

FORMA CENTRAL DA MOLÉSTIA NERVOSA DE RECKLINGHAUSEN

L. C. MATTOSINHO FRANÇA *
GILBERTO MACHADO DE ALMEIDA **

Von Recklinghausen, em 1882, descreveu a neurofibromatose como moléstia caracterizada por pigmentação anormal, desordens neoplásticas da pele e tumores do sistema nervoso periférico; alguns anos mais tarde, descreveu a moléstia fibrocística dos ossos. Estas duas entidades são designadas pelo nome dêste autor, reservando-se à primeira o título de moléstia nervosa e, à segunda, o de moléstia óssea. A neurofibromatose já havia sido referida anteriormente por Wishart em 1822 (cit. por Rasmussen¹⁷), por R. W. Smith em 1849 (cit. por Lichtenstein⁷) e por vários outros, sem que, entretanto, fôsse reconhecida como entidade mórbida isolada. Esta moléstia, atingindo vários sistemas e de patogenia complexa, foi bastante estudada nos anos que se seguiram às publicações de Recklinghausen. Landowski (1894) descreveu, como sinais fundamentais, a existência de manchas hiperpigmentadas da pele, de tumores cutâneos e de tumores dos nervos. Mossé e Cavalié (cit. por Rasmussen¹⁷) designaram como forma central da neurofibromatose a ocorrência de tumores radiculares múltiplos, reservando a designação de forma periférica aos casos que apresentam apenas a tríade de Landowski. Henschen (cit. por Rasmussen¹⁷), Cushing (cit. por Gardner⁴ e Penfield¹³), Gardner^{4, 5} e Rasmussen¹⁷ estudaram os tumores bilaterais do nervo acústico, isolados ou associados a outros tumores intracranianos e à forma periférica da moléstia de Recklinghausen. Até 1941 haviam sido descritos cêrca de 50 casos da forma central, dos quais uma sexta parte era constituída exclusivamente por tumores bilaterais do acústico. Bielschowski (cit. por Penfield¹³ e Bassoe²), seguido por Penfield e Young¹³, demonstrou a existência de atipias celulares nos cérebros de portadores de neurofibromatose e relacionou esta moléstia à esclerose tuberosa. Van der Hoeve (cit. por van Bogaert²²) estudou as alterações retinianas encontradas na neurofibromatose, referindo semelhanças entre as mesmas e as encontradas nos casos de moléstia de Bourneville ou de Von Hippel. Thannhauser²¹, apoiado em estudos de Masson⁹ e usando a divisão da moléstia fibrocística dos ossos em formas generalizada e disseminada, associou a forma disseminada à neurofibromatose em sua manifestação óssea.

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) e do Departamento de Patologia Geral e Anatomia Patológica (Prof. L. da Cunha Mota) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Apresentado no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina em 5 de dezembro de 1957. * Assistente voluntário de Anatomia Patológica. ** Médico residente de Clínica Neurológica.

Atualmente, após descrição de várias lesões encontradas na moléstia de von Recklinghausen, são reconhecidas cinco síndromes: cutânea, nervosa (central e periférica), óssea, visceral e endócrina.

A sistematização das lesões encontradas na moléstia nervosa de Recklinghausen pode ser feita da seguinte forma:

1. *Alterações tegumentares*: a) manchas cutâneas hiperpigmentadas, de forma e tamanho variado, tendo como característico fundamental a inexistência de células névicas no derma; b) nevos vinhosos e angiomas cutâneos.

2. *Alterações do sistema nervoso periférico*: a) *neurofibromas* — neurofibromas de fascículos assimétricos segundo Masson⁹, correspondentes ao tipo B de Antoni — que são tumores benignos constituídos por feixes de tecido colágeno atravessados por fibras nervosas isoladas; b) *neurite intersticial hipertrófica* — neurofibromas de fascículos simétricos segundo Masson⁹ — constituída por feixes de fibras colágenas e células alongadas, dispostas segundo o longo eixo de fibras nervosas; c) *neurinomas* — schwannogliomas segundo Masson⁹, fibroblastomas perineurais segundo Mallory e Penfield^{11, 12, 13}, correspondentes ao tipo A de Antoni — constituídos por células alongadas, dispostas em feixes, por vêzes em paliçada; êstes tumores são ricos em fibras colágenas e reticulínicas e desprovidos de fibras nervosas. Segundo Penfield^{11, 12, 13} o neurofibroma é o processo característico da moléstia de Recklinghausen; entretanto, sôbre um neurofibroma, pode se instalar um neurinoma (schwannoglioma ou fibroblastoma perineural); isto explica a coexistência, em um mesmo tumor, de aspectos correspondentes aos dois tipos de Antoni; chamaremos, então, de neurofibromas aos tumores que caracterizam a moléstia.

3. *Alterações do sistema nervoso central, meninges e raízes*: a) *neurofibromas radiculares múltiplos*, com localizações preferenciais nas raízes medulares, nos nervos acústicos e, com menor freqüência, nos V, VII, IX, X e XI nervos cranianos; b) *meningeomas múltiplos*, mais freqüentes na dura-mater da calota craniana e na dura-mater espinal, sendo raramente originados nos plexos coróides; c) *ninhos de células gliais atípicas*, com localização preferencial no córtex cerebral; d) *hiperplasia da glia marginal do cerebelo*, com invasão do espaço subaracnóideo (pontes fibrocelulares, Ajuriaguerra e col.¹); e) *gliose difusa do sistema nervoso central* (Scharenberg e Jones¹⁹); f) *tumores de natureza glial*, especialmente ependimomas, astrocitomas e espongioblastomas; g) *angiomas ou hiperplasia vascular focal*, com aspecto angiomatoso e hialinização das paredes vasculares, localizados preferencialmente no córtex cerebral; h) *alterações oculares* caracterizadas por áreas de inflamação no corpo ciliar, degeneração e transformação cística da retina, hiperplasia focal de elementos gliais e neuronais, bem como de vasos e tecido conjuntivo.

4. *Alterações ósseas*: cistos ósseos isolados ou múltiplos, não acompanhados de desmineralização esquelética, elevação do cálcio sanguíneo ou cal-

cificações metastáticas; o conteúdo dos cistos é constituído por tecido conjuntivo disposto à maneira de feixes entrecruzados, com formação de turbilhões celulares, sempre contíguos ao periosteio.

5. *Alterações viscerais*: com ou sem a formação de tumores, podendo haver gigantismo de uma viscera.

6. *Alterações endócrinas*: a) hipertrofia ou esclerose da supra-renal; b) hipertrofia ou esclerose da hipófise; c) neurofibroma da supra-renal; d) alterações causadas por pressão sobre o 3º ventrículo por neurofibroma central ou pela hipertensão intracraniana.

Em sua descrição original, Recklinghausen julgou serem os tumores cutâneos falsos neuromas, constituídos por hiperplasia do tecido conjuntivo do endo e perinervo, hiperplasia esta dependente de um provável fator infeccioso. As discussões sobre a natureza dos tumores estão centradas na interpretação dos neurofibromas e neurinomas, sendo os pontos fundamentais de discordância referentes à natureza das células e fibras que os constituem.

Os autores da escola francesa admitem que as células constituintes dos tumores sejam células de Schwann. Além disso, Lhermite, Guccioni e Verocay julgam que o componente fibrilar seja constituído por fibras nervosas produzidas pelas próprias células tumorais. Daí o nome de neurinoma criado por Verocay, nome que, apesar de impróprio, continua a ser usado para designar um dos tipos de tumor proveniente das bainhas dos nervos. Oberling, Cornil e Roussy (cit. por Lichtenstein⁷) considerando as células de Schwann e as meninges como constituindo a glia periférica, classificam estes tumores das bainhas dos nervos como gliomas periféricos.

Masson⁹, aceitando a demonstração feita por Rhoads e Van Wagenen de que as fibras contidas nos tumores são de natureza conjuntiva e usando dados de cultivo de tecido, fornecidos por Murray e Stout, de que o sincício de Schwann produz colágeno assim como dá origem ao endo e perinervo, sustenta a idéia de que tais tumores se originem a partir da bainha de Schwann. Partindo de dados que demonstram que a bainha de Schwann e as meninges originam-se da crista neural, Masson descreve, como característica dos neoplasmas derivados destes envoltórios do sistema nervoso, a formação de turbilhões celulares. Masson reúne em uma única patogenia os schwannogliomas (neurinomas), os neurofibromas de fascículos assimétricos (neurofibromas) e os neurofibromas de fascículos simétricos (neurite intersticial hipertrófica), uma vez que todos resultam do crescimento anômalo da bainha de Schwann. A origem dos neurofibromas (fascículos simétricos e assimétricos) é disgenética. Nos schwannogliomas (neurinomas) o crescimento aparece como propriedade autônoma, blastomosa, sem relação com alterações primárias dos neuritos.

Mallory (cit. por Penfield^{11, 13}), considerando que fibras colágenas e reticulínicas só podem ser produzidas por células conjuntivas, deu aos neurinomas a denominação de fibroblastomas perineurais e, aos meningiomas, a de

fibroblastomas meníngeos. Como as fibras destes tumores são colágenas e reticulínicas, a origem fibroblástica dos mesmos se impõe. Penfield^{11, 12, 13}, considera os neurofibromas como característicos da moléstia de Recklinghausen, não sendo, no entanto, tumores verdadeiros, mas sim malformações; sobre os neurofibromas se desenvolveriam, secundariamente, os tumores (neurinomas ou fibroblastomas perineurais de acôrdo com a nomenclatura da escola americana), sendo explicada, assim, a existência dos dois processos na mesma tumoração. As duas escolas (francesa e americana) acreditam, portanto, que o neurofibroma tenha origem disgenética, ao passo que o neurinoma é considerado como verdadeira neoplasia.

Lichtenstein⁷ considera as lesões encontradas na neurofibromatose como devidas a uma perturbação do desenvolvimento, com capacidade de transformação neoplásica dos tecidos de suporte do sistema nervoso, tanto intrínsecos (prolongamentos de células endimárias, astrogliã, oligodendrogliã, células de Schwann) como extrínsecos (meninges, endo e perinervo), admitindo, assim, uma interpretação eclética. Pagès e col.¹⁰ também admitem uma teoria dualista para explicar o caráter polimorfo das lesões.

Henneberg e Koch (cit. por Bassoe²) descreveram ninhos de células gliais atípicas em dois casos de neurofibromatose. Bielschowski (cit. por Bassoe²), assim como Penfield e Young¹³, relacionou as atipias celulares do córtex cerebral de portadores da moléstia de Recklinghausen com alterações encontradas na moléstia de Bourneville. Vários outros autores^{6, 8} também defendem esta opinião. Van der Hoeve estudou as alterações oculares comuns às moléstias de Recklinghausen, Bourneville e Von Hippel-Lindau; admitindo que o ponto de maior contacto entre elas seria constituído pela existência de tumores cutâneos aos quais deu a denominação de facomas, introduziu a designação de *facomatoses* para essas moléstias. Para Van der Hoeve facomas são nódulos pigmentares cutâneos, sem células névicas, capazes de transformação maligna. Von Bogaert²², estudando o problema das relações entre essas doenças, procurou classificá-las, juntamente com a idiotia xerodérmica, a queratose palmoplantar heredofamiliar e a ictiose congênita associada à epilepsia, dentro de um quadro mórbido único por êle designado como *displasia neuro-ectodérmica congênita*. Essa designação é mantida pela escola francesa.

Numerosos estudos foram realizados sobre a incidência familiar da neurofibromatose, sendo que a primeira referência a êsse respeito data de 1818 (Schiffner, cit. por Borberg³) muito antes da descrição da moléstia por von Recklinghausen. Preiser e Davenport¹⁵ em 1918, Zimmer em 1936 (cit. por Borberg³) e vários outros autores relataram séries de famílias portadoras da forma periférica da moléstia. Gardner e col.^{4, 5} descreveram uma família com seis gerações afetadas pela forma central, citando várias outras referidas na literatura. São uniformes as verificações de que a moléstia se transmite com caráter mendeliano dominante, da mesma maneira que as demais displasias neuro-ectodérmicas congênitas. Em sua incidência familiar a mo-

léstia pode apresentar-se seja sob a forma central, seja sob a forma periférica, seja com associação das duas. Formas incompletas com a presença de apenas um dos elementos, tais como lesões cutâneas, lesões oculares e neurinomas bilaterais de acústico, são freqüentes nas famílias estudadas. Ainda quanto à incidência familiar deve ser assinalada a possível concomitância de formas de neurofibromatose com a moléstia de Bourneville e com a angiomatose encéfalo-trigeminada; Schull e Crowe²⁰ julgam, entretanto, tratar-se de associação, em uma mesma família, dos gens responsáveis por essas moléstias.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — A. R. M., 15 anos de idade, sexo feminino, branca, brasileira, internada pela primeira vez em 13-5-1947 (reg. H.C. 46954), com 8 anos de idade. Apresentava paraplegia crural, sensitivo-motora e espástica, desenvolvida em 6 meses; além desse quadro medular, o exame mostrava exoftalmo à direita com deslocamento do bulbo ocular para baixo, parestia do músculo reto interno direito, amareose à direita com atrofia de papila óptica e abolição do reflexo fotomotor. A *punção lombar* mostrou bloqueio completo à manobra de Stookey e dissociação albuminocitológica (150 mg de proteínas por 100 ml e 0 células). A *perimielografia* (ascendente e descendente) mostrou bloqueio entre D₁ e D₂ (fig. 1). Operada em 12-6-1947, foi retirado um tumor intrarraquidiano extradural (*neurofibroma*).

O quadro medular regrediu inteiramente; entretanto, com o correr dos anos, o exoftalmo à direita acentuou-se, ao mesmo tempo que todos os músculos extrínsecos do globo ocular se paralisavam. Em meados de 1952, a paciente foi internada em outro hospital, tendo sido realizado o esvaziamento da órbita direita, com retirada parcial do tumor que, através do buraco óptico alargado, se propagava para o interior do crânio; o exame histológico mostrou tratar-se de *meningeoma psamomatoso*. Logo em seguida a paciente começou a notar diminuição da acuidade auditiva à direita e depois à esquerda, déficits êstes que se acentuaram progressivamente. Em 12-10-53 ela foi reinternada na Clínica Neurológica, tendo o exame neurológico revelado: hipoacusia bilateral mais intensa à direita, limitação do movimento do globo ocular esquerdo para fora e área de anestesia no território do nervo supra-orbitário direito, sendo este último distúrbio de origem cirúrgica.

Os exames subsidiários foram orientados em dois sentidos: a) para pesquisar a expansão intracraniana do meningeoma da cavidade orbitária direita; b) para investigar a existência de tumorações na fossa posterior. *Exame radiológico do crânio*: à esquerda, aumento do meato auditivo interno; à direita, alargamento do buraco óptico, esclerose granular fina do fundo da órbita com alargamento irregular da fenda esfenoidal, esclerose óssea do teto da órbita e erosão da extremidade interna da pequena asa do esfenóide, em relação com sombra retro-orbitária de densidade cálcica. *Iodoventriculografia*: na ocasião foi considerada como normal. *Angiografia via artéria carótida direita*: o segmento inicial da artéria cerebral anterior apresentava-se elevado e deslocado para trás, descrevendo, na incidência lateral, curva de concavidade anterior em correspondência com a sombra cálcica acima referida. *Eletrencefalografia*: desorganização difusa predominando à direita, sem sinais seguros de localização.

Após a realização destes exames concluiu-se que: a) havia processo expansivo intracraniano, cuja natureza era provavelmente idêntica à do tumor operado; b) não havia dados suficientes para se afirmar a existência de processos expansivos ao nível de ambos os ângulos pontocerebelares. A paciente teve alta hospitalar temporária.

Reinternação em 28-12-1954, ocasião em que foi assinalado: parestia do músculo reto externo, exoftalmo, edema de papila (4 dioptrias), quadrantopsia temporal in-

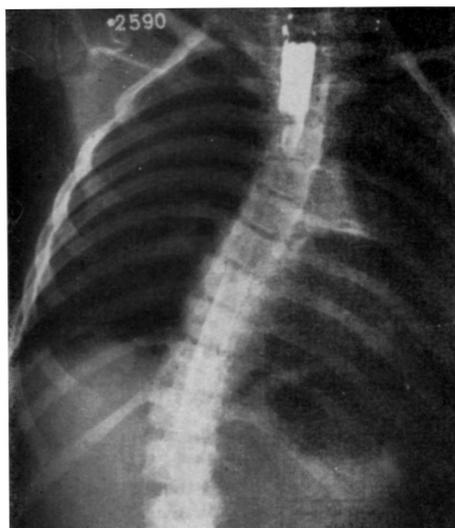


Fig. 1 — Caso 1 (A. R. M.). Escoliose dorsal. Perimielografia combinada (lipiodol ascendente e descendente) mostrando bloqueio entre os corpos vertebrais de D₄ a D₆.

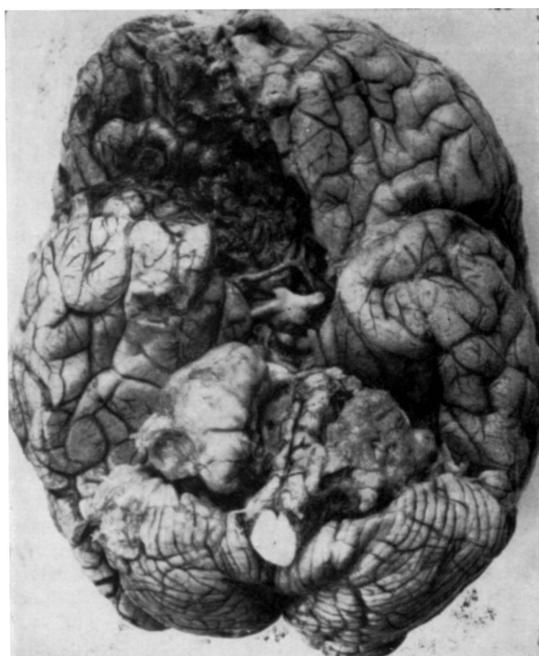


Fig. 2 — Caso 1 (A. R. M.). Fotografia do encéfalo mostrando área cruenta na região frontal correspondente ao meningioma da asa do esfenoide e os tumores dos ângulos pontocerebelares deformando a ponte, o bulbo e o cerebello.

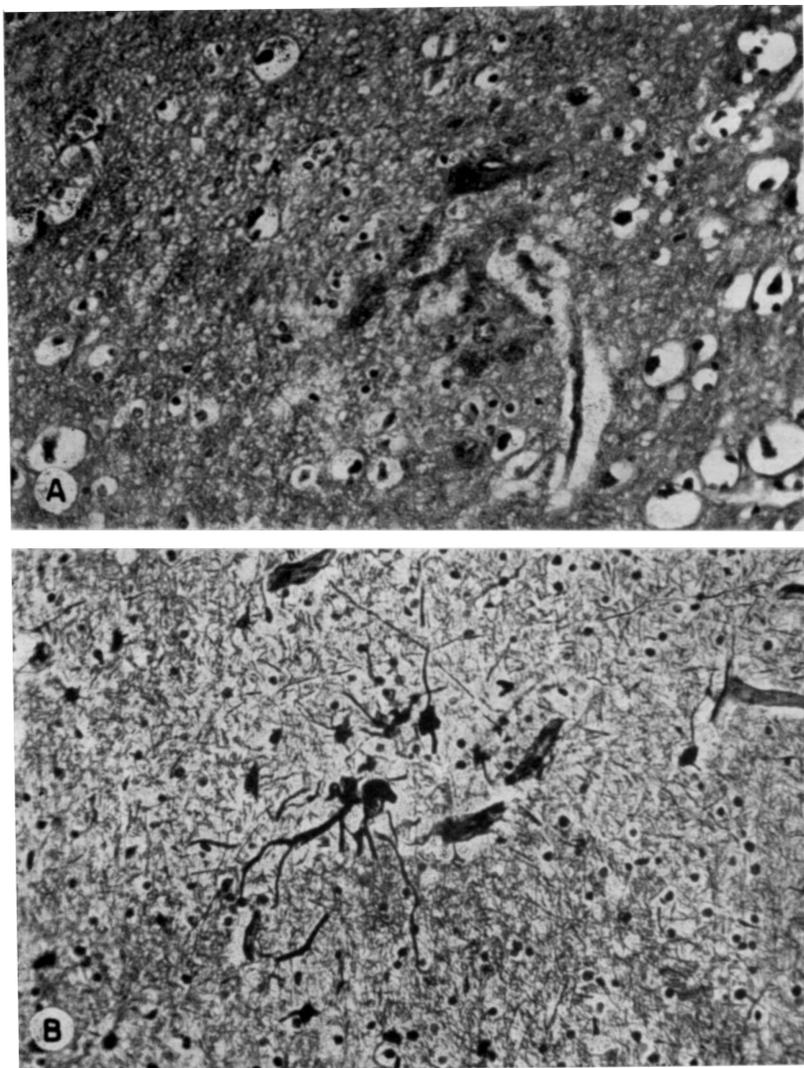


Fig. 3 — Caso 1 (A. R. M.). Cortes histológicas do córtex cerebral, com os ninhos de células gliais atípicas. Em A, coloração pela hematoxilina-eosina; em B, triplíce impregnação de Horita (80 x).

ferior com retração concêntrica do quadrante temporal superior, do lado esquerdo; acentuação da hipoacusia bilateral; arreflexia vestibular à prova calórica fria em ambos os lados; paralisia velo-faríngea no lado direito. Carotidoangiografia à esquerda: sífão carotídeo retificado e porção terminal da carótida interna empurrada para trás. Pneumencefalografia fracionada: inconclusiva.

Foi realizada craniotomia frontal direita, sendo encontrada tumoração na região do quiasma e dos nervos ópticos (*meningeoma* da pequena asa do esfenóide). A extirpação do tumor foi parcial devido a dificuldades decorrentes da própria localização. No pós-operatório a paciente não voltou mais à consciência, piorando progressivamente, vindo a falecer no 9º dia.

Exame necroscópico (Dr. Dino de Almeida) — Autópsia 38704 — *Descrição macroscópica*: Ausência de globo ocular direito. Sinais de craniotomia frontotemporal direita. O exame do tegumento cutâneo e do tecido subcutâneo nada revelou. Broncopneumonia bilateral. Nódulo no nervo vago, no terço distal do esôfago, do tamanho de um grão de feijão, de cor branca e consistência firme. Hemisfério cerebral direito de volume aumentado, apresentando, na face orbitária, aspecto cruento, com numerosos pontos hemorrágicos (fig. 2). A dura-mater correspondente apresenta alterações cirúrgicas e numerosos pequenos nódulos esbranquiçados. Nervo óptico direito atrofiado. Ponte e extremidade rostral do bulbo achatadas pela presença de dois nódulos neoplásicos, de tamanho comparável ao de uma noz, de consistência dura e superfície de corte com aspecto fibromatoso, localizados um em cada ângulo pontocerebelar (fig. 2). Os nervos acústicos são intimamente aderentes a esses tumores. Os nervos trigêmeo esquerdo oculomotor direito e glossofaríngeo esquerdo mostram, em suas origens aparentes, nódulos semelhantes, porém de tamanho bastante menor. Discreta dilatação do sistema ventricular. Em quase todas as raízes raquidianas, sobretudo nas da cauda equina, existem nódulos fibromatosos. No fundo de saco dural, presença de gotículas de Lipiodol, bloqueadas por tecido fibroso. Na dura-mater correspondente aos segmentos inferiores da medula torácica, em sua face interna, existe um nódulo de consistência friável e de superfície finamente granulosa, que comprime a medula, deixando nela uma impressão crateriforme; este nódulo é semelhante aos encontrados na dura-mater craniana.

Diagnósticos histológicos: Os tumores da dura-mater craniana e raquidiana são *meningeomas fibroblásticos e psamomatosos*. Os tumores radiculares e dos nervos cranianos são *neurofibromas* com predominância do tipo A de Antoni. Os tumores dos nervos periféricos são *neurofibromas*. No córtex cerebral: *ninhos de células atípicas* (fig. 3), constituídos por 10 a 20 células por corte, com núcleos irregulares, vesiculosos, bastante grandes (10 a 15 micra), às vezes contendo nucléolo; os prolongamentos são irregulares e pouco numerosos; não foi demonstrada a presença da substância de Nissl nem de neurofibrilas; localização preferencial nas IV e V camadas e na substância branca subcortical; na substância branca a disposição preferencial é justavascular.

Caso 2 — A. S., 26 anos de idade, sexo masculino, branco, brasileiro, internado pela primeira vez em 7-4-1953 (reg. H.C. 317759) com 23 anos. Desde criança apresentava oftalmoplegia total à esquerda, com ptose palpebral, e hemiatrofia do hemisfério direito. Seis meses antes da internação, começou a notar hipoacusia bilateral. Quatro meses depois sofreu queda, após a qual surgiram intensas dores na coluna toracolombar, déficit motor nos membros inferiores e retenção urinária. *Exame clínico-neurológico*: paciente emagrecido, só se mantendo de pé com aumento da base de sustentação, força muscular diminuída no hemisfério direito, hipoestesia tátil nos pés, hipoalgesia na face lateral da coxa direita e paralisia dos 3º e 4º nervos cranianos à esquerda. *Exame do líquido cefalorraquidiano*: punção lombar; provas de Stookey anormais, mostrando estar parcialmente bloqueado o canal raquidiano; dissociação albuminocitológica (140 mg de proteínas por 100 ml e 0 células). *Exame neuro-otológico*: inexcitabilidade dos labirintos às provas caloricas e rotatórias, hipoacusia de percepção à direita e hipoacusia discreta de condução à esquerda. *Radiografias da coluna vertebral*: fratura por esmagamento da metade anterior de L₁, moderada luxação posterior das vértebras a montante e diminuição do espaço intervertebral entre D₁₂ e L₁. *Perimielografia*: parada transitória do contraste ao nível de D₁₂-L₁. *Exame elétrico*: síndrome elétrica de degenerescência parcial no território muscular do nervo cubital no punho; reações elétricas anormais nos músculos gê-

meos bilateralmente e no bíceps crural à direita. Em 24-7-1953 o paciente foi operado, tendo sido retirado extenso tumor da raiz L₁; o exame histológico mostrou tratar-se de *neurofibroma*. O paciente teve alta hospitalar, podendo andar e sem dores, embora apresentasse discreta ataxia na marcha.

No início de 1955, piorou a incoordenação dos membros inferiores, havendo, a mais, discreta cefaléia bitemporal. Em 5-7-1955 o paciente foi reinternado. *Exame clínico-neurológico*: pequenas manchas côm de café com leite na côm e no tórax, numerosos nódulos subcutâneos no dorso, síndrome cerebelar bilateral com predominância à direita, hipoestesia superficial em sela no território das últimas raízes sacras, paralisia dos 3º e 4º nervos cranianos à esquerda, nistagmo horizontal bilateral aos olhares laterais, hipoestesia no território do nervo trigêmeo bilateralmente com abolição dos reflexos corneanos; déficit motor nos músculos inervados pelo nervo trigêmeo esquerdo, surdez à direita, hipoacusia de percepção à esquerda, parestesia do hemipalato esquerdo, da hemilaringe esquerda, papiledema bilateral. *Eletrencefalografia*: sinais de sofrimento cerebral nas áreas occipitais, predominando nitidamente à direita. *Exame elétrico*: síndrome elétrica de degeneração parcial no território do ciático poplíteu interno à direita e reações elétricas anormais no músculo tibial anterior do mesmo lado. *Biopsia de nódulo subcutâneo no dorso*: *neurofibroma*. *Radiografias do crânio*: acentuado alargamento de ambos os poros acústicos. *Iodoventriculografia*: aqueduto cerebral e 4º ventrículo deslocados para trás e para a esquerda, descrevendo, em incidência anteroposterior, larga curva de concavidade voltada para a direita; quadro de tumor do ângulo pontocerebelar direito (fig. 4).



Fig. 4 — Caso 2 (A. S.). Iodoventriculografia: deslocamento do ventrículo rombencefálico para trás.

Em 17-8-1955 foi feita craniectomia de fossa posterior, tendo sido encontrado grande tumor no ângulo pontocerebelar direito, que foi extirpado parcialmente (*neurofibroma*). Hemorragia abundante e intenso trauma cirúrgico contra-indicaram a exploração do outro lado. O paciente apresentou-se em condições precárias no pós-operatório, vindo a falecer no segundo dia.

Exame necroscópico (Dr. M. R. Montenegro) — Autópsia 39674 — *Descrição macroscópica*: Incisão de craniectomia de fossa posterior e cicatriz de laminectomia dorsal. Manchas côm de café com leite no tegumento cutâneo e nódulos no subcutâneo. Broncopneumonia confluyente no pulmão direito. Dilatações fusiformes, de consistência dura, nos troncos nervosos constituintes do plexo braquial direito. Nó-

dulos esbranquiçados, de consistência firme, aderentes ao bulbo olfatório direito e ao nervo óptico esquerdo. A dura-mater da convexidade apresenta duas formações discóides firmemente aderidas, medindo 1,5 cm de diâmetro e 3 mm de altura (fig. 5). Espessamentos irregulares da foice cerebral na sua porção média. Encéfalo de volume aumentado; cone de compressão bulbar (fig. 5). Tumores de forma ovóide, nos ângulos pontocerebelares, de consistência dura e superfície de corte com aspecto fasciculado, medindo um deles 2,5 e o outro 1,5 cm de diâmetro (fig. 5). Buracos auditivos internos alargados. Ponte, bulbo e hemisférios cerebelares com sinais de compressão. Sinais de intervenção cirúrgica recente ao nível da face inferior do hemisfério cerebelar direito e do pólo caudal do tumor situado à direita. Pequeno tumor cortical localizado no córtex frontal, não aderente à dura-mater. Os tumores pontocerebelares que aparentemente se originam do nervo acústico, mostram, ao corte,

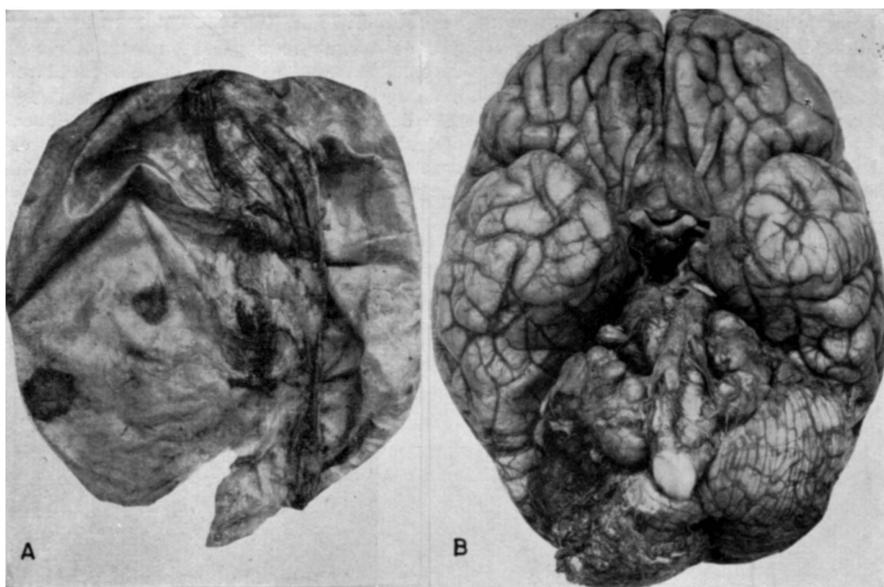


Fig. 5 — Caso 2 (A. S.). Em A, dura-mater da convexidade mostrando dois meningiomas discóides; em B, encéfalo com os tumores dos ângulos pontocerebelares, tendo sido o direito parcialmente retirado no ato cirúrgico.

pequenos cistos contendo material viscoso. Dilatação ventricular. Na dura-mater espinal, em correspondência com as regiões torácica alta e lombo-sacral, notam-se placas discóides semelhantes às descritas na dura-mater craniana. Ao nível da cauda equina as raízes mostram-se aderidas entre si por tecido conjuntivo frouxo; estas raízes apresentam vários espessamentos ovóides, de consistência firme, coloração esbranquiçada e superfície de corte com aspecto fasciculado. Formações semelhantes, embora em menor número, foram encontradas nas regiões torácica e lombar.

Diagnósticos histológicos: Os tumores radiculares são *neurofibromas* com áreas predominantes do tipo A. Os tumores da dura-mater são *meningiomas psamomatosos*, *fibroblásticos* e *meningoteliais*. Os tumores do plexo braquial assumem o aspecto da *neurite intersticial hipertrófica* (fig. 6). O nódulo cortical frontal é cons-

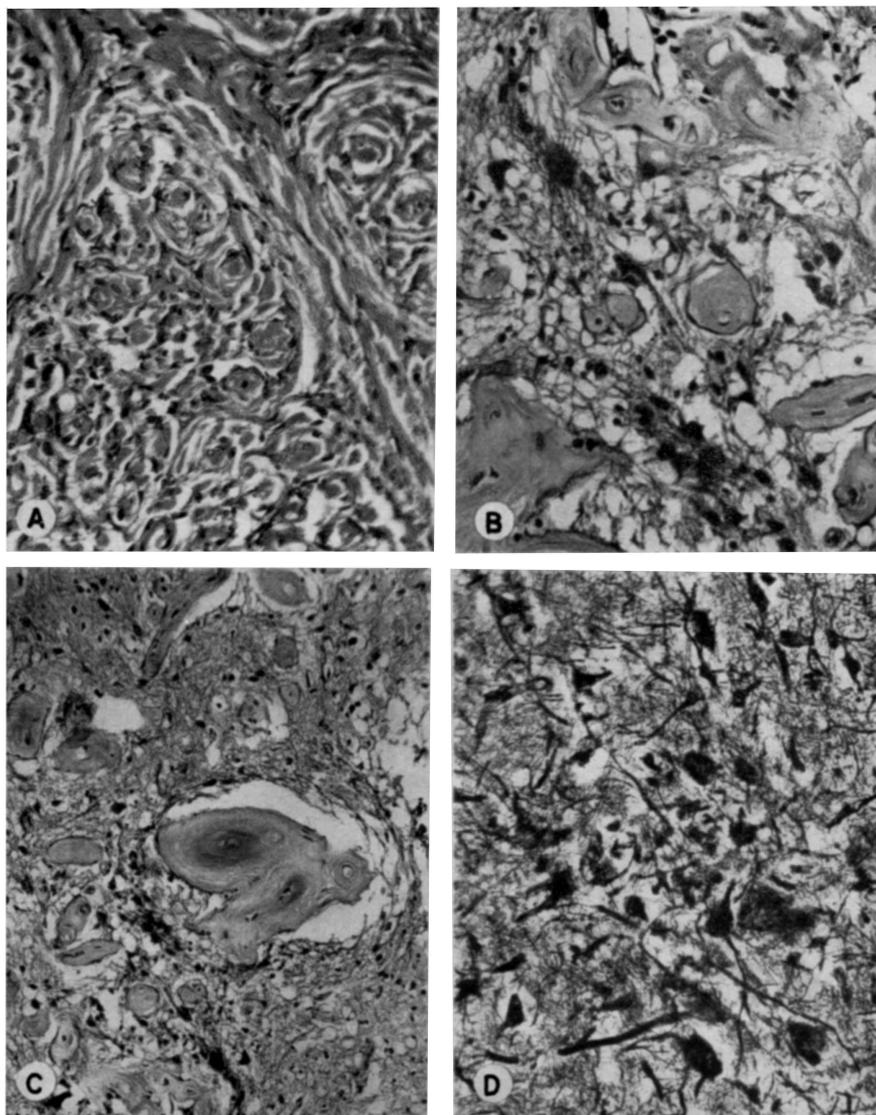


Fig. 6 — Caso 2 (A. S.). Em A, corte do tumor do plexo braquial mostrando feixes de fibras colágenas cortados transversalmente e dispostos em tórno dos axônios; quadro de neurite intersticial hipertrófica (H.E. 80 x). Em B, aspecto histológico do angioma cortical: hialinização dos elementos vasculares e ninhos de células atípicas entre os vasos (H.E. 400 x). Em C, mesmo corte que em B, em menor aumento (H.E. 80 x). Em D, córtex cerebral mostrando ninho de células atípicas (Hortega 400 x).

tituído por *angioma com hiperplasia do tecido conjuntivo perivascular*, com hialinização; atrofia do córtex interposto entre os vasos e presença de *numerosos ninhos de células atípicas* (fig. 6). Córtex cerebral: presença de *numerosos ninhos de células atípicas* (fig. 6).

CASO 3 — E. S. A., 31 anos, sexo feminino, parda, brasileira, internada em 18-1-1955 (reg. H.C. 394997). Onze meses antes da internação a paciente havia dado à luz, em parto normal, ao 5º filho. Dois dias após este parto, teve dores abdominais violentas que duraram 3 dias, surgindo depois tremores no membro superior direito e na cabeça, diminuição bilateral da audição, disartria e disfagia. Quatro meses mais tarde começou a ter desequilíbrio para andar, déficit êsse que se acentuou progressivamente, obrigando-a a permanecer acamada. *Exame neurológico*: atasia e abasia, ataxia cerebelar bilateral e tremores na cabeça. Não havia papiledema. *Exame neuro-otolaringológico*: hiporreflexia vestibular, hipoacusia do tipo misto, hiporreflexia do faringe. *Radiografias do crânio*: sela turca aumentada com desmineralização das clinóides posteriores. *Exame do líquido cefalorraquidiano*: punção lombar; provas manométricas normais; hiperproteínoorraquia (200 mg por 100 ml). *Carotidoangiografia à direita* normal. *Iodoventriculografia*: 4º ventrículo discretamente deslocado para trás, sem desvios no plano médio sagital (fig. 7). Em 27-9-1955 foi feita *pneumencefalografia fracionada* que se mostrou insuficiente. No dia seguinte a paciente apresentou alterações respiratórias, vindo a falecer.



Fig. 7 — Caso 3 (E. S. A.). Iodoventriculografia: deslocamento do IV ventrículo para trás.

Exame necroscópico (Dr. A. Armbrust) — Autópsia 40058 — *Descrição macroscópica*: Edema cerebral e pequena hemorragia no espaço subaracnóideo da fossa interpeduncular. Nos ângulos pontocerebelares foram encontradas duas tumorações (fig. 8) de consistência firme, superfície externa nodular e superfície de corte fasciculada. Esses tumores comprimiam a ponte, recobriam os flóculos e a emergência dos nervos trigêmeos, faciais e acústicos. Sistema ventricular preenchido por coágulos sanguíneos. Bulbo e medula espinal sem alterações dignas de nota.

Diagnóstico histológico: Os tumores dos ângulos pontocerebelares são *neurofibromas*. Não foi feito exame histológico do encéfalo.

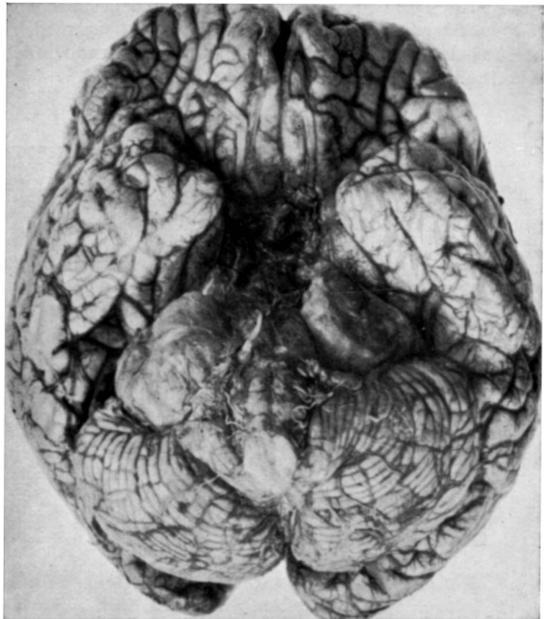


Fig. 8 — Caso 3 (E. S. A.).
Encéfalo mostrando os tumores dos ângulos pontocerebelares comprimindo o tronco e o cerebello.

CASO 4 — Z. C. A., 17 anos, sexo feminino, branca, brasileira, internada em 12-6-1957 (reg. H.C. 478154). Cêrca de um ano antes da internação a paciente começou a sentir dormência e dores no membro inferior direito. Quatro meses depois estas sensações atingiram também o membro inferior esquerdo e a paciente passou a apresentar cefaléia occipital e hipoacusia. Foi operada na Bahia por três vêzes: em agôsto de 1956 foi realizada apendicectomia e retirados nódulos do ovário (informações fornecidas pela paciente); em outubro do mesmo ano foi feita biopsia de nódulo paravertebral; ulteriormente, foi feita laminectomia com retirada de três tumorações intra-raquidianas. Após a laminectomia desapareceram as dôres nos membros inferiores, permanecendo a dormência. A hipoacusia acentuou-se progressivamente, chegando praticamente à surdez bilateral. Quinze dias antes da sua internação na Clínica Neurológica instalou-se disfagia.

Exame clínico-neurológico: nódulos no couro cabeludo; manchas côr de café com leite no abdome e no tórax; equilíbrio instável com tendência à queda para a direita; marcha com desvio para a direita; paresia dos músculos reto interno, oblíquo inferior e elevador da pálpebra à direita; nistagmo horizontal bilateral de fixação e ao olhar extremo esquerdo; hipoestesia na hemiface direita, com anestesia de córnea; paresia facial tipo periférico à direita; hipoacusia de percepção bilateral; inexcitabilidade vestibular à prova calórica. *Exame elétrico:* reação de degeneração parcial em todo o território do nervo facial direito. *Eletrencefalografia:* moderada assimetria de amplitude do ritmo alfa nas áreas occipitais. *Exame do líquido cefalorraquidiano:* punção suboccipital em decúbito lateral; pressão normal; hiperproteínorraquia (48 mg por 100 ml). *Radiografias do crânio:* alargamento dos orifícios auditivos internos, calcificação dos plexos coróides dos ventrículos laterais, calcificação ao nível da fossa posterior, hiperostose frontal direita. *Pan-angiografia cerebral via carótida direita* normal. *Pneumencefalografia fracionada:* exame in-

suficiente permitindo verificar, apenas, recalçamento do 4º ventrículo para trás. *Iodoventriculografia*: quadro compatível com o diagnóstico de processo expansivo no ângulo pontocerebelar direito, não sendo excluída a possibilidade de processo semelhante à esquerda (fig. 9).

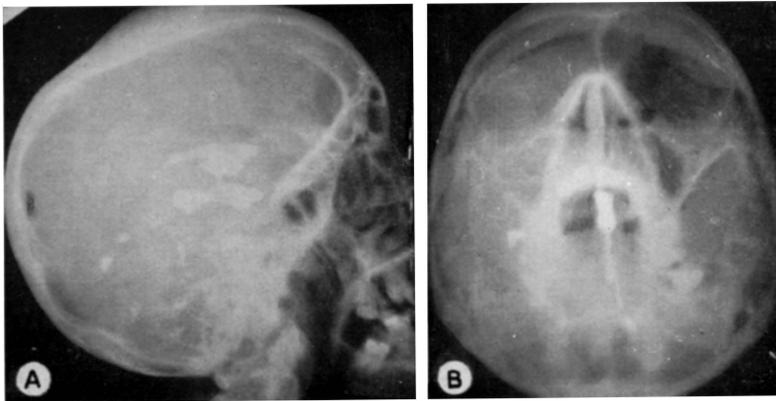


Fig. 9 — Caso 4 (Z. C. A.). *Iodoventriculografia*: deslocamento do 4º ventrículo para trás (A) e para a esquerda (B).

Em 29-7-1957 foi feita craniectomia de fossa posterior, com retirada de um *neurofibroma* do ângulo pontocerebelar direito. Em 11-10-1957 a paciente foi reoperada para a extirpação de outro tumor idêntico à esquerda. A paciente teve alta apresentando como seqüelas: estrabismo, paralisia facial direita, paresia facial esquerda discreta, imobilidade da hemilaringe esquerda e surdez bilateral.

Diagnósticos histológicos: O nódulo subcutâneo paravertebral e os tumores intraqueanos eram constituídos por *neurofibromas* (exames feitos na Bahia pelo Dr. M. Silvany Filho). O nódulo do subcutâneo e os tumores dos nervos acústicos eram *neurofibromas*, com predominância do tipo A nos processos intracranianos.

COMENTARIOS

Dos quatro casos, um não apresentava lesões periféricas (caso 3, de forma central pura); nos demais estas lesões embora existissem eram bastante discretas (casos 1, 2 e 4). Os ninhos de células gliais atípicas são elementos importantes para o diagnóstico da forma central, tendo sido encontrados nos dois casos (1 e 2) em que o córtex foi examinado histologicamente. Infelizmente a pesquisa não pôde ser feita no caso 3, no qual só foram encontrados tumores dos nervos acústicos.

Tumores bilaterais de acústico têm sido encontrados freqüentemente em casos de neurofibromatose central. Gardner e col.^{4,5} estudaram exaustivamente uma família na qual, em 6 gerações, a moléstia se caracterizava pela existência destes tumores. No entanto, Borberg³, em 25 casos de neurofibromatose central encontrou apenas um com tumores bilaterais de acústico.

Outros autores apresentam percentagem variável^{5, 10, 14, 18, 23}. Nos quatro casos aqui relatados existiam tumores deste tipo, constituindo manifestações das mais importantes da doença ou, mesmo, a única (caso 3). Penfield^{11, 12, 13} e, depois, Gardner e col.^{4, 5}, chamaram a atenção para os tumores bilaterais do acústico, diferenciando-os dos solitários e considerando-os como manifestação da neurofibromatose, mesmo sem existência de outras lesões. Nos tumores solitários o aspecto histológico é o do fibroblastoma perineural (neurinoma) e nos tumores bilaterais as características são idênticas às dos tumores encontrados na neurofibromatose (neurofibromas).

Também é freqüente a existência de tumores intrarraquidianos, principalmente originados das bainhas radiculares^{3, 8, 10, 23}. Em 3 dos casos aqui relatados (casos 1, 2 e 4) a sintomatologia inicial foi devida à compressão radículo-medular por tumores das raízes espinais. Este fato mostra a importância da pesquisa de outras lesões, principalmente tumores dos ângulos pontocerebelares, tanto em casos da forma periférica, como em casos de neurofibroma intra-raquidiano. A procura de lesões centrais deve ser feita mesmo nos familiares de portadores de neurofibromatose central ou periférica. Em nosso material não foi verificada a incidência familiar da moléstia, sendo de ressaltar, entretanto, que não foi feita pesquisa sistematizada nesse sentido.

Puech, Lereboullet e Bernard¹⁶ consideram importante para o diagnóstico diferencial entre neurofibromatose e esclerose tuberosa a inexistência, na primeira, de calcificações intracranianas. No caso 4 foram encontradas calcificações, não só dos plexos coróides dos ventrículos laterais, como também na fossa posterior. Entretanto, essas calcificações apresentavam aspecto diverso daquele que é encontrável na moléstia de Bourneville.

No caso 2, ao lado de lesões comumente encontradas na neurofibromatose (neurofibromas, meningeomas, ninhos de células atípicas), havia um angioma cortical e neurite intersticial hipertrófica no plexo braquial. Estes processos são mais raros, tendo, entretanto, sido referidos em discussões a respeito da patogenia da moléstia e das suas relações com entidades congêneres.

Para o diagnóstico das lesões existentes em determinado caso são empregados os métodos rotineiros de investigação neurocirúrgica. Chamaremos, no entanto, a atenção para o diagnóstico dos tumores do nervo acústico. Em casos típicos os exames neurológico e otológico, associados ao estudo radiológico, permitem o diagnóstico; mas, em muitos casos, para o diagnóstico de certeza, torna-se necessário o uso de exames radiológicos contrastados. A iodoverniculografia, exame atualmente bastante usado para o diagnóstico de processos cirúrgicos localizados na fossa posterior, foi empregado nos 4 casos. No primeiro, o exame foi inicialmente considerado como normal, porém, posteriormente foi possível notar um deslocamento para trás do assoalho do 4º ventrículo. Este deslocamento foi demonstrado também nos demais casos. Em dois casos (1 e 3), não foram observados desvios laterais do 4º ventrículo ou do aqueduto de Sylvius, enquanto que nos restantes

(casos 2 e 4) havia desvio para a esquerda. A existência ou não de deslocamento no sentido lateral está condicionada principalmente ao volume das duas massas tumorais, indicando, no caso de haver desvio, qual o tumor mais volumoso. A pneumencefalografia fracionada, usada em dois casos, forneceu sinais imprecisos, tendo se mostrado mais perigosa que a iodoverniculografia; êste recurso diagnóstico deve, portanto, ser reservado para casos duvidosos e, assim mesmo, só para aquêles em que não haja hipertensão intracraniana. A angiografia via artéria vertebral não foi usada, tendo sido visibilizado o sistema vértebro-basilar no 4º caso, por intermédio da pan-angiografia cerebral. Julgamos, no entanto, que a visibilização do sistema arterial vértebro-basilar (pela angiografia via artéria vertebral ou pela pan-angiografia) é de importância muito limitada nestes casos.

RESUMO

Os autores apresentam uma sistematização das lesões que podem ser encontradas na moléstia de Recklinghausen. Foram observados 4 casos de forma nervosa central da moléstia. Em todos existiam tumores bilaterais nos ângulos pontocerebelares, constituindo uma das manifestações mais importantes da doença, sendo mesmo a única em um dos casos (forma central pura). Nos demais, portadores de formas mistas, além de outras lesões centrais (neurofibromas, meningeomas, ninhos de células atípicas), havia lesões periféricas discretas. Tumores intrarraquidianos originados nas bainhas radiculares foram os causadores da sintomatologia inicial em 3 pacientes. Em dois casos em que o córtex foi examinado histologicamente, foram encontrados ninhos de células gliais atípicas, característicos da forma central da neurofibromatose. Duas lesões relativamente raras foram encontradas no segundo caso: angioma cortical e neurite intersticial hipertrófica do plexo braquial.

Em pacientes portadores de neurofibromatose periférica ou raquidea, como também em seus familiares, devem ser sempre procuradas lesões centrais, principalmente tumores do nervo acústico. O exame neuro-radiológico de escolha para confirmar o diagnóstico destes tumores é a iodoverniculografia.

SUMMARY

Central form of Von Recklinghausen nervous disease.

The authors present a systematization of the lesions seen in Recklinghausen's disease. Four cases of the nervous central type of the disease were studied. In all the cases there were bilateral pontine-cerebellar tumors, one of the most important findings for diagnostic purposes, which was the only manifestation of the disease in one of them (pure central form). In the others, with mixed types, besides various central lesions (neurofibromas, me-

ningeomas) there were mild peripheral lesions. Intravertebral tumors originating from radicular sheaths were the cause of the initial symptoms in three patients. In the two cases where the cerebral cortex was histologically studied, groups of atypical glia cells characteristic of the central type of neurofibromatosis were found. Two relatively rare lesions were found in the second case: cortical angioma and hypertrophic interstitial neuritis of the brachial plexus.

In patients with peripheral or intravertebral neurofibromatosis, as well as in their relatives, central lesions must be sought for, especially tumors of the acoustic nerve. The neurological diagnostic procedure of choice in such tumors is the contrasted ventriculography with Lipiodol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJURIAGUERRA, J.; DAVID, M.; HAGUENEAU, F. — Gliose méningo-cérébelleuse et maladie de Recklinghausen. *Rev. Neurol.*, 93:645-655 (outubro), 1955.
2. BASSOE, P.; NUZUM, F. — Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 42:785-796 (dezembro), 1915.
3. BORBERG, A. — Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis; contribution to elucidation of interrelationship and eugenics of the syndromes. *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinavica*, suplemento 71, 1951.
4. GARDNER, W. J.; FRAZIER, C. H. — Bilateral acoustic neurofibromas. A clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty-eight members. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 23:266-302 (fevereiro), 1930.
5. GARDNER, W. J.; TURNER, O. — Bilateral acoustic neurofibromas. Further clinical and pathologic data on hereditary deafness and Recklinghausen's disease. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 44:76-99 (julho), 1940.
6. HEIN, G. E.; REAVIS, J. C. — Von Recklinghausen's disease; its relationship to other types of neuro-ectodermal dysplasia. *Am. Practitioner*, 1:29-35 (janeiro), 1950.
7. LICHTENSTEIN, B. W. — Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease of the nervous system). Analysis of the total pathologic picture. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 62:822-829 (dezembro), 1949.
8. MAFFEI, W. E. — Tumores dos Nervos Periféricos. Tese de Docência Livre. Fac. de Med. da Univ. de São Paulo. Um volume com 87 páginas, São Paulo, 1939.
9. MASSON, P. — Tumeurs encapsulées et bénignes des nerfs. *Rev. Canad. Biol.*, 1:209-343 (março), 1942.
10. PAGÈS, P.; LAFON, R.; GROS, C.; MINVIELLE, J. — Formes centrales (cérébrale et médullaire) de la maladie de Recklinghausen. *Rev. Neurol.*, 83:483-491 (novembro), 1950.
11. PENFIELD, W. — Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System, vol. 3. Paul B. Hoeber Inc., Nova York, 1932, págs. 955-990.
12. PENFIELD, W. — The encapsulated tumors of the nervous system. *Surg., Gynec. a. Obst.*, 45:178-188 (agosto), 1927.
13. PENFIELD, W.; YOUNG, A. W. — The nature of von Recklinghausen's disease and the tumors associated with it. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 23:320-344 (fevereiro), 1930.
14. POURSINES, Y.; ALLIEZ, J.; TATOSSIAN, A. — Forme centrale terminale de neurogliomatose de Recklinghausen. Tumeurs parenchymateuses multiples de l'encéphale avec localisation mésocéphalique dominante. *Rev. Neurol.*, 92:607-611 (junho), 1955.
15. PREISER, S. A.; DAVENPORT, C. B. — Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) and its inheritance: with description of a case. *Am. J. Med. Sc.*, 156:507-540 (outubro) 1918.
16. PUECH, P.; LEREBoullet, J.; BERNARD, P. — Sclérose tubéreuse et tumeurs cérébrales. *Rev. Neurol.*, 77:225-246 (setembro-outubro), 1945.
17. RASMUSSEN, S. B. — An account of the microscopical examination in a case of centralized neurofibromatosis with a meningioma in the lateral ventricle. *Acta Chir. Scandinavica*, 85:203-212 (janeiro-março), 1941.
18. RODRIGUEZ, B.; MÉDOC, J.; BERETERVIDE, K. V. — Contribution à l'étude des formes centrales de la maladie de Recklinghausen. Une entité particulière: la gliomatose multiple du névraxe.

Rev. Neurol., 97:109-120 (agosto), 1957. 19. SCHARENBERG, K.; JONES, E. — Diffuse glioma of the brain in von Recklinghausen's disease. A study with silver carbonate. *Neurology*, 6:269-274 (abril), 1956. 20. SCHULL, J.; CROWE, F. W. — Neurocutaneous syndromes in the M. kindred. A case of simultaneous occurrence of tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Neurology*, 3:904-909 (dezembro), 1953. 21. THANNHAUSER, S. J. — Neurofibromatosis (von Recklinghausen) and osteitis fibrosa cystica localizata e disseminata (von Recklinghausen). *Medicine*, 23:105-149 (maio), 1944. 22. VAN BOGAERT, L. — Les dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. *Rev. Neurol.*, 63:353-398 (março), 1935. 23. WERTHEIMER, P.; DECHAUME, J.; LECUIRE, J.; MOULIN, J. — Réflexions sur la coexistence de neurinomes multiples, de méningiomes et de gliomes encéphaliques dans la maladie nerveuse de Recklinghausen. A propos des Chitoneuromes. *Neurochirurgie*, 3:145-154 (abril-junho), 1957.

Clínica Neurológica. Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo
— Caixa Postal 3461, São Paulo, Brasil.