

ADRENOLEUCODISTROFIA (LEUCODISTROFIA MELANODERMICA)

REGISTRO DE UM CASO ANATOMO-CLINICO

MARIO WILSON IERVOLINO BROTTO* MILBERTO SCAFF*
JOSE PAULO SMITH NOBREGA* CONCEIÇÃO G. CURY**
JAMIL SALUM** HORACIO MARTINS CANELAS*

A rara combinação da doença de Addison e esclerose cerebral difusa, afetando apenas pacientes jovens do sexo masculino, é agora reconhecida como não sendo mera coincidência. Foi inicialmente observada por Siemerling e Creutzfeldt²¹ em 1923, e pelo menos 49 casos desta síndrome, de herança recessiva ligada ao sexo, foram registrados.

Este registro é de um paciente com esclerose cerebral difusa e doença de Addison com diagnóstico clínico e confirmação anátomo-patológica. Foi revisto um estudo clínico e anátomo-patológico de 20 casos registrados na literatura.

OBSERVAÇÃO

G.A.B., 14 anos, sexo masculino, cor branca, brasileiro, internado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 01-07-77 (Reg. Geral 2.026.022K). Antecedentes pessoais e familiares — Parto normal hospitalar. Desenvolvimento neuropsimotor normal. Viroses da infância. Escolaridade até a 4a. série do 1º grau. Os pais, não consangüíneos, têm 4 filhos: o 1º do sexo masculino, aos 5 anos de idade apresentou insidioso escurecimento da pele, crises de vômitos e febre; aos 6 anos, deterioração mental com piora lenta e progressiva, dificuldade à deambulação, crises convulsivas generalizadas e óbito aos 7 anos e 2 meses; os outros, com 11 anos de idade, sexo feminino, e com 7 anos de idade, sexo masculino, são saudáveis. Aos 5 anos de idade foi observado escurecimento progressivo da pele do paciente, adquirindo tom bronzeado em todo o corpo. Aos 7 anos, durante 6 meses, teve 5 a 6 episódios de vômitos contínuos, febre e astenia, com duração de 1 a 2 dias, necessitando internação para "hidratação". Inicialmente as crises eram esporádicas (cada 2 meses), mas nos últimos meses elas se tornaram mais frequentes e duradouras. Devido a esses episódios o paciente entrou em choque, sendo internado em um hospital, onde foi diagnosticada insuficiência supra-renal (comprovada laboratorial e terapêuticamente). A flebografia da supra-renal foi normal. Teve alta tomando prednisona (5 a 10 mg/dia). Não houve reincidência das crises e a cor bronzeada da pele desapareceu gradualmente em 2 anos. Com 12 anos o paciente

Trabalho dos Departamentos de Neuropsiquiatria (Divisão de Clínica Neurológica)* e de Patologia** da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

apresentou crise tônico-clônica generalizada, que se repetiu por 4 vezes com intervalo de um mês; tratado com difenilidantoina e fenobarbital; última crise há um ano. Aos 12 anos e 5 meses foi notada insidiosa deterioração mental; o paciente se tornou distraído, apático, errava as tarefas, tinha distúrbios na orientação e brincadeiras não condizentes com a idade, diminuição no rendimento escolar, evoluindo com piora lenta e progressiva. Após dois meses apresentou progressivo desvio de ambos os olhos para fora, com queixas de visão dupla no sentido horizontal, acompanhado de diminuição da acuidade visual que, em 7 meses, evoluiu para cegueira total. Com 13 anos de idade, surgiu diminuição bilateral da acuidade auditiva, acompanhada de zumbidos, que, em 4 meses, evoluiu para surdez. *Exames realizados* — Líquido cefalorraquidiano: proteínas 64 mg/dl, discreto aumento de gama-globulina. O pneumencefalograma foi normal. Realizada biópsia cerebral, que foi compatível com leuco-distrofia, o tratamento continuou com corticosteróides. Nessa época apareceu dificuldade à marcha; o paciente arrastava o membro inferior esquerdo e tinha quedas frequentes); após 3 meses, a deambulação tornou-se impossível. Aos 13 anos e 6 meses apareceu incontinência urinária e fecal e o paciente deixou de contatuar pela fala. Há 15 dias, febre, tosse com catarro amarelado em grande quantidade, sendo internado.

Exame físico — Paciente em mau estado geral, caquexia, mucosas descoradas, hidratado, dispnéia moderada, cianose de extremidades e lábios, anictérico, sem edemas. Pele e mucosas com coloração normal. Pressão arterial 10x7 cm Hg. Pulso e frequência cardíaca 120 batimentos/minutos. Taquipnéico (frequência respiratória 25 movimentos/minuto). Febril (38°C). Murmúrio vesicular diminuído, estertores subcrepitantes de finas bolhas, roncos e sibilos disseminados em ambos os hemitórax. *Exame neurológico* — Perceptividade nula, reatividade inespecífica à dor, não localizando estímulos dolorosos. Reação vegetativa à dor presente. Reflexo ciliospinal presente. Postura decorticada no hemicorpo esquerdo e descerebrada no hemicorpo direito; aos estímulos dolorosos o paciente reagia em descerebração bilateral, mais intensamente à direita. Reflexos axiais da face vivos. Reflexos apendiculares profundos globalmente exaltados. Sinais de Hoffman, Rossolimo e Mendel-Bechterew bilaterais. Sinais de automatismo medular presentes nos membros inferiores. *Exames de fundo de olho:* palidez das papilas, pulso venoso espontâneo presente. Pupilas médio-fixas; reflexos fotomotores ausentes. Movimentos espontâneos de piscar, ausente o reflexo do pestanejar; desvio dos globos oculares para cima e para fora. Reflexos oculocefálicos: excursiona os globos oculares em todos os sentidos, exceto no olhar vertical para baixo. Reflexo corneopalpebral presente e simétrico. Provas calóricas (cabeça em anteflexão de 30°, água a 10°C, infusão de 10ml em 30s): na estimulação do ouvido esquerdo, após um tempo de latência de 30s, ocorreu desvio conjugado do olhar para a esquerda com duração de 2 min, sem nistagmo; à estimulação do ouvido direito, após um tempo de latência de 30s, houve desvio conjugado do olhar para a direita, duração de 2 min, sem nistagmo; na estimulação de ambos os ouvidos, após um tempo de latência de 40s, ocorreu desvio conjugado do olhar para a esquerda, duração de 90s, nistagmo ausente. A avaliação dos IX, X e XII nervos cranianos foi prejudicada pela intubação endotraqueal.

Exames complementares — Hemossedimentação: 50 mm (1a. hora). Hemograma: hemoglobina 13,3g/dl (83%), hematócrito 42%, 11.900 leucócitos/mm³ (promielócitos 1%, mielócitos 1%, metamielócitos neutrófilos 0%, neutrófilos em bastonetes 9%, neutrófilos

segmentares 67%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, linfócitos 14%, monócitos 8%, plasmócitos 0%). Mucoproteínas: 5,9mg/dl de tirosina. Proteína C-reativa: positiva ++. Prova do látex negativa. Eletroforese de proteínas séricas (g/dl): proteínas totais 5,80; albumina 2,20; globulinas α_1 0,46; α_2 0,98; β 0,87; γ 1,21. Glicemia 216 mg/dl. Urina I: proteinúria 0,3 g/l. Reações sorológicas para sífilis negativas. Uréia, creatinina, eletrólitos, cálcio, fósforo, bilirrubinas, transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica, fosfocreatinoquinase, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, fosfatase ácida e fração prostática: normais. Eletrocardiograma: discretas alterações da repolarização ventricular. Radiografias do crânio: falha óssea na região parietal esquerda (biópsia cerebral). Eletroencefalograma: sofrimento cerebral difuso, representado por ondas lentas Θ δ , contínuas, de reduzido potencial. Líquido cefalorraqueano (LCR) em punção lombar: límpido e incolor; pressão inicial 12, pressão final 8 cm H₂O (após retirada de 7 ml), prova de Stookey sem bloqueios; 0,6 células/mm³; proteínas 27mg/dl, cloretos 719 mg/dl, glicose 101 mg₂dl; reações de Wasserman, VDRL e Weinberg negativas. Eletroforese de proteínas do LCR (%): pré-albumina 4,9; albumina S 4,5; globulinas α_1 6,0; α_2 8,6; β 13,3; γ 12,4.

Evolução — O paciente apresentou picos febris e plora do quadro broncopneumônico. No 4º dia de internação apresentou crises motoras tipo Bravais-Jackson na região perioral e membro superior à esquerda, que cederam com benzodiazepínicos e difenildantoina intravenosos. Medicado com primidona (500 mg/dia), hidrocortisona (800 mg/dia) e antibióticos. Óbito no 18º dia.

Exame anátomo-patológico — Causa mortis: broncopneumonia. As principais alterações anatômicas estão relacionadas às glândulas supra-renais e ao sistema nervoso central e periférico.

Glândulas supra-renais — Cada uma pesou, aproximadamente, 4 g, sendo de forma e consistência normais, volume uniformemente diminuído, superfície de corte de cor branco-amarelada, mostrando cortical adelgada e bem delimitada da medula. Ao exame histológico confirma-se a atrofia da região cortical, cuja arquitetura está bastante alterada nas zonas fasciculadas e reticulada, onde, ao lado de uma perda de estratificação, aparecem algumas células balonizadas, às vezes multinucleadas, com citoplasma eosinófilo e granuloso, ao lado de outras células em maior número, com citoplasma bastante eosinofílico, contendo pigmento acastanhado, núcleo hiperconcolorado, às vezes polimorfo. A zona glomerulosa, assim como a medular, não revelam particularidades (Fig. 1).

Sistema nervoso — O encéfalo pesou 1.240 g, sendo de forma e consistência normais, volume ligeiramente diminuído. As leptomeninges estão congestionadas, os giros de modo geral se apresentam afilados e os sulcos e fissuras mais alargados, configurando uma atrofia cortical difusa. Aos cortes frontais, o tecido nervoso é bastante pálido, observando-se na substância branca dos hemisférios cerebrais extensas áreas de desmielinização, de tonalidade amarelada e consistência diminuída, prevalecendo em ambas as regiões occipitais e diminuindo progressivamente de tamanho em direção às regiões frontais. Estas áreas têm tendência a serem simétricas e, em geral, poupam as fibras subcorticais em U. O sistema ventricular está ligeiramente dilatado por atrofia difusa do parênquima nervoso. O tronco cerebral, cerebelo e medula espinal estão ligeiramente atrofiados, sem outras alterações evidentes em suas estruturas macroscópicas.

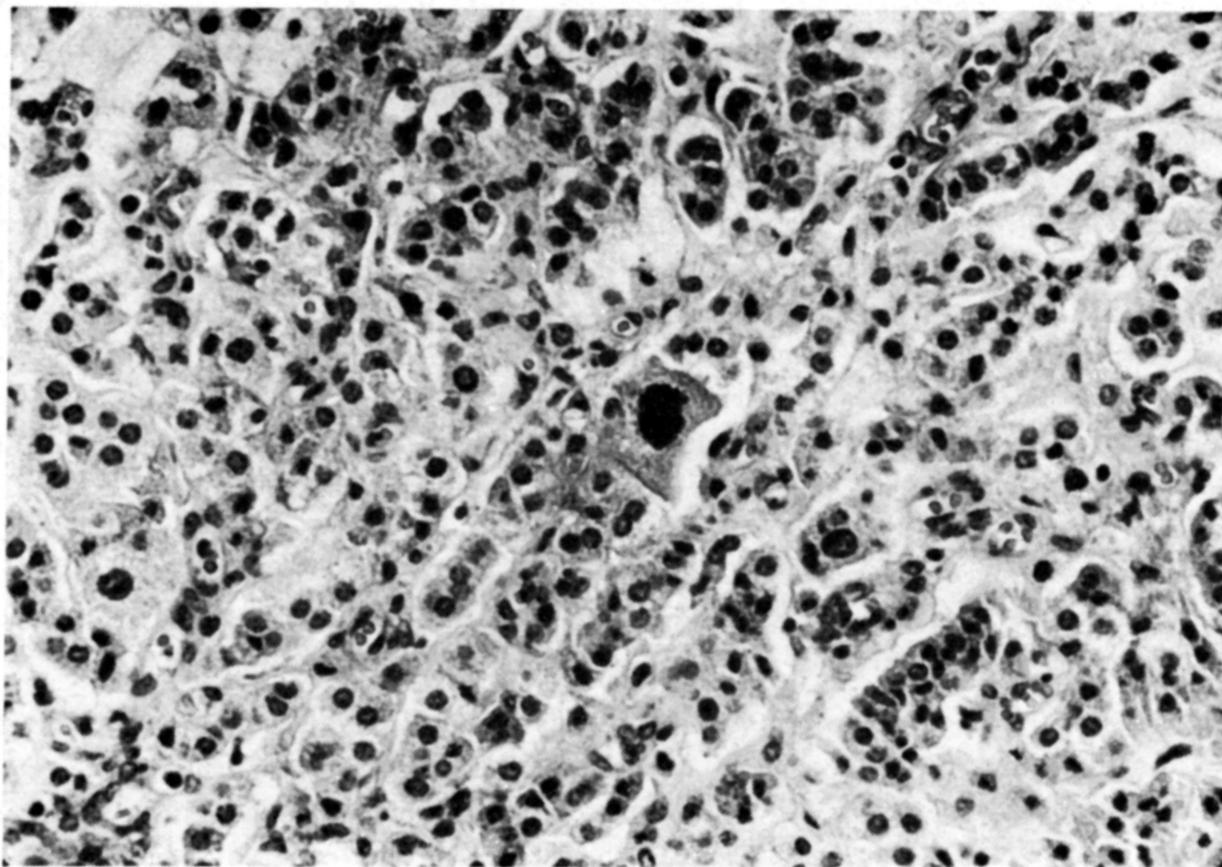


Fig. 1 — Caso G.A.B. Adrenoleucodistrofia. Atrofia da região cortical, da supra-renal, com arquitetura alterada (HE 45X)

O exame histológico das circunvoluções cerebrais que recobrem as áreas desmielinizadas revela profunda alteração na citoarquitetura neuronal, com acentuada redução numérica de neurônios e em menor grau da oligodendróglia perineuronal, grande proliferação de astrócitos gemistocíticos e da micróglia em forma de bastão (Fig. 2). Nas áreas com degeneração da substância branca observa-se intensa desmielinização das fibras nervosas, com destruição dos respectivos axônios, rarefação acentuada da oligodendróglia interfascicular, hiperplasia de astrócitos gemistocíticos e grande quantidade de material acidonofilico livre no interstício ou fagocitado por células microgliais, que assumem o aspecto de corpúsculos grânulo-gordurosos. No espaço de Virchow-Robin dos vasos regionais observa-se ligeiro infiltrado linfoplasmocitário entremeado de alguns corpúsculos grânulo-gordurosos. Em geral, o processo degenerativo da substância branca tem tendência a poupar as fibras subcorticais em U. Na ponte, o processo patológico se assesta principalmente na porção basilar e, nesta, as fibras longitudinais são mais atingidas que as transversais, sendo o padrão lesional idêntico ao que ocorre nas lesões dos hemisférios cerebrais. No cerebelo a camada molecular está ligeiramente hipercelular em decorrência de proliferação difusa de astrócitos. As células de Purkinje estão quase totalmente desaparecidas e as poucas remanescentes estão atrofiadas, havendo nítida proliferação dos astrócitos de Bergmann e de Fafianas. A camada dos grânulos está muito rarefeita e a substância branca profunda revela ligeira espongirose. Na medula espinal nota-se degeneração de todos os cordões com predomínio dos laterais, estando preservada a substância cinzenta. Na transição bulbospinal observa-se, além disso, intensa degeneração das pirâmides bulbares. Os nervos ópticos apresentam atrofia subtotal com acentuada desmielinização,

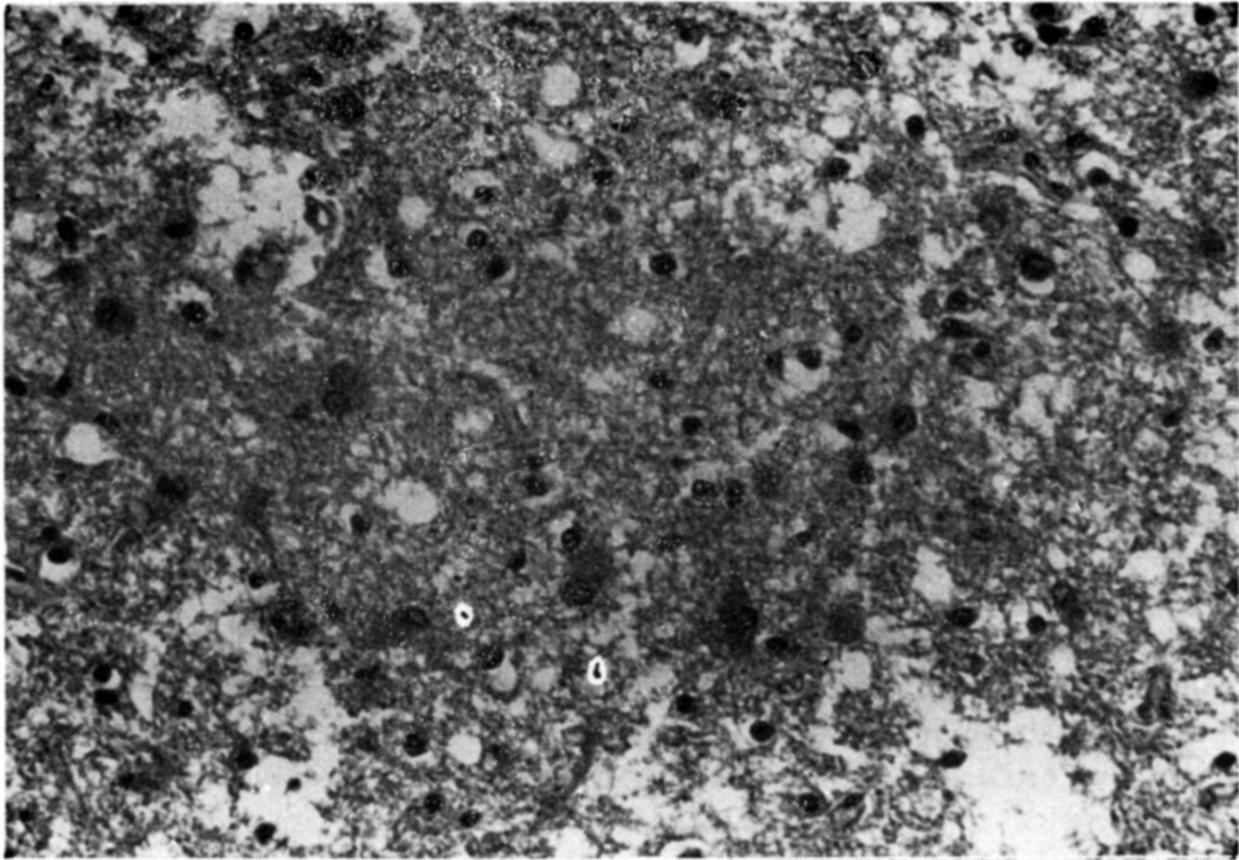


Fig. 2 — Caso G.A.B. Alteração na citoarquitetura neuronal com acentuada redução numérica de neurônios e em menor grau da oligodendróglia perineuronal, grande proliferação de astrócitos gemistocíticos e da micróglia em forma de bastão (HE 100X).

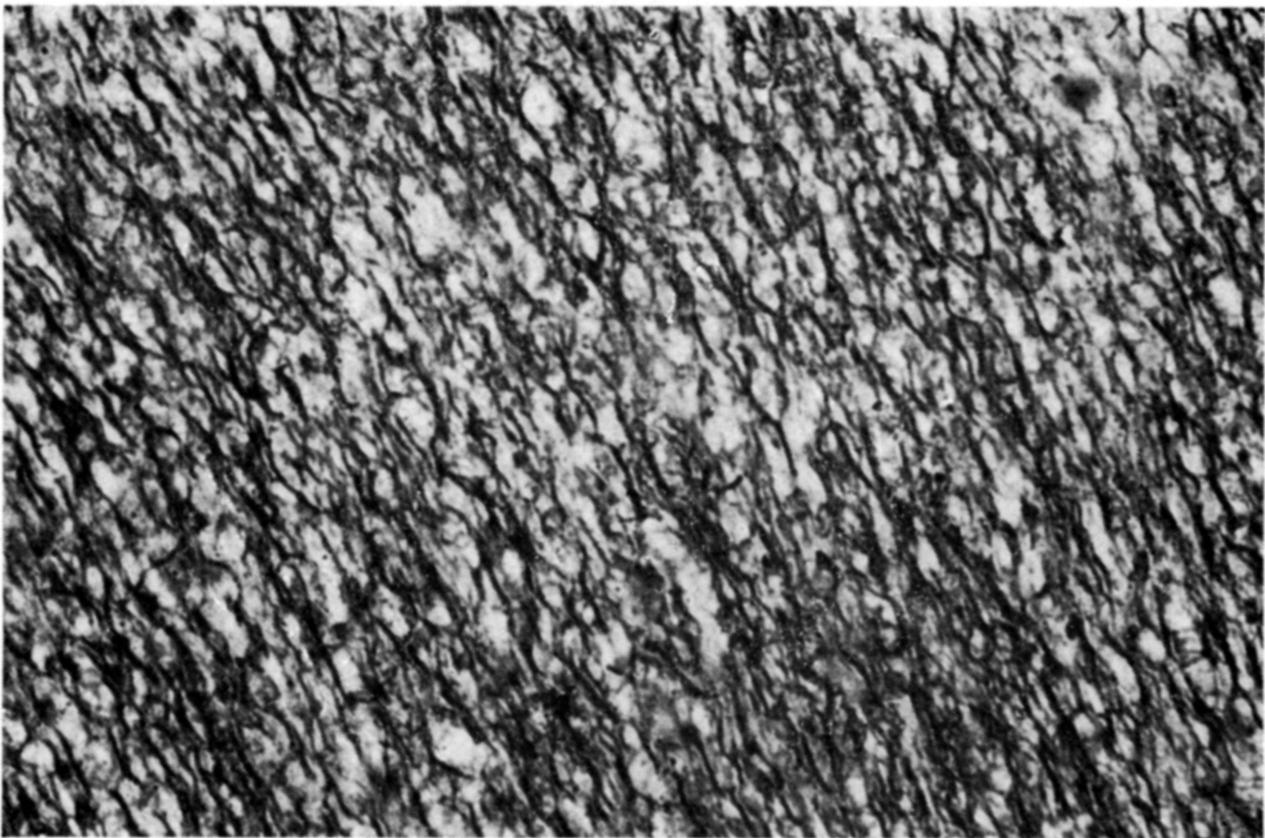


Fig. 3 — Caso G.A.B. Nervo acústico. Desmielinização parcial do tipo segmentar onde, ao lado de porções bem preservadas, se nota a presença de outras com degeneração das bainhas de mielina e proliferação das células de Schwann (Masson 100 X).

liberação de produtos acidonofílicos e esclerose astrogial. O exame histológico de alguns nervos periféricos (acústico e ciático) revelou desmielinização parcial do tipo segmentar onde, ao lado de porções bem preservadas, se nota a presença de outras com degeneração das bainhas de mielina e proliferação das células de Schwann (Fig. 3).

COMENTARIOS

As alterações patológicas descritas nas supra-renais e no sistema nervoso, associadas ao quadro clínico, à incidência em paciente do sexo masculino e com antecedentes familiares, permite, no presente caso, fazer o diagnóstico de adrenoleucodistrofia.

Segundo revisão de 20 casos registrados na literatura^{4,6,12,13,18} a análise retrospectiva dos achados clínicos indica que o desenvolvimento das alterações do comportamento e deterioração mental progressiva, distúrbios da visão e da marcha em paciente jovem do sexo masculino sugere o diagnóstico de adrenoleucodistrofia (ADL). Se há qualquer evidência demonstrável de falência da função do córtex supra-renal e antecedentes familiares o diagnóstico é virtualmente correto¹⁸.

Os sinais neurológicos referentes à degeneração difusa da substância branca do sistema nervoso central (SNC) geralmente predominam sobre o quadro clínico da insuficiência do córtex supra-renal. Esta pode preceder em meses e anos ou acompanhar paralelamente o quadro neurológico e em vários casos pode ser assintomática. A velocidade de degeneração do SNC não tem relação com a severidade ou mesmo a presença demonstrável de disfunção adrenocortical e a terapia com esteróides não modifica a evolução do quadro neurológico.

Todos os 20 pacientes eram do sexo masculino e raça branca, a faixa etária variando dos 3 aos 12 anos. Em 9 casos havia antecedentes familiares de irmãos, primos e tios maternos com doença semelhante; noutra caso¹² havia referência de dois irmãos do sexo masculino que morreram aos 5 anos de choque precedido por infecção das vias aéreas superiores; nos 10 casos restantes não havia antecedentes familiares.

A idade do início dos sinais neurológicos em nosso paciente está em concordância com a descrita na literatura, que mostra predominância na segunda metade da primeira década.

O curso é sempre lentamente progressivo. A duração variou de 9 meses a 9 anos, sendo a duração média de 3,4 anos.

As alterações do comportamento foram achado inicial em 13 pacientes. Há um grande espectro de anormalidades, variando desde um estado de apatia e depressão (7 casos) até explosões agressivas e bizarras (3 casos). Geralmente acompanha-se de déficit progressivo da memória e diminuição no rendimento escolar, que, num intervalo de tempo variável, evolui em todos os casos para um quadro demencial evidente.

Os distúrbios da marcha em nosso paciente, que surgiram 1 ano e 4 meses após o início do quadro neurológico, foram observados em todos os casos, sendo que, em 6 pacientes, apareceram precocemente. É descrita como

marcha espástica e instável. A ataxia do tipo cerebelar ou do tipo sensitivo não foi preeminente em nenhum paciente e em todos os casos não havia evidência de lesão do neurônio motor periférico. Disartria e disfagia geralmente desenvolveram-se ao mesmo tempo que os distúrbios da marcha. Raramente estes pacientes se tornam anártricos e, mesmo em fases tardias, eles soltam grunhidos ininteligíveis.

A perda progressiva da acuidade visual referida na anamnese é achado constante nos 20 casos registrados. Em 5 pacientes apareceu nas fases iniciais, sendo que 2 pacientes tiveram inicialmente hemianopsia homônima e em 1 paciente havia evidente perda do reconhecimento visual para objetos. Nos estágios posteriores todos os pacientes desenvolveram distúrbios visuais. Ao exame dos fundos oculares, um paciente apresentou atrofia óptica precoce, mas ela terminou por desenvolver-se em todos. Nistagmo horizontal transitório acompanhou as fases iniciais de perda visual em 5 casos.

Hemiparesia foi observada precocemente em 5 casos nas fases iniciais; todos os pacientes na fase final evoluíram para tetraparesia espástica com postura decorticada, sinais globais de liberação piramidal e incontinência esfintérica.

As crises convulsivas observadas precocemente em nosso caso, não costumam ser manifestação inicial. Dos 20 casos descritos, 10 as apresentavam, sendo 2 casos nas fases iniciais e 8 tardiamente. Geralmente são crises generalizadas tônico-clônicas e mais raramente do tipo focal.

Os distúrbios auditivos constituem manifestação rara. Foram observados precocemente em apenas 2 casos e num estágio mais posterior em 1 caso. Na fase inicial podem ser assimétricos.

Em nosso caso os sinais e sintomas supra-renais precederam em 7 anos o quadro neurológico. A terapêutica com corticóides não alterou a evolução. O estudo hormonal do paciente foi impossibilitado pelo mau estado geral e o uso crônico de corticóides.

Na revisão dos 20 casos, 8 apresentaram doença de Addison, sendo que, em 3 casos, estes sinais precederam de 2, 3 e 4 anos o quadro neurológico e em 5 casos os sinais de falência supra-renal acompanharam o quadro neurológico. Os sintomas e sinais frequentemente observados foram fadiga, vômitos intermitentes, melanodermia, hipotensão arterial e colapso cardio-vascular. Entre os 12 casos restantes, devido a falta de dados anamnésticos e clínicos, os sinais de falência supra-renal foram negligenciados, embora houvesse referências vagas que podiam sugerir este distúrbio.

Os exames laboratoriais de rotina não são de valor diagnóstico.

O líquido cefalorraqueano e a eletroforese das proteínas líquóricas com valores normais não excluem o diagnóstico. No LCR geralmente observa-se moderado aumento no teor das proteínas. Em 11 dos 20 casos descritos o teor de proteínas variava de 60 a 110mg/dl, em 1 caso¹¹ era de 147mg/dl e noutro¹⁸ era de 180mg/dl. Nos 7 casos restantes o LCR era normal. A eletroforese das proteínas líquóricas, realizada em 11 pacientes, mostrou discreto aumento no teor de globulina γ em 7 casos.

No eletrencefalograma a anormalidade comumente observada é o alentejamento difuso do traçado; menos frequentemente observa-se atividade irritativa e assimétrica. Embora indicativo de lesão orgânica, não é de valor diagnóstico. Dos 18 casos em que foi realizado apenas em 2 apresentou-se normal.

O mapeamento cerebral é de pouca valia; de 9 casos mostrou anormalidade em apenas 2, havendo aumento de captação nas regiões occipitais em um caso e parietal direita noutro.

O pneumencefalograma, feito em 7 pacientes, mostrou leve dilatação ventricular em 5; em um caso associava-se aparente atrofia cortical.

Recentemente, em 2 casos de adrenoleucodistrofia¹⁰ as anormalidades na tomografia computadorizada (CT) foram caracterizadas por lesões de baixa densidade na substância branca subcortical, predominantemente em áreas parietoccipitais, mas estendendo-se, assimetricamente, a áreas frontais. Estas áreas correspondem a grandes zonas de gliose com astrócitos reativos, sem resposta inflamatória. O aumento de densidade adjacente e anterior às áreas de baixa densidade, após a infusão de contraste, corresponde à borda da região gliótica. Nestas zonas há um processo desmielinizante ativo, com resposta mononuclear perivascular¹⁸. O aumento do contraste ao CT reflete uma quebra focal na barreira hêmato-encefálica, análoga à das áreas de captação aumentada no mapeamento cerebral. Gado e col.⁹ acreditam que o CT poderá ser um importante procedimento no diagnóstico da adrenoleucodistrofia.

Os testes da função supra-renal são exames importantes nos casos assintomáticos. O estudo de 10 pacientes revelou: 4 pacientes com doença de Addison tinham os níveis do cortisol plasmático, 17-OH e 17-KS urinários diminuídos e resposta anormal ao teste da estimulação com ACTH; 4 pacientes assintomáticos tinham os níveis do cortisol plasmático, 17-OH e 17-KS urinários normais, mas resposta deficiente à estimulação com ACTH. Os 2 casos restantes, apesar de assintomáticos e com testes de função do córtex supra-renal normais, apresentavam alterações no córtex adrenal ao estudo histológico.

A biópsia da supra-renal mostrou alterações nos dois casos em que foi realizada. Nos 20 casos com estudo anátomo-patológico, todos apresentavam atrofia do córtex supra-renal.

A biópsia cerebral foi realizada em 5 pacientes e em 2 casos revelou moléstia de Schilder, em 2 casos foi normal e no outro o diagnóstico foi de astrocitoma.

Etiopatogenia — Esta doença resulta de uma desordem metabólica difusa^{17,18} e é provavelmente uma forma de leucodistrofia. A transmissão parece ser recessiva ligada ao sexo. Embora a associação de alterações no córtex da supra-renal com desordens na substância branca cerebral sugira um defeito no metabolismo do esterol^{7,17,18}, o acúmulo anormal de material lipídico só foi demonstrado recentemente^{1,17,22}.

Uma desordem no metabolismo do esterol tem sido pesquisada em fibroblastos de pacientes afetados^{5,23}. Burton e Nadler⁵ observaram que estes acumulavam excessivas quantidades de colesterol. Yavin e col.²³ não confirmaram estas observações e encontraram metabolismo do esterol normal em fibroblastos cultivados.

Recentemente, Menkes e Corbo¹⁴ encontraram, na substância branca cerebral de pacientes com ADL, um acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa (C₂₂ a C₂₆) na fração éster do colesterol. Acúmulo similar foi demonstrado nas gangliosidoses e cerebrosidoses. Estes autores postularam que o defeito enzimático responsável pela ADL é localizado na enzima responsável pela degradação dos ácidos graxos não hidroxilados de cadeia longa e é mais específica para a degradação do carbono 25 e 26 do ácido graxo. Esta enzima é denominada ácido-fitânico- α -oxidase.

O defeito enzimático poderia causar acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa no cérebro; estes se incorporariam à mielina e alterando sua estereoconfiguração, induziriam a desmielinização.

RESUMO

É relatado o caso de um paciente de 14 anos, do sexo masculino, com esclerose cerebral difusa precedida em 7 anos de sinais de insuficiência do córtex supra-renal, com antecedentes familiares. Clinicamente a doença é caracterizada por deterioração mental, distúrbios da marcha e da visão, associados com insuficiência do córtex supra-renal. Confirmando os dados da literatura, em nosso caso o estudo anátomo-patológico revelou desmielinização e gliose difusa na substância branca cerebral, poupando as fibras subcorticais. Células inflamatórias são comuns e têm distribuição perivascular. Na zona fasciculada e reticular da supra-renal, células "balonadas" são evidentes, muitas delas apresentando citoplasma vacuolizado e com estriações. Inclusões lipídicas similares têm sido encontradas nas células de Schwann dos nervos periféricos e dos testículos. Os achados são comparados com vinte casos da literatura.

SUMMARY

Adrenoleukodystrophy (melanodermic leukodystrophy): report of a clinicopathological case.

The case of a 14-year-old boy with "diffuse cerebral sclerosis", preceded by signs of primary adrenal cortical insufficiency for 7 years with familiar antecedents is reported. This disorder, named adrenoleukodystrophy, has a sex-linked recessive inheritance. The clinical picture is characterized by mental deterioration, gait disturbances, visual impairment, associated with primary adrenal cortical insufficiency. Confirming the data from literature, in our case the pathological study showed myelin degeneration and diffuse gliosis in the cerebral white matter, with no involvement of subcortical fibers. Inflammatory cells are common, and have a perivascular distribution. In the fasciculata and reticular zones of the adrenal gland, "balloon-shaped" cells are evident, most of them presenting a vacuolized and striated cytoplasm. Similar lipidic inclusions have been found in the Schwann cells of the peripheral nerves and testis. The findings are compared with twenty cases from the literature.

REFERENCIAS

1. AGUILAR, M. U.; O'BRIEN, J. S. & TAKER, P. — The syndrome of familial leukodystrophy, adrenal insufficiency and cutaneous melanosis. *In* S. M. Aronson & B. W., (eds.) — *Inborn Errors of Sphingolipid Metabolism*. Pergamon Press, New York, 1967, pp 149-166.
2. ANNE, M. G. — Addison's disease and diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 32:344, 1963.
3. BLAW, M. E. — Melanodermic type leukodystrophy. *In* P. J., Vinken & G. W. Bruyn (eds.) — *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 10. North-Holland, Amsterdam, 1970, pp 128-133.
4. BLAW, M. E.; OSTERBERG, K.; KOZAK, P. & NELSON, E. — Sudanophilic leucodystrophy and adrenal cortical atrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 11:626, 1964.
5. BURTON, B. K. & NADLER, K. L. — X-linked Schilder's disease: a generalized disorder of cholesterol metabolism. *Pediat. Res. (Basel)* 8:170, 1974.
6. ERLAND, N.; OSTERBERG, K.; BLAW, M. E.; STORY, J. KOZAK, P. — Electron microscopic and histochemical studies in diffuse sclerosis (sudanophilic type). *Neurology (Minneapolis)* 12:896, 1962.
7. EVIATAR, L.; HARRIS, D. R. & MENKES, J. H. — Diffuse sclerosis and Addison's disease: biochemical studies on gray matter, white matter and myelin. *Biochem. Med. (New York)* 8:268, 1973.
8. GADO, M. H.; PHELPS, M. E. — An extravascular component of contrast enhancement in computed tomography: Contrast enhancement and the blood tissue barrier. *Radiology (New York)* 117:593, 1975.
9. GADO, M. H.; PHELPS, M. E. & GOLEMAN, R. E. — An extravascular component of contrast enhancement in computed tomography. The tissue blood ratio of contrast enhancement. *Radiology (New York)* 117:589, 1975.
10. GREENBERG, H. S.; HALVERSON, D. & LONE, B. — CT-scan and diagnosis of adrenoleucodystrophy. *Neurology (Minneapolis)* 27:884, 1977.
11. HOEFNAGEL, D.; BRUN, A.; INGBAR, S. H. & GOLDMAN, H. — Addison's disease and diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 30:56, 1967.
12. HOEFNAGEL, D.; STANLEY, V. N. & SYDNEY, H. I. — Diffuse cerebral sclerosis with endocrine abnormalities in young males. *Brain* 85:553, 1962.
13. LICHTENSTEIN, B. W. & ROSENBLUTH, P. R. — Schilder's disease with melanoderma. *J. Neuropath. Exp. Neurol. (New York)* 18:384, 1959.
14. MENKES, J. H. & CORBO, L. M. — Adrenoleucodystrophy: accumulation of cholesterol esters with very long chain fatty acids. *Neurology (Minneapolis)* 27:928, 1977.
15. NICHOLAS, A. V. & ROBERT, Y. M. — Diffuse sclerosis with adrenal insufficiency. *Neurology (Minneapolis)* 18:1066, 1968.
16. POWERS, J. M. & SCHAUMBURG, H. H. — Adrenoleucodystrophy: similar ultrastructural changes in adrenal cortical and Schwann cells. *Arch. Neurol. (Chicago)* 30:406, 1974.

17. POWERS, J. M. & SCHAUMBURG, H. H. — Adrenoleukodistrofia (sex-linked Schilder's disease): a pathogenic hypothesis based on ultrastructural lesions in adrenal cortex, peripheral nerves and testis. *Am. J. Path.* (New York) 76:481, 1974.
18. SCHAUMBURG, H. H.; POWERS, J. M.; RAINE, C. S.; SUZUKI, K. & RICHARDSON, E. P. — Adrenoleukodistrofia: a clinical and pathological study of 17 cases. *Arch. Neurol.* (Chicago) 32:577, 1975.
19. SCHAUMBURG, H. H.; POWERS, M. J.; SUZUKI, K. & RAINE, C. S. — Adrenoleukodistrofia (sex-linked Schilder disease): ultrastructural demonstration of specific cytoplasmic inclusions in the central nervous system. *Arch. Neurol.* (Chicago) 31:120, 1974.
20. SCHAUMBURG, H. H.; RICHARDSON, E. P.; JOHNSON, P. C.; COHEN, R. B.; POWERS, J. M. & RAINE, C. S. — Schilder's disease: sex-linked recessive transmission with specific adrenal changes. *Arch. Neurol.* (Chicago) 27:458, 1972.
21. SIEMERLING, E. & CREUTZFELDT, H. G. — Bronzkrankheit und sklerosierend Encephalomyelitis. *Arch. Psychiat. Nervenkrank.* 68:217, 1923.
22. SUZUKI, K. & GROVER, W. D. — Ultrastructural and biochemical studies of Schilder's disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 29:392, 1970.
23. YAVIN, E.; MILUNSKY, A. & LONG, S. R. — Cholesterol metabolism in cultured fibroblasts in adrenoleukodistrofia. *Pediat. Res.* (Basel) 10:540, 1976.

Clinica Neurológica do Hospital das Clínicas — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Caixa Postal 30.657 — 01000 São Paulo SP — Brasil.