

Manifestações oculares dos distúrbios do metabolismo Dislipidoses

Dr. Corrêa Meyer

Não é o escôpo dêste trabalho a descrição minuciosa de todos os sintômas e aspetos clínicos das doenças aqui tratadas, mas sim estudá-las no que têm de interêsse em relação com o globo ocular, a repercussão que têm sôbre o aparelho da visão as modificações a êle levadas pelos distúrbios metabólicos gerais. O título do têma abrange, em sua generalidade, quasi toda a patologia médica.

A vastidão da matéria acumulada é de tal ordem que o estudioso se vê na contingência ou de abraçá-la, em seu conjunto, entremostrando-lhes as particularidades gerais do têma e, por consequência, deixando de penetrar no íntimo das questões, ou desdobrá-la em partes, cindindo-lhe o todo em pequenas contribuições que alcancem ferir de cheio e profundamente o problema médico que se tem de versar.

A primeira hipótese faria, desde logo, claudicar, por insufficiente, o têma, perdendo com isto o objetivo primordial de seu interêsse médico e a segunda exigiria do relator um trabalho sobrehumano, de pesquisa, de investigação e de estudos de toda ordem, que exorbitaria de seu verdadeiro papel e que estaria acima de suas possibilidades.

A conciliação era o meio termo: descrição espositiva, bosquejando os contornos e a feição das entidades clínicas dos distúrbios metabólicos gerais e a análise detida e pormenorizada da patogenia e da repercussão ocular de suas manifestações clínicas. Não poderia ser outra a orientação, que foi a que a experiência e o estudo nos indicaram que seria a que conciliaria todos os pontos de vista do relatório. Por outro lado, o estudo aprofundado já existente do metabolismo dos glicídios e protídios, e de suas ações biológicas sôbre o globo ocular, cujas manifestações clínicas são por demais conhecidas, levou-nos a considerar, como desnecessário o repisar dessas descrições, que se tornariam enfadonhas pelas repetições obrigatórias, e a encarar o estudo do metabolismo dos lipídios como o problema da atualidade médica de mais alta importância para o oculista.

Não bastaria encarar sómente no que esclarece Terroine sôbre o papel fisiopatológico dos lipídios, que fixam os anestésicos e permitem compreender o mecanismo da narcose; que reagem com os venenos para produzir as hemolísinas; que formam parte integrante dos anticórpous; que intervêm nas oxidações orgânicas; que desempenham papel tão necessário como misterioso no crescimento; e que, afinal, a sua presença, por mínima que seja, na alimentação, seria tão indispensável como um mínimo de albumina. Mas atentar-se-ia para a multiplicidade das ações biológicas dos lipídios entrando no âmago dos distúrbios bioquímicos e histopatológicos e relacionando êstes com as entidades mórbidas, ocula-

res determinadas. Encara-se a perturbação metabólica como um desvio no equilíbrio dos processos que se passam na intimidade do protoplasma vivo e que se definem por transformações incessantes da matéria e por desprendimento de energia.

A dismetabolia gera por si mesmo a doença, devido às alterações que promove no ritmo normal das mutações dos processos de integração e de desintegração. São estas mutações ininterruptas que totalizam as reações celulares de todo o organismo ao produzir trabalho. Seria, portanto, o metabolismo do orgam igual ao metabolismo das células. Na verdade, porém, as leis do metabolismo celular são inaplicáveis (Génevois) ao indivíduo em sua totalidade, por isso que este não é simples soma de células, mas associação complexa destes elementos fisiológicos com reações recíprocas (Génevois).

E' o estudo dessas perturbações que alcançam não só ferir de cheio o organismo integral, mas que determinam também alterações localizadas, é a investigação da gênese biológica destas perturbações metabólicas, e é a indagação de suas relações com todos os metabolismos intermediários que vamos, pela importância crescente de sua repercussão no campo da clínica, da neurologia, da histopatologia, da bioquímica e da oftalmologia, desdobrar em capítulos, dando-lhes a norma expositiva condizente com o espírito e a orientação do tema.

Iniciamos com o estudo do metabolismo particular dos lipídios, compreendendo, nesta primeira parte, a descrição dos elementos constituintes dessas substâncias que integram de maneira imutável o protoplasma celular.

A importância que cada dia toma, em clínica, em neurologia e em oftalmologia, a investigação biológica dos lipídios, o estudo clínico e a gênese de suas perturbações metabólicas e a indagação de suas relações com todos os metabolismos intermediários, é a razão da preferência que entendemos de dar ao capítulo que vamos, de imediato, relatar.

LIPÍDIOS - GORDURAS

As gorduras são elementos essenciais à constituição do protoplasma celular. Compreendem as gorduras neutras, os lipóides, incluindo-se entre estes a lecitina e o colesterol. Classificam-se atualmente todos estes corpos sob a denominação genérica de lipídios.

Os lipídios compreendem substâncias heterogêneas, cuja classificação, por este fato, tem diferido de autor para autor.

Assim Matheus os classifica da seguinte maneira:

Lipídios	cêras	
	gorduras	gorduras neutras
		ácidos graxos
		sabões
Fosfatídios		monoaminofosfatídios: lecitina e cefalina
		diaminomonofosfatídios: esfingomielina, etc.
		monoaminofosfatídios: eruvina etc.
		cerebrosídeos
		sulfatídios
		Esterinas e seus ésteres com os ácidos graxos.

Na classificação de Aschoff os corpos gordurosos estão determinados em quatro grupos.

- | | | |
|---|---|-------------------------------|
| 1.º Fosfatídios: lipoides
que contém N e P | } | a) monofosfatídios: lecitinas |
| b) monoaminofosfatídios: cefalina | | |
| c) diaminomono-fosfatídios: esfingomielina | | |
| 2.º Cerebrosídeos: lipoides
que contém N e não P | } | a) frenosina, cerasina |
| b) protagon — mistura de lecitina e cerebrosidio. | | |
| 3.º Lipoides isentos de P
e de N | } | a) colesterol |
| b) ácidos graxos: oleina, palmitina, estearina | | |
| c) colestestina-gordura: composta de colestestina e ácidos graxos | | |
| d) gorduras neutras (glicerina e ácidos graxos) | | |
| e) sabões | | |
| 4.º Lipoceromo, lipofuesina | | |

Halliburton enfeixa os lipoides todos em três grupos:

1) Lipoides que, semelhantes às gorduras, não possuem nem nitrogênio e nem fósforo: colesterol.

2) Lipoides que não possuem fósforo, mas contém nitrogênio: cerebrogalactosides, denominados assim porque, decompostos, produzem um assucar redutor — a galactose.

(3) Lipoides que contém fósforo e nitrogenio, achando-se grupados de acôrdo com o proporção de fósforo e nitrogênio contida em suas moléculas:

Fosfatídios	}	monoaminomonofosfatídios — N:P::1:1 (lecitina, cefalina).
		diamino-monofosfatídios — N:P::2:1 (esfingomielina).
		monoaminodifosfatídios — N:P::1:2, — encontrado na gema do ovo.
		diamino-difosfatídios — N:P::2:2, encontrado no cérebro (Thudichum).
		triamino-mono-fosfatídios — N:P::3:1, encontrado na gema do ovo.

As gorduras se apresentam, no organismo, depositadas como matérias de reserva, acumuladas nos tecidos, ou participando de maneira integrante na estrutura protoplásmica (gorduras protoplásmicas) e incapazes de serem aproveitadas como elementos de nutrição. Este elemento constante persiste durante a inanição sendo a sua quantidade uniforme nos indivíduos da mesma raça. São, pois, gorduras **de constituição**. Ao lado das gorduras, ou lipoides de reserva e de constituição, há os lipoides ou gorduras que se encontram nos líquidos orgânicos (sangue, linfa, serosidades) e que têm papel preponderante no metabolismo intermediário e celular.

Constituem êles os lipoides ou gorduras **de circulação**. As gorduras, á medida que são metabolizadas, oferecem, como ciclo evolutivo, quatro fases sucessivas que vão desde a absorção intestinal até a fase derradeira de combustão ou oxidação.

Na fase inicial, as gorduras, depois de finamente emulsionadas, são desdobradas, mercê dos fermentos digestivos, sobretudo da *lipase*

pancreatica, em glicerina e ácidos gordurosos. Estes, como são insolúveis, para serem absorvidos pela mucosa intestinal, sofrem processo de solubilização, que é feita pelos ácidos biliares. Desdobradas assim em seus componentes é que as gorduras podem atravessar a mucosa intestinal para alcançar a massa sanguínea. Mas antes de chegarem á circulação geral, glicerina e ácidos graxos sofrem, nesta segunda fase, processo de síntese (sintetização das gorduras) e são assim levados ao sangue sob a forma de gordura. No sangue, novamente, as gorduras são desdobradas em gordura neutra, em lecitina e colestерina. Para Vezar, a sintetização das gorduras se dá sob a influência de um hormônio córtico-suprarrenal.

O conteúdo de gorduras neutras aumenta quando há aumento de colestерina sanguínea, havendo, portanto, somente hiperlipemia quando a taxa de colestерina é muito superior à normal (hipercolestерinemia). Também no coelho, a hiperlipemia somente foi encontrada quando, na alimentação, se reunia a colestерina às gorduras. Na dieta exclusivamente de gordura ou de colestерina, nunca foi observada a hiperlipemia. Esta constância de ter sangue de gorduras e colestерina levou Versé, segundo Aschoff, a denominá-la de lipcolestерinemia, termo que define precisamente o fato da íntima relação do metabolismo das gorduras e da colestерina.

As cifras normais do ter de gordura (lipemia) no sangue oscilam (Thannhauser) entre 0,2 e 0,8%, aumentando sempre após as refeições ricas de gorduras.

A par das gorduras neutras e dos sais (Thannhauser), de ácidos gordurosos, o sangue contém esterinas e lipoides (lipemia total).

As taxas normais se apresentam, na lipemia (normolipemia) da seguinte maneira:

Lipídios totais	— 5.00 grs. por mil
Colesterol total	— 1.50 grs. por mil
Ácidos gordurosos totais	— 3.50 grs. por mil
Coefficiente lipocítico	— 0,40 a 0,45

A lipemia retiniana é quadro oftalmoscópico raro, observado quando há aumento da taxa de lipóides sanguíneos (hiperlipemia). É sintoma ocular que revela sempre grave autointoxicação (nephritis, diabetes) ou heterointoxicação (fósforo, álcool).

Na diabete, a lipemia retiniana comparece quando há associação com acidose ou no coma diabético.

Para Arruga, a lipemia retiniana é produzida quando, patologicamente, a quantidade de lipóides do sangue ultrapassa 4 a 6 por cento. Há, porém, condições individuais indispensáveis, além da diabete ou do coma, para que o quadro da lipemia surja no fundo ocular, condições essas ainda não esclarecidas.

A lipemia retiniana também foi observada em um caso de oxalemia e, por Wazener, em um moço com leucemia.

É nos jovens que tem sido, mais a miúdo, relatada a lipemia retiniana.

A maior frequência da lipemia retiniana, nos moços, explica a ausência de hemorragias pela integridade das paredes vasculares, embora a diabete tenha sido sempre de caráter grave. Quanto ao sexo, tem sido encontrada mais no sexo masculino. Entre 41 casos citados, 5 eram do sexo feminino.

O quadro oftalmoscópico é bem característico na uniformidade de coloração branco-leitosa das artérias e veias, sobretudo na periferia da árvore vascular retiniana, que contrasta fortemente com o fundo acinzentado ocular dessa complicação. É impossível de se distinguir pela coloração artérias de veias, quando o teor de lipóide atinge no sangue a 10%, bastando a 3% para que as artérias e veias menores se tornem difíceis de ser distinguidas.

A papila se mostra mais escura que os vasos (Arruga). A cor esbranquiçada dos vasos retinianos, que se torna brilhante quando o teor de lipóides sanguíneos alcança acima de 8%, desaparece, si bem que hajam variações consideráveis (Tromboso), quando desce abaixo de 2,5%.

A par da coloração característica dos vasos retinianos, estes se apresentam dilatados e tortuosos e com ausência de reflexos.

Em geral, não se verificam outros sinais retinianos, bem como a agudeza visual não sofre modificações.

O prognóstico, que decorre, na maioria dos casos, do estado geral, é, sob o ponto de vista oftalmológico favorável, pois o quadro da lipemia desaparece quando os lipóides sanguíneos atingem as suas taxas normais.

As paredes vasculares, nos exames histológicos, têm sido encontradas com aspeto normal.

O tratamento decorre da afeição causal, que, na mór parte dos casos, é de fundo diabético. Daí a observação frequente de desaparecimento da lipemia retiniana com o emprego da insulina.

A lipemia retiniana é rara, assinalando Escudero, em seu "Tratado de la diabète", que em 3000 casos observados de diabete não encontrou um caso de lipemia. Aliás, já Belgeri, Stanowsky e Mal'bran registam somente 41 casos encontrados, na literatura oftalmológica universal, até o ano de 1934.

A gordura normal existente na massa sanguínea (normolipemia) se revela ora sob a forma de gordura neutra (glicéridos), ora sob a de lecitina e ora sob a de colesterol livre. Escudero obteve como normal absoluta as cifras seguintes:

Lipídios totais	— 5.00 grs. por mil
Ácidos graxos	— 3.50 grs. por mil
Colesterol	— 1.50 grs. por mil
Lecitina	— 1.50 grs. por mil

Julga ainda Escudero que se pôdem considerar como normais as taxas abaixo descriminadas:

Lipídios totais até	6 grs.
Ácidos graxos até	4 "
Colesterol até	2 "
Lecitina até	2 "

Acima destas cifras, haverá hiperlipemia e, abaixo, hipolipemia.

A hiperlipemia não é capaz de, por si só, provocar a manifestação da lipemia retiniana, que se tem observado quando comparece a acidose, parecendo que esta seja, juntamente com a emulsão das gorduras, condição necessária para o aparecimento da lipemia retiniana. A hiperlipemia tem sido observada na fome, na diabète e na gravidez.

Para Thannhauser, a lipemia não é sintôma de disturbio do metabolismo intermediário das gorduras, mas, produzida por alterações secundárias de órgãos doentes, deve ser considerada como lipemia de transporte. O mesmo conceito expressa Escudero quando diz que si é certo que a hiperglicemia constante é sintôma de dismetabolismo dos hidratos de carbono, talvez não se esteja autorizado a afirmar que a hiperlipemia revela dismetabolismo das gorduras.

Magnus-Levy e L. F. Meyer, citados por Thannhauser, supõem que a lipemia tenha origem talvez em que os capilares não subtraíam a gordura do sangue com a rapidez conveniente ou que coexista demôra da desintegração ou da reconstrução das gorduras. Bloor, referido por Belgeri (Satanowski e Malbran, acredita que em certas condições, como na diabète, por exemplo, ha deficiência de algum hormônio encarregado da fixação das gorduras nos tecidos em sua passagem pela circulação, enquanto Allen sustenta que, na doença mencionada, há deficiência orgânica geral que perturba as funções celulares, sobretudo a permeabilidade, impedindo assim a passagem das gorduras aos tecidos e acarretando sua acumulação no sangue. Chama-se coeficiente lipocítico a relação entre o colesterol total e os ácidos graxos totais.

Todas estas gorduras veiculadas pelo sangue (lipemia de transporte) ou procedem dos ingesta alimentares, para serem acumuladas ou queimadas posteriormente, ou se originam dos acúmulos ou depósitos adipósos do organismo, mobilisadas para ulterior combustão, quando as necessidades celulares exigirem. Assim é o caso que as gorduras transportadas pelo sangue, vão formar as reservas de gordura que depositam no tecido conjuntivo, nas células epiteliais e nos elementos do sistema reticulo endotelial (fosfatídios, cerebrosídios, colesterol, etc.), constituindo êste ciclo a terceira fâse de evolução das gorduras no organismo.

Ao lado da assimilação das gorduras alimentares para a produção das gorduras dos tecidos, o organismo se aproveita de outras substâncias, como os glicídios e, com grande probabilidade, das matérias protéicas, para a formação de gorduras. Quanto aos glicídios as observações são assás concludentes.

Nesta fase de evolução, o sistema retículo endotelial desempenha papel de grande relevância, sobretudo no acúmulo dos lipóides e na produção de colesterolina pelo baço.

Formada a matéria gordurosa, ou ela se vai acumular nos depósitos tecidulares, como elementos de reserva, ou se elimina em natureza pelo suor e com as substâncias sebáceas da pele, ou se oxida, na maior parte, dando como produtos terminais ácido carbônico e água.

Corresponde esta fase, a quarta deste ciclo evolutivo, á desassimilação das gorduras, que alcançam, ao se queimarem, também a formação de corpos cetônicos (acetona, ácido acetil-acético e ácido B-oxibutírico). Formados pela degradação das gorduras, acumulam-se estes corpos cetônicos no sangue (cetonemia), nos casos graves de diabete e, após, se eliminam pela urina (cetonúria) e pelos pulmões.

Opera-se esta degradação pelo mecanismo de oxidação ou de combustão em B-oxidação unilateral. Não se conhece bem ainda a destruição verdadeira dos corpos cetônicos no organismo, parecendo que o fígado teria papel importante na queima do ácido acetil-acético (função cetolítica do fígado), do mesmo modo que este órgão, assim como outros, atua sobre o metabolismo dos lipídios.

METABOLISMO DOS LIPÓIDES

Até aqui tratamos do metabolismo dos lipídios classificados entre as gorduras propriamente ditas. Neste capítulo, iremos encarar o metabolismo dos lipóides, considerando neste grupo, de acordo com Rondoni, corpos químicos heterogêneos, em cuja molécula entram geralmente radicais e ácidos graxos e que são mais ou menos solúveis nos dissolventes das gorduras, especialmente no éter. Agrupam-se estes lipóides, segundo Bang, da seguinte forma:

- 1) Fosfatídios.
- 2) Cerebrosídeos.
- 3) Colesterinas.

Thannhauser acrescenta o grupo dos Sulfatídios às substâncias de natureza lipóidica.

Os lipóides, além de se distinguirem das gorduras neutras por suas propriedades físicas, delas diferem também por sua importância funcional, pois, integrando-se de maneira essencial como componentes do protoplasma, tomam parte na formação da substância diferenciada do protoplasma celular, isto é, de sua membrana externa.

Assevera Rondoni que os lipóides, possuindo grande especificidade orgânica ou tecidular, são, como substâncias essenciais da composição do protoplasma, talvez tão importantes como as proteínas.

Abunda Thannhauser nas mesmas considerações, acrescentando ainda que, por outro lado, é inegável que o substrato que encerram os lipóides se encontra na superfície celular, bem como impregnando também a célula e tornando possível, por aniquilamento da inercia, as modificações de superfície. Aschoff, ao encarecer também as qualidades físicas dos lipóides, contribuindo para a dissolução dos colóides, para

a constituição das membranas limitantes e para provocação de modificações da tensão superficial, ressalva que os lipóides não são, como as gorduras, fontes de energia e de calor. No que tange a estas modificações de superfície, Thannhauser julga que os fosfatídios, à maneira dos ésteres orgânicos do ácido fosfórico que atuam como amorceadores, parecem, pela sua constituição química, adequados a assegurar a constância da reação nas superfícies.

Os lipóides, em geral bi-refringentes, misturados com as gorduras, se encontram nos tecidos, de preferência no sistema nervoso. Virchow, pela primeira vez, em 1850, encontrando estes lipóides em grande abundância na mielina dos nervos, deu a eles, pela similhaça de suas propriedades físicas, o nome de mielinhas.

A significação biológica dos lipóides na substância nervosa, cujo conhecimento seria de grande interesse, perde, para Thannhauser, o seu valor pela ignorância do aspeto químico do funcionamento nervoso, sendo para este autor, no estado atual de nossos conhecimentos, o chamado "metabolismo da substância nervosa" apenas expressão dissimuladora de nossa ignorância.

O estudo do papel fisiológico dos lipóides, quaisquer que sejam os grupos considerados, deve, levando em conta a semelhança de suas propriedades, ser feito em conjunto, sobretudo quanto encaramos o papel complexo da colessterina em fisiopatologia.

FOSFATÍDIOS

São os fosfatídios, na opinião de todos os autores, os lipóides mais típicos, aproximando-se (Rondoni), por um lado, das gorduras, por isso que contêm ácidos gordurosos, e dele se afastando, visto que, em sua molécula, há bases nitrogenadas e ácido fosfórico.

São dotados de extrema afinidade pela água devido à riqueza destas bases e deste ácido. A substância característica desses lipóides é a lecitina.

Os fosfatídios, de acordo com a proporção existente em sua molécula de fósforo e de azoto, são divididos em três grupos:

1.º — Monoaminomonofosfatídios: lecitina e cefalina, em que N:P::1:1.

2.º — Diaminomonofosfatídios: esfingomielina, em que N:P::2:1.

3.º — Monoaminodifosfatídios: cruorina, em que N:P::1:2.

A esfingomielina parece ser elemento estável (Gley) do sistema nervoso, sendo que a lecitina, ao se oxidar, desprende muitas calorias.

E' considerada, por essa razão, como tendo papel de relêvo no metabolismo lipídico.

São atribuídos a Beumer e Burger, na opinião de Thannhauser, os primeiros estudos sistemáticos referentes à intervenção dos fosfatídios no metabolismo intermediário.

Ainda não se acha esclarecido o problema que consiste em saber se o organismo animal póde fazer a síntese de seus fosfatídios ou si somente os recebe com os ingesta alimentares. Acredita Thannhauser que

as circunstâncias desta síntese são análogas às que presidem a das gorduras neutras e acrescenta que "como em todos os organismos existem fermentos desintegrantes e sintetizantes dos lipóides e dos ésteres dos ácidos graxos (lipásas e enterásas), desaparece a possibilidade de, em virtude desses processos enzimáticos reversíveis, se formarem, da mesma maneira, fosfatídios como gorduras neutras".

Deve-se levar em consideração, no estudo do metabolismo da lecitina, provável antagonismo seu com a colessterina, cuja influência teria significação na interpretação da tensão arterial (Westphal).

Para Drese e Sternheimer, as investigações biológicas, embora até agora não tenham sido confirmadas, revelam que nas hipercolestere-mias há predomínio do simpático, produzindo-se estado vagal quando se adiciona lecitina.

CEROBROSÍDIOS

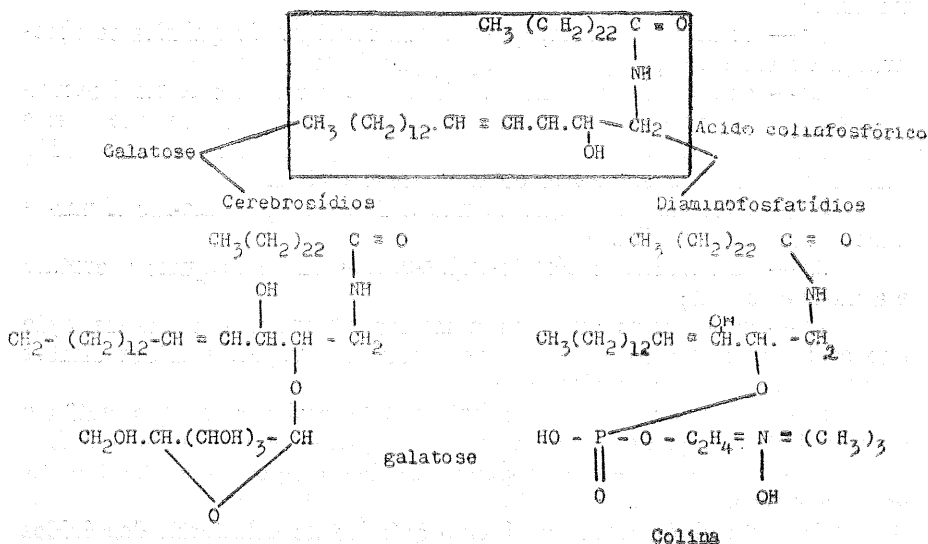
São lipóides que contêm em sua estrutura hidratos de carbono (galactosídios) unidos a ácidos graxos. Compreendem a mesma base da esfingomielina — a esfingosina, que é um amino-álcool não saturado.

Contêm esses lipóides N e não possuem P. Conhecem-se a cerasina, a cerebrina, a frenosina e o protagon. Este último ainda não tem identificada sua individualidade química (Thannhauser), parecendo atualmente ser um produto de adsorção entre cerobrosídios e fosfatídios (Rondoni).

Para Thannhauser, os cerebrosídios são galactosídios de ceramidas, que se originariam destas por formação glicosídica.

Ceramidas

Linhocerilesfingosina



COLESTEROL

É uma substância encontrada nas células animais e vegetais, e nos líquidos orgânicos.

Foi, pela primeira vez, obtida, em 1775, por Conradi, da bile, tendo Chevreul a denominado *colesterina* para lembrar (Roger) esta origem e indicar, por outro lado, as analogias que parecem ter com as esterinas. Além da bile, que contém apreciável quantidade de *colesterina*, o tecido nervoso a retém em abundância, sobretudo na substância branca (30 grs. p. 1.000).

Possue propriedades físicas dos lipídeos, mas d'elles difere, sob o ponto de vista de sua constituição química, pois é um álcool monoatômico do grupo dos esteróis, tendo, de acordo com a atual nomenclatura, recebido o nome de *colesterol*.

No entretanto, para Bogaert e Epstein, a *colesterina* livre, embora álcool cíclico, deve ser considerada, em face de suas propriedades fisiológicas gerais, como lipídio, do mesmo modo que os seus ésteres de ácidos gordurosos que são realmente de natureza lipídica. É a razão pela qual estes autores definem os depósitos patológicos de *colesterina* livre e os de ésteres de *colesterina* sob a designação de lipídeos de *colesterina*.

Os estudos modernos, negando a ação nociva atribuída ao *colesterol* durante muito tempo, consideram não só o seu papel fisiológico e a atividade biológica como também a sua identificação com outras substâncias ativas derivadas da esterina e que, segundo Roger, devem ser bem conhecidas dos médicos:

1.º — os esteróis, abundantemente espalhados entre os vegetais (*ergosterol*, que irradiado produz vitamina D) e animais (*colesterol*);

2.º — alcalóides e glicósides, que se unem ao fenantreno: morfina, codeína, tebaina; princípios cardiotônicos da digital e do estrofantó;

3.º — os ácidos biliares, que por sua constituição química se aproximam do *colesterol*, o que leva supôr que d'elles derivam;

4.º — os hormônios genitais. As relações com o *colesterol* ressaltam, em plena evidência, da comparação das fórmulas e têm sido postas fora de dúvida pelas pesquisas clínicas, que permitiram fazer d'ellas a síntese, partindo do *colesterol* ou dos esteróis vizinhos;

5.º — a vitamina E, que se une à foliculina, dando-lhe Evans e Burr a fórmula $C^{38}H^{34}O^2$;

6.º — os hormônios córtico-supra-renais, entre os quais a cortina e a adrenosterona;

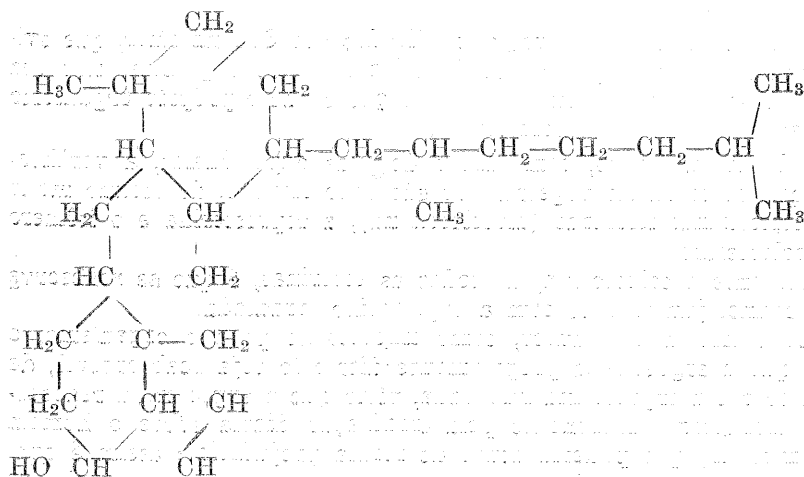
7.º — substâncias que têm a mesma estrutura e a mesma ação que os hormônios genitais e que se acham nos vegetais, flôres fêmeas do salgueiro, núcleos de tâmaras;

8.º — alguns venenos dos batráquios: assim o veneno cutâneo da rã, a bufotoxina, desdobra-se em um peptídico e em outro corpo, a bufagina — $C^{28}H^{36}O^6$ —, que pôde dar ácido colênico e, finalmente, ácido colânico.

Assinala ainda Roger o vínculo químico do *colesterol*, dos ácidos

gordurosos e das substâncias ostrogênicas, capazes de provocar o desenvolvimento do cancer.

A fórmula química, de acôrdo com Windaus, é a seguinte:



A colessterina circula no sangue ou livre ou combinada com os ácidos gordurosos sob a forma de ésteres de colessterina. Entre estes ésteres circulantes, destacam-se os que a colessterina forma com os ácidos palmítico, esteárico e oleico. No plasma sempre se encontram os ésteres da colessterina predominando sobre a colessterina livre, mas nos glóbulos sanguíneos a quasi totalidade é de colessterol livre.

Em condições fisiológicas, segundo Thannhauser, o teor de colessterina total do soro, oscila entre 100 e 200 mgrs., sendo que destes 40 a 80 mmgrs. correspondem à colessterina livre e 60 a 120 mmgrs. aos ésteres. Estas oscilações dependem, sobretudo, do teor em colessterina existente na alimentação. Também a idade influe sobre a taxa sanguínea do colessterol, sendo que no recém-nascido há uma acentuada baixa de colessterol, que, pouco a pouco, se eleva para, na puberdade, se aproximar da do adulto. Do mesmo modo se verifica na gravidez e no período menstrual da mulher, em que há hipercolessterinemia. Em doenças metabólicas, febris e nas vitaminopatias, têm sido observadas alterações da taxa sanguínea de colessterina, convindo a propósito citar os estudos de Colazo a respeito da ação da vitamina A sobre o metabolismo da colessterina.

Em geral, a colessterina é absorvida no intestino obedecendo as mesmas condições que as observadas a respeito das gorduras, isto é, que ela, mercê da ação de enterases, é desdobrada em seus componentes, colessterina e ácidos graxos.

A colessterina é absorvida sempre dissolvida às gorduras, fato este que levou Hoppe-Sailer, demonstrando a dependência da absorção da colessterina ao teor de gorduras dos alimentos, a dizer que as gorduras vão abrindo o caminho para a colessterina. Esta é absorvida pelo

organismo, provindo, em forma de colestерina livre ou éster de colestерina, das células animais ou vegetais.

O organismo pôde, porém, sintetizar a colestерina. Este é um fato provado através de observações cuidadosas e de pesquisas experimentais.

Entre estas são decisivas as realizadas por Schönheimer, que evidenciaram claramente que o teor de colestерina do organismo não era influenciado pela colestерina da alimentação e que o próprio organismo era capaz de sintetizar a colestерina.

Schönheimer teve, como fruto de suas experiências, a verificação de que as esterinas vegetais não são reabsorvidas, do mesmo modo que as colestерinas isômeras (alcolestерina), a coprosterina e o isômero dihidrocolestерina.

Sómente a colestерina, de todas as esterinas, é que se reabsorve pelo intestino, juntamente com a ergosterina irradiada.

Considera Thannhauser, como importante para o organismo, o fato de que a ergosterina propriamente dita não seja reabsorvível, de vez que só o é a ergosterina irradiada, visto que a ergosterina reabsorvida se transfôrma facilmente pela irradiação diaria sobre o homem em vitamina D, que poderia atuar de fôrma prejudicial; assim é que, devido a ausência de reabsorção da ergosterina, o organismo se defenderia de uma inundação com a vitamina D.

Na ananção, paradoxalmente, observa-se aumento de colestерina sanguínea, que é interpretada como devido à sua retenção no organismo durante toda a fase de destruição e consumo das gorduras acumuladas.

Há, portanto, uma dupla origem do colestерol do organismo: exôgena, proveniente dos alimentos, e endôgena, sintética, que, de conformidade com diversos autores, tem sua formação em todo o organismo, sendo, porém, os órgãos colestерinogênicos mais importantes a cápsula das suprarenais, os corpos amarelos do ovário, o fígado e o baço. Possivelmente estes dois últimos órgãos agirão por intermédio dos elementos do sistema retículo-endotelial. Para Marañon e Collazo, em certas condições fisiológicas, a substância branca do sistema nervoso central e a medula óssea mobilizam também a colestерina.

Provindo destas fontes de produção, mantem-se nas condições fisiológicas, o equilíbrio sanguíneo, que é constante, entre a colestерina livre e o estéres da colestерina, graças ao papel regulador do fígado que faz sofrerem as colestерinas "transformações moleculares características (Marañon)", dirigindo-se para a circulação sanguínea ou pela bile para o intestino. No fígado, a colestерina e seus ésteres se dissociam das gorduras neutras, localizando-se estas de preferência nas células do parênquima hepático e as primeiras, associadas a fosfatídios, nas células de Kupffer.

Depende esta constante fisiológica hemática não só de mecanismos complexos que a regulam mas sobretudo do perfeito funcionamento do fígado e da eliminação da colestерina. Esta eliminação se faz pela pele e, em sua quasi totalidade, pela bile. Nos casos, porém, de hipercolestерinemia, além da eliminação feita através dos emunctó-

rios adequados, a colessterina se deposita nos tecidos e se precipita, então, aí, formando acúmulos (xantelasmas, precipitados e depósitos).

E' o que se verifica nos ateromas aórticos, nas arterites diabéticas, na pele, nos ossos, nas cavidades articulares, e, enfim, no globo ocular e nas pálpebras. Os depósitos de colessterina, que se acumulam nos focos ateromatosos, são determinados, quer nos casos de hipercolesterinemia com ou sem hipertensao, quer nos casos em que nao há nem hipercolesterinemia ou hipertensao, por alterações prévias das paredes vasculares.

No aparelho ocular, a colessterina explica a formação do xantelasma palpebral, o arco senil, a sinquise cintilante, a xantomatose da íris, os depósitos cristalinos e os xantomas secundarios de Von Szyli, etc. Entre estas últimas formas de degeneração lipídica secundaria, destaca-se a descrita, em 1923, por Szyli, (Xanthomatosi bulbi), na qual chama atengao a côr amarelá do segmento anterior dos olhos gravemente comprometidos, e que é devida à presença de lipoides, de colessterina, depositados na camara anterior e na íris.

A presença desses elementos lipóidicos é explicada por Salar como alteração lipídica progressiva de produtos hemorragicos (Dimitrianos) que invadem a íris e câmara anterior, aí se depositando.

Processos locais glaucomatosos ou inflamatórios eram condições favoráveis a se manifestar e desenvolver a degeneração. Experimentalmente, Salar ponde obter, em coelhos, a coloração amarela após traumatismo do globo ocular acompanhado de hilema, tendo verificado, ao exame histológico, que as hemorragias, em decomposição continham lipoides e tagocitos cheios de gotículas de colessterina. Explica este achado a coloração amarelá que tomam as regioes vizinhas infiltradas pelos elementos migradores carregados de substância colessterínica.

A hipercolesterinemia é, muitas vezes, encontrada nesses casos, mas desde que hajam condições locais predisponentes (afecções graves orgânicas do bulbo), mesmo dentro de taxas sanguíneas normais de colessterina (Engelking), poderá haver degeneração lipídica secundaria o que revela grave perturbação do metabolismo local endocular.

Accardi, após pesquisas experimentais, em coelhos, obteve, fazendo regimes ricos de colessterina e determinando processos inflamatórios graves, grandes depósitos de lipoides no globo ocular sem, porém, conseguir determinar um quadro comparável à xantomatose humana. Chega à conclusão de que a xantomatose não é sómente simples resultado de hipercolesterinemia ou de infecções locais, mas que existem também, para explicá-la, causas individuais.

Talvez mecanismo neuro-endocrínico é que participaria de maneira efetiva na regularização e deposição desses infiltrados lipídicos, explicando, em certos casos, gerotoxon, xantomatoses primitivas, etc., a ausência dos fatores secundários (traumatismos, hipertensões, processos inflamatórios) na gênese dessas afecções.

Nesses casos, o fator individual, no qual condições hereditárias e familiares exerceriam notável influência, pesaria grandemente na gê-

nese e na evolução das fórmulas clínicas primitivas, quer desenvolvidas na córnea, na íris, no cristalino e nas pálpebras.

Levando em consideração todos êstes fatores causais das lesões lipídicas do globo ocular, estas se definiriam em primárias ou secundárias de conformidade com a presença sómente de condições essenciais (individuais) à sua eclosão ou de fatores superpostos (traumatismo, inflamações crônicas, hipertensões, tumores) que facilitariam à infiltração secundária lipídica.

Assim consideradas, todas as síndromes de deposição lipídica no globo ocular e seus anexos participariam dessa dupla condição. Contudo, é difícil, em muitas delas, individualizar-se a forma primitiva, isoladamente. Até mesmo nas que são consideradas primitivas (xantomatose gordurosa da córnea, queratite lipídica intersticial da córnea, gerotoxon, xantelasma), quando melhor estudadas, como na xantelasmatose palpebral, intervem o fator secundário (nêste caso o pregueamento da pele das pálpebras) para fixar o depósito lipídico.

XANTOMA CUTÂNEO — XANTELASMA

O xantoma é uma afecção rara cutânea, que apresenta duas fórmulas clínicas bem conhecidas: o **xantoma saliente de Besnier** (xantoma tuberosum) e o **xantoma plano**, que comumente é conhecido, entre os oculistas, com a denominação de **xantelasma**.

Darier acrescenta, a estas duas fórmulas, o **xantoma congênito** e a **xantomatose** secundária, surgida esta sempre em consequência de processos tumorais ou inflamações crônicas. No globo ocular (córnea, íris, coróide, cristalino, etc.), determinadas por processos inflamatórios crônicos, as xantomatoses secundárias são atualmente bem conhecidas, parecendo sempre depender da irritação continuada das células mesenquimatosas que acumulam os depósitos de lipóides e colessterina. São assim bem caracterizados êstes diversos tipos de xantomatose.

O xantelasma é afecção cutânea, localizada na porção nasal das pálpebras, de preferência as superiores, consistindo em placas ou manchas de cor amarelada e de forma arredondada ou ovalar. Não são dolorosas. Em geral, se apresentam simetricamente. Seu caráter é benigno. A propósito da localização simétrica dos depósitos lipídicos, tanto no xantelasma palpebral como nas xantomatoses ou colessterinoses dos tendões, da pleura, do neuraxe, Scherer admite que esses tecidos têm certos caracteres, que, embora não bem esclarecidos, justificam a simetria.

Villard fez minucioso relatório histológico do xantelasma palpebral, em 1903, mostrando que a célula xantelásmica tem aspeto particular, localizando-se no derma, isolada ou grupada em nódulos volumosos, de forma arredondada, desprovida de envólucro, e de protoplasma claros, de finas malhas, entre as quais se deposita uma substância que lhe parecia ser de natureza gordurosa, muito soluvel nos reativos histológicos (xilol, álcool, etc.).

Anteriormente a êste trabalho de Villard, Chambard, em memó-

rias cuidadosas, descreveu a célula xantelásmica, localizando nela a gordura acumulada e anteriormente observada por Pavy, Waldeyer e Virchow.

Chauffard e Guy Laroche consideraram o xantelasma como um depósito de lipóides fagocitados por elementos de tecido conjuntivo. Insurge-se Mawas, em 1913, contra essa significação, admitindo tratar-se a célula xantelásmica de célula glandular, cujo produto de secreção seria de natureza lipóide e originado à custa das células mesenquimatosas.

Em favor desta última hipótese de Mawas há os trabalhos modernos, considerando o xantelasma como devido à produção exagerada de colesterolina (hipercolesterinemia) e a sua fixação nos histiocitos do derma (Pinkus, Pick, Schmidt, Chauffard, Grigaut, Laroche). Experimentalmente, Anitschkow, Lebedew e Barden obtiveram, em coelhos alimentados com produtos ricos em colesterolina, após provocar no derma e hipoderma reação inflamatória, placas de xantomas. Não há dúvida que a hipercolesterinemia desempenha um papel saliente no mecanismo patogênico dos xantomas. No entanto, há casos de xantomas em que a quota de colesterolina sanguínea está dentro ou mesmo abaixo dos limites normais. É o que os fatores secundários, estudados por Anitschkow, Lebedew e Barten, "intervêm para localizar o depósito de colesterolina ou de lipídios e para determinar a modalidade clínica da afeção. A função lipopéxica dos histiocitos do derma ou do hipoderma supõe, porém, alteração, pelo menos irritação destes elementos celulares, explicando, em umas regiões, mais que outras, tais como articulações do metacarpo, do cotovelo, do joelho, tendões, sinoviais, muitas vezes alterados por ataques reumáticos anteriores, ou, pelo menos, submetidos a atritos, a traumatismos, a pressões, são mais frequentemente acometidas do que as outras.

Chauffard e Laroche notaram, ademais, que um ferimento pôde determinar o aparecimento de foco xantelásmico no ponto lesado. Por outro lado, Darier acredita poder atribuir ao pregueamento frequente das pálpebras a localização palpebral quase exclusiva do xantelasma (Watrin)".

Ainda, confirmando a teoria da hipercolesterinemia na gênese do xantoma palpebral, há pouco, Pautrier e Lévy admitem que a hipercolesterinemia determina em certas condições reação hiperplásica do sistema retículo endotelial e particularmente da rede trofomelânica de Barre. Esta reação seria, pois, a placa de xantelasma, cujas células xantomatosas seriam histiocitos fixos do sistema retículo endotelial carregados de depósito lipídico. Seria, para estes autores, o xantoma um histiocitoma benigno.

Chauffard considerava sempre as manifestações xantelásmicas como ligadas à insuficiência hepato-pancreática. Esta debilidade explica, em alguns casos denominados por isso xantomas glicosúricos, a coexistência de sinais (icterícia, glicosúria), que traduzem clinicamente essa insuficiência. A este respeito, a opinião de Thannhauser é clara, ao prescindir das formações xantomatosas secundárias, quando aceita considerar as xantomatoses como devidas a uma causa única:

a alteração do metabodismo da colessterina que se exterioriza na formação de células de xantoma. Seria, refere êste autor, de grande interesse ao clínico o problema saber si o nódulo xantomatoso só se pôde manifestar nas alterações primárias do metabolismo das esterinas ou si êste nódulo também pôde aparecer de modo sintomático nas lipemias de outra natureza.

Prescindindo das formações xantomatosas secundárias, como o xantoma diabético, fundamentado em sua evolução, e em seus aspetos clínicos, que o faze mdiferir da xantose diabética, Thannhauser conclue que é a alteração do metabolismo da colessterina que conduz ao mesmo tempo à formação de xantomas no pâncreas, na péle e que é éla a causa da diabete e não a diabete a causa de um xantoma sintomático. E' o xantoma, em síntese, uma reacção localizada do sistema retículo endotelial (histiocitoma) ligada a disturbio metabólico dos lipídios e, em particular, da colessterina, cujo *primum movens* reside na insuficiência hépato-pancreática.

Em geral, o xantelasma das pálpebras se apresenta nos adultos. R. Dreyfus, no entretanto, refere uma observação de criança de dois anos de idade, na qual êste sintôma estava presente. Encarece êste autor a necessidade de estudo minucioso de todos os casos de xantoma da péle, chamando atencção para a frequencia da observação de outros sinais caraterísticos da doença de Hand-Schüller-Christian. E' o que se devia fazer, em clínica oftalmológica, em tomar por norma o estudo detido de todos os portadores de placas xantelásmicas palpebrais.

Muitos casos, a mais, da síndrome de Schüller, talvez fossem surpreendidos com manifestações de variada localização que passam despercebidas. Dreyfus cita, em abono desta orientação, várias observações em que a presença de xantelasma coincidia com a existência de outras manifestações xantomatosas.

Também W. Chester detalha o caso de um doente, no qual já mais, durante a sua vida, foram revelados sinais típicos da síndrome de Schüller. Três anos, porém, antes do êxito letal, com a idade de 44 anos, appareceu xantelasma nas pálpebras. A autópsia mostrou a existência de xantomas nos pulmões, coração, fígado, ossos e suprarenais. Em outro caso, em que havia sómente placas xantelásmicas palpebrais, foram encontradas **post-mortem** fôcos extensos de xantomatose nos ossos.

Outros casos R. Dreyfus relata, fazendo-lhes a síntese de suas manifestações clínicas, para reforçar o conceito da utilidade de exames pormenorizados de casos, cujo único sintôma aparente, a placa xantelásmica palpebral, não desperta, pelo conceito em geral de sua benignidade, a atencção para a sua justa e verdadeira interpretação clínica.

Partindo da verificação de Chester, Pick, por sua vez, chama a atencção para as fórmias clínicas de xantomatose localizada óssea, monosintomáticas, qualificando-as com a denominação de xantomatoses inominadas ósseas, e já enumerando, na literatura médica, nove casos.

E' interessante, também, neste particular da coexistência ou correlação das lesões xantomatósicas várias, a observação de Ausset, publicada em 1899, e citada por Lesné, Lièvre e Boquieu, que a ligam à

doença de Schüller-Christian, na qual uma criancinha, de quatro anos, com manifestações xantelásmicas generalizadas, apresentava diabéte insípida. Aliás, o xantelasma está associado frequentemente à diabéte, sobretudo quando a taxa sanguínea de colesterol é muito alta, nesta doença. É uma observação comum do xantelasma na diabéte, já sabido desde muito tempo.

ESTEATOSE PRIMITIVA DA CORNEA

(Degeneração gordurosa da cornea, xantomatose primitiva da cornea, distrofia adiposae corneae)

É afecção da córnea que se observa, via de regra, bilateralmente.

Ha alguns casos unilaterais descritos por Kusan e Meesmann.

A infiltração em alguns casos se localiza uniformemente a toda a córnea, que se torna amarelada, deixando, porém, na periferia uma zona anular transparente; em outros, o depósito lipídico se apresenta na periferia ou nas regiões central e paracentral da córnea. A infiltração lipídica se deixa invadir por vasos de neo-formação que a penetram em toda a profundidade do processo corneano. A própria infiltração pode se localizar em todas as camadas da córnea e é acompanhada de elementos histiocitários que exprimem um processo de reação local.

ARCO SENIL. ARCO PRESENIL. ARCO JUVENIL

É uma alteração da córnea por demais conhecida para a descrevermos aqui com pormenores.

Duke-Elder refere que o arco lipóidico aparece, muitas vezes, entre os 15 e 20 anos (arco juvenil) como uma turvação que se localiza à membrana de Descemet e mais tarde, aos 40 anos, a opacidade em arco aparece na membrana de Bowmann e nas camadas superficiais do estroma corneano.

Ha entre a borda externa do arco lipóidico e o limbo um espaço mais ou menos transparente, denominado por Vogt de intervalo lúcido, que, embora mais brandamente, participa, também, das alterações lipóidicas da córnea que atingem os limites da esclerótica.

De ha muito, considera-se (Virchow, His, Parson, Tahayasu) que o arco senil é uma opacidade devida a acúmulo de gorduras nas células fixas da córnea, caracterisadas por Parson, P. Marin, Guy Laroche, Mawas, como lipóides do grupo das colessterinas. Estes lipóides se depositam nos elementos histiocíticos da córnea, determinando a degeneração da forma especial de gerotoxon e havendo, por outro lado, obliteração dos elementos vasculares, por esclerose, do limbo.

Experimentalmente, em animais, Rohrshneider e Löwenstein, citados por Duke-Elder, obtiveram a degeneração arenata lipóidica, empregando dietas ricas em colesterol e observando que o gerotoxon se iniciava por fina turvação da membrana de Descemet e daí se propagava às camadas mais anteriores da córnea.

A conclusão que se tira de todos os trabalhos, realizados até agora, é que o arco senil se forma à custa de depósitos colessterínicos nas células do sistema retículo-endotelial emigradas entre as camadas laminares da córnea.

INFLUÊNCIA DE FATORES ENDOCRÍNICOS SOBRE O METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

O metabolismo dos lipídios sófre a influência de múltiplos fatores dependentes, uns, da própria alimentação, maior ou menor riqueza de lipóides; outros, do trabalho funcional de vários órgãos, regulando o equilíbrio lipêmico normal.

A intervenção que nesse sentido exercem, sobretudo os órgãos de secreção interna e o sistema retículo endotelial se exprime pela tendência que possui o organismo, mercê de um mecanismo regulador, em manter o equilíbrio sanguíneo de teor das gorduras e dos lipóides diversos e conservar as suas proporções entre si.

Na regulação dos diferentes processos metabólicos dos corpos gordurosos, ha a considerar também o papel preponderante do fígado e dos pulmões, sendo que, nêstes, em que ha degradação das gorduras por lipodierése, devemos destacar e encarecer o papel dos elementos que pertencem ao sistema retículo endotelial.

Ademais desses fatores que influem no metabolismo dos lipídios, W. Falta se refere aos que modificam a produção de calôr e que são o metabolismo basal, a ação dianmogênica dos alimentos, o trabalho, os instintos, etc.

Por outro lado, o sistema nervoso parece presidir a regulação do metabolismo das gorduras, quer por intermedio do diencefalo, quer por meio do simpático.

Ha, para Greving, referido no tratado sobre o sistema nervoso vegetativo de Müller, dúvidas relativas ao mecanismo de ação dos hormônios, pois êstes pôdem achar-se subordinados aos centros nervosos ou, por seu lado, poderiam influir sobre os centros nervosos.

Os trabalhos experimentais de Wertheimer parecem levar a concluir que o simpático rege, pelo menos em parte, o metabolismo das gorduras.

As suas experiências sobre o cão, seccionando a medúla dorsal entre D2 e D7, mostravam, o que foi também observado por outros experimentadores, bloqueio do metabolismo das gorduras. Os animais operados não apresentavam no fígado acúmulo de gordura floridzínica, enquanto nos cães testemunhas se observava o contrário.

Foi verificada também que a sobrecarga gordurosa floridzínica desaparecia após secção da medula dorsal entre D2 e D3, permanecendo, porém, normal nos testemunhas. Deduz-se dessas experiências, repetidas por muitos, que o sistema simpático rege, pelo menos em parte, o metabolismo e a mobilisação das gorduras.

Quanto ao sistema nervoso central, nenhuma dúvida ha a respeito de sua decisiva influência sobre o metabolismo, a mobilisação, o acúmulo e a localisação dos lipídios, devendo, de conformidade com as inúmeras observações clínicas, tão bem estudadas e documentadas, acreditar-se que deva existir um centro localizado no diencefalo que regeria ao metabolismo das gorduras dirétamente ou nêle interferindo mercê do sistema retículo endotelial.

Mais adiante, ao tratar particularmente da influência da hipófise sobre o metabolismo dos lipídios voltaremos a frisar o papel regulador do sistema nervoso central.

O fígado exerce uma ação complexa sobre o metabolismo das gorduras, armazenando-as (lipopexia) como também formando-as (lipogenia) ou destruindo-as (lipólise). Esta função particular do fígado de degradar as gorduras por ele mesmo formadas ou nêlo armazenadas pôde chegar até à oxidação dos ácidos graxos, transformando-os em corpos cetônicos. A função cetogênica do fígado é preponderante, por isto que a célula hepática (Carel) é a principal fonte de produção dos corpos cetônicos. No entretanto, a combustão dos corpos cetônicos não se dá sob a influência do fígado, mas depende, principalmente, dos rins e dos músculos.

E' ao fígado, pois, que cabe função de grande relevo juntamente com os pulmões, na transformação química (lipodierése) das gorduras.

Esta função lipodierética, que se observa em grande atividade nos pulmões, está, para muitos pesquisadores, sob a dependência da insulina, secreção interna do pâncreas, que agiria sobre os corpos cetônicos durante a fase de excreção desses produtos pelos pulmões.

O pâncreas teria, por consequência, em tôda a evolução metabólica das gorduras, papel decisivo, auxiliando, no ato da digestão, por meio de lipases, o desdobramento das gorduras e, na fase de combustão, interferindo, à distância, mercê de produtos hormonícos, na oxidação e excreção dos corpos cetônicos.

A tireoide e o timo, parece, também desempenham papel importante no metabolismo dos lipídios, principalmente a tireoide, que intervém decisivamente regulando e, por vezes, acelerando as trocas nutritivas, como faz em relação às demais substâncias alimentares.

As supra-renais, desde os trabalhos originais de Chauffard e sua escola, são consideradas, juntamente com os corpos amarelos, como exercitando o mais elevado papel no metabolismo dos lipídios, que nelas se acumulam abundantemente.

O teor destas glândulas em substâncias lipóídicas é o mais elevado, parecendo que a sua produção depende delas diretamente.

Entre os lipóides, tem sido a colessterina a substância mais abundante encontrada nas supra-renais. Rosenheim e Tebb isolaram também das supra-renais ácidos gordurosos, esfingomielina e frenosina.

Chauffard, G. Laroche e A. Grigaut encontraram, em indivíduos mortos por acidentes, parecendo normais, as seguintes taxas de colessterina nas cápsulas supra-renais, em uma mulher, 56,25 p. 1000, em um homem, 42,45 p. 1000 e em uma moça de 18 anos, 54,30 p. 1000. Para estes investigadores, as taxas acima corresponderiam ao conteúdo normal de colessterina das supra-renais, que seriam os órgãos mais ricos em colessterina, ultrapassando até o conteúdo de colessterina do tecido nervoso, que seria de 25 p. 1000.

O estudo que estes mesmos investigadores realizaram no fêto, comparando o teor de colessterina de diferentes órgãos, serviu-lhes, por um lado, de argumento valioso em favor da origem supra-renal deste lipóide

e, por outro lado, de paralelo ao modo de se comportarem o fígado, os rins e as suprarenaes, sob o ponto de vista de seu teor em lipóides.

Assim é que, enquanto o fígado e os rins apresentam cifra quasi constante de colessterina, o teor desta nas cápsulas suprarenaes segue uma curva rapidamente ascendente até o nascimento. Dêste modo, pois, as células do fígado e dos rins logo constituidas adquiririam, o que é especifico para êstes órgãos no fêto e no adulto, sua taxa máxima de colessterina, vizinha de duas grammas e meia.

Quando surge o seu funcionamento, nenhuma modificação aparece no teor de colessterina delas, parecendo que se trata de lipóides de constituição, fixos e invariáveis. E' o que não acontece para as suprarenaes, nas quais nós vamos, durante toda a primeira metade da vida intra-uterina, conservar uma taxa constante, próxima de duas e meia grammas para, após o sexto mez, tudo mudar: a taxa de colessterina suprarenal aumenta progressivamente até alcançar, tempos depois do nascimento, o teor máximo.

Podem-se, portanto, considerar dois estádios distintos na evolução da suprarenal: — um primeiro período, caracterisado pela constância da taxa de colessterina, na qual a suprarenal não contém sinão colessterina difusa, parecendo que se trata, como os do fígado e rins, de lipóides de constituição celular; um segundo período, caraterisado pelo aumento progressivo da colessterina e das sobrecargas do órgão em lipóides sob a fórma de inclusões (Chauffard, Laroche e Grigaut).

Aos trabalhos da escola francesa de Chauffard, que considera as suprarenaes como órgão produtor e sintetisador da colessterina, se opõem outros pesquisadores que entendem que as suprarenaes não são sinão órgãos que sómente acumulam a colessterina. Quer, porém, as conclusões deduzidas das investigações experimentais, quer tiradas da observação clínica não permitiram ainda orientação clara e definida sobre este ponto até agora controvertido, si bem que da observação da colessterina nas doenças das suprarenaes ficou estabelecido, pela escola de Marañon, que, na insuficiência dessas glândulas, ha baixa do teor de colessterina no sangue e aumento em sua hiperfunção e, ademais, que, sob a ação dos hormônios da cortex suprarenal, ocorriam não só hipercolesterinemia e aumento da concentração da colessterina biliar mas também a mobilização da colessterina dos tecidos, diminuindo, por sua influência, a do fígado e baço e aumentando a das suprarenaes e cérebro.

Já no que se refere à hipófise, a clínica, no estudo das diferentes síndromes e as pesquisas experimentais, atravez da ação do hormônio ante-hipofisário, mostram que não ha dúvida que ela exerça sobre o metabolismo lipídico uma influência bem evidente.

As síndromes de Biedl, de Frölich, de Cushing revelaram, desde o início, que as perturbações da hipófise determinavam distúrbios na distribuição das gorduras e em sua localização.

Foi atravez dessas alterações de distribuição das gorduras, devidas a lesões hipofisárias, que se poudo alcançar e compreender até onde a hipófise podia interferir no metabolismo dos lipídios.

Os trabalhos experimentais de diversos pesquisadores, obtendo

hormônios que têm ação inegável sobre o metabolismo dos lipídios, vieram, por outro lado, concretizar as idéias e as hipóteses sugeridas pela observação clínica.

Assim é que Anselmino e Hoffmann isolaram um hormônio antehipofisário acetonemissante que apresentava, na oxidação dos lipídios, função análoga ao da insulina na oxidação dos glicídios. Este fato é de grande significação para a explicação da interferência da hipófise no metabolismo lipídico.

Quer se trate de ação partida do lobo anterior, ou do posterior, ou do tuber cinereum, o que resalta de forma indubitável é a influência hipofisária sobre o metabolismo lipídico.

O sistema retículo-endotelial tem, em relação ao metabolismo dos lipídios, papel de tal significação, quer de maneira geral, quer interferindo sobretudo por intermédio do fígado e do baço de forma particular na colesterogenese, que se torna indispensável abrir-se um amplo parêntesis ao seu estudo, incluindo-se aqui então não somente o que de essencial à sua compreensão é necessário abranger-se, como também conhecerem-se as suas relações em referência à oftalmologia.

O papel colesterogênico do baço tem sido ultimamente negado, acreditando alguns autores que o baço, como elemento integrante do sistema retículo-endotelial, tem a propriedade de fixar o colesterol circulante em excesso no sangue. E', por intermédio das células de Kupffer, pertencentes ao sistema retículo-endotelial hepático e que possuem, em relação às células do parênquima, a função autônoma de armazenar e de sintetizar o colesterol, que se confere ao fígado papel de grande importância no metabolismo da colesterina. Para alguns o sistema retículo-endotelial armazenaria o colesterol exógeno e sintetizaria e elaboraria o endógeno.

Os elementos constituintes do sistema retículo-endotelial, de forma geral e o que a experimentação tem verificado, possuem a tendência de armazenar o colesterol, localizando-se este de preferência nas células de origem reticular. Esta observação explicaria a formação de depósitos colesterínicos nos órgãos em que, como o globo ocular, preponderam os elementos do sistema retículo-endotelial. Por outro lado, é possível que nestes elementos se processe ainda a síntese da colesterina.

No fecho deste capítulo, vem a talhe de foice a expressão de Rivoire que força a dizer que quasi ainda tudo se ignora a respeito do metabolismo dos lipídios.

SISTEMA RETÍCULO-ENDOTELIAL

O sistema retículo-endotelial participa, de forma a não deixar mais dúvidas, nos fenômenos metabólicos:

Células de formas variadas, mas de origem comum mesenquimatosa, desempenham funções idênticas e específicas, constituindo, no todo, uma unidade funcional orientada no sentido da constância diafilática.

Distribuem-se elas por todo o organismo guardando sempre, po-

rém, a característica de suas funções específicas, que conferem ao todo a feição particular de um sistema harmônico, e de sua origem embrionária mesenquimatosa, dotadas de elevada potencialidade de evolução.

R. M. Midy define a origem e a evolução do conceito de sistema retículo-endotelial em quatro períodos:

a) Período histológico (1869-1908), que compreende os estudos que permitiram o conhecimento de células fixas e moveis que têm não só o papel de fixar os corantes como gozam de propriedades fagocitárias (trabalhos de Virchow, de Ranvier, Metchnikof, Marchand, Mallory, Maximow, e outros);

b) Período da coloração vital (1904-1913), que permitiu, graças à propriedade que possuem algumas células (cromófilas) de fixar corantes específicos, de revelar a identidade entre cromófilos, elasmatoцитos, células adventícias de Marchand, células ragiócrinas, poliblastos, que Goldmann reúne como elementos de um sistema autônomo (trabalhos de Ribbert, de Goldmann e outros);

c) Período construtivo (1913-1924), que estabelece a noção do sistema retículo-endotelial (Aschoff, Kiyono e outros);

d) Período crítico (1924-1935), que procura precisar os limites do sistema retículo-endotelial e fazer a sua exata diferenciação.

A coloração vital de Ribbert, ao abrir um clarão de luz sobre este capítulo ainda não bem esclarecido, teve o mérito de reunir, sob a mesma denominação (histiocitos) elementos descritos por autores vários com apelidos diferentes, que tinham a propriedade comum de fixar os colóides eletronegativos e os corantes vitais e dotados de intenso poder fagocitário.

Permitiram os trabalhos destes autores que Aschoff e Laudatt, em 1913, pudessem erigir em sistema essas inúmeras células distribuídas por todo o organismo, desempenhando papel saliente na hematopoiese e na fagocitose. Encontram-se elas de preferência no fígado, baço, gânglios linfáticos, embora já se possam identificá-las em todos os órgãos e mesmo na própria pele. O globo ocular, como iremos adiante fixar, possui, sobretudo na úvea, elementos do sistema retículo-endotelial. Não se acham, ainda, de forma clara e positiva precisados os limites do sistema retículo-endotelial, que, para Laguesse, seria constituído de elementos do tecido mesenquimatoso atuando como imenso aparelho de secreção interna, de metabolismo e de defesa orgânica.

Quais são, pois, as células que constituem o chamado sistema retículo-endotelial e porque tal denominação? Aschoff assim o denominou pela propriedade que têm as células do sistema de formar endotélios e de produzir fibrilas finíssimas capazes de arranjar rédes extremamente delicadas de reticulina que ficam em relação íntima com as suas células de origem (Varela).

Aschoff dividiu os elementos que fazem parte do sistema retículo-endotelial de acordo com a maior ou menor intensidade e rapidez que as células cromófilas acumulam os grãos da coloração vital, em seis grupos, abaixo discriminados. Consideram-se células cromófilas, de conformidade com a classificação de Ferrata, as células de tecido conjuntivo que acu-

mulam eletivamente os corantes vitais (azul pirrol, azul tripano, litio-carmin, etc.): histiocitos, fibroblastas e células adiposas.

Células cromófilas	{ histiocitos fibroblastas células adiposas
--------------------	---

1.º — *As células endoteliais* dos vasos sanguíneos e linfáticos. As suas granulações sómente acumulam o corante após injeções repetidas e intensas. No princípio, encaravam-se estas células como não passíveis de mipregnação pelo corante vital. Posteriormente, o acúmulo maior dêste revelou a coloração de suas granulações.

2.º — *Os fibrocitos ou fibroblastas*, células fixas do tecido conjuntivo, acumulam o corante sómente depois de prolongada coloração. Coram-se, no entretanto, mais facilmente que as precedentes.

3.º — *As células do retículo da polpa esplênica, dos nódulos da substancia cortical e dos cordões medulares dos gânglios linfáticos e o retículo de todo o aparelho linfóide* em geral. Tomam estas células com mais intensidade e rapidez o corante vital do que as precedentes, porém menos que as subsequentes.

4.º — *As células retículo endoteliais* (endotélis siniciais reticulados) pertencentes aos seios dos gânglios linfáticos, seios sanguíneos do baço, capilares sinusóides do fígado (células de Küpffer), dos capilares da medula óssea, da cortex da suprarenal e da hipófise. A coloração vital se faz rápida e intensamente, tingindo fortemente estes elementos celulares.

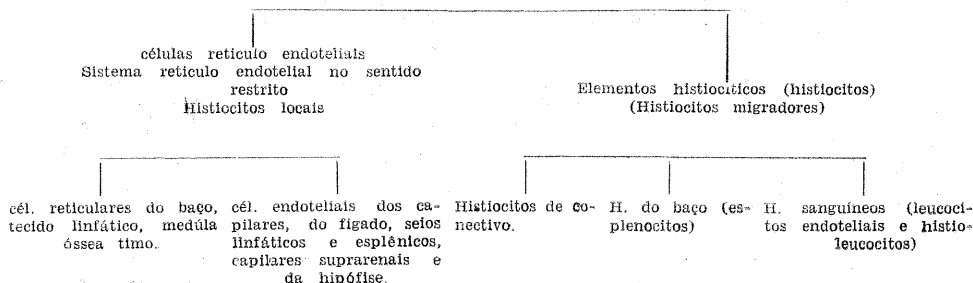
5.º — *Os histiocitos*, que se coram rápida e fortemente como os do grupo precedente. Sob o nome de histiocitos se identificam atualmente as células descritas, em 1890, por Ranvier (clasmatocitos), as células adventícias de Marchand, as células ragiocerinas de Renaut, as células emigrantes de Maximow (poliblastos), os histiocitos de Kiyono e os macrófagos leucocitóides de Metschnikoff, hemohistioblasto de Ferrata. Não faremos o estudo desses elementos por pertencerem ao domínio da histologia e da hematologia.

6.º — *Os esplenocitos* (macrófagos livres da polpa esplênica) e os monocitos (leucocitos endoteliais, histiocitos hemáticos), que se originam dos elementos dos 4.º e 5.º grupos, têm intensa afinidade para os corantes vitais.

Aschoff, levando em consideração determinadas propriedades, isto é, maior ou menor eletividade para os corantes das células destes grupos bem como sobre sua fagocitose, criou o conceito de dois sistemas: amplo, um, e restrito outro, de acordo com o seguinte esquema:

Sistema retículo endotelial

(ou sistema retículo endotelial metabólico ou histiocítico)



As células dos grupos 3 e 4 foram por Aschoff reunidas sob o conceito de sistema retículo endotelial de sentido restrito por isso que, dotadas da propriedade de se corar rápida e intensamente, possuem o papel de produzir retículos e de limitar os capilares sinusóides e os seios linfáticos. Têm a dupla função de revestimento, como observamos nas células de Küpffer, e de elaboradores dos elementos reticulares. Estas células foram denominadas de histiocitos fixos, porque exercem as suas funções sem se deslocarem, ao contrário das células do grupo 5 e 6 que, histiocitos emigradores, se mobilizam com muita facilidade. Kyono reuniu os elementos pertencentes aos 5.º e 6.º grupos sob a denominação de histiocitos, sendo êles os histiocitos do tecido conectivo, os do baço (esplenócitos) que se desprendem dos tecidos ou dos endotélis do grupo 4 e que se incorporam à circulação (Varella).

Os grupos 3.º, 4.º, 5.º, 6.º reunidos constituem o que Aschoff chama de sistema retículo endotelial no sentido amplo.

Aschoff excluiu o 1.º e 2.º grupos pela fixidade de seus elementos que pouco ou quasi nada se coram, do mesmo modo que não admitiu no sistema retículo endotelial as células intersticiais dos testículos e dos ovários, as células pigmentares da pele e as células da neurógia. Estas como iremos vêr, são consideradas atualmente como elementos do sistema retículo endotelial.

As células de Rouget, que correspondem às células adventícias de Marchand e, por consequência, histiocitos, são consideradas como fazendo parte do sistema retículo endotelial de Aschoff.

Assim, Aschoff reúne no seu sistema inúmeros elementos celulares de origem mesenquimatosa, baseando-se no método de coloração vital e na fagocitose.

Mallory e sua escola, porém, não admitem a restrição invocada por Aschoff e incluem no sistema retículo endotelial todos os endotélis e as células fixas do tecido conjuntivo. Volterra considera a exclusão do sistema de endotélis comuns e encarece a importância, no sistema retículo endotelial, de todos os elementos histiocitários, explicando assim melhor a denominação que se deve dar do sistema retículo-histiocitário.

Este, que seria um conjunto citostromal, compreenderia todas as formações reticulares do organismo bem como as células do retículo presentes em todo território onde existe o tecido reticular. Ajunta ainda a estas os histiocitos que não estão em relação com o tecido reticulado e determinadas células endoteliais (células de Küpffer, células dos endotélios sinusóides, etc.), que não seriam verdadeiros endotélios, mas células adventícias deslocadas em posição endotelial, por isso que as verdadeiras células endoteliais estão sempre provadas da aptidão de tomar os corantes vitais e da propriedade granulopexia.

Para Pittaluga, o sistema retículo endotelial compreende:

1.º — as células dendríticas do denominado "retículo - adenóideo" dos órgãos eritroleucopoieticos (folículos linfóides, gânglios linfáticos, baço, medula óssea);

2.º — os endotélios que delimitam os espaços vasculares, os seios, as lacúnas e os capilares dos órgãos supracitados, de órgãos glandulares, como o fígado (células de Küpffer), suprarenais, provavelmente de todos os órgãos de secreção interna, assim como dos pulmões;

3.º — em função parcial (*pro parte*), os elementos endoteliais propriamente ditos de todo o território capilar (células endoteliais propriamente ditas);

4.º — os elementos do conjuntivo joven perivascular (*pericitos*, (células *pericelias*) mobilizáveis e capazes de atividade neoformativa leucopoietica (histiocitos);

5.º — os elementos da *mesoglia* ou *microglia* do sistema nervoso central (sómente separáveis dos demais macrófagos e histiocitos por sua peculiar localização e suas relações com os elementos do sistema nervoso).

FUNÇÕES DO SISTEMA RETÍCULO ENDOTELIAL — FUNÇÃO METABÓLICA

São múltiplas as funções do sistema retículo endotelial. Além de absorver e de corar pelos corantes intravitais de Rubbert (carmin litinado, tinta da China, azul pirrol, etc.), os elementos do sistema retículo endotelial, de origem mesenquimatosos, têm propriedades comuns.

De suas diversas funções, diafiláticas (granulopexia e fagocitose), eritroleucopoieticas, enzimáticas, pigmentares, diatônica), cabe-nos tratar com mais rigôr daquêla que se liga diretamente ao assunto dêste trabalho, qual seja a de suas funções metabólicas. "A função metabólica, encarece H. Póvoa, resaltou como uma das mais importantes do grande sistema celular descontínuo, esparso por todo o organismo, desde as investigações iniciais de Aschoff e discípulos, a ponto do mestre germânico incluir na sua denominação essa particularidade fisiológica (sistema metabólico retículo endotelial)". E a seguir ainda pondera, no que tange ao papel metabólico do sistema retículo endotelial: "O sistema retículo endotelial apresenta-se mais comumente como órgão metabólico complementar cooperando para ultimação nos recessos dos tecidos de operações metabólicas as mais variadas, mercê de aparelhos com atividades funcionais perfeitamente diferenciadas e específicas. E'

o que parece se processar com o metabolismo dos protídios, dos glicídios, dos sais minerais e da água.

Já com o metabolismo dos lipídios e do ferro a função parece ser primordial senão exclusiva ou privativa do sistema retículo endotelial".

Além dos trabalhos de Roger, Binet e Vernes, sobre a lipodierese pulmonar, são as pesquisas de Leites que demonstraram o papel ativo do sistema retículo endotelial na metabolização dos lipídios no organismo. Para Leites, o sistema retículo endotelial elabora a coles-terina a partir das gorduras neutras e que, na medula óssea e no fígado, sintetiza a coles-terina, partindo, porém, dos ácidos gordurosos.

A atividade coles-terinogênica do sistema retículo endotelial tem sido observada, mercê da excitação ou do bloqueio d'este sistema: no primeiro caso, segundo Leites, há maior fixação de gorduras neutras e de coles-terina; no segundo caso, quando o bloqueio é intenso, a fixação das gorduras diminui e a de coles-terina aumenta.

No entretanto, ultimamente e, sobretudo, entre os autores italianos, o conceito de bloqueio está completamente modificado, perdendo, por inteiro, valor as conclusões tiradas das experiências anteriores, por isso que o bloqueio do sistema retículo endotelial deve ser considerado como verdadeira intoxicação que determina graves lesões orgânicas e modificações (Capocaccia) diretas do equilíbrio coloidal, do estado químico do plasma sanguíneo e dos líquidos nutritivos antes que pudesse atuar sobre o sistema.

O que há de positivo sobre a fisiopatologia do sistema retículo endotelial estaria ligado somente aos conhecimentos que se têm sobre a fisiologia das células mesenquimatosas. O papel do sistema retículo endotelial giraria, por consequência, em torno da função dos diferentes elementos que compõem o sistema histiocitário de fagocitose, de granulopexia, etc.

As conclusões expressas modificam amplamente o conceito da atividade coles-terinogênica de alguns órgãos, como o baço, por exemplo, no qual Aschoff e sua escola evidenciaram a sua importância no metabolismo da coles-terina.

Contudo é uma noção bem firmada e assente até agora de que existe uma relação estreita entre as funções do sistema retículo endotelial e o metabolismo dos lipídios.

Os trabalhos experimentais de Anitschekow e de inúmeros outros depõem em favor de uma função coles-terinogênica do baço, por intermédio de seu retículo endotélio.

CLASSIFICAÇÃO DE G. PITTALUGA

Propõe Pittaluga uma classificação das doenças do sistema retículo endotelial fundada sob critério etiológico e admitida de acordo com tres postulados, que especifica longamente, e que fundamentam a sistematização nosológica do sistema:

I) — Doenças hereditárias e congênitas do sistema retículo endotelial dependentes de lesões ancestrais de mesenquima persistente:

a) Infecções (sífilis, tuberculose, septicemias estreptocócicas, pa-

ludismo, etc.), que tenham exercido sua ação sobre setores mais ou menos importantes do sistema retículo endotelial dos progenitores ao ponto de determinar estados mórbidos capazes de constituir verdadeiras mutações na estrutura do tipo orgânico da espécie.

b) Carências alimentares (avitaminoses); hemodistrofias (hipoplasia constitucional de Osler-Curtius, hemofila vera, hemofilóide (Mas e Magro); diátese hemorrágica constitucional hereditária (hemogenia); alterações vasculares de origem endócrina ou hepática ou esplênica congênita (distrofias tóxico-capilares premenstruais de Frauch; purpuras hemorrágicas constitucionais tireóide-ovaricas; estados hemorrágiparos do climaterium; fibrogenia por insuficiência hepática); tromboastenia hemorrágica hereditária; trombocitopenia essencial.

III — Doenças do metabolismo das células do sistema retículo endotelial.

Pittaluga encarece este grupo como o que oferece menos dúvidas em sua classificação:

1.º — Doença de Gaucher.

2.º — Doença de Niemann-Pick.

3.º — Doença de Schüller-Christian.

4.º — As formas de histiocitomas lipídicas não sistematizadas (tumoriais, localizadas, etc.).

Possivelmente deverão ser compreendidas:

5.º — A idiotia amaurótica familiar de Tay Sachs.

6.º — A xantomatose e o xantelasma (Aschoff).

7.º — A endoteliose de Gohlshmidt-Isaac.

Podem ser atribuídas como formas secundárias:

8.º — A lipemia diabética (lipidose).

9.º — A ateromatose colesterínica (colesterinemia crônica).

10.º — A adipose (obesidade tecidual generalizada).

III — Doenças infecciosas e parasitárias com lesões primárias, diretas, do sistema retículo endotelial.

1.º — Leishmanioses viscerais (Kala-Azar).

2.º — Tripanosomiases.

3.º — A sífilis.

4.º — O paludismo.

5.º — A tuberculose.

6.º — A endocardite maligna lenta.

7.º — As septicemias em geral.

IV — Doenças infecciosas e parasitárias com participação secundária do sistema retículo endotelial.

V — Doenças por alterações físicoquímicas e bioquímicas diretas ou indiretas do sistema retículo endotelial.

VI — Processos inflamatórios hiperplásticos, específicos ou criptogênicos, do sistema retículo endotelial: granulomas.

VII — Processos hemopáticos por lesão do sistema retículo endo-

telial: leucemia monocítica, angina monocítica; retículo endotelioses, monocitoses reativas, eritroleucemia policitêmica.

VIII — Processos neoplastifórmes e tumores do sistema retículo endotelial: retículo-endoteliomas, linfosarcômas, cloroma, mieloma, hemocitoblastomas.

SISTEMA RETÍCULO-ENDOTELIAL DO APARELHO OCULAR

A pesquisa e a identificação dos elementos do sistema retículo endotelial no aparelho ocular são tão antigas como as primeiras observações de Aschoff. Já em 1913, Rados, aluno de Aschoff, publicava as suas observações sobre as injeções corantes e a impregnação do globo ocular dos elementos cromófilos. São sobretudo os alemães e os italianos os que têm trazido copiosa messe de resultados de suas experimentações á oftalmologia. Assim é que Rados, Schnandogel, Blotevogel, Volterra, Castello, Barleta, Farina, Baquis, Stilo, Redslob e Nordemann, Accardi e Fontana, louvando-nos na citação do magnífico trabalho de Morard, identificam, com precisão, a presença dos elementos do sistema retículo endotelial na conjuntiva, no nervo optico, na úvea, nas pálpebras e nos elementos glandulares.

Nas pálpebras, as pesquisas experimentais, feitas no olho são de animais, revelaram (Castello, Barleta) que os elementos cromófilos do sistema retículo-endotelial existem especialmente em relação com a bórda ciliar, acumulando-se de preferência em torno dos folículos pilosos, das glândulas ciliares anteriores e das de Meibomius. Há ausência de elementos histiocitários na córnea, si bem que alguns autores discordem; no humor aquoso; no cristalino e no corpo vitreo.

A abundância dos elementos retículo-endoteliais constituiria para Barleta fato de importância para a patologia ocular, devido á faculdade de defesa conferida assim a um órgão muito exposto aos agentes externos (Morard). Criariam estes elementos do sistema retículo-endotelial verdadeiras barreiras celulares (tuberculos, gomas, lepromas, etc.) e provavelmente, por analogia, formariam os folículos tracomatosos e do chalazio, que são verdadeiros granulomas típicos (Morard), fornecendo-lhes o sistema retículo-endotelial as células epitelioides, macrófagas gigantes, elementos citológicos todos análogos ás células do sistema retículo-endotelial evidenciados pela coloração vital (Morard).

Com os caratêres histológicos de um verdadeiro folículo linfático, na constituição do qual entram elementos próprios ao sistema retículo endotelial (célula fagocitaria de Villard, histiocitos, células epitelióides, etc.), a granulação tracomatosa se comporta, pois, como uma verdadeira reação de defesa, localizada á conjuntiva e com proliferação histiocitaria.

Aliás, Von Szily, em 1935, obteve, o que também entre nós observou Busacca, a formação de folículos na coróide e no cérebro de animais de laboratório, semelhantes aos folículos tracomatosos da conjuntiva, após injeção de uma emulsão tracomatosa de origem humana.

A presença dos elementos do sistema retículo endotelial na co-

róide explica a reação local folicular, de conformidade com os fatos observados de modo geral.

Andrade, de Lisboa, verificou que há sempre após injeção no vitreo de substância de natureza dos lipídios (lecitina, colestestina, fitina, etc.), uma reação histológica, consistindo na formação de folículos linfocitários e algumas vezes de células gigantes. Diz Andrade que esta reação histológica dependeria da estrutura molecular da substância empregada, que é comum aos fosfatídios, não impedindo, porém, de julgar-se que há outras substâncias com propriedades semelhantes.

Todos esses processos patológicos, quer de natureza tuberculosa (tuberculide), quer de qualquer outra etiologia (tracoma, sífilis, lepra, etc.) teriam para Tzanck a feição reacional, pondo em atividade os sistemas retículo endotelial e capilar, de maneira que as lesões chegam a perder seus caracteres nitidamente específicos para revestir morfológia unívoca a essas diversas etiologias.

Touraine, há pouco, ao tratar das formações tuberculóides (tuberculides, sobretudo) que encontram sua origem no sistema retículo endotelial, define, o que foi aceito entre outros por Gougerot, estas reações especiais dos tecidos com a denominação de "histiocitoses foliculares".

A analogia do folículo tuberculoso com o folículo tracomatoso, sob o ponto de vista histopatológico, evidenciado pela identidade dos elementos histiocitários, de formações lacunares, capilares, etc. que aqui não cabem, por desnecessário, referir, dada a universalidade desses estudos, põe de manifesto a validade dos conceitos de Touraine quando considera que "nas lesões que caracterizam o folículo tuberculoso (não somente o da tuberculose ou das tuberculides mas também o de numerosas infecções crônicas) o que existe é uma reação muito comum do tecido retículo endotelial.

Não há dúvida que a proliferação dos elementos dérmicos ou adenóides da conjuntiva retrata, na evolução da conjuntivite granulosa, a fisionomia comum de todo processo granulomatoso caracterizado por uma reação histiocitária, que é particular ao sistema retículo endotelial, de maneira a insular dentro das formações foliculares que protegem o organismo, como verdadeiras barragens de defesa, na imagem de Barletta, os agentes patogênicos.

De conformidade com o agente etiológico, a formação folicular (histiocitose folicular de Touraine) terá a denominação correspondente. Não são, por consequência, entidades mórbidas definidas estes processos de reação do sistema retículo endotelial, mas, de acordo com Tzanck, processos anátomofisiopatológicos de ordem geral capazes de se manifestar para diferentes etiologias. Dentro deste critério, a conjuntivite granulosa deverá ser considerada como uma "histiocitose folicular".

E' indubitável, portanto, que os elementos do sistema retículo endotelial desempenham papel preponderante na defesa às infecções do globo ocular. Mesmo na córnea, onde o seu epitélio não oferece elementos cromófilos característicos, Scullica observou que estes tomam parte, opondo barreira à infecção, vindos dos tecidos vizinhos, desde que as regiões circunvizinhas participem da lesão que atingir a córnea: "A sim-

ples secção linear da córnea do parênquima corneano se repara, em geral, sem intervenção dos elementos histiocitários; contudo, si a incisão é muito peritérica, alguns histiocitos vindos do limbo se infiltram entre as lâminas e vêm apressar o processo cicatricial. As lesões determinadas pelo termocautério são seguidas de reacção flogística com edema e infiltração de elementos retículo endoteliais, sendo estes tanto mais numerosos quanto a lesão fôr mais vizinha do limbo.

Enfim, após secção completa da córnea e lesão da íris, assistimos à intensa mobilização das células carminófilas originárias do estroma irídico e do corpo ciliar". Stilo, ainda citado por Morard, estudando os fenómenos inflamatórios da córnea, através de pesquisas experimentais, insiste sobre as repercussões longínquas, dos simples estímulos locais que despertam à distância, na episclera, íris, coroide, atividade proliferante entre as células fixas e leve migração histiocitaria, e distingue duas fases principais na descrição desses fenómenos inflamatórios:

Na primeira fase, há, na córnea, mobilização de todos os elementos de defesa e de reparação tanto na região lesada como nos espaços circunvizinhos: in situ, despertar de células desprovidas, no estado normal, de propriedades granulopéxicas, enquanto dos territórios adjacentes emigram numerosos elementos celulares (granulócitos neutrófilos, leucocitóides migradores de Marchand, monocitos e macrófagos, etc.).

A segunda fase constitui a organização racional e a mobilização de todos os meios de defesa e de reparação. Faz-nos ela assistir à absorção, por determinadas células, dos elementos necróticos do tecido cauterizado, à proliferação de algumas outras, à transformação gradual dos linfócitos histioides em fibroblastos conjuntivos e, enfim, em células fixas, isto é, desprovidas de propriedades granulopéxicas. Este trabalho de cicatrização é ainda facilitado pelo aparecimento de vasos neoformados vindos da região límbica.

A par de elemento de defesa incontestável, o sistema retículo endotelial do globo ocular atua como fator preponderante de metabolização, como veremos ao tratar das doenças que têm por substrato químico a perturbação metabólica dos lipídios.

Em alguns casos há, como observaram N. K. Monjukowa, M. J. Fradkin e J. Heyfetz estudando o índice do vermelho Congo, diminuição das funções do sistema retículo endotelial na uveíte tuberculosa e na oftalmia simpática, o que leva a pensar, segundo estes autores, na etiologia tuberculosa da oftalmia simpática e no valor da prova no que se refere à extirpação do olho doente com fim profilático.

No tracoma, também se tem surpreendido a miopragia do sistema retículo endotelial, levando esta observação alguns autores a encerrar a terapêutica da conjuntivite granulosa no sentido de estimular, por intermedio da hemoclasoterapia, a capacidade funcional diminuída do sistema retículo endotelial.

Toda terapêutica antitracomatosa teria, para nós, esta finalidade de levantar o bloqueio dos elementos histiocitários, de maneira a

permitir que o sistema retículo-endotelial da conjuntiva, desintoxicado, oferecesse melhor poder diafilático á agressão do agente etiológico do tracoma.

SISTEMATIZAÇÃO DAS DOENÇAS PROMOVIDAS POR DISMETABOLIA LIPÍDICA. LIPIDOSES. RETÍCULO- ENDOTELIOSES METABÓLICAS

Vamos encarar neste capítulo sómente as afecções devidas a distúrbios do metabolismo lipídico (lipidoses) que, por sintomas diversos, repercutem sobre o globo ocular e seus anexos, devendo-se, como vimos anteriormente, considerar que este distúrbio metabólico se prende á disfunção do sistema retículo-endotelial. Daí, hoje serem elas consideradas como verdadeiras doenças do sistema retículo-endotelial, recebendo a denominação de retículo-endotelioses.

As retículo-endotelioses metabólicas consideradas atualmente sob este conceito apresentam a característica de doenças gerais, com sinais clínicos e com elementos químicos de elaboração que as podem, frequentemente, individualizar. De acôrdo com a classificação de Pick e Epstein, elas ficaram grupadas entre as histiocitatoses ou lipidoses por armazenamento ou tesaurose:

a) de cerasina nos elementos do sistema retículo-endotelial, principalmente o fígado e o baço, que se hipertrofiam (hepatoesplenomegalia de Gaucher). A cerasina é um lipóide pertencente aos cerebrosídeos. Daí a denominação da doença de cerebrosidiose.

b) de lecitina e de esfingomielina nos elementos do sistema retículo-endotelial do fígado e do baço (hepatoesplenomegalia de Niemann Pick). A lecitina é um lipóide pertencente aos fosfatídios, explicando-se a denominação de fosfatidiose que recebe a doença de Niemann Pick.

c) de colessterina e de seus ésteres (colesterinose, xantomatose, xantomatose cutânea generalizada, xantomatose essencial ou doença de Hand-Christian-Schüller).

Em todas estas doenças, o elemento histológico, que é a célula espumosa, não se distingue pelos seus "carateres morfológicos, mas pelas propriedades de seu conteúdo específico para cada uma destas três doenças (Marinesco)".

Bogaert, Scherer e Epstein julgam que se deva acrescentar a estes três grupos um quarto grupo, no qual estejam incluídas todas as fórmias de obesidades generalizadas que têm por origem distúrbio do metabolismo das gorduras neutras: a doença de Barraquer-Simons (lipodistrofia progressiva) e a doença de Simmonds (distrofia adipogenital ou obesidade hipofisaria).

Rocha Vaz, ao considerar o capítulo referente á clinica dos lipídios, enquadra todas as suas desordens metabólicas em quatro grupos:

1.º grupo	{ por desordens emulgentes e saponificantes	{ insuficiencia bilio-pancrea- tica	{ Esteatorréas
-----------	---	---	----------------

2.º grupo	{ Por desordens na absorção das gorduras	{ Esteatorréas idiopáticas de Thaysen	{ Pilose tropical Pilose não tropical Infantilismo intestinal
3.º grupo	{ por desordens na lipodierese e na lipossíntese	{ Esteatoses viscerais Jejum e velhice	{ agentes infecciosos e tóxicos, esteatogénicos, álcool, fósforo, etc.
4.º grupo	{ Lipóidoses simples	{ Fosfatidose — síndrome de Niemann Pick Colesterolose — cutânea, visceral Cerebrosidose — síndrome de Gaucher	
Por desordens na constituição de reservas	{ Lipóidoses associadas	{ Síndrome protídica — lipídica — hidro — salina (nefroze lipóide) Síndrome de Christian-Schüller — hipercolesterólica hipercálcica	
	{ Liposes	{ obesidades e magrezas	

Na classificação de Schiltenhelm, as doenças do sistema retículo endotelial recebem o nome genérico de retículo endotelioses, incluindo-se entre elas o grupo devido a perturbações do metabolismo: amiloidose, xantasma, doença de Gaucher, doença de Nieman Pick, etc.).

Ross procura classificar as doenças do sistema retículo endotelial sob dois grandes grupos, num em que não há alterações do metabolismo e, noutro, em que estas são bem manifestas.

Di Guglielmo as agrupa em quatro categorias de retículoendotelioses, sendo que as que são determinadas pela função alterada do metabolismo dos lípidios estão divididas em:

a) Secundárias (hiperplasia lipóide celular diabética; lipemia diabética; histiocitomatose lipóide esplenohepática de Siemund e Fahr; granulomatose xantomatosa de Kirsch; colesterinsteatose experimental de Anisschow, Chalatow e outros).

b) Primitivas (doenças de Gaucher, de Niemann Pick, de Hand-Christian-Schüller, xantomatose difusa, etc.).

Pittaluga, propondo uma nova classificação em diversas categorias, coloca na das enfermidades do metabolismo das células do sistema retículo endotelial, as seguintes doenças;

- 1.º — A doença de Gaucher,
- 2.º — A doença de Niemann-Pick,
- 3.º — A doença de Hand-Christian-Schüller,
- 4.º — As formas de histiocitomatoses lipóidicas não sistematizadas (tumoraes, localizadas, etc.).

E' possível que deva compreender:

- 5.º — A idiotia amaurotica familiar de Tay Sachs,
- 6.º — A xantomatose e o xantasma (Aschoff),
- 7.º — A endoteliose de Goldschmidt-Isaac.

Por fim, como formas secundárias, podem-se atribuir:

- 8.º — A lipemia diabética (lipidose),
- 9.º — A ateromatose colesterínica (colesterinemia crônica),
- 10.º — A adipose (obesidade generalizada).

DEXTROSOL

(Glucose — d)



**“DRENA AGUA DOS TECIDOS PARA A CIRCULAÇÃO,
ELIMINANDO EDEMAS, AUGMENTANDO O VOLUME
SANGUINEO E PROMOVENDO A DIURÉSE”.**



**E. MEYER - (Usos Therapeuticos das Injecções Endo-
venosas de Soluções de Glucose) Zentralb. F. Klin. Med.
102: 343, 1925. Abs. J. A. M. A. 86.521, — 1926**

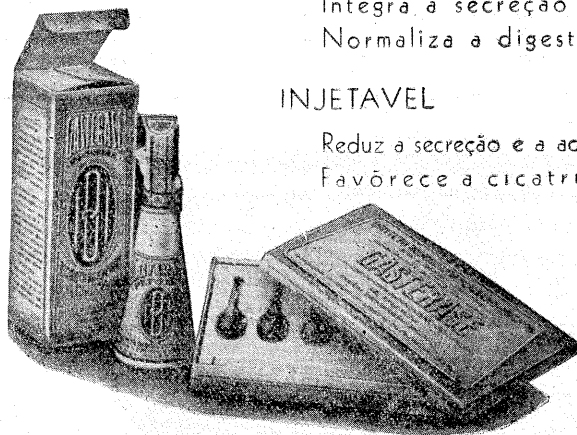
GASTERASE

POR VIA ORAL

Integra a secreção gástrica.
Normaliza a digestão.

INJETAVEL

Reduz a secreção e a acidez do suco gástrico.
Favorece a cicatrização da úlcera.



Instituto Lorenzini

Sociedade Anonima

SÃO PAULO
Caixa Postal n. 2893

Para a tosse e suas funestas consequencias, uzar sómente **Peitoral de Angico Pelotense**

E' tiro e queda.

Deposito: Laboratorio Peitoral de Angico Pelotense, Pelotas

Productos «Sandoz»

ALLISATINE — Affecções intestinaes.

BASERGINE — Hemostatico uterino.

BELLAFOLINE — Espasmos e vagotonias — Hypersecreções.

BELLADENAL — Dysmenorrhéa — Epilepsia — Tremores.

BELLERGAL — Estabilizador do systema nervoso vegetativo, de acção sobre o conjunto: peripherico e central.

CALCIBRONAT — Todas as indicações neuro-psychiatricas da medicação bromada e bromurada.

"CALCIUM-SANDOZ" — Descal-

cificação em geral e suas perturbações.

DIGILANIDE — Todas as insufficiencias cardiacas.

FELAMINE — Lithiasis biliar — Angiocholites — Insufficiencia hepatica.

GYNERGENE — Inhibidor do sympathico.

GYNERGENE { Hemostaticos
NEO-GYNERGENE { uterinos

IPECOPAN — Tosses — Bronchites.

LOBELINE "SANDOZ" — Asphyxias.

OPTALIDON — Todas as dores.

SANDOPTAL — Insomnias.

SCILLARENE — Cardiotonico de sustentação — Diuretico azoturico.

INFORMAÇÕES: BUREAU SCIENTIFIQUE — ALFANDEGA, 201 - 2.º — RIO

SANDOZ S. A., BALE — (Suisse)

○ mais energico medicamento contra
os **espasmos dolorosos** do
pyloro, do colon, da vesicula biliar, dos bronchios
(asthma), dos ureteres, do utero, etc.

ATROVERAN

SEM ENTORPECENTE

À base de papaverina, belladonna, meimendo e boldo.
XX a XXX gotas por 2 a 3 vezes ao dia.

Lab.^{rio} Gross - Rio

Há a observar de interesse nesta última classificação a provável inclusão da doença de Tay Sachs, que ultimamente vem sendo considerada como relacionada á doença de Niemann-Pick e, como tal, determinada por distúrbios do metabolismo dos lipídios.

Mais adiante, iremos considerar com mais vagar as relações e os vínculos entre estas duas afecções, que Kupa e Bogaert consideram que ficam compreendidas, por seus caracteres próprios, entre a doença de Stargard, a de Gaucher e a de Christian-Schüller.

Confirmam Marinesco e seus colaboradores este conceito quando nos dizem que a idiotia amaurótica se aproxima das doenças de Gaucher e de Niemann-Pick não só pelas suas lesões histológicas como pelos seus caracteres familiares e até mesmo raciais.

A doença de Christian-Schüller, tanto pelos sinais clínicos como pela natureza da dismetabolia, se distingue, de imediato, das demais retículo-endotelioses.

LIPIDOSE DE CEREBROSÍDIOS DOENÇA DE GAUCHER (CEREBROSIDIOSE)

É uma anomalia, de caráter familiar, do metabolismo lipoidico. Pertence ao II grupo da classificação de Pittaluga de doenças do metabolismo das células do sistema retículo endotelial. É, com as outras, enquadrada entre as retículo endotelioses metabólicas, caracterizadas por acúmulo de lipóides nas células do sistema retículo endotelial. É, pois, uma forma clínica de lipidose. Foi, pela primeira vez, em 1882, descrita por Gaucher, em sua tese inaugural, sob a denominação de epitelioma do baço, como forma clínica desconhecida de esplenomegalia.

Cornil, poucos anos após, ao relatar o segundo caso da doença de Gaucher, repara o erro primitivo da interpretação da observação princeps, considerando-a afecção do tecido conjuntivo e não como tumor de natureza epitelial.

A seguir, são por Eppinger postas em evidência as relações existentes entre as células do sistema retículo endotelial do baço e o metabolismo das gorduras, cabendo, porém, a Epstein e Lorentz, em 1924, mostrar que nas células espumosas descritas por Gaucher, que são elementos histiocitários alterados, se depositava uma substância do grupo dos cerebrosídeos. Lieb pouco depois isolava desta substância a cerasina.

Trabalhos posteriores vieram revelar que a perturbação metabólica dos lipídios não só atingia as células esplênicas, mas era capaz de determinar manifestações para o globo ocular, para os ossos (Snapper) e também para o sistema nervoso, tendo sido conhecidas as síndromes neurológicas do lactente. Este facto levou a Von Bogaert a dizer que na doença de Gaucher do lactente e na doença de Niemann-Pick, a lipidose cerebral seguia de muito perto a lipidose esplênica como si a barreira hematoencefálica se deixasse, nessa idade, atravessar com facilidade tal que em época mais avançada da vida não seria possível. É o que leva a esta conclusão o ter sido somente observadas estas formas neurológicas no lactente, exclusivamente.

Todas estas outras manifestações clínicas da doença de Gaucher invalidam a idéia primitiva de que só as células-retículo-endoteliais dos órgãos hematopoiéticos é que armazenariam os lipídios.

Clinicamente, a doença de Gaucher se caracteriza por uma esplenomegalia, bastas vezes acentuada, enorme, acompanhada de hipertrofia idiopática do baço sem leucemia”.

Evolve, frequentemente, de maneira insidiosa e lenta, prolongando-se por anos, de forma crônica, até que outros sinais clínicos, como repetidas hemorragias (epistaxis, gengivorragias, gastroenterorragias, etc.), adenopatias, modificações de coloração da pele, que se torna amarelada (hemocromatose), revelam que a doença atingiu a sua fase derradeira de caquexia, quando molestia intercurrente antes não tenha vindo abreviar a marcha para o êxito letal.

A doença parece inicialmente se limitar a hiperplasia do sistema retículo endotelial do baço, com a perturbação metabólica correlata, para depois se manifestar, pouco a pouco, nos outros elementos do mesmo sistema disseminados por todo o organismo.

Os trabalhos de Redslob e Géri vêm mostrar que o acúmulo de lipóides não é particular a determinadas células do sistema retículo endotelial, mas que, ao contrário, se generaliza a todo o sistema, encontrando-se até nas células pertencentes aos elementos do mesmo sistema no globo ocular.

Alguns autores acreditam ser a doença de Gaucher mais frequente no sexo feminino; no entanto, não parece ter grande valor este dado, por isso que há estatística em que a frequência é maior nos homens.

Há, por alguns, sido referido certo grau de infantilismo nos doentes acometidos do morbus de Gaucher, assim como a predisposição destes à contração da tuberculose. Pittaluga, referindo-se também à coexistência de paratismo intestinal de um dos seus doentes, julga que se deve presumir que a impregnação do sistema retículo endotelial iniba as suas funções defensivas, diminuindo a resistência do organismo e explicando a frequente associação com as afecções acima descritas.

Os dados hematológicos não oferecem maior significação para a unanimidade dos autores, embora se tenha assinalado, em um e outro caso, linfocitose, que parece ser sempre transitoria. Ao contrario, na doença de Niemann-Pick, a linfocitose é frequente.

Sob o ponto de vista anatômico e histológico, o baço se apresenta aumentado extraordinariamente de volume e infiltrado de células que apresentam características especiais, chamadas células de Gaucher, que são células grandes, de forma arredondada e com prolongamentos bem claros, de protoplasma acidófilo e de nucleo variavel. Desempenhando o papel de verdadeiros fagócitos, encontram-se no seu interior elementos sanguíneos e células fagocitadas e acúmulo excessivo de um lipóide do grupo dos cerebrosídeos chamado cerasina, que é “específica da doença” (Redslob e Gery).

A identificação das células de Gaucher com as células de sistema retículo endotelial em função fagocitaria permitiu a classificação dessa doença no quadro nosográfico das doenças metabólicas do sistema, retículo endotelial.

LIPIDOSE DE FOSFATIDIO (FOSFATIDIOSE) — DOENÇA DE NIEMANN-PICK — RELAÇÃO COM A DOENÇA DE TAY-SACHS

É doença peculiar ao lactente, pertencendo ao grupo das reticulo-endotelioses, havendo acúmulo de lipóides (fosfatídios) nas células de alguns elementos do sistema reticulo-endotelial. É também pertencente, por esta razão, ao capítulo das lipidoses.

Foi por muito tempo confundida com a forma clínica dos lactentes da doença de Gaucher até que Pick a separou desta última, mostrando que elas se distinguem, sobretudo, pelo acúmulo de substâncias lipóides diferentes nas células do sistema reticulo-endotelial.

É uma perturbação metabólica de natureza constitucional, mais frequente no sexo feminino. É congênita e familiar, havendo sido descritos casos vários de irmãos acometidos do mal de Pick.

Clinicamente se caracteriza por esplenomegalia e hipertrofia do fígado, estando frequentemente os ganglios linfáticos aumentados de volume. A pele toma uma coloração escura ou amarela acinzentada, mais evidenciada nas regiões expostas à luz. A leucocitose é comum a esses doentinhos.

A punção do baco e da medula ossea revela células grandes e espumosas, que contêm lipóides (fosfatídios e gorduras neutras). Os fosfatídios e as gorduras neutras degradadas encontram-se depositadas não só nas células histiocitárias como em todas as células orgânicas, acarretando a sua destruição e explicando porque, em geral, os doentinhos não atingem o segundo ano de vida.

O interesse para o oculista no conhecimento da andoteliase ou fosfatidiose de Niemann Pick é a sua relação com a doença de Tay-Sachs.

A idiotia amaurotica familiar é encarada, por muitos autores, como uma forma clínica nervosa da doença de Pick, na qual os elementos nervosos e neuróticos (glia e glia peri-vascular) sofrem profundas alterações pela ação citotóxica da substância fosfatídica que os impregna.

Pittaluga, chamando atenção para a semelhança de lesões do sistema reticulo-endotelial nas formas de impregnação citotóxica, como as das doenças de Niemann Pick e outras com as lesões de hipervitaminose, encarece a marcha precocemente maligna da doença de Niemann Pick, que atribue à natureza dos materiais paraplásticos que impregnam as células do sistema reticulo-endotelial nesta enfermidade, diferente da dos que se acumulam nas células do sistema reticulo-endotelial da doença de Gaucher.

Enquanto os fosfatídios, altamente citotóxicos, produzem, pelas alterações celulares, inibição aguda destrutiva dos elementos do sistema reticulo-endotelial, os cerebrosídeos, parece, não exercer ações citotóxicas comparáveis com as anteriores, explicando-se desta arte a marcha mais lenta e relativamente mais benigna desta última doença.

A respeito da evolução das doenças de Gaucher e de Niemann-Pick, Marinesco e seus colaboradores encarecem, com Epstein, também as propriedades específicas das substâncias incluídas nas células espu-

mosas, que têm decisiva influência para a compreensão da marcha da doença, mostrando que a cerasina, encontrada na doença de Gaucher, é praticamente hidrosolúvel e, por consequência, produz no protoplasma celular inclusões de grandes gotas, incapazes de atravessar a membrana nuclear e de destruir o núcleo.

O contrário se passa com o complexo de gorduras e fosfatídios que caracteriza a doença de Niemann-Pick. Esta substância fosfatídica, tendo as propriedades dos colóides hidrófilos, portanto hidrosolúveis, se apresenta sob a forma de um sistema disperso de grãos muito finos que inibem completamente a célula e penetram no núcleo. É por este mecanismo que este colóide leva a célula rapidamente à morte. Para Bogaert, Scherer, Epstein e Lorentz, a doença de Gaucher é uma lipidose por armazenamento oposta à doença de Niemann-Pick, que seria uma lipidose por degenerescência celular lipofosfatídica. Teria origem, para Epstein e Lorentz, este comportamento diferente dos dois lipídios, em sua estrutura química: a cerasina é um derivado galactosado estritamente neutro de um álcool aminado saturado, a esfingosina, com um ácido relativamente fraco, o ácido linhocérico, e forma um colóide de grandes grãos. Os fosfatídios são éteres glicerofosforados de ácidos gordurosos ligados à colina, que, pelos seus caracteres mais ácidos, devido à forte trivalência do ácido fosfórico e dos ácidos gordurosos do complexo glicérico, agindo como elementos emulsionantes, realizam assim um colóide muito fino de gotículas lipofosfatídicas.

A agressividade desta substância fosfatídica não se limita às células reticulo-endoteliais e às células de origem mesenquimatosa, como as células musculares, estende-se às células de origem endodérmica (epitélio hepático) ou ectodérmica (gânglios, células gliais). Assim se explica que a doença de Gaucher se prolongue por dezenas de anos, enquanto a doença de Niemann-Pick leve à morte rapidamente (Epstein e Lorentz).

Na doença de Schüller-Christian, referem ainda Marinesco e os de sua escola, ao tratar dos atributos especiais das substâncias te-saurizadas, a célula espumosa contém, além dos ésteres de coles-terina, hidrófilos e capazes de uma dispersão muito fina, um complexo de coles-terina hidrófoba. A mistura dessas substâncias ataca as células fagocitárias e as transforma em células espumosas, mas, graças à presença da coles-terina, substância hidrófoba, a mistura se torna incapaz de atacar o núcleo. Por consequência, a doença pôde ter duração muito longa.

Kupa e, posteriormente, Von Bogaert procuraram reunir a doença de Tay-Sachs a um grupo de doenças, cuja característica principal seria de participarem de um distúrbio do metabolismo dos lipídios. Ficaria assim a idiotia amaurotica compreendida entre a degenerescência macular de Stargard, a doença de Niemann-Pick, a doença de Gaucher e a de Hand-Schüller-Christian.

Analogamente à doença de Tay-Sachs, ocorrem na enfermidade de Niemann-Pick formas clínicas que apresentam idênticas alterações nervosas e retinianas acompanhadas das mesmas perturbações gerais,

quer físicas (retardo de desenvolvimento); quer mentais (déficit acentuado): Néstas, porém, desde logo, a presença de hepatoesplenomegalia definiria a enfermidade.

Contudo a semelhança dessas fórmãs clínicas em ambas as doenças leva alguns autores a considerar que não passam elas de localizações diferentes do mesmo processo geral, que, ou tem predileção visceral manifesta — hépatoesplenomegalia — na doença de Niemann-Pick, ou acomete de preferência o sistema nervoso na doença de Tay-Sachs.

A identidade dessas fórmãs clínicas gerou um novo capítulo em a questão que busca elementos preciosos de elucidação nos complexos estudos da bioquímica e da histo-química celular.

Do mesmo parecer, B. Sachs entende que a degenerescência se processa, pela dismetabolia lipídica, nas próprias células do neuraxe.

Para a maioria dos autores, a doença de Tay-Sachs e a de Niemann-Pick teriam origem na perturbação metabólica fosfatídica — a esfingomielina. No entretanto, Klenk, apesar da semelhança anátomo-patológica com a doença de Niemann-Pick, verificou, em um caso de Tay-Sachs, que o lipóide encontrado não era idêntico à esfingomielina.

Para Marinesco, os lipóides que atuam na idiotia amaurótica são de natureza endógena, divergindo na interpretação do comportamento do sistema retículo-endotelial, cuja intervenção se faz através dos lipóides de origem exógena.

Bielschowsky considera, contrariando a opinião de Schaeffer de que na idiotia amaurótica infantil haveria lesão do protoplasma indiferenciado, que esta doença é uma lipídose ectodérmica central com distúrbio geral metabólico. Permanece ainda atualmente a questão no tapete da discussão. Em favor da tese que considera a idiotia amaurótica infantil como forma localizada e parcial da doença de Niemann-Pick pesam as opiniões de L. Pick, Spielmeyer, Oberling e, ultimamente, a de Bogaert que frizou "a importância doutrinária que reveste a incidência, em colaterais de uma forma pura de idiotia amaurótica infantil, de esplenomegalia de Niemann-Pick autêntica". No entretanto, Epstein e K. Lorentz, fundamentados em pesquisas químicas e histopatológicas, se declaram em pròl da hipótese de Schaeffer de que a idiotia amaurótica infantil é doença degenerativa, autônoma, distinta das doenças que têm origem em perturbações do metabolismo lipídico.

Marinesco, concordando com a concepção de Bielschowsky e Pick, invoca o papel da deficiência das oxidações celulares, na doença de Tay-Sachs, que determinaria a desintegração progressiva dos lipóides.

A doença de Tay-Sachs é familiar e hereditária, tendo sido de preferência encontrada entre os judeus, devido a frequência dos casamentos consanguíneos. A hereditariedade é do tipo recessivo. Parece, dizem Marinesco e seus assistentes, que o carater racial para a idiotia amaurótica é devida ao fato que é ela muito rara e, sendo dada a sua transmissão recessiva, encontra-se nas raças em que há grande número de casamentos consanguíneos. Lewin, ao relatar 14 casos de crianças judias da Rússia, confirma o carater recessivo da enfermidade e aduz a

informação de que pôde ser transmitida por descendentes aparentemente sãos. De modo análogo, a doença de Niemann-Pick ocorre em crianças de raça judia.

As relações da fosfatidiose com a doença de Tay-Sachs se tornam mais evidentes quando encaramos a existência de formas nervosas da doença de Niemann-Pick, que apresentam quadro oftalmoscópico semelhante ao observado na idiotia amaurótica familiar.

A disseminação das lesões de infiltração em todos os órgãos e tecidos, na doença de Niemann-Pick, explica o aparecimento dessas formas nervosas e retinianas que tomam a feição clínica da doença de Tay-Sachs.

Algumas há que tomam o tipo mongolóide pelas suas manifestações gerais e o tipo Tay-Sachs pelos seus caracteres clínicos e pelo seu aspeto retiniano, e esta coexistência levou a considerar-se que a idiotia amaurótica familiar infantil é uma forma nervosa, com substrato anátomo-patológico idêntico, da doença de Niemann-Pick, em que se verifica a infiltração das células ganglionares do cérebro e da retina pelos mesmos materiais de dismetabolia lipídica.

A própria disseminação dislipídica, com a variabilidade de localização, explica as diversidades de formas clínicas: numas em que são agrupados os elementos retinianos e nervosos (doença de Niemann-Pick); noutras em que as manifestações nervosas e retinianas dão o caráter peculiar à doença (idiotia amaurótica infantil, idiotia amaurotica juvenil de Spielmeier-Vogt, a idiotia amaurótica infantil tardia de Bielschowsky, a idiotia amaurótica do adulto de Kufs).

Ampliando-se este conceito de identidade a estas demais afecções, resta provar-se a sua origem fosfatídica, o que somente o estudo histoquímico poderá evidenciar.

Si a generalização é sempre fácil em Medicina, a comprovação patogênica dos fatos clínicos é, via de regra, laboriosa e incerta. Já, no que tange à doença de Spielmeier-Vogt melhor estudada, excetuada a de Tay-Sachs, que as outras, sob o ponto de vista patogênico, a verificação histoquímica das lesões mostra a eletividade do processo degenerativo neuroganglial para as formações pardas encefalo-medulares consecutivas à aberração do metabolismo (Dide e Bogaert) protoplásmico, que determina sobrecarga lipídica manifestada nos albôres da vida e cuja evolução tem por ponto final a morte.

E' possível, segundo Dide e Bogaert, que este distúrbio metabólico tenha repercussão sobre o fígado e sobre o sistema retículo endotelial, na doença de Spielmeier-Vogt, mas a carência de documentos impõe até agora reservas á discussão. Mas basta esta hipótese para se compreender a complexidade desta questão, que agora, pouco a pouco, abre clareiras á inteligência de tantas formas clínicas distintas, que, parece, têm o *primum movens* em distúrbios do metabolismo lipídico.

Marinesco, encarando a face bioquímica do problema da idiotia amaurótica familiar, chega á conclusão, apoiado por Bielschowsky, que o substrato de todas as perturbações, que caracterizam a doença, reside

em uma oxidação defeituosa pela diminuição do número de oxidases, que parece ser proporcional ao aumento dos lipoprotídios.

Hurst, por sua vez, em dois casos de idiotia amaurótica, observou lipóides constituídos sobretudo de fosfatídios e de cerebrosídios derivados de lipoprotídios. Para B. Sachs as doenças de Gaucher, de Niemann-Pick e de Tay-Sachs têm um caráter comum, cujos fundamentos residem no distúrbio do metabolismo dos lipóides, de acôrdo, assim, com a classificação de Kupa acima registada. Por outro lado, a clínica entre-mostra as correlações existentes entre as doenças de Niemann-Pick e a de Tay-Sachs. As descrições dos casos de Hamburger e J. Nordmann, referidos por Bertsch, são bem típicos das afinidades histoquímicas, atraz mencionadas, clínicas e neuro-oftalmológicas.

No caso de Hamburger é uma criancinha judia, que, com quatro semanas, já apresenta esplenomegalia. Já não pôde sustentar a cabeça e a musculatura geral é flácida e fraca. Quasi sempre permanece imóvel a enferminha. Os reflexos tendinosos estão abolidos. O líquido céfalo-raquidiano é normal. Parece que os olhos acompanham os objetos que se lhes apresentam, apreendendo, porém, mal com a mão esquerda. Anisocoria leve, sendo a pupila esquerda maior. Os reflexos pupilares estão abolidos. Existe nistagmo leve, assim como nítida exoftalmia. Ao cabo de sete meses, êste estado de idiotia psíquica e de distúrbios motores persistentes indica exame oftalmoscópico, que revêla coloração parda da retina na região macular, no centro da qual se encontra a mancha côr vermelho-cereja, característica da doença de Tay-Sachs.

No caso de Nordmann da doença de Niemann-Pick, a história clínica é quasi idêntica á destrita anteriormente. Resume-se em hepatoesplenomegalia com poliadenite e desnutrição e em alteração clara do psiquismo com perturbações motoras. A punção do bago confirma o diagnóstico de Niemann-Pick dêste caso, cujo exame oftalmológico mostrou olhos em posição normal sem nistagmo, as pupilas com reações fotomotoras presentes, os meios opticos bem transparentes e as duas papilas pálidas de bôrdas e vasos normais. Ao contrário, as regiões maculares estão ocupadas por um círculo branco-acinzentado, no centro do qual se observa a mancha vermelho-cereja, que impõe o diagnóstico de idiotia amaurótica de Tay-Sachs.

Mas o problema patogênico das idiotias amauróticas é assás complexo e obscuro ainda para que possamos aceitar uma determinada hipótese como verosimil. Ainda sentimos o terreno muito incerto para que possamos edificar bases sólidas e precisas. Tudo parece que está ou deva estar sujeito a consciencioso exame de revisão, com o desejo de se estudar a questão sem partis-pris e penetrando mais profundamente no âmago do assínto.

Quanto mais se estudam os pontos de contáto, a coexistência de sintômas, de aspêtos idênticos, de modalidades clínicas correlatas entre as diversas fórmias clínicas de idiotia amaurótica e outras enfermidades de caráter degenerativo, sente-se a vastidão da materia, ainda obscura e inestrincavel.

Si encararmos, por exemplo, a fórmula clínica juvenil da idiotia amaurótica caracterizada, para Spielmeyer e Vogt, por demência pro-

gressiva com epilepsia e hêredo-degeneração macular, iremos observar que éla se imbrica com a forma de Stargard com alterações psíquicas e, por outro lado, com a síndrome de Laurence-Bardet-Biedl pela presença, em suas formas atípicas, de degenerações pigmentares retinianas.

Para estabelecer o diagnóstico entre éstas duas últimas afecções, "não se pôde basear-se só sobre o aspeto oftalmoscópico do fundo ocular. Os trabalhos de Velhagem e de Gianini são muito interessantes a esse respeito. Julga, o primeiro, que se deva separar a síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl da síndrome da idiotia amaurotíca juvenil (forma Spielmeyer-Vogt), enquanto Gianini pensa que as duas síndromes constituem entidade mórbida única, com diferentes manifestações fenotípicas (Streiff e Zeltner)".

E o devassar as relações entre tantas afecções diversas, aproximadas pela identidade de um ou de outro sintôma sómente, vai-se penetrando num cipal de incognitas que dizem respeito com os não menos complicados assuntos de hereditariedade, de abiotrofia, de endocrinologia, de metabolismo local defeituoso, de perturbações nervosas de toda a ordem, cuja consideração sugere, por outro lado, hipóteses e conjecturas infinitas.

Si ao espírito indagador, por vezes, este emaranhado de sintômas, de síndromes e de afecções ainda não claramente definidas, causa impressão de desalento, por outra parte, a conquista árdua, sobretudo no domínio histológico e histoquímico, separando, pouco a pouco, aquilo que pertence a uma e a outra, identificando feições clínicas encaradas de maneira distinta, e sistematizando o estudo de todas, com o decorrer dos anos, é um conforto para os que dedicam a sua atividade no sentido de esclarecer ao clínico, dando-lhe recursos semióticos novos, os aspetos infinitos da patologia ocular em relação com a patologia geral.

Há, porém, entre as doenças de Gaucher e de Niemann-Pick, sobretudo quando aquela comparece na primeira infância, dificuldades imensas de diagnóstico diferencial, por vezes só esclarecido pelo diagnóstico bioquímico. E' explicável ainda hoje este fato, por isso que sómente em 1921, após os trabalhos de Pick, se puderam separar a doença de Niemann Pick, como entidade nosológica distinta, da doença de Gaucher.

Ainda perdura a discussão em torno das teorias unicista e dualística dessas enfermidades. A favor da separação dessas duas entidades clínicas, á parte as reações bioquímicas, militam a "precocidade maligna da evolução da doença de Niemann-Pick (Pittaluga)" e o acometimento desta na primeira infância.

Em ambas, há, como sinais clínicos principais, a hipertrofia exagerada do bago, do fígado e dos gânglios linfáticos, onde, assim como na medula óssea e centros nervosos, existem células impregnadas de substâncias lipóides (células espumosas) devido á disfunção dos lípidios. Estas células foram identificadas com as células do sistema retículo endotelial em função altamente fagocitária.

Na doença de Gaucher, o exame do aparelho ocular, em geral, nada revela de maior significação. Mesmo as lesões descritas por Reds-

lob, na coróide, não determinam modificações do aspecto do fundo ocular. Neste particular todos os autores estão de acordo. Alguns, porém, assinalam para o lado da conjuntiva espessamento (Mandelbaum) cuneiforme, primeiramente desenvolvido do lado nasal e após do lado temporal, de cor amarelada, parecendo-se com o aspecto apresentado pelo xantelasma. Embora não existam verificações histológicas deste processo conjuntival, tudo, porém, leva a crer que seja devido a alterações das células do sistema retículo endotelial assesiadas na conjuntiva. Tem sido assinalada a frequência da miopia nesta doença.

No entanto, contrastando com a ausência de manifestações oculares nas formas da doença de Gaucher do adulto, na, na forma clínica que surge no lactente e que se caracteriza, segundo a descrição seguinte de Bertch, por quadro clínico preciso: "O lactente aparentemente são, progride, aumentando de peso e parecendo psicicamente normal. Logo, porém, ao cabo de algumas semanas, torna-se a criança apática e deixa de reagir às excitações externas. O lábio fixa-se, entreabre-se a boca, perdem os olhos a sua expressão e desviam-se (estrabismo intermitente). Emagrece e o fígado e o baço se hipertrofiam. Ao mesmo tempo, observam-se perturbações motoras dos membros, sobretudo dos superiores, que mantêm demoradamente a posição que se entender de lhes dar. Toma a criança espontaneamente, anas, atitudes catatônicas. Avultam cada vez mais estes sintomas, continuando a aumentar de volume o fígado, o baço, e os ganglios linfáticos. Completa-se quasi a idiotia, amudando as crises de laringospasmo. Nesta fase da doença, as perturbações oculares tornam-se muito constantes, ficando os olhos em estrabismo convergente ou sursunvergente. Através das pálpebras, somente se nota a cor branca da esclerótica.

A criança não fixa os objetos apresentados, não havendo, porém, ao oftalmoscópio, salvo leve palidez da papila temporal, alteração alguma do fundo ocular. Em poucos meses, evolve a enfermidade para a idiotia e para rigidez completa, terminando em caquexia extrema. Antes de completar um ano morre o enferminho.

A anemia, a diatese hemorrágica, a pigmentação anormal que se mostram, em geral, regularmente no adulto, estão ausentes nesta forma clínica do lactente. Nestes doentinhos, observa-se sempre uma síndrome nervosa desconhecida no adulto e cujo substratum anatómico se apresenta sob forma de lesões descritas por Oberling com o nome de atrofia cortical progressiva".

Estas perturbações do aparelho oculo-motor seriam (Alajmo) patognomônicas da doença de Gaucher, servindo, pois, como elementos valiosos de diagnóstico diferencial com a doença de Niemann-Pick, que se apresenta sempre na primeira infância.

Na doença de Niemann-Pick, o globo ocular se apresenta íntegro. Seria este dado de grande valor diagnóstico com a doença de Gaucher do lactente.

Quaisquer que sejam, porém, os sintomas clínicos de diferenciação entre estas duas enfermidades (diatese hemorrágica presente na doença de Gaucher e ausente na de Niemann-Pick, maior hipertrofia dos

gânglios periféricos nesta última), o fundamento preciso que as distingue é a natureza química da substância acumulada nas células espumosas do sistema retículo endotelial.

A identificação química desta infiltração das células do sistema retículo endotelial seria o elemento de mais valor no diagnóstico diferencial, já orientado, sobretudo, pela idade, pois, a não ser casos raros da doença de Gaucher no lactente, só a doença de Niemann-Pick é que evolue na primeira infância.

O quadro clínico da doença de Gaucher do lactente mostra as relações estreitas que esta forma clínica apresenta, do mesmo modo que a doença de Niemann-Pick, com idiotia amaurótica de Tay-Sachs, cujo vínculo com a síndrome fosfatídica é já de todos conhecido, consideradas doenças idênticas pela semelhança da dismetabolia lipídica. Contudo, ainda ultimamente, Klenk conseguiu demonstrar que em um caso de idiotia amaurótica de Tay, apesar da grande semelhança anátomo-patológica, o lipóide encontrado não era idêntico à esfingomielina da doença de Niemann-Pick, mas sim outro lipóide novo ainda não identificado.

A doença de Gaucher comparece em todas as raças, enquanto a doença de Tay-Sachs tem predileção manifesta, como uma tara hereditária pesada, pelos indivíduos de raça judia. Ainda mais, nesta há ausência da hepatoesplenomegalia e o aspeto do fundo coular é característica específica da doença, que se reveste ainda de caracteres degenerativos dos centros nervosos até alcançar feição clínica de uma verdadeira descerebração.

Vêm-se, por êstes fatos, as dificuldades que ao diagnóstico apresentam estas enfermidades, que, sendo entidades clínicas próximas, poucas diferenciações ostentam de maior significação.

A similitude de certas formas clínicas, que fazem pensar em fases diferentes de evolução da mesma molestia, tem o seu apoio também na constituição comum das substâncias químicas armazenadas nas células do sistema retículo endotelial, de maneira que entre essas substâncias há vínculos muito estreitos (Chevrel).

E' o que frizam, referindo-se aos trabalhos de Klenk, os autores francezes Chevrel e seus colaboradores, mostrando que os produtos acumulados nas células do sistema retículo endotelial da doença de Niemann-Pick (esfingomielina) e de Gaucher (cerasina) são lipídios tendo como constituinte comum a esfingosina.

A esfingomielina teria em sua constituição as moléculas de

Ácido fosfórico

Colina

Ácido linhocérico

Esfingosina

E a cerasina daria (Klenk) por desdobramento:

Esfingosina

Galactose

Ácido linhocérico.

Klenk considera a esfingomielina como um fosfo-amino-lipídio e a cerasina como um cerebrosídeo. Para Chevrel, embora as fórmulas químicas não revelem vínculos de parentesco estreito entre estas duas substâncias, parece, no entretanto, que, sob o ponto de vista biológico, representam elas duas combinações diferentes de esfingomielina. Esta, segundo os casos e a natureza do ácido gorduroso utilizado, se transforma em esfingomielinas variadas ou em cerasinas diversas.

Ao termo de seu trabalho que gira em torno de uma observação de um doente que evolvia clinicamente sob o aspeto da doença de Gaucher e histológica e histoquimicamente se identificava á doença de Niemann-Pick, Chevrel, e seus colaboradores esclarecem um dos aspetos mais interessantes do diagnóstico diferencial dessas duas afecções, assim concluindo:

“Si esta interpretação é exata, a distinção entre a doença de Gaucher e a de Niemann-Pick repousaria, em definitivo, sobre as variações dos produtos de elaboração da esfingosina que ora se transforma em esfingomielina (doença de Niemann-Pick), ora em cerasina (doença de Gaucher). Não é admissível de indagar-se si esta base de diagnóstico não é um pouco estreita, quando podemos imaginar as condições infinitamente variadas suscetíveis de atuar no organismo sobre o metabolismo dos lipídios. Porque, na realidade, si a química permite caracterizar o termo deste metabolismo no curso das doenças de Gaucher e de Niemann-Pick e de diferenciar estas duas afecções, põe ela em evidência um estreito parentesco histológico. Somos obrigados de concluir que nossa observação é das que escapam à classificação. Ensina-nos ela que entre a doença de Gaucher e de Niemann-Pick não existem provavelmente diferenças absolutas, barreiras intransponíveis e que estas doenças, fundadas sobre um distúrbio do metabolismo cujo **primum movens** nos escapa inteiramente, fôrmam um grupo complexo cuja dissociação em unidades clínicas ou biológicas exige, sem dúvidas, novas pesquisas”.

No paralelo seguinte, que serve para reunir os elementos de diagnóstico diferencial entre ambas afecções, os sinais oculares têm importância valiosa que se deve levar em consideração ao se precisar a exata interpretação clínica. E' o seguinte o quadro descrito por Aballi, Panicello e Gispert:

Doença de Niemann-Pick

1. Mais da metade dos casos ocorre em crianças judias.
2. Síndrome neurológica variável em diferentes casos (póde não existir).
3. Sinais oftalmoscópicos: mancha cor vermelho-cereja macular.
4. A hepatomegalia póde preceder e predominar sobre a esplenomegalia.
5. Leucocitose.
6. Lipóides no sangue aumentados (colesterol e lecitina totais).
7. Células características em material obtido por punção.
Células de Niemann-Pick (célula de protoplasma espumoso de aspeto, que dá reações histo-químicas dos fosfolipídios).
8. Linfócitos com vacúolos.

Doença de Gaucher

1. Poucos casos em crianças judias.
2. Síndrome neurológica sempre mais ou menos igual (sobretudo no início).
3. Não foram descritos sinais oftalmoscópicos significativos.
4. Quasi sempre predomina a esplenomegalia.
5. Leucopenia.
6. Linfóides frequentemente diminuídos, outras vezes normais.
7. Células características obtidas por punção.
8. Não se observam linfócitos com vacúolos.

O conhecimento dos elementos oculares do sistema retículo endotelial, evidenciados sobretudo pelos autores italianos e alemães, despertou a atenção para o estudo das alterações sofridas por este sistema no decurso das doenças de Gaucher, de Niemann-Pick e de Christian-Schüller.

Na doença de Gaucher, o globo ocular parecia que nenhuma alteração apresentava durante a evolução do mal, pois, a não ser o espessamento cuneiforme da conjuntiva, descrito por Mandelbaum, de cor amarelada escura, semelhante á pinguecula, nenhum sintoma particular havia sido assinalado até que Redslob e Gery publicaram a primeira observação.

Nesta descrição registrou-se a presença de células, com caracteres das de Gaucher, localizadas na coróide. As lesões da coróide, frizam Redslob e Gery, poderiam passar completamente despercebidas, por isso que não determinam perturbações oculares manifestas.

A coróide se apresenta espessada devido a acúmulo de grandes células que se intercalam aos elementos preexistentes e que dissociam as fibras conjuntivas. A despeito destas células apresentarem alguns caracteres distintos, os autores não têm dificuldade em identificá-las com as células de Gaucher encontradas no baço, fígado e gânglios linfáticos. A infiltração mais acentuada foi observada na vizinhança da papila, onde, na região dos grandes vasos, ela se mostra densa e massiça. No entanto, mesmo nas porções em que mais intimamente se agrupavam, apresentavam-se sempre isoladas por fibras conjuntivas e misturadas com outros elementos, embora pouco numerosos, como os linfócitos, mononucleares e labrocitos. Si bem que o estudo de Redslob e Gery não tenha grande valor clínico, contudo é de grande significação em revelar o papel de defesa que cabe aos elementos do sistema retículo endotelial do globo ocular. E evidentemente, dizem os autores citados, nessas verificações não trazem contribuição alguma, de imediato, sob o ponto de vista prático, de modo que não tem nenhuma importância terapêutica, servindo tão somente para preencherem lacuna nos conhecimentos de patologia. Por outro lado, estes estudos vêm evidenciar mais uma vez que o globo ocular, apesar de suas funções especiais, não fica isolado no organismo, mas, ao contrário, se põe em relação com as glândulas e unido ao grande aparelho de defesa, que é o sistema retículo endotelial.

LIPIDOSES E COLESTERINAS (COLESTERINOSSES, XANTOMATOSES ESSENCIAIS)

Devemos considerar com Bogaert, Epstein e Scherer, que as lipidoses de colessterina dependem de distúrbio do metabolismo intermediário, que determina, em alguns órgãos, acúmulo patológico de complexos lipocolesterínicos.

As xantomatoses apresentam quadros clínicos diversos, de acôrdo com a localização do tecido de proliferação xantomatosa: viscerais, osseos, endocrínicos, cutâneos, etc.

A sua localização retroocular, no fundo orbitario, se manifesta pela exoftalmia; o comprometimento da região hipofisaria se traduz pela diabete insipida ou pela síndrome adiposo-genital como na observação de E. Vampré; si a invasão se der no tecido osseo, as síndromes são tão várias quanto imprecisas ainda na classificação nosológica; si é o tecido osseo crâniano o atingido pela invasão xantomatosa, os sintomas clínicos também divergem de conformidade com a localização do processo patológico: surdez, quando o temporal; hipertensão cerebral, quando a invasão é endocrâniana como em alguns casos de alterações osseas da região hipofisaria; aspeto geográfico do crânio, quando a disseminação das lesões confere ao arcabouço crâniano os característicos de mapa, pelas alterações lacunares presentes; si a localização dos tumores xantomatosos alcança visceras importantes como o fígado, o baco, o pâncreas a feição clínica da síndrome toma caracteres especiais, não só pelas alterações anatômicas que êstes órgãos apresentam como pela sua sintomatologia deficitaria, que traduz a grave participação do processo xantomatoso; si as lesões são cutâneas, elas revelam localizações várias, emprestando esta variabilidade caprichosa significado, por vezes, impreciso, que só o sentido clínico do médico poderá exatamente interpretar, filiando a lesão cutânea ao processo geral de dismetabolia lipidica (principalmente a colesterínica).

De modo que devemos, com J. Moreau, distinguir, considerando estas várias fórmas clínicas de reação hiperplástica do sistema retículo-endotelial com tesauroização lipídica, diversas modalidades de localização, em que prepondera principalmente o depósito de colessterina (colesterinose):

- | | | |
|---|--|--|
| a) Localizações superficiais ou cutâneas | $\left\{ \begin{array}{l} \text{xantelasma e xantoma dos diabéticos} \\ \\ \text{xantoma essencial} \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} \text{xantoma múltiplo} \\ \text{xantoma tuberoso} \\ \text{xantoma em tumores} \end{array} \right.$ |
| b) Localizações nas mucosas, nas bainhas tendinosas, em certos ossos (crânios, etc.). | | |
| c) Fórmula sistematizada: xantomatose craniocerebral: doença de Schuller-Christian. | | |

Esta se vincula a outras doenças, causadas igualmente por distúrbios do metabolismo dos lipóides e onde a hiperplasia retículo endotelial acomete sobretudo as visceras (J. Moreau): doença de Gaucher e doença de Niemann Pick.

L. von Bogaert acredita que a essas diversas formas clínicas de colesterinoses (xantomatoses generalizadas) se deve incluir uma forma nervosa pura, de colesterinose cerebral.

Seja qual fôr o aspecto clínico com que se apresenta a xantomatose, a formação xantomatosa, parece, na maioria dos casos, depender de distúrbios da eliminação da colesterina.

Segundo as investigações de Epstein, Thannhauser e Schaber, este distúrbio do metabolismo se daria de acôrdo com a integridade do fígado, ou com retenção de colesterina livre. Nêste último caso, a célula hepática lesada seria incapaz de esterificar a colesterina retida ou a esterificaria de maneira insuficiente dando lugar a que se averigüe principalmente a colesterina livre.

E' o que vamos, adiante, verificar quando tratarmos da doença de Schüller-Christian, na qual a colesterina se eliminando deficientemente, acumula-se no plasma sanguíneo sob a forma de éster e do mesmo modo se armazena nos nódulos xantomatosos.

Deduz-se, portanto, que, nos casos de xantomatose, o distúrbio do metabolismo se dá principalmente em relação à colesterina que se apresentará ora retida sob a forma de éster ora sob a forma de colesterina livre. Importa sempre para que haja uma ou outra forma sanguínea de colesterina retida que se observe a integridade da célula hepática. A sua debilidade implicará na diminuição de sua capacidade em esterificar a colesterina, acumulando-se então a colesterina livre.

E', por consequência, a integridade da função hepática que permite manter a relação constante, que é de 2:1, entre colesterina-éster e colesterina-livre. Importa sempre, nos casos de xantomatoses, fazer-se sistematicamente a determinação dessa relação, porquanto, desde que o fígado mantenha a função de sintetisar a colesterina em ésteres, pôde-se prejudicar da benignidade do processo patológico.

A classificação clínica das xantomatoses exige sempre estudo pormenorizado clínico, radiológico, metabólico, endócrínico e cutâneo.

A diversidade e a frequente simultaneidade do processo xantomatoso impõem ao médico pesquisa inteligente dos sintomas gerais clínicos, de maneira a poder, com precisão, relacioná-los à verdadeira causa.

Todas as formas clínicas de xantomatose não são sinão síndromes particulares de "localização especial dos tumores xantomatosos" (Dreyfus), tendo na síndrome de Hand-Schüller-Christian uma de suas manifestações ósseas mais bem estudadas. E' a localização óssea craniana, com manifestações clínicas particulares, que a distingue das demais xantomatoses.

Esta síndrome, porém, não se apresenta sempre com todos os sintomas que a distinguem e que a fizeram uma entidade à parte, por isso mesmo que a diversidade topográfica das lesões xantomatosas explica a diversidade de seus aspectos clínicos. Mas é ela sómente que retrata, em sua feição clínica, a participação do aparelho ocular também nos distúrbios do metabolismo dos lipídios por um sintôma que é valioso e preponderante, quasi sempre, no estudo do diagnóstico — a exoftalmia.

A ocorrência dêste sintôma na síndrome de Hand-Schüller-Christian justifica as razões do estudo desta afecção entre as perturbações metabólicas de ordem geral que repercutem sobre o globo ocular. Os estudos histoquímicos e fisiopatológicos relacionando-a com outras doenças, que têm por fundamento distúrbio metabólico dos lipídios com reação do sistema retículo endotelial, trouxeram, ao mesmo passo, a noção fundamental de que essas doenças (Niemann-Pick, Gaucher, Hand-Schüller-Christian) se distinguem pela natureza do depósito lipídico acumulado nos elementos do sistema retículo endotelial.

Daí serem todas elas compreendidas sob a designação genérica de lipidose: quando o acúmulo é de fosfatídios — lipidose de fosfatídio ou fosfatidiose, comumente denominada doença de Niemann-Pick; quando a sobrecarga é de cerebrosídios — lipidose de cerebrosídios ou cerebrosidiose ou doença de Gaucher; quando o armazenamento é de colestestina — lipidose de colestestina ou colesterinose, que recebe o nome de doença de Schüller-Christian no caso particular de localizações xantomatólicas ósseas especiais.

Para Schönheimer, Thannhauser e Bogaert o que existiria, nas lipidoses de colestestina, era uma retenção do lipídio condicionado por distúrbio de eliminação, em que se observaria ou a predominância dos ésteres sobre a colestestina ou a de colestestina sobre os ésteres.

Epstein e Lorentz procuram, tomando em consideração a predominância de uma ou de outra destas substâncias, ensaiar a classificação das colesterinoses de acordo com a relação éster de colestestina: colestestina livre. Assim, nos casos em que ha predominância (relação 5/1 ou 10/1) de ésteres de colestestina, constituem-se os subgrupos das lipidoses colestéricas xantelásmicas: xantelasmatoses, xanteloma palpebral, doença de Hand-Schüller-Christian; e nos casos em que a predominância é da colestestina livre (relação 1/40 ou 1/80), trata-se de lipidose colestérica do tipo Von Bogaert-Scherer, na qual as localizações tendinosas se acompanham de uma síndrome neurológica (fôrma cerebral de colesterinose), associada à colesterinose cutânea do tipo Urbach.

Na descrição desta fôrma cerebral de colesterinose generalizada, Von Bogaert, Scherer, Epstein frizam que, embora se aproxime das fôrmas nervosas da doença de Hand-Schüller-Christian por alguns sintômas comuns (xantelasma, modalidades endocrínicas, debilidade psíquica), delas difere, porém, pela presença de catarata, de tumores intratendinosos e de caratêres heredo-familiaes que lhe conferem, juntamente com a predileção para certas regiões cerebrais, valor de um tipo especial de lipidose.

Para Epstein e Lorentz todas estas fôrmas de colesterinoses são consecutivas a distúrbios do metabolismo da colestestina devido à alteração dos centros nervosos que regulam as funções endocrínicas, provavelmente do sistema simpático, que parece (Layani, Dueroquer, Laudat) reger o metabolismo dos lipídios, por intermedio do tecido sistema retículo-endotelial, com o qual está intimamente ligado (Marinesco).

Das lipidoses por sobrecarga de colestestina, a mais difundida é a xantomatose essencial, que se caracteriza pela distribuição de pequenos nódulos amarelados (xantomas) na pele, nas mucosas, no fígado, nos ossos, nas serosas, nos tendões, etc.

Os nódulos xantomatosos têm sido estudados, quer sob o ponto de vista histofisiológico quer do químico e encarados, de acôrdo com a sua fôrma, em tuberosas, que seriam as xantomatoses que apresentam o carater de verdadeiros tumores (xantomas e granulomas), e em planos, que seriam as manifestações cutâneas próprias dos xantelasma: palpebrais e, por isso, denominadas *xantelasmatoses*.

Distinguir-se-iam, ainda, estas duas fôrmas clínicas pela sua constituição química, por isso que nas xantelasmatoses ha depósitos intracelulares de ésteres de colessterina e nas xantomatoses ha depósitos extracelulares, nos quais predomina a colessterina livre (colessterinas extracelulares).

Quer numa fôrma, quer neutra, o que se observa, na maioria dos casos, é a coexistência de hipercolessterinemia, parecendo que nas xantelasmatoses a evolução das placas amareladas, devido ao disturbo de colessterina, se faz rapidamente, o que não acontece nas fôrmas tumorais em que a sua formação demanda longo periodo de tempo.

As transformações íntimas por que passa o nódulo xantomatoso são explicadas pelas alterações celulares lentas que o exame histológico permite observar nos tecidos.

São grandes células as impregnadas de massas de esterina (células xantomatosas), que, quando fixadas pelo álcool, se tornam vacuoladas (células espumosas), e que dão o carater histológico ao nódulo xantomatoso.

As células xantomatosas, variaveis em fôrma e dimensões, com o aspeto de células espumosas, e de origem endotelial e reticular, se aglomeram, para formar o nódulo xantomatoso, em torno de um vaso, impregnando-se de substância lipídica. Este nódulo, assim formado pela adição de outras células xantomatosas e não por reprodução celular, como nos tumores, constitue o xantoma, que é um verdadeiro granuloma metabólico, de côr amarelada, como o xantelasma, devido à presença provável de uma substância lipossolúvel — o lipocromo.

O granuloma, quer determinado por causas infecciosas, metabólicas, circulatórias, mecânicas, é "expressão focal de mesenquimatose ativa", no dizer de Póvoa e Berardinelli, que interpretam a histogênese da formação granulomatosa em geral da seguinte maneira: "em pleno tecido, à porta da entrada ou após veiculação pelo sangue, linfa ou plasma intersticial, os germes são absorvidos e englobados pelos elementos para êles ávidos do mesenquima ativo, que se prolifera, gerando células de tipos variados, cerrando fileiras, ao derredor do ponto séptico. Os elementos de longínqua proveniência (órgãos hemocitopoiéticos) vêm envolver os granulomas — espécie de retaguarda — ou nêles penetrar para o exercício que lhes compete, tais como supuração (polimorfonucleose neutrófila), teór imunitário (linfocitose), proteolergia (polimorfonucleose eosinófila). Germes, escapos dessa circunscrição inflamatória, ganham ponto mais adeante pela drenagem circulatória e provocam novo granuloma. E' a razão porque os granulomas nos órgãos estão reunidos à moda catenária e, quando a dispersão fôr mais completa, surgem as granulias, superagudas, "quentes", ou mesmo lentas, tórpidas, crônicas ou frias.

Esquemáticamente, os granulomas se compõem de gigantocitos, camadas de células que lembram os epitélios — células epitelioides e camada polimórfica, onde se encontram os elementos mais periféricos da lesão: linfócitos, plasmócitos e granulócitos. Nas duas camadas centrais consignamos a porção mais ativa do granuloma, atuando por granulopexia e por fagocitose”.

Já de grande interesse clínico o conhecimento da transformação do tecido primitivamente xantomatoso em tecido granulomatoso, pois só assim (Thannhauser) se poderão compreender as graves alterações orgânicas que pôdem aparecer no curso de uma xantomatose. Para exemplificar, mostrando o valôr dessas noções fundamentais, Thannhauser cita a localização de xantoma no pâncreas ou no fígado, com o quadro clínico de diabete ou de cirrose, em que, si não for denunciada a verdadeira xantomatose primitiva pelo acúmulo de colesterolina, sómente o exame anatómico é capaz de revelar a exata etiologia passada despercebida pela feição clínica que o caso em si toma.

Já o mesmo não aconteceria quando a localização é externa, mais comumente na pele, pois a natureza da erupção, com seus nódulos característicos, denunciaria, quando presentes outras manifestações clínicas, a precisa origem da afecção ligada ao distúrbio do metabolismo da colesterolina.

Compreende-se, desde logo, a dificuldade de diagnóstico etiológico, que a variabilidade de localização dos xantomas pôde oferecer, sobretudo quando a localização dêles se faz nas glândulas de secreção interna, acarretando entidades clínicas aparentemente muito diversas.

E' o que frequentemente se observa nas formas ósseas de xantomatose, cuja expressão clínica mais interessante, a doença de Hand-Schüller-Christian, oferece também riqueza de quadros clínicos, reunidos em uma classificação por Henschen, e que indica a variabilidade das localizações dos xantomas.

Os estudos histológicos da xantomatose revelam a analogia que existia entre esta proliferação e as observadas nas doenças de Gaucher e de Niemann-Pick e mostraram que, em todas, o que havia era reação do sistema retículo endotelial, de maneira eletiva, à impregnação de seus elementos integrantes pela substância química específica: xantomatose e doença de Hand-Schüller-Christian (impregnação pela colesterolina); doença de Niemann-Pick (fosfatídios), doença de Gaucher (cerebrosídeos). Desde este instante, estas afecções foram consideradas como retículo-endotelioses, mesenquimatoses ou histiocitoses, lembrando a participação particular do sistema retículo endotelial em sua histogênese.

Henschen, de acôrdo com a sintomatologia que apresentam as xantomatoses, distingue cinco formas clínicas: 1.º) óssea; 2.º) endocrínica; 3.º) cutânea; 4.º) visceral; 5.º) nervosa.

Herman, porém as reduz a três grupos, por isso que os sintômas endocrínicos e nervosos estão muitas vezes associados: 1.º) ósseo; 2.º) visceral (órgãos internos e sistema nervoso); 3.º) cutâneo (pele, tendões). Dêstes tres grupos derivariam, pelas associações mútuas, todas as combinações clínicas.

Vamos agora proceder ao estudo de uma forma particular de xan-

tomatose óssea — a doença de Hand-Schüller-Christian — que apresenta sinais oculares reveladores de sua intervenção ou repercussão sobre o aparelho ocular.

J. Moreau, cujo minucioso trabalho publicado em 1934 reúne todas as observações até agora então referidas, expõe as cinco denominações pelas quais esta doença é conhecida: de doença de Schüller, de síndrome de Christian ou de disostose hipofisiária, dados pelos internistas e neurologistas; de xantomatose crâniohipofisiária, pelos dermatologistas; ou de retículo-endoteliose crâniohipofisiária dada pelos anatomopatologistas, que ainda distinguem as formas simples ou xantomatosas, quando nas células proliferantes ha inclusão lipóidica (colesterínica).

SÍNDROME DE HAND-SCHUELLER-CHRISTIAN

"A obscuridade que reina neste capítulo da patologia não tem somente por origem a complexidade dos distúrbios observados ou o seu carater excepcional, mas sobretudo a ausência de documentos completos em problema que exige exploração ao mesmo tempo clínica, histopatológica, histoquímica e química" — Bogaert, Scherer, Epstein.

A síndrome de Hand-Schüller-Christian é uma forma clínica especial óssea, da xantomatose generalizada.

Caraterizada-se por reação do sistema retículo-endotelial com impregnação de seus elementos de granulações finas de colessterina. Daí a ser denominada também de retículo-endoteliose e de lipidose colessterínica.

Nela vamos encontrar como sintomas principais: diabete insípida atribuída à disostose hipofisiária, lacunas ósseas, sobretudo crânicas, devidas à formação de células xantomatosas do sistema retículo-endotelial, perturbações do crescimento e exoftalmia.

Não tem a doença de Hand-Schüller-Christian, para alguns, caracteres de doença congênita ou familiar. Marinesco e seus colaboradores, tomando em consideração que a maioria dos casos da doença de Hand-Schüller-Christian é esporádica, julgam que se poderia afirmar que, nesta doença, a transmissão hereditária se faria de modo recessivo. Do mesmo parecer é C. Natali que entende que a doença de Hand-Schüller-Christian é afecção hereditária, de carater recessivo, tendo por fundamento violação do metabolismo do mesênquima, devendo-se, por consequência, considerá-la como anomalia constitucional primária e congênita.

No entretanto, o estudo dos casos ainda nada autoriza a se poder fazer juízo satisfatório sobre a transmissão hereditária dessa doença. Eis aí, em traços largos, a feição clínica mais comumente conhecida da disostose hipofisiária ou doença de Hand-Schüller-Christian, cujos confins ainda demoram dentro das cogitações da fisiopatologia e da histoquímica. Sob o ponto de vista da etiologia, J. Moreau julga que se devem dissociar tres variedades da doença de Hand-Schüller-Christian:

1.º — a mais frequente, a xantomatose crâniohipofisiária, provocada por distúrbio do metabolismo dos lipoides (colesterina). Esta alteração

primitiva determina a reação do sistema retículo-endotelial sob forma de hiperplasia, sendo a lesão anátomo-patológica assim constituída: formação de células xantomatosas que se substituem ao tecido normal.

2.º — Muito rara, manifestando-se, porém, por sintômas clínicos e radiológicos análogos, a retículo-entículo endoteliose granulomatosa; hiperplasia de tipo especial do tecido retículo-endotelial, lembrando o granuloma, com localização predominante no sistema hematopoiético: além de lesões cranianas idênticas às da disostose hipofisária, encontra-se a hipoplasia das vísceras (fígado e baço) e a degenerescência profunda da medula óssea em todos os ossos. Um só caso desta categoria foi publicado por Schultz, Wembter e Puhl.

3.º — As formas místicas ou malignas, onde um tumor (sarcoma, mieloma, etc.), se associa á hiperplasia xantomatosa. Aqui ainda os sintômas clínicos e radiológicos não diferem dos da xantomatose crânio-hipofisária propriamente dita.

Hand, médico norte-americano, em 1893, publica a primeira observação de um caso, cujas características sintomáticas se enquadram no quadro clínico descrito mais tarde com denominação, agora universalmente estabelecida, de doença de Hand-Schüller-Christian.

Hand, convencido da natureza tuberculosa da síndrome, descreve o caso clínico sob a denominação de "Poliúria e tuberculose". Em 1905, surge a observação de Kay, na qual o autor, sob a denominação de "Hidrocefalia adquirida com atrofia óssea, exoftalmia e poliúria", faz a descrição da doença, encarando já a tríade sintomática conhecida.

Anos depois, em 1916, Schüller, com o título de "Disostose hipofisária", fazia descrição clara e exata da doença caracterizada pela exoftalmia, lacúnas ósseas, diabete insípida e nanismo.

A seguir, Christian, de Boston, em 1919, confirmando o estudo feito por Schüller, individualiza a síndrome como uma verdadeira entidade clínica.

Após, diversos autores (Veit, Griffith, Weinmann, Freemann e outros) referem tratar-se de infiltração xantomatosa as lesões observadas nessa doença e assinalam o aumento de colesterolina no sangue. Muitos trabalhos são inseridos, em toda parte, em revistas de pediatria, de sistema nervoso e de anátomo-patologia, descrevendo com luxo de pormenores, as variadas localizações viscerais da nova entidade clínica.

Estava constituído o quadro clínico, clássico hoje, da doença, quando em 1928, Rowland identifica a disostose hipofisária á xantomatose crâniocerebral, mostrando que em ambas o que ha é uma proliferação (hiperplasia) do sistema retículoendotelial dependente de distúrbio metabólico de um lipídio (colesterina). Ainda, Rowland relaciona a doença de Hand-Schüller-Christian às doenças de Gaucher e de Niemann-Pick, que são também alterações hiperplásicas do sistema retículo-endotelial (endotelioses) determinadas por inclusões lipídicas específicas (lipidoses). Desde então, a doença de Hand-Schüller-Christian se incorpora ao quadro nosográfico das lipidoses de colesterolina como forma clínica óssea particular.

Após o trabalho de Rowland, que marcou um período definido no estudo da patogenia da doença, a literatura médica universal sobre a

questão se avolumou, permitindo assim que J. Moreau, em 1934, em alentada monografia, reunisse todas as observações publicadas até essa época.

Na literatura médica nacional também se encontram registados alguns casos, entre os quais a primeira observação de E. Vampré, o culto e saudoso professor paulista, que apresenta taxa sanguínea normal de colesterolina, e o último de Florencio Ygartua, docente da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, que se distingue pela riqueza de documentação clínica e anátomo-patológica.

Em 1929, Irineu Malagueta, no Rio, publica magnífica monografia intitulada "Xantomatose, doença da nutrição", na qual cuida, com especial atenção, das dermatopias xantomatósicas.

Em 1930, E. Vampré, ilustrado professor paulista, pela primeira vez entre nós, expõe um caso de síndrome de Christian-Schüller com a presença de poliúria, exoftalmia, síndrome adiposo-genital e deformações cranianas.

A seguir, Olavo Lustosa descreve e comenta o seu caso, segundo da literatura nacional, de uma criancinha de 5 anos com lacunas ósseas cranianas, diabetes insípida, exoftalmia unilateral e xantelasma palpebral.

Em 1937, dois casos mais são publicados. Um, de Aureliano Fonseca e A. Tolosa, apresentado ao 2.º Congresso Brasileiro de Oftalmologia de Porto Alegre e publicado no número 1 dos Arquivos de Clínica Oftalmológica e Oto-Rino-Laringológica de 1938. A observação dos Drs. Aureliano e Tolosa era de uma menina de 6 anos com exoftalmia bilateral, poliúria e lacunas ósseas cranianas. Neste mesmo número, os autores se referem a outra observação, que nós não conhecíamos, por não ter sido ainda publicada, do Dr. Cassio Villça, que a apresentou, em colaboração com o Prof. E. Vampré, à Associação Paulista de Medicina.

O outro caso, descrito em 1937, vem redigido a paginas 170 do livro do Prof. Rocha Vaz sobre "Metabolismo e clínica dos lipídios". Colabora no estudo desta observação o Dr. L. A. Capriglione. Tratava-se de uma criança de 10 anos, na qual havia sido consignada ausência de manifestações oculares, mas coexistência de lacunas ósseas, diabetes insípida, hipercalcemia, calcinúria, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hipocitemia, hipercloremia, lipoidúria e monocitose.

Em 1938, Florencio Ygartua, no fascículo I do ano I dos Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, apresenta documentado trabalho da Enfermidade de Hand-Schüller-Christian ou retículo endoteliose crâniohipofisária a respeito de um caso de sua clínica particular. Há nesta magnífica contribuição extensa e cuidadosa bibliografia sobre a matéria versada. O doentinho, que tivemos oportunidade de examinar, por solicitação desse distinto colega, tinha ano e meio de idade, e além dos sintomas clássicos da doença, apresentava exoftalmia esquerda, com sinais discretos de neurite ótica.

Sinais oculares.

Exoftalmia.

É a exoftalmia o sintoma mais constante apreciado na doença de Hand-Schüller-Christian.

F. Henschen a enumera nas oito categorias seguintes verificações nessa doença, como elemento de caracterização preciso:

1 — Xantomatose com modificações do esqueleto, exoftalmia e diabetes insípida.

2 — Xantomatose com modificações do esqueleto, exoftalmia, sem diabetes insípida.

3 — Xantomatose com modificações do esqueleto e diabetes insípida sem exoftalmia.

4 — Xantomatose com modificações do esqueleto, sem exoftalmia e sem diabetes insípida.

5 — Xantomatose com diabetes insípida sem modificações do esqueleto e sem exoftalmia.

— — Xantomatose com perturbações do crescimento.

7 — Xantomatose ou xantosarcomatose sem lesões ósseas, sem diabetes insípida e sem exoftalmia.

8 — Xantomatose da pele sómente nas crianças e nos moços.

A exoftalmia tem sido, na doença de Hand-Schüller-Christian, interpretada de forma bem diferente. Ora, é atribuída a acúmulo de massas xantomatosas no fundo da órbita, cujo desenvolvimento determinaria a impulsão do bulbo ocular para frente; ora é considerada como consequência das alterações sofridas pelo arcabouço orbitário, que se infiltra, primeiramente, de substância xantomatosa, que, mais tarde é absorvida, ocasionando adelgaçamento da parede orbitaria (osteoporose). Esta, não podendo sustentar, por si só, o peso da massa cerebral, se deforma e projeta, pela compressão mecânica exercida sobretudo no fundo orbitario, o globo ocular para deante (exoftalmia).

Quando a exoftalmia é acentuada, o globo ocular, em momentos de esforços, de dores, pôde luxar-se espontaneamente, como na observação do saudoso Prof. E. Vampré.

A irreduzibilidade da exoftalmia vem em apoio, em muitos casos, da hipótese mecânica de compressão pelo depósito retrobulbar de elementos xantomatosos, cuja resistência tem sido comprovada pela autopsia.

A hipótese de se tratar a exoftalmia de sintoma de hipertireoidismo não tem nenhuma base ainda assente, embora alguns autores a tenham aventado.

Quer determinada por esta ou aquela causa, a exoftalmia, como sinal mais frequente, pôde surgir uni ou bilateralmente, sendo porém, mais comum a forma monolateral, acompanhada, às vezes, de acentuação desnível do globo ocular.

Além da exoftalmia, podem comparecer na síndrome de Hand-Schüller-Christian sinais ou de neurite optica, com ou sem estase, ou simplesmente de estase papilar. Em um caso de Lyon e Marum havia pequenas manchas brancas amareladas na região macular, provavelmente devida à impregnação dos tecidos retinianos de depósito de lipídios. Este quadro se aproximaria de um outro de xantomatose cutânea generalizada, descrito por Abrami, Mme. Bertrand-Fontaine, Laudat, Lichwitz, e Fouquet como retinite albuminúrica (Lesni, Lièvre e Boquien).

Na observação de Ygartua, cujo exame oftalmológico tivemos oportu-

tunidade de fazer por duas vezes, o aspéto oftalmoscópico revelava sinais discretos de edema papilar. Além desse sintôma e de exoftalmia unilateral, havia um nódulo, com pequena tumoração, indolor, na pálpebra inferior, que julgamos estar ligado à natureza especial xantomatosa do processo geral da doença de Schüller-Christian.

Nas observações colhidas pelos autores brasileiros (Vampré, Lustosa, Aureliano Fonseca, Ygartua), a exoftalmia participava de maneira evidente e, por vezes, pronunciada como elemento de valia na caracterização clínica da síndrome estudada. Nem sempre, porém, éla comparece, o que levou Henschen a dividir os casos de doença de Hand-Schüller-Christian, como já vimos, em oito categorias, baseadas em suas 57 observações, das quais 24 apresentavam exoftalmia, quer por propagação da lesão óssea, quer por infiltração do periósteo ou do tecido adiposo orbitário.

A ausência de exoftalmia, nêstes outros casos, se explica pela falta de comprometimento do frontal e das paredes orbitárias pelo processo xantomatoso. A síndrome de Hand-Schüller-Christian não é sinal, o que a ausência da exoftalmia em certos casos confirma, um caso particular de xantomatose generalizada. Dentro dêste conceito, inúmeras modalidades da síndrome pôdem ser manifestadas, cada qual, porém, devendo apresentar sintômas, peculiares à doença de Hand-Schüller-Christian, cuja reunião permita facilmente classificá-la.

O aparecimento da exoftalmia dependerá precisamente da formação da osteoporose do arcabouço orbitário. No entretanto, nem sempre o diagnóstico da doença de Hand-Schüller-Christian se faz pela observação das lacunas ósseas. Muitas vezes éstas passam despercebidas, surgindo ostensivamente o sintôma ocular, que revela então a natureza da afecção pela presença das manifestações ósseas ou pelos sinais clínicos da diabete insípida. Assim aconteceu na observação de Schüller, na qual as lacunas ósseas são surpreendidas pelo sintôma inicial, exoftalmia, que, por sua vez, surge no outro lado, agora já acompanhada de diabete.

Muitas vezes, um longo intervalo separa o aparecimento de um sinal das demais manifestações clínicas.

PATOGENIA

Não está ainda precisado si na doença de Hand-Schüller-Christian a hipercolesterinemia é o sintôma primitivo, decorrendo dêle, secundariamente, o bloqueio do sistema retículo endotelial, com a hiperplasia dos seus elementos constituintes, ou, si a xantomatose dos tecidos, devido à proliferação do sistema retículo endotelial e ao acúmulo em seus elementos de lipóides, é que seria a manifestação primitiva.

Ha fatos e observações clínicas já numerosos, que contradizem ora uma, ora outra dessas duas teorias.

Em favor da primeira, ha trabalhos de grande valor, mostrando (Chauffard, Gery-Laroche, Grigaut, Anitschow, Lebedew, Basten e outros) que o aparecimento dos xantomas, xantelasmas, estava subordinado a um aumento de colessterina no sangue.

O resultado dessas pesquisas e investigações estaria de acôrdo com

a teoria de Rowland que entende que a origem das lesões xantomatosas reside na hipercolesterinemia.

A xantomatose seria para Rowland uma reação hiperplástica retículo endotelial consecutiva ao distúrbio metabólico dos lipídios.

Encontrar-se-ia, segundo Moreau, a teoria de Rowland sólida base nos exames anátomo-patológicos:

1.º — As inclusões colesterínicas se acham de modo constante nas células xantomatosas características da disostose hipofisária (exceto no estado terminal de evolução destas lesões).

2.º — A propagação das lesões, tanto na disostose hipofisária como no xantoma tuberoso ou no xantelasma, se faz ao longo dos vasos.

3.º — Herzenberger ponde surpreender o estadio inicial dos depósitos colesterínicos nos endotélios dos capilares cerebrais, antes que o processo de proliferação destes elementos celulares tenha sido desenvolvido.

Os estudos experimentais, feitos em animais alimentados com dietas sobrecarregadas de colesterolina, evidenciavam que a infiltração de lipóides se fazia, de maneira eletiva, nos elementos do sistema retículo endotelial. Estes se modificavam, em seu aspecto, tamanho, forma, tomando as características das grandes células espumosas, consideradas atualmente como de origem mesenquimatosa.

Mas a inconstância da observação de hipercolesterinemia nas xantomatoses e a frequência dos casos de hipercolesterinemia sem xantoma são, por outro lado, elementos que procuram invalidar a teoria de Rowland de considerar a doença de Hand-Schüller-Christian como devida exclusivamente à dismetabolia lipídica, em favor da teoria que considera as modificações de proliferação do sistema retículo endotelial como primitivas.

Assim, com Heine, Roussy e Oberling, dever-se-ia considerar como processo primário a granulomatose, que, posteriormente, se infiltraria de depósitos lipídicos, sendo que o tecido de granulação tenderia em se transformar em tecido xantomatoso.

Ademais, em muitas xantomatoses, com hiperlipemia, os órgãos mais importantes do sistema retículo endotelial, como o baço e o fígado, se apresentam como si não participassem do processo patológico.

Por outro lado, a observação da maioria dos casos de xantomatose cutânea, que vêm acompanhados de hipercolesterinemia, enquanto, na doença de Hand-Schüller-Christian, a hipercolesterinemia, muitas vezes, está ausente ou é pouco pronunciada, faz com que muitos autores entendam (Snapper), com argumentos de ordem química e bioquímica, que não existe identidade nosológica entre estas afecções.

A segunda teoria, admitindo a proliferação xantomatósica primitiva dos tecidos, explicaria, pelo comprometimento da hipófise, claramente, a síndrome da diabetes insípida, que é um dos sintomas mais comuns da doença de Hand-Schüller-Christian.

Estas duas teorias, porém, não esclarecem, contudo, o distúrbio metabólico dos lipídios verificado nas xantomatoses, o que Rathery e Bergeton procuram explicar, do mesmo modo que se observa em relação à diabetes insípida, que a dislipidose é consecutiva à insuficiência da hipó-

fise, devido ao processo que nesta se originaria. A hipófise, de acôrdo com as pesquisas de Aron, Loeb, e Bonet de Houssay, segrega, entre os seus múltiplos hormônios, um tireostimulina e, outro, acetoneinante dotado de poder específico sobre a degradação das gorduras. A perturbação hipofisária, por consequência, segundo a hipótese desses autores, determinaria distúrbio do metabolismo dos lipídios e, por intermédio da tireoide, insuficiência do metabolismo basal e dismetabolismo dos protídios. Uma diminuição no processo de oxidação, de origem hipofisária, poderia explicar uma insuficiente combustão das gorduras. Daí a hipercolesterinemia e a hiperlipemia secundárias e relativamente tardias. As lesões da hipófise e do tuber cinereum acarretam a diabetes insípida, é o que, em quasi unanimidade, está assente pelos autores. O longo estudo que fazem Bogaert, Scherer e Epstein, ao tratarem de um caso de colesterinose cerebral, serve de ponto de conciliação entre estas duas teorias, até aqui tão controvertidas, de vez que discutem o problema encarando os fatos clínicos e histoquímicos como são encontrados e observados.

No caso que estudam, em que não foi encontrado tecido de granulação, julgam que, fóra de dúvida alguma, se tratava de depósitos primários de uma mistura de lipídios em tecido primitivamente não modificado. Nunca fóra encontrado tumor ou tecido de granulações que houvesse sofrido infiltração lipídica secundária. Já não sucede o mesmo na doença de Schüller-Christian, na qual foi observado tecido de granulação, cujo caráter primário ou secundário é passível de discussão. Não iremos debater a questão, que foge às cogitações deste trabalho.

As formas clínicas da doença de Hand-Schüller-Christian são por Levent individualizadas em *evolutivas* e *sintomáticas*. Distingue, entre as primeiras as formas *agudas*, de marcha rápida e progressiva, mas que nem sempre são mortais, e as formas *crônicas*, de longa duração, cuja lenta evolução não implica benignidade. Considera ainda as formas *regressivas*, que evoluem espontaneamente para a cura e formas *progressivas*. Coloca, entre as formas sintomáticas, as formas *atípicas*, devido a ausência de alguns sintomas (formas sem lacunas ósseas, formas sem exoftalmia, formas sem diabetes insípida) e as formas *monosintomáticas*.

A forma clínica, que a seguir esboçamos uma síntese descritiva, tem notoriamente pontos de contato com a síndrome de Christian-Schüller. É um aspecto novo das formas clínicas de colesterinose que também procura individualizar-se, procedendo, por consequência, sob esse conceito, o consciencioso estudo que dele fazem Bogaert, Scherer e Epstein.

FORMA CEREBRAL DE COLESTERINOSE GENERALIZADA.

SÍNDROME DE BOGAERT-SCHERER-EPSTEIN (*síndrome neurológica, xantomas intraendinosos, xantelasma palpebral e catarata juvenil*).

Bogaert-Scherer-Epstein descrevem, em 1937, duas observações de colesterinose generalizada, cujo tipo clínico apresentava pontos de contato com as formas nervosas da síndrome de Hand-Schüller-Christian, diferindo, porém, destas não só pela evolução e sintomas iniciais como por sinais próprios peculiares à forma clínica por elles expostas. Para estes au-

tores, a nova síndrome clínica é, como a doença de Hand-Schüller-Christian, uma das formas que pôde revestir-se a lipidose da colesterina.

A forma clínica de colesterinose cerebral se inicia por manifestações neurológicas associadas, mais tarde, a alterações somáticas (catarata juvenil bilateral, num dos casos do tipo radiado e noutro com caráter zonular; xantelasma bilateral; xantomas simétricos intratendinosos; distrofia e disendocrinia).

Num dos doentes havia cifoescoliose e, no fim da doença, áreas discretas de osteoporose, em diversos pontos do esqueleto e descalcificação generalizada. Não havia aumento do fígado, do baço e dos gânglios linfáticos. Não existia diabetes insípida e exoftalmia. A taxa de colestero sanguínea estava apenas abaixada e a de fósforo, cálcio e glicose se mostrava normal.

Os autores aproximam esta forma clínica de colesterinose cerebral de algumas observações da doença de Hand-Schüller-Christian, nas quais foram observados sintomas de alterações nervosas. No entanto, desde logo, as dissociam, mostrando que na síndrome agora descrita, pela primeira vez, as manifestações de origem nervosa precediam os demais sinais clínicos enquanto nas formas nervosas da doença de Hand-Schüller-Christian eram elas derradeiras. Na síndrome de Bogaert-Scherer-Epstein os doentes se comportavam, desde o começo, como doentes acometidos de doença de sistema nervoso.

Ha a acrescentar ainda a presença, na forma clínica de Bogaert-Scherer-Epstein, de catarata juvenil e de xantomas intratendinosos que não foram descritos na forma cerebral da doença de Hand-Schüller-Christian.

Ademais, Bogaert, Scherer e Epstein procuram distinguir a atrofia papilar, observada na síndrome da colesterinose cerebral, que consideram como alteração primitiva das vias óticas perifericas, da atrofia post-neurítica encontrada em alguns casos da síndrome de Hand-Schüller-Christian.

Ha, contudo, algumas analogias entre estas duas afecções que os autores procuram resaltar: o aspecto distrófico e disendocrínico, a queda precoce dos dentes, o retardo no desenvolvimento psíquico, levadas à conta de distúrbios endocrínicos associados, a ausência ou retardo do desenvolvimento genital, o desinteresse sexual, o nanismo, o infantilismo, perturbações, enfim, hipofisárias, e o caráter familiar das displidoses, ainda pouco referido.

Ao pôr termo final às considerações em torno das duas formas clínicas de colesterinose acima tratadas Bogaert, Scherer e Epstein ainda sublinham:

"Si o xantelasma, alguns aspectos endocrínicos, a debilidade psíquica são sintomas conhecidos na doença de Schüller-Christian, as cataratas, os tumores intratendinosos, uma herança colateral similar são manifestações tão excepcionais que conferem às nossas observações caráter particular".

ESTUDO CLÍNICO DA SÍNDROME

A afecção se inicia com uma síndrome neurológica progressiva, desenvolvida durante mais de vinte anos, na primeira observação, e que se dividiu em três fases: período de debilidade mental até a puberdade, período de ataxia na adolescência e período final bulbar. Após o sexto ano do começo da doença, aparecem a catarata e o xantelasma e, mais tarde, os xantomatosas intratendinosos simétricos, de formação lenta e indolor, que se localizam nos tendões rotulários, aquileos, e quadricipitais.

Na segunda observação, de uma prima paterna do primeiro doente, há, no dizer dos autores, sucessão cronológica idêntica dos sintomas: parada da evolução psíquica na puberdade, catarata juvenil, tipo zonular, bilateral, xantelasma e após síndrome neurológica. Não há também alterações do título de colesterolina no sangue. Faltam os tumores intratendinosos.

Para Bogaert, Scherer e Epstein estas duas observações, sucintamente descritas acima, não podem ser classificadas em nenhum grupo clínico atualmente conhecido, sendo, porém, dada a analogia clínica e cronológica das duas observações consideradas como rigorosamente semelhantes. Dão estes autores grande importância ao fato do aparecimento sucessivo, durante o período de ataxia, das diversas localizações xantomatosas que indicavam, evidentemente, que, ao mesmo tempo que se desenvolvia um processo endoraquidiano, produziam-se distúrbios mal definidos, provavelmente metabólicos, que determinavam manifestações oculares, cutâneas e tendinosas.

O aparecimento destas manifestações exteriores da xantomatose, no curso de afecção medular, espinocerebelosa ou cerebello-espinhal, sistematizada ou progressiva, levava estes autores a pensar na possibilidade de se tratar de xantomatose neural primitiva, sendo que a forma clínica por eles descrita talvez fosse uma das modalidades, e não a única, de colesterinose neural.

Mostrando alguns traços comuns desta afecção com a doença de Hand-Schüller-Christian, que é a única xantomatose em que as complicações neurológicas têm sido referidas, os mesmos autores justificam a individualidade da doença por eles descrita que se distingue daquela pela sua componente somática, pelo caráter progressivo de sua semiologia cerebello-piramido-bulbar e pela ausência dos sinais clínicos que caracterizam a primeira (diabete insípida, osteoporose, exoftalmia).

O exame anátomo-patológico da primeira observação estudada demonstra graves lesões de xantelasmatoze, que atingem de maneira simétrica a substância branca do cerebello, menos intensamente a substância branca da medula, o pedúnculo cerebral, as regiões vizinhas do terceiro ventrículo e, discretamente o pallidum.

Depósitos ainda perivaseculares de células xantelasmatosas foram observadas em todas as outras partes do sistema nervoso central.

Não foram encontradas sobrecargas gordurosas no baço, fígado e gânglios linfáticos, do mesmo modo que os órgãos de secreção interna, de modo especial a hipofise, não apresentavam alterações dignas de aprego.

Contudo, foram revelados depósitos de lipóides nas pálpebras (xan-

telasma simétrico), nos tendões de alguns músculos, com disposição também simétrica, na pleura sob a forma de nodosidades, onde se encontram células espumosas e células gigantes, análogas às dos corpos estranhos, e cristais de colesterina, e no femur e vértebras lombares onde havia intensa osteoporose, com a presença, nos canais de Havers dilatados, de células espumosas carregadas de gordura.

E', porém, no sistema nervoso central que as lesões são mais importantes adquirindo o caráter de lesões sistematizadas e, em geral, simétricas. Ha, sobretudo, desmielinização da substância branca da medula, do bulbo, da protuberância, do cerebello, onde as lesões são mais interessantes, enfim, em todo o sistema nervoso, devendo-se, contudo, chamar-se atenção para o pallidum; que, cheio de grandes células xantelasmatosas de reação macroglial e com gliose fibrilar importante, apresenta lesões com aspecto sistemático.

Nas próprias vias opticas periféricas ha desmielinização do nervo optico esquerdo, total, com intensa gliose fibrilar e espessamento dos septos conjuntivos interfasciculares, vendo-se massas de células xantelasmatosas em torno dos vasos dos septos e mínimos depósitos gordurosos no próprio tecido nervoso. O nervo optico direito apresenta, porém, pouco acentuada dismielinização; com gliose fibrilar já importante e depósito difuso e consideravel de células xantelasmatosas no próprio parênquima. No quiasma e na porção inicial das cintillas opticas são observadas as mesmas alterações que se encontram no nervo optico direito. Consideram os autores citados que existe na colesterinose cerebral uma atrofia optica primitiva, lentamente progressiva, degenerescência sistemática exatamente equivalente às outras degenerescências dos outros sistemas descritos nessa doença.

Não sabem si se trata de um fato excepcional, por isso que "não ha nenhum documento histológico na literatura que permita decidir si as neurites opticas de alguns casos da doença de Hand-Schüller-Christian correspondem ou não a um tipo de atrofia primária".

Os autores, tecendo considerações em torno da atrofia cerebelosa, observada na doença que procuram individualizar como um novo tipo clínico de colesterinose, referem-se também à atrofia cerebelosa encontrada na doença de Tay-Sachs, podem do tipo cerebelipeto, ao contrário da primeira, cerebelífuga, para dizer que ésta atrofia cerebelosa sistemática não está sob a dependência do processo fundamental, isto é, que não é consequência do depósito de substância lipídica nas células.

No diagnóstico diferencial que fazem entre o caso observado e a forma clínica da doença de Hand-Schüller-Christian, com alterações cerebrais, Bogaert-Scherer e Epstein estabelecem o conceito da nova forma clínica de colesterinose cerebral baseando-se em elementos de diferenciação muito evidentes:

- 1.º) O elemento lipídico é o elemento primário das alterações tecidulares, tendo todas as alterações reacionais caráter secundário;

- 2.º) O aparelho ósseo apresenta somente uma osteoporose, não se encontrando tecido de granulações e nem processos destrutivos;

- 3.º) Não ha alteração meníngea ou hipofisária, como se observa, obrigatoriamente, na doença de Schüller-Christian.

E ao reforçarem estes pontos fundamentais, os mesmos autores in-

cidem, mais uma vez, sobre esses caracteres distintivos entre as duas afecções reafirmando que a doença de Schüller-Christian deve ser separada da afecção que estudam pela ausência do complexo de lesões esqueléticas, durais, hipofisárias, e basilares próprio da disostose hipofisária e pela diferença da localização das lesões, sobretudo dos tumores xantelasmatosos intratendinosos que não existem na doença de Schüller-Christian. Tratando-se de sobrecargas de lipídios (misturas de colesterinas), consideram a afecção, que pela primeira vez é descrita na nosografia universal, como uma colesterinose, e procuram, aceitando o esquema de Henschen, enquadrá-la, entre as demais colesterinoses, como forma cerebro-tendinosa da xantomatose generalizada.

O estudo químico dos tumores intratendinosos, chamados tophi colesterínicos, pela comparação que sugere com os tipos gotosos da diabete uricêmica, revelou elevada concentração de colesterolina e gorduras neutras. A colesterolina livre se encontra em relação com os ésteres de colesterolina na proporção de 41.6/1, sendo que o teor de colesterolina total é muito alto, caracterizando esses elementos uma forma de colesterinose ou de lipidose de colesterolina generalizada.

O distúrbio da colesterolina nesta síndrome estaria subordinada ao desequilíbrio do mecanismo endocrínico regulador do metabolismo da colesterolina, acarretando "uma série de depósitos de uma mistura de colesterolina e gorduras no sistema nervoso central, nas pálpebras, nos tendões e nas pleuras".

Provavelmente, segundo os autores, os cristalinos também são séde de depósito idêntico.

BIBLIOGRAFIA

- ABALLI, PANICELLO, GISPERT — La enfermedad de Gaucher — Bol. Soc. Cubana Ped., Out. 1938, p. 547.
- ADROGUE y TETTAMANTI — Fondo de ojo, 1936.
- ALAJMO, B. — A oftalmologia nas suas relações com as outras disciplinas médico-cirúrgicas — Resenha Clínico Científica, Junho. 1938, p. 245.
- ANDRADE, L. — Etudes sur le trachome — An. d'Oculistique, 1939, p. 33.
- ANNES DIAS e seus assistentes — Metabologia clínica, 1938.
- ARTHUS, M. — Précis de physiologie, 1927.
- ARRUGA, H. — Diabetes ocular — Arch. Oft. Hisp. Amer., 1932, p. 356.
- ASCHOFF — Tratado de anatomia patológica, 1934.
- ATKINSON — Schüller-Christian's disease — Am. J. of Opht., 1937, p. 968.
- BAILLIART, P. — La circulation retinienne — 1923.
- BAILLIART, P. — Le rôle du sympathique en pathologie oculaire — Soc. Franc. d'opht. 1927.
- BEHR — The ocular changes in Schüller-Christian-Hand's disease — Am. J. of Opht., 1937, p. 761.
- BELGERI, SATANOWSKI, MALBRAN — Alteraciones oculares en la diabetes Arch. de Oft. de B. Aires, 1935, p. 95.
- BERENS, C. — The eye and its diseases, 1936, ps. 99, 299, 311, 312, 580, 587.
- BERSCH, M. — Le système réticulo-endothéliale de l'oeil et les troubles du métabolisme des graisses — Arch. d'Opht., 1935, p. 663.
- BERTRAND — Estudos genealógicos, clínicos e histopatológicos sobre a forma infantil da idiotia amaurotica familiar — Rev. Neuro-Psiq. de S. Paulo, 1935, ps. 2, 280.
- BEYLOT e BAUDRIMONT — Manual teórico e práctico de histologia, 1937.
- BOGAERT, SCHERER, EPSTEIN — Une forme cérébrale de cholesterinose generalisée (type particulier de lipidose á cholesterine). Masson, Paris, 1937.

- BOGAERT, FROELICH, STOLZ — Etude d'une forme osseuse monosymptomatique de la lipidose á cholestérine — An. Med., Fev., 1937, p. 100.
- BOGAERT — Interêt de l'étude des lipidoses pour la neuro-pathologie — Les lipidoses á cérébrosides. — La Presse Med., 8, Maio, 1937, página 698.
- BORGES FORTES, E. — Sistema Retículo-Endotelial e sistema nervoso — Arq. Bras. Neur. e Psiq., Jan., Fev., 1939, p. 33.
- CAPPOCACCIA e U. EREDE — Les limites histophysiologiques du S. R. E. — An. Med., Dez., 1934, página 428.
- CAREL — Obésité Ante-hypophyse et Metabolisme des lipides, 1936.
- CASTERAN e GRET — Enfermedad de Schüller-Christian interessando el hueno temporal — Rev. Arg. de O. R. L., Jan-Fev., 1934, p. 33.
- CASTELLINO e FERRATA — Patologie constitucional. Endocrino-patologia in Tratado de Medicina Italiano.
- CHARLIN — La retinitis albuminurica, 1928.
- CHARLIN — Tratado de Clinica Oftalmologica, 1925.
- CHAUFFARD, G. LAROCHE, A. GRIGAUT — Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. An. Med., 1920, p. 149.
- CHEVREL et DIVET — Maladie de Gaucher et Maladie de Niemann-Pick — An. d'Anat. Path., Paris, 1937, ps. 4. 927.
- COLLAZO, MARANON, GAETAN, RODA — Accion de la hormona cortical sobre la eliminacion de la colestérina — An. Med. Int., Junho, 1934, n.º 6, T. III, página 517.
- COLLAZO, TORRES, RODRIGUEZ — La hipervitaminosis A. La vitamina A y el metabolismo de la colestérina — An. Med. Int., Junho, 1934, n.º 6, T. III, página 523.
- COMBY, J. Xanthomatose, syndrome de Schüller-Christian — Arch. Med. des Enf., n.º 8, Ag. 1935, p. 487.
- COMBY, J. — La reticulo-endotheliose chez les enfants — Arch. Med. des Enf., n.º 7, Julho, 1937, pg. 461.
- DANKYS — Xanthomatosis (Schüller-Christian's disease) — Amer. J. of Opht., 1937, p. 335.
- CORONA — Tratado de química normal y patologica de la sangre, 1937.
- DIDE — Les cellules végétatives mésocéphaliques dans les maladies mentales constitutionnelles. — C. R. Soc. Biol., 1935, p. 1074.
- DOMENECHI e LAFUENTE — Colesterinemia y hipertension arterial — An. Med. Int., 1935, T. IV, n.º 11, p. 1.049.
- DREYFUS, J. — La xanthomatose de la peau et la syndrome de Hand-Schüller-Christian. Arc. Med. des Enf., 1936, ps. 9. 569.
- DUKE-ELDER — Tex-book of ophtalmology, 1938.
- ESCUADERO, P. — Tratado de la diabetes.
- FERNANDES ALDAVE — Tratamiento del tracoma por los excitantes del S. R. E. — Arch. Oft. Hisp. Amer., Março, 1934, p. 158.
- FONDATION OPHTALMOLOGIQUE A. ROTHCHILD, 1912.
- FIESSINGER, N. — Endocrinologie, 1935.
- FIESSINGER, N. — Les ferments des leucocytes, 1923.
- FONGI, E. J. — Metabolismo, 1937.
- FONSECA, A. e A. TOLOSA — Exoftalmia na disostose hipofisaria ou doença de Schüller-Christian — Arq. de Cl. Oft. e O. R. L. de P. Alegre, n.º 1, 1938.
- FRIEDENWALD — The pathology of the eye, 1929.
- FUCHS — Tex-book of Ophtalmology, 1919.
- FUCHS-SALZMANN — Tratado de Oftalmologia, 1935.
- GALLEMAERTS — Examen microscopique des affections de la cornée au moyen de la lampe á fente, 1926.
- GARRETON SILVA, A. — El diabetico retinico — Arch. d'Oft. Hisp. Amer., 1932, página 185.
- GENEVOIS — Metabolisme et fonctions des cellules, 1931.
- GIRAUD — L'oeil diathesique, 1906.
- GLEY — Traité de physiologie, 1928.
- GRENAUD — Les xanthomes familiaux. — Le Monde Medical, 1927, p. 725.
- GROSSO, A. — La esplenomegalia en los niños, 1931.
- HALLIBURTON — Compendio de química fisiológica, 1936.
- HAMBRESIN, L. — La médication de choc en Ophtalmologie, 1938.

- HARTMANN, E. — La radiographie en ophtalmologie. (Maladie de Schüller-Christian), 1936, p. 234.
- HERMAN CHARLES — Xanthomatose generalisée, maladie Hand-Schüller-Christian — An. Med., Out., 1935, n.º 3, p. 301.
- HURST — Étude des lipoides dans la dégénération nerveuse et dans l'idiotie amaurotique familiale — Rev. Neur., 1926, p. 286.
- IZAR, G. — G. LORENZINI e L. PRETI — Doenças do metabolismo, in Tratado de Medicina Italiano.
- JIMENEZ DIAZ, C. — BIELSCHOWSKY e C. MENDONZA — Contribution à la connaissance du mechanisme d'absorption des graisses et des lipoides — An. Med., Maio, 1936, página 449.
- JUNIUS — L'idiotie familiale amaurotique — An. d'Oculistique, 1935, p. 504.
- KLIPPEL et LHERMITTE — Les syndromes sous-corticaux, in Nouveau Traité de Médecine, 1925, p. 168.
- KOBY — Microscopie de l'oeil vivant, 1924.
- LACARRÈRE — Libro-Atlas de Biomicroscopia de la cornea.
- LACROIX, SERVANTIE, DUPLEY, LAVIAL — Un cas de maladie de Schüller-Christian — Bull. Soc. Pediat., Paris, 1937, ps. 6, 351.
- LAGRANGE e GOULESQUE — Iridocyclites et infections focales — An. d'Oculistique, Julho, 1938, p. 493.
- LAYANI, DUCROQUET, LAUDAT — A propos d'un cas de xanthomatose osseuse fruste (Les cholesterinoses osseuses) — Bull. et. Mém. Soc. Med. Hop. Paris, Julho, 1937.
- LEMOINE et VALOIS — Elements de biomicroscopie oculaire, 1931.
- LESUÉ, LIÈVRE e BOQUIEN — La xanthomatose cranio — hypophysaire (Maladie de Schüller-Christian) — La Presse Med., Jan., 1938, p. 138.
- LEVENT — Le syndrome de Schüller-Christian — Gaz. Hop., n.º 15, 20 Fev., 1937, p. 237.
- LIMA FILHO — Monocitose — Tese — Rio 1930.
- LOVAT EVANS — Recientes adquisiciones em fisiologia, 1929.
- LUSTOSA, O. — Perfuração dos ossos do crânio. Diabetes insípida. Exoftalmia (Doença de Schüller, síndrome de Christian) — Brasil Médico, Maio, 1931, página 396.
- MALAGUETA — Xantomatose, doença da nutrição.
- MARINESCO — Sur l'idiotie amaurotique juvenile — Rev. Neur., Maio, 1938, página 449.
- MARANON e COLLAZO — La accion de los extractos hepaticos sobre la colestestina y la eliminacion de la colestestina por la bilis. — An. Med. Inst., Set., 1934, n.º 9, T. III, p. 843.
- MARTINEZ — Inoculacion de un filtrado de granulaciones tracomatosas a una conjuntiva humana bloqueada previamente por los coloides colorantes. — Arch. Oft. Hisp. Amer., Março, 1935.
- MAWAS, J. — in Fond. Opt. A. Rotschild:
- 1) Granulations lipoides des cellules de la cornée, 1911, p. 89.
 - 2) Rôle de la cholestérine en pathologie oculaire, 1913, p. 63.
 - 3) Dosage de la cholestérine dans l'humeur aqueuse, 1913, p. 67.
 - 4) Sur la nature de la plaque blanche rétinienne et sur les lipoides de la retinite albuminurique, p. 73.
 - 5) Cytologie et histochimie de la cellule xanthelasmique, p. 91.
 - 6) J. MAWAS e ROCHON DUVIGNEAUD — Lipoides et plaques blanches dans la retinite albuminurique.
- MIDY — Le conjonctif histiocyttaire, 1936.
- MARARD, Dr. Le systeme réticule endothelial de l'oeil — Arch. d'opt., 1934, p. 582.
- MORAX — Pathologie oculaire, 1921.
- MOREAU — La dysostose hypophysaire. Arch. Franco-Belges de Chir. 1931.
- MOUJUKOWA, FRADKIN e HEYFETZ — Le S. R. E. et l'oeil — An. d'Oculistique, 1931, p. 226.
- MUELLE, R. L. — Sistema nervioso vegetativo, 1937.
- NORDMANN — Troubles oculaires dans les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick. — An. d'Oculistique, 1934, p. 445.
- NORDMANN, PAYEUR e R. SACREZ — A propos d'un cas de maladie de Schüller-Christian. Rev. d'O. N. O., 1935, p. 371.

- OBERLING et WORINGER — La maladie de Gaucher. — An. d'Anat. Path., 1926, p. 353.
- PANAS — Traité des maladies des yeux. — T. I, p. 279.
- PENDE, N. — Endocrinologia — T. I.
- PAVIA, L. — Cristales de colesiterina... — Arch. Oft. Hisp. Amer., 1930, p. 577. 1934.
- PITTALUGA, G. — Las enfermedades del sistema reticulo-endotelial. — Madrid, 1934.
- POLICARD — Compendio de histologia fisiológica, 1939.
- PÓVOA, H. — W. BERARDINELLI — Tres sistemas, 1938.
- PÓVOA H. — Bloqueio experimental. Glicemia e curva hiperglicêmica. — Arq. Bras. Med., Rio, 1935, página 5, 225.
- RATHERY et BERGETON — Maladie de Hand-Schüller-Christian. — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, Abril, 1936, p. 540.
- PÓVOA H. — Metabolismo, 1934.
- REA — Neuro-ophtalmology, 1938.
- REDSLOB et GÉRY — Localization oculaire de la maladie de Gaucher — An. d'Oculistique, 1932, p. 865.
- ROCHA VAZ — Metabolismo e clínica dos lipídios, 1937.
- RONDONI, P. — Compendio de bioquímica, 1935.
- ROGER — Le cholesterol et ses dérivés. — Pres. Med., 5 Nov., 1938, página 1.627.
- ROSA, EDGAR — Estudio farmacodinamico sobre el principio ativo cristalizado del cynara scolymus. — Sem. Med., Junho, 1938, p. 1.249.
- ROUSSAY et MOSSINGER — Metabolisme des lipides — An. de Med., Março, 1933.
- SALVATI — Les alterations provoquées par la cholestérine... — An. d'Oculistique, 1926, p. 363.
- SALVATI — Lipoides et tonus oculaire. — An. d'Oculist., 1928, p. 52.
- SCHAEFFER — Contribution à l'histopatologie des ganglions rachidiens dans l'idiotie amaurotique, tipe Tay-Sachs. Travaux Lav. Red. Biol. de L'Université de Madrid. — T. 20, 1924, ps. 81 — 91.
- SNAPPER, I. — Maladies osseuses. — Paris, 1938.
- SORIA — Cristales de colesiterina en el saco lacrimal. — Arch. Oft. Hisp. Amer., 1935, p. 435.
- SORSBY, A. — Vital staining of the retina — The Brit. Journ. of. Optht., Jan. 1939, p. 20.
- STILI — Sur le système reticulo-endothelial (appareil de Goldmann) de l'oeil. An. d'Ocul., 1932, p. 858.
- SZMANSKI — Recherches anatomo-pathologiques des alterations de la rétine dans la maladie de Tay-Sachs. — Soc. Franc. d'Opht., 1927, p. 449.
- THANNHAUSER, J. — Tratado de metabolismo y enfermedades de la nutricion.
- THANNHAUSER, J. — Problemas de metabolismo, 1935.
- TILLE, H. — Lesiones de la macula, 1929.
- TIXIER, L. — Les actions physiologiques et therapeutiques de cynara scolymus. — Pres. Med., 3 Junho, 1919, p. 880.
- TOURAINÉ, A. — Tuberculide et système réticulo-endothelial (Les hystiocytoses folliculaires). Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et de Syphil., n.º 8, Nov., 1938, p. 1.569.
- VILLARET, J. BESANÇON, MME. SCHIFF-WERTHEIMER, J. GALLOIS — Les esteres de la choline en ophtalmologie — Arch. d'Opht., 1932, p. 129.
- VARELA — Leciones de hematologia, 1938.
- VERKADE — Recherches recents sur le metabolismo des graisses. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1936, páginas 6, 989.
- VOGT — Sur l'idiotie amaurotique juvenile (tipe Spielmeier-Vogt) — Rev. Neur., Jan., 1938, p. 1.
- WATRIN, J. — Nouvelle pratique dermatologique de Darier, Sabourand, Gougerot e outros, pg. 735.
- WRIGHT, S. — Fisiologia aplicada, 1939.
- YGARTUA, F. — Enfermidade de Hand-Schüller-Christian ou retículo-endoteliose crânio-hipofisária. — Anais Fac. Med. P. Alegre, n.º 1, 1938, p. 246.