai do paciente era de temperamento impulsivo-violento, a mãe sofrera dois episódios psicóticos e uma tia paterna apresentara hemiplegia desde a juventude.

Quanto à *raça*, o caso I era de indivíduo pardo, os casos II, III e IV, de brancos, e o caso V, de negro.

Evolução

Do ponto de vista psíquico, os casos I e IV apresentaram caráter evolutivo e os III e V, estacionário. O caso II, que

ficou no hospital apenas poucos dias antes do falecimento, não nos forneceu elementos para avaliar o assunto.

Do ponto de vista físico, os casos I, II e III tiveram evolução desfavorável, enquanto que os de números IV e V, ainda vivos, gozam de bom estado geral de saúde.

Quanto ao *modo de morte*, esta deu-se em caquexia nos casos I e III, em estado de subnutrição no caso II e, ainda, no decorrer de crise convulsiva nos casos I e II.

Quanto à *causa da morte*, esta foi caquexia no caso I, broncopneumonia no caso II e polioencefalite superior hemorrágica de Wernicke no caso III.

Terapêutica

A terapêutica que empregamos foi a clássica anti-convulsivante, aliada a cuidados gerais. Não conseguimos fazer a radioterapia preconizada por FRIEDMAN⁸⁷.

V — CONCLUSÕES

1. A Esclerose Tuberosa resulta de um distúrbio da embriogênese vascular e, portanto, do folheto médio (mesoderme), processo que pode ser denominado “*dis-mesodermia vascular*”.

2. A disontogenia instala-se no sistema nervoso, muito provavelmente, no momento em que se processa sua vascularização, isto é, aos dois meses e meio de vida embrionária.

3. Dêsse distúrbio resultam, nesse sistema, durante a vida embrionária, alterações na diferenciação e “*migração*” dos neuroblastos, com conseqüente “*histioatipia cortical disseminada*” e, do ponto de vista clínico, oligofrenia.

4. Dêsse mesmo distúrbio resultam, no decorrer da existência: a) perturbações metabólicas que condicionam fenô-

menos degenerativos nos elementos das diferentes linhagens do tecido nervoso, o que se manifesta, microscopicamente, pelo aspecto monstruoso que tais elementos adquirem; b) processos de natureza inflamatória; ambos determinam o caráter evolutivo que a enfermidade pode apresentar, tanto do ponto de vista clínico, quanto anatômico.

5. Na pele, os adenomas sebáceos simétricos da face, com tôdas as suas variedades, e os tumores de Koenen decorrem de mal-formações vasculares dos territórios atingidos.

6. Os tumores renais, igualmente, originam-se de vasos mal-formados.

7. Quando a moléstia se manifesta nos demais órgãos, o processo patogênico fundamental deve ser provocado por um distúrbio da embriogênese vascular.

RESUMO

Os autores estudaram cinco casos de Esclerose Tuberosa, dos quais três foram autopsiados. A partir das lesões cutâneas, suspeitaram de que o processo fôsse essencialmente uma perturbação metabólica do tecido dos órgãos atingidos devido a mal-formações vasculares. O estudo das lesões encefálicas reforçou tal hipótese. Com efeito, o exame microscópico de cortes corados pelos métodos clássicos para estudo das células nervosas, da glia e dos vasos revelaram que as células monstruosas da Esclerose Tuberosa são

elementos degenerados das três linhagens que dão origem ao tecido nervoso e, por outro lado, mostraram que, à semelhança do que acontece na pele, os vasos desse tecido são mal-formados nessa doença. Finalmente, o estudo dos tumores renais revelou sua indiscutível origem de vasos mal-formados. Com base em tais achados, armaram nova concepção patogênica para sua explicação, enquadrando tôdas as manifestações da doença.

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent cinq cas de Sclérose Tubéreuse, dont trois avec examen anatomo-pathologique macro et microscopique complet, et les deux derniers avec biopsies des lésions cutanées.

Du point de vue clinique, on a pu recueillir de nombreuses données intéressantes, les plus importantes étant: dans aucun des cas ne furent signalées de manifestations neurologiques d'importance; il y avait hyperostose frontale interne dans un des cas; les adénomes sébacés symétriques de la face étaient du type Pringle dans quatre cas, et du type Hallopeau-Lerédde dans le dernier; dans un cas il y avait les tumeurs péri-unguéales de Koenen; dans un cas on notait une dégénérescence oedémateuse de la rétine, et, dans un autre, selon toute probabilité, un phacoma rétinien (cas examiné sur un sujet vivant et non après autopsie); les patients étaient trois blancs, un mulâtre et un noir; pour deux des trois patients décédés, la mort survint au cours d'une crise convulsive.

Du point de vue anatomo-pathologique, on trouva les lésions classiques de la maladie dans le cerveau; on pouvait en outre signaler qu'il n'y avait pas de lésions du cervelet, du tronc cérébral, ni de la moëlle; on trouva dans chacun des cas des tumeurs rénales (angio-myo-fibro-lipômes) bénignes; pas de tumeurs cardiaques; un phacoma rétinien dans un seul cas; la cause de la mort fut une

cachéxie dans un cas, une broncho-pneumonie dans un autre, et une polio-encéphalite supérieure hémorragique de Wernicke dans le dernier.

Quant à l'étiologie, rien ne put être conclu définitivement.

Quant à la pathogénie, les auteurs s'estiment autorisés à avancer une nouvelle théorie, basée sur les faits suivants, observés dans l'étude *in vivo* et *post-mortem* des cas présentés:

1. l'histopathologie des deux types de lésions cutanées caractéristiques de la Sclérose Tubéreuse, c'est-à-dire, les adénomes sébacés symétriques de la face et les tumeurs péri-unguéales de Koenen, révèle la présence d'une lésion élémentaire — les angiectasies — commune non seulement aux deux types mais encore à différentes variétés du premier type (Pringle, Hallopeau-Lerédde etc.), lésion vasculaire mal-formative qui peut, par les perturbations circulatoires qui en sont la conséquence, expliquer les autres lésions élémentaires rencontrées en quantités et degrés variables dans chaque cas, comme l'hypersécrétion sébacée, l'hypercératose, la congestion, les digitations papillifères, l'accumulation de pigment mélanique etc.

2. l'histopathologie des lésions cérébrales, en dehors du cadre déjà connu (gliose, avec figures d'amitose, raréfaction des cellules nerveuses, ectopie de matière grise, trame gliale grossière et

raréfiée etc.) révèle que les cellules monstrueuses de la Sclérose Tubéreuse (que les auteurs finirent par appeler "cellules S.T." pour simplifier) présentent les caractéristiques tinctoriales aussi bien de l'équivalent cellulaire du neurone (cellule nerveuse), que de l'astroglie ou de la microglie, respectivement d'origine neuroblastique, spongéoblastique ou mésenchymale; quant à la morphologie, son aspect reproduit, indifféremment, l'aspect de n'importe lequel de ces trois éléments.

Outre tout ceci, on a pu vérifier la présence de vaisseaux à parois grosses et d'aspect rigide, en quantité exceptionnelle, évidemment mal formés.

Ceci conduisit les auteurs à la conclusion que les cellules S.T. ne sont rien de plus que des éléments dégénérés de ces trois lignages et non pas des éléments néoplasiques, la dégénérescence en question étant due aux perturbations circulatoires consécutives à la malformation du territoire vasculaire.

3. L'histopathologie des tumeurs rénales révèle qu'il s'agit toujours d'angio-myo-fibro-lipômes, dont l'origine s'établit indiscutablement à partir de la couche moyenne de vaisseaux malformés.

Les auteurs formulent ainsi l'hypothèse que la Sclérose Tubéreuse serait la conséquence d'une "dysmésodermie vasculaire". La perturbation embryogénique s'installerait à la dixième semaine de la vie intra-utérine; au cours de celle-ci, en conséquence, cette perturbation provoquerait dans le système nerveux un processus d'altération de la "migration" des neuroblastes, donnant l'"histoatypie corticale disséminée" (PELLIZZI), car cette migration (et différenciation) se produit immédiatement après la vascularisation dudit système.

Les tubérosités se développeraient au cours de l'existence en raison de phénomènes dégénératifs (cellules S.T., dégénérescence graisseuse des astrocytes, calcifications etc.) et inflammatoires (hyperplasie de la glie, avec des figures d'amitose, épaissement de la leptoméninge), en conséquence de l'irrigation déficiente fournie par les vaisseaux mal formés et parce que les terrains irrigués par ceux-ci constituent des "loci minoris resistentiae" de l'organisme et deviennent ainsi facilement exposés aux agents nocifs les plus variés, physiques, chimiques et biologiques.

Les angio-myo-fibro-lipômes prenant origine de vaisseaux mal-formés, le rhabdomyôme et le rhabdomyosarcome du coeur étant des tumeurs formées dans la couche moyenne d'un grand vaisseau (on peut considérer le coeur comme tel) et l'hypernéphrome étant la forme maligne des angio-myo-fibro-lipômes (RIOPELLE), toutes ces manifestations tumorales communes à la maladie peuvent être reliées aux vaisseaux, comme peuvent l'être également les manifestations cutanées et nerveuses ainsi qu'il a déjà été expliqué.

De cette manière, et pour la première fois, la Sclérose Tubéreuse reçoit une explication pathogénique uniciste et de nombreuses caractéristiques déconcertantes de la maladie, comme, par exemple, l'arrêt de l'évolution des symptômes psychiques ou bien alors la coexistence de lésions cérébrales, oculaires, cutanées, rénales et cardiaques, trouvent une explication adéquate.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Drs.: Antônio James Brandi, que cedeu o material autóptico do caso II, e Hélio Machado, que lhes facultou o estudo da paciente do caso V.

BIBLIOGRAFIA NACIONAL

1. ARTOM, M. & CERRUTTI, H. — Os adenomas simétricos da face. Anais do II Congresso Médico Paulista 2:307-32, 1945.
2. AUSTREGÉSILO, A.M. — Neurodisplasia e esclerose tuberosa. Tese do concurso para catedrático de Clínica Neurológica na Faculdade de Medicina da Universidade de Recife. Recife, 1944.
3. CUNHA, A.A., PEREIRA, C.C.A. & BENNINI, A. — Moléstia de Bourneville. Apresentação de um caso. Rev. Paul. Med. 50:389, 1957.
4. ELEJALDE, P. & BARRETO NETTO, M. — Contribuição ao estudo histopatológico da esclerose tuberosa. Arq. Brasil Med. 35:421-39, 1945.
5. GARCIA, J.A. — Compêndio de psiquiatria. Rio de Janeiro, Ateneu, 1954.

6. GRIECO, V. — Estudo anatomo-clínico sobre nove casos de "adenomas sebáceos symétricos da face" (Balzer-Menétrier). Rev. Assoc. Paul. Med. 8:99-115, 1936.
7. MAFFEI, W.E. — As bases anatomopatológicas da neuropsiquiatria e psiquiatria. São Paulo, Imprensa Metodista, 1951.
8. NAVARRO, C. — Esclerose tuberosa. Cultura Med. (Rio de Janeiro) 8(1):58, 1946.
9. NOETZEL, H. & NOETZEL, C. — Observations anatomo-cliniques sur la sclérose tubéreuse. J. Brasil Psiquiat. 3 (2):137-65, 1954.
10. PACHECO e SILVA, A.C. & CASTRO FILHO, B. — Sobre um caso de esclerose tuberosa. Mem. Hosp. Juquery (S. Paulo) 5-6:109-18, 1928-1929.
11. SAMPAIO, B.A., LUISI, A. & SILVA, J. de A. — Esclerose tuberosa de Bourneville. Arq. Dep. Assist. Psicop. S. Paulo 22:5, 1956.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ESTRANGEIRAS

12. ALZHEIMER, A. — Die Gruppierung der Epilepsie. Allg. Z. Psychiat. 64:418, 1907.
13. AYALA, G. & SABATUCCI, F. — Klinischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zum Studium der zentralen Neurofibromatose. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 103:496, 1926.
14. BABONNEIX, L. — A propos de la sclérose tubéreuse. Rev. Neurol. 34(7-8):17, 1918.
15. BALZER, F. & MÉNÉTRIÉ, P. — Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu. Arch. Physiol. 6:565-576, 1885.
16. BERNALES, J.V. & NORIEGA, E.B. — Un caso de esclerose tuberosa de Bourneville. Rev. Neuropsiquiat. 10 (2):196-202, 1947.
17. BIELSCHOWSKY, M. — Über tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 26:133-55, 1914.
18. BIELSCHOWSKY, M. — Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen tuberöser Sklerose und Gliomatose. J. Psychol. Neurol. 21(3/4):101-11, 1915.
19. BIELSCHOWSKY, M. — Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. J. Psychol. Neurol. 30(3-4):167-99, 1924.
20. BIELSCHOWSKY, M. & FREUND, C.S. — Über Veränderungen des Striatums bei tuberösen Sklerose und Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. J. Psychol. Neurol. 24:20, 1918.
21. BIELSCHOWSKY, M. & GALLUS — Über tuberöse Sklerose. J. Psychol. Neurol. 20(1):1-88, 1913.
22. BIELSCHOWSKY, M. & HENNEBERG, R. — Über einen Fall von doppelseitigem Neurinom des Acusticus und zur Histologie und Histogenese der zentralen Neurofibromatose. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 33:247, 1923.
23. BIELSCHOWSKY, M. & ROSE, M. — Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit. J. Psychol. Neurol. 35:42, 1927.
24. BOLSI, D. — Contributo all'istologia patologica cerebrale della sclerosi tuberosa. Riv. Pat. Nerv. Ment. 33:656-77, 1928.
25. BORBERG, A. — Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Copenhagen, Munksgaard, 1951.
26. BOURNEVILLE, D. — Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiplegique. Arch. Neurol. 1:81-91, 1880.
27. BOURNEVILLE, D. & BRISSAUD, E. — Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. Arch. Neurol. 1:398, 1881.
28. BRUSHFIELD, T. & WYATT, W. — Epiloia. Brit. J. Child. Dis. 23:178-85, 1926.
29. CABIESES-MOLINA, F. — Sobre un caso de esclerose tuberosa. Enfermedad de Bourneville. Rev. Neuro-psiquiat. 9(1):37-56, 1946.
30. CAROL, W.L.L. — Beitrag zur Kenntnis des Adenoma sebaceum (Pringle) und sein Verhältnis zur Krankheit von Bourneville und von Recklinghausen. Acta derm.-venereol. 2:186, 1921.
31. CASTELLINO, P.G. — Familial Recklinghausen's Disease. Urol. Cutan. Rev. 34:384-90, 1930.
32. CRITCHLEY, M. & EARL, C.J.C. — Tuberosa sclerosis and allied conditions. Brain 55:311, 1932.
33. CURTIUS, F. — Die organischen und funktionellen Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart, 1935. Apud BORBERG, A.²⁵.
34. FATTOVICH, G. — Sclerosi Tuberosa e Tumore Cerebrale. Rass. Studi Psichiat. 36(3):424-43, 1947.
35. FERIZ, H. Ein Beitrag zur Histopathologie der tuberösen Sklerose. Arch. Path. Anat. (Virchows) 278:690-769, 1930.

36. FERRARO, A. & DOOLITTLE, G.J. — Tuberos sclerotic (Diffuse neurospongoblastosis). Psychiat. Quart. 3 (10):365-416, 1936.
37. FRIEDMAN, A.B. — Tuberos sclerotic. Relief of epileptic symptoms by radiation therapy. Arch. Neurol. Psychiat. 41:565-7, 1939.
38. GARCIN, M.M.R. — Sclérose tubéreuse de Bourneville. J. Bras. Psiquiat. 11: 348, 1953.
39. GARCIN, M.M.R. *et alii* — Sur un cas héréditaire de sclérose tubéreuse de Bourneville. Adénomes sébacés ... Rev. Neurol. 71(1):62, 1939.
40. GEITLIN, F. — Zur Kenntnis der tuberösen Sklerose des Gehirns. Arb. Path. Inst. Univ. Helsingfors, Berlin, 1906. v. 1. Apud BORBERG, A.²⁵.
41. GLOBUS, H.J., STRAUSS, I. & SELINSKY, H. — Das Neurospongoblastom eine primäre Gehirngeschwulst bei disseminierter Neurospongoblastose (tuberöse Sklerose). Z. Ges. Neurol. Psychiat. 140:1-29, 1932.
42. HALLERVORDEN, J. & KRUECKE, W. — Die tuberoese Hirnsklerose. In LUBARSCH, O. & HENKE, F. — Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Springer, 1956. v. 13(4). 602.
43. HALLOPEAU & LEREDDE — Sur un cas d'adénomes sébacés à forme scléreuse. Ann. Derm. Syph. 6(3ème série): 473-479, 1895.
44. HARTDEGEN, A. — Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns nebst histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel (Glioma ganglio-cellulare) bei einem Neugeborenen). Arch. Psychiat. Nervenkr. 11:117, 1881.
45. HORNOWSKI, J. & RUDZKI, S. — Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. Encephale 5:435-451, 1910.
46. ILLING, E. — Erbologische Erhebungen bei tuberöser Sklerose. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 165:340, 1939.
47. KOH, E. — On a familiar occurrence case of tuberos sclerotic. Folia Psychiat. Neurol. Jap. 6(8), 1952.
48. KUFES, H. — Beiträge zur Diagnostik und Pathologischen Anatomie der tuberösen Hirnsklerose. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 18:291, 1913.
49. LEY, A. — Sur la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. J. Neurol. Psychiat. 31, 1936.
50. LUQUE, O. & MORCILLO, R.P. — Sobre un caso de enfermedad de Bourneville. Rev. Med. Cordoba 33(4):235-51, 1945.
51. MARCHAND, L., BRISSOT, M. & MAILLEFER, J. — Sclérose tubéreuse à forme maligne. Encéphale 34(2):57-77, 1939.
52. MARCHAND, L., BRISSOT, M. & LENTULLO, B. — Phacomatose rétinienne de van der Hoeve dans deux cas de sclérose tubéreuse. Ann. Med. Psychol. 1(2):156-60, 1947.
53. MASSON, P. — Tumeurs humaines. 2ème ed. Paris, Maloine, 1956.
54. MATTIROLO, G. & ZORINI, O. — Note sopra un caso di sclerotic tuberosa del cervello. Minerva Med. 6, 1926.
55. MENGOLI, G. & MACCAGNANI, G. — Un caso di sclerotic tuberosa o malattia di Bourneville-Pellizzi. Riv. Sper. Freniat. 82(3):738-756, 1958.
56. MICHAUX, L. — Psychiatrie Infantile. Toulouse, Imp. France, 1950.
57. ORZECZOWSKI, K. & NOWICKI, W. — Zur pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerotic tuberosa (Neurofibromatosis universalis). Z. Ges. Neurol. Psychiat. 11:237-307, 1912.
58. PELLIZZI, G. — Contributo allo studio dell'idiozia. Riv. Sper. Freniat. 27: 265-9, 1901.
59. PINCHERLE, P. — Reperti radiologici nella sclerotic tuberosa cerebrale. Trieste, Susmel, 1928.
60. PRINGLE, J.J. — Über einen Fall von Kongenitalen Adenoma sebaceum. Mschr. Prakt. Dermat. 10:197, 1890. Apud BORBERG, A.²⁵.
61. PUECH, M.M.P., LEREBoullet, J. & BERNARD, P. — Sclérose tubéreuse et tumeurs cérébrales. Rev. Neurol. 77(9-10):225-46, 1945.
62. RIOPELLE, J.L. — Epithélio-sarcome du rein gauche, avec fibro-myo-lipome du même rein et fibrome théco-cellulaire de l'ovaire homolatéral. Origine rénale du prétendu hypernephrome vrai du rein. Rev. Canad. Biol. 4:40-65, 1945.
63. RIOPELLE, J.L. — Sur les tumeurs rénales connues sous le nom d'hypernephromes vrais. Théorie rénale de leur origine. Rev. Canad. Biol. 4:66-103, 1945.
64. RONCAL, P. — Manual de neuro-psiquiatria infantil. Mexico, La Casa de España, 1960.
65. ROSS, A.T. & DICKERSON, W.W. — Tuberos Sclerotic. Arch. Neurol. Psychiat. 50:233-57, 1943.
66. SAMUELSEN, E. — Tuberos Sclerotic med Lunge- og Knogleforandringer. Nord. Med. 14:1773 [14, 20, 153], 1942. Apud BORBERG, A.²⁵.
67. SANCTIS, S. de — Neuropsichiatria Infantile. Roma, Stock, 1924.
68. SHERLOCK, E.B. — The feeble minded. London, Mac Millan, 1911.

69. TELATIN, L. — Sindromi neurologiche rare o meno note. Roma, Pozzi, 1950.
70. TOURAINE, M.M.A. & SOÉMAMA, F. — Adénomes sébacés symétriques et sclérose tubéreuse. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 43:1276-80, 1936.
71. TOURAINE, M.M.A. & LORTAT-JACOB, E. — Adénomes sébacés type Balzer-Ménétrier familiaux et à début tardif. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 46:696-8, 1939.
72. van BOGAERT, L. — Les dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. Rev. Neurol. 63(3):353-98, 1935.
73. van der HOEVE, J. — Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose. Arch. Ophthamol. 105:880, 1921.
74. van der HOEVE, J. — Augengeschwülste bei der tuberöse Hirnsklerose und verwandten Krankheiten. Arch. Ophthamol. 111:1, 1923.
75. VEJLENS, G. & BERG, G. — Maladie cystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau. Acta Paediat. 226:16, 1939.
76. VOGT, H. — Sur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. Tuberöse Sklerose. Mschr. Psychiat. Neurol. 24:106, 1908. Apud CRITCHLEY, M. et. al.³².
77. YAKOVLEV, P.I. & GUTHRIE, R.H. — Congenital ectodermoses (Neurocutaneous syndromes) in epileptic patients. Arch. Neurol. Psychiat. 26(6):1145-94, 1931.
78. YAKLOVEV, P.I. & CORWIN, W. — A roentgenographic sign in cases of tuberous sclerosis of brain (Multiple "Brain Stones"). Arch. Neurol. Psychiat. 42(6):1030-37, 1939.
79. ZACHRISSON, C.G. & BERG, G. — Cystic lungs of rare origin—tuberous sclerosis. Acta Radiol. 22:425, 1941.

Recebido para publicação em 15 de setembro de 1963

RUY PIAZZA

Av. Paulista, 2584, ap. 102
S. Paulo - BRASIL