

MEMORIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 30

Dezembro—1935

Fasciculo 3

Estudos sobre o xanthoma

Biochimica e Pathogenia *

por

Gilberto G. Villela e Rabello Junior

(Com 5 graphics no texto)

O estudo das lipidoses, em especial das lipidoses cutaneas, segue agora novos rumos, enriquecido das technicas da chimica physiologica. As determinações qualitativas e quantitativas realizadas nos humores e nos tecidos vão permittindo classificações mais exactas de factos de ha muito observados, porém, ainda mal conhecidos. No presente trabalho, avançamos algumas interpretações deduzidas, sobretudo, dos resultados das provas e dosagens effectuadas em dois casos, assim como de certas verificações importantes, como sejam, notadamente, a excreção de grandes quantidades de cholesterol na urina sem lesão renal, a occurrencia de reacções de hypersensibilidade tissular ao cholesterol, etc.

I. DOCUMENTOS RELATIVOS A DOIS CASOS

CASO I—Xanthelasma em tumores: P. C. V., 36 annos, branco, brasileiro, militar, casado. A. H.: — Paes fallecidos de causa ignorada. Não ha na familia outro caso analogo ao seu: A. P.: — Não accusa molestia na infancia, nem na adolescencia. Casou-se aos 20 annos. A mu-

* Trabalho feito na Clinica Dermatologica da Faculdade de Medicina, a cargo do Prof. E. Rabello. Recebido para publicação a 3 de Dezembro de 1934.

lher falleceu aos 26 annos «tuberculosa»: Tiveram seis filhos, dos quaes 2 morreram «tuberculosos», com 4 a 7 annos de idade, um 3.^o morreu com 1 anno, de causa indeterminada. O doente aos 22 annos teve uma lesão ulcerosa da glande que cicatrisou sob topicos, e não teve maior sequencia clinica. Casou-se pela 2.^a vez aos 30 annos, com mulher sã. *Historia*:— Ha cerca de 1 1/2 annos, surgiram no cotovelo esquerdo as primeiras lesões da actual affecção, seguindo-se espaçadamente a erupção dos demais elementos, no outro cotovelo e nos joelhos. Ultimamente, surgiu lesão identica no labio inferior.

Descrição e localisação das lesões:— Consistem em pequenos tuberculos estrictamente localizados ao nivel dos cotovelos e joelhos, surgindo em pontos vizinhos da mesma região, de modo a confluir em faixa tuberosa, semelhando um leproma (cotovelo esquerdo). Existe um infiltrado plano no rebordo cutaneo-mucoso do labio inferior, sendo de notar que o restante da mucosa buccal e demais mucosas visiveis, nada apresentam de anormal nem no aspecto, nem na consistencia ou colorido. O infiltrado existente no labio dá uma tonalidade amarellada á porção da mucosa comprometida. A superficie da placa é lisa e finamente pregueiada, o centro ligeiramente deprimido. Fóra das regiões mencionadas, a superficie do tegumento apresentava-se normal, salvo na coloração que é de um moreno bronzeado especial. Os tuberculos teem uma côr amarella sombria (amarello açafião), repousam immediatamente em pelle sã, não se observando qualquer reacção inflammatoria ou infiltração. São consistentes, porém não indurados, um tanto dolorosos á pressão. A palpação profunda das massas musculares dos membros e o exame das articulações não revelam existencia de infiltrados peri-tendinosos ou peri-articulares. Não existe xanthelasma palpebral.

Exames:— Os demais exames clinicos nada revelaram de anormal para os varios systemas e aparelhos.

CASO II — Xanthelasma micro-papuloso diffuso: C. M., 46 annos, branco, portuguez, solteiro, empregado no commercio. *A. H.*:— Pae fallecido aos 75 annos «do coração». Mãe fallecida aos 63 annos «de cancer». Não existem casos analogos na familia. *A. P.*:— Na infancia, sarampo, varicela. Aos 17 annos, lesão venerea que cicatrisou sem sequencia clinica. Aos 30 annos, soffreu um surto agudo de gonococcia. Aos 31 annos grippe (pândemia de 1918). Diz ter sido accomettido tempos depois de um rheumatoide com tumefacção dos joelhos, phenomeno que cessou espontaneamente.

Historia:— Conta que ha uns 4 annos, surgiu uma erupção de pequenos elementos absolutamente identica á actual, acompanhada de algias osseas e articulares, cedendo espontaneamente ambos os symptomas.

Desse tempo por deante, foi por varias vezes surprehendido com erupções do mesmo genero.

Descrição e localização das lesões:— Erupção constituida por pequenas papulas, com apparencia de achatadas, porém encastoadas na porção superior do derma, e sitio follicular ou peri-follicular, distribuidas nos membros e no tronco. No tronco, sobretudo nos flancos, na porção anterior e inferior do tronco. Fóra desses pontos observa-se maior quantidade de elementos eruptivos na face de extensão dos membros, mórmente saliencias osseas, como cotovelos e joelhos, antebraços e pernas, porção media e inferior das nadegas, regiões juxta-trocanterianas, pequenas articulações das mãos e dos pés. Nos planos de extensão, em certas zonas dos flancos, da parede do ventre, etc., as papulas teem uma superficie lisa e deprimida, existindo cones de keratose follicular, dando um aspecto molluscoide (isto é, mollusco contagioso). As pequenas papulas teem côr amarello palha, são consistentes, sesseis, a base cercada de um fino halo erythematoso.

Exames:— Os exames clinico e da urina mostraram a existencia de pyelonephrite benigna.

Histologia pathologica:— Apreciaremos em conjuncto os principaes aspectos histo-pathologicos de ambos os casos. Além da technica usual da hematoxilina-eosina, utilizamos a argentação da melanina, seguida do trichromico de Masson, e das colorações de Mallory, Weigert, orceina acida-azul polychromico de Unna, carbol-verde de methyla-pyronina etc.

Epiderme:— Não se observam alterações dignas de nota, a não ser um certo grau de adelgaçamento do epithelio, em alguns pontos do caso I. Os prolongamentos inter-papillares são reduzidos a um minimo em alguns pontos. Tambem no caso I observa-se grande numero de cellulas basaes carregadas de pigmento, estando este na posição juxta-nuclear habitual. Em ambos os casos, a epiderme está livre de qualquer infiltração cellular.

Corpo papillar:— Papillas em geral curtas e largas, em raros pontos alongadas e estreitadas. Abaixo da epiderme no caso I, onde a infiltração é maior, observa-se uma faixa estreita de tecido, em que o chorion se apresenta com apparencia normal. Notam-se alguns vasos papillares dilatados, com tumefacção das cellulas endotheliaes, que se apresentam com um cytoplasma espumoso e um nucleo pycnotico, ou sem nucleo.

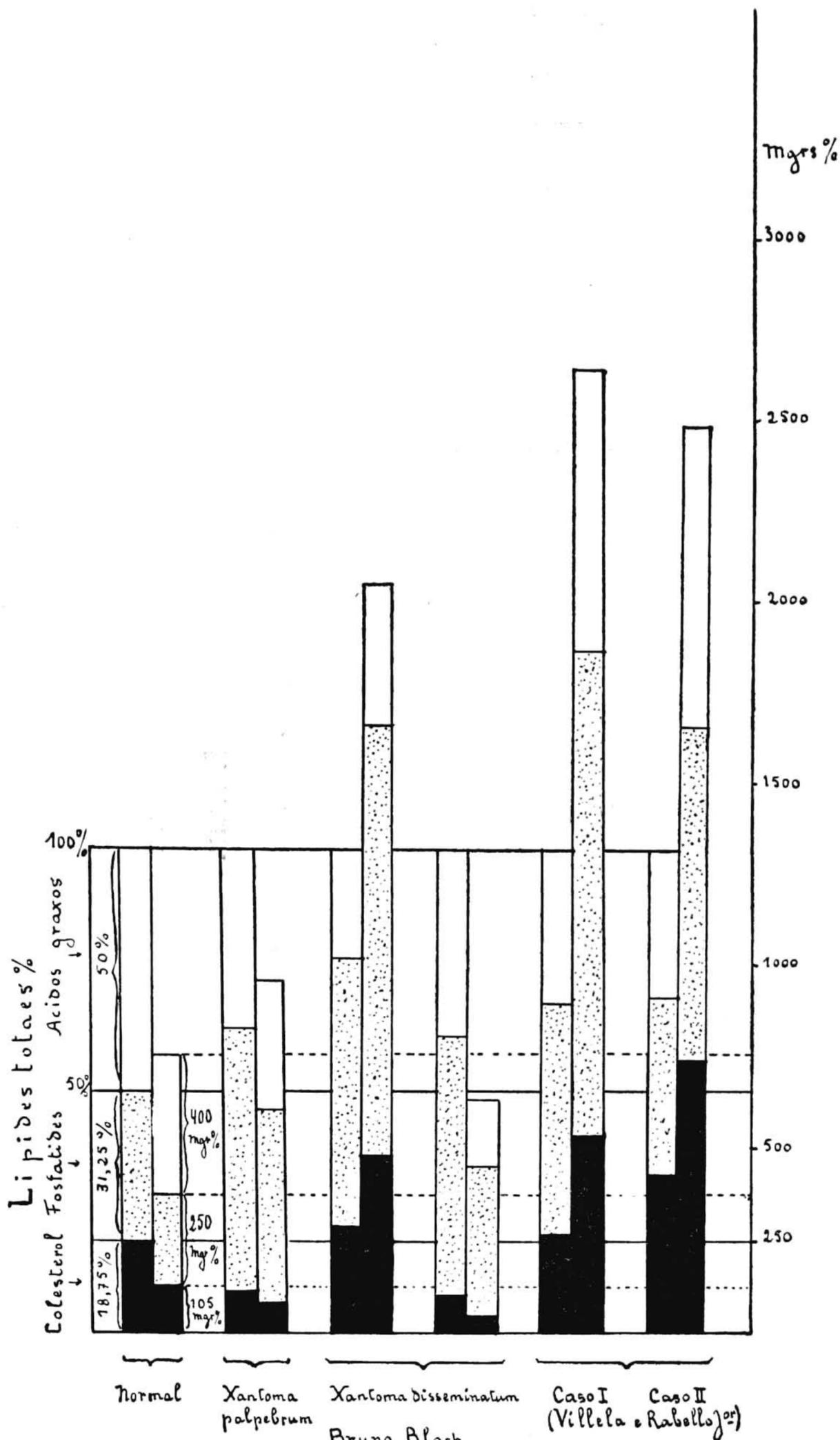
Chorion:— No chorion encontra-se o maximo das alterações, com a differença de que no caso II, ellas consistem na existencia de uma infiltração especial, sob forma de pequenos nodulos, em geral peri-vasculares, ou peri-grandulares, ao passo que no caso I trata-se de uma infiltração diffusa. As differenças continuam no que se refere aos typos cellulares encontrados. Em ambos os casos estão presentes, constituindo a maioria

ou a quasi totalidade dos elementos, as cellulas xanthomatosas, com sua estructura classica, protoplasma espumoso e granular, nucleo excentrico, membrana nitida. No caso II, porém, os nodulos xanthomatosos tem localisação profunda. No derma superior, existe em redor dos vasos infiltrados de cellulas epitheloides e histiocyos. Tambem no caso I existem cellulas desse typo, mas em numero escasso. Neste caso, observa-se em varios pontos a xanthomização das paredes vasculares, em geral das veias dermicas. Já fizemos notar que no caso I a infiltração não é limitada, diffundindo-se insensivelmente na direcção do tecido normal, havendo todas as transições desde as cellulas conjunctivas fixas até as grandes cellulas xanthomatosas. O collageno e a elastina estão presentes mesmo nos pontos de maior infiltração xanthomatosa, comprimidos ou reduzidos a um fino reticulo, que por vezes individualisa cada cellula, porém não mostram signaes de degeneração.

Histo-chimica: — A observação de córtes endurecidos no formol a 10 %, collocados no microscopio de polarisação, permittiu-nos verificar a presença de massas amorphas e agulhas esbranquiçadas (substancias anisotropas), não só no interior como exteriormente ás cellulas xanthomatosas. Essas formações desappareciam pelo calor e reappareciam com o resfriamento, demonstrando o typico aspecto de cruz de Malta. Isto foi verificado apenas no caso I. Ambos os casos foram submettidos ao controlle dos methodos de coloração electivos para cholesterol, acidos graxos, gorduras neutras e lipides em geral, com o seguinte resultado: Azul do Nilo — azul escuro ou em certos pontos azul avermelhado; Sudão III — vermelho pardacento; Escarlata R — vermelho pardacento; Methodo de Kultchitski — violaceo; Reactivo de Moleschott-Golodeta — pardacento.

Chimica pathologica: — As pesquisas foram feitas no sôro sanguineo, na urina e nos tumores (lesões do caso I).

1º) *Cholesterol.* Para o sôro sanguineo, utilizamos a technica colorimetrica de Myers-Wardell. Para a urina, technica de extracção de Gardner e Gainsborough e dosagem colorimetrica. Nos tumores do caso I: pesada do tumor, retirando-se previamente as partes epitheliaes, representando o peso humido; seccagem a 110° C., na estufa, até peso constante, trituração e pesada representando o peso secco, por differença com o peso humido. Extracção de tumor secco, por meio do chloroformio a quente, e dosagem colorimetrica no liquido de extracção chloroformica. Pensamos que a dosagem expressa em mgrs. % de tumor secco melhor representa o teor existente na parte examinada. Os valores expressos em 100 de tumor humido, estão sujeitos ás variações do teor em agua e, portanto, não representam dados exactos.



Lipides do plasma no Xantoma
 Plasma lipids in Xanthoma
 (compared cases)

Graphico 1

Quadro 1

LIPEMIA

(Valores representados em mgrs. para 100 cc.)

	Acidos graxos totaes	Lecithina	Cholesterol	R e l a ç õ e s			Percentagens do total		
				Ac. graxos Cholesterol	Lecithina Cholesterol	Ac. graxos Lecithina	Ac. graxos	Cholesterol	Lecithina
Caso I	827	1370	576	1.43	2.20	0.60	29.82 o/o	49 o/o	20.77 o/o
Caso II	790	935	810	0.97	1.15	0.84	31.16 o/o	36.88 o/o	31.99 o/o

2º) *Acidos graxos*. A technica usada foi a de Stewart e White, modificada por Himwich, Friedmann e Spiers (1931).

3º) *Lecithina*. Adoptamos a technica de extracção de Bloor, sendo o phosphoro lipidico dosado pela technica de Fiske e Subbarow.

4º) *Glycose no sangue total*. A dosagem da glycose foi feita pela technica de Folin (1932) no sangue capillar, por punção digital (0,1 cc.).

5º) *Protides totaes*. Foram dosados pelo refractometro de Abbé-Zeiss, baseiados na technica de Reiss-Robertson. O erro devido á lipemia foi considerado, tendo sido feita a correcção.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

CASO I. a) No sangue — Cholesterol: 576 mgrs. %; Lecithina: 1,370 gr. (55 mgr. em P) %; acidos graxos: 827 mgr. %; Rel. acidos graxos/cholesterol: 1,43; Rel. lecithina/cholesterol: 2,20; Rel. acidos graxos/lecithina: 0,603. Valores por cento do total em lipides — Cholesterol: 20,77 %; Lecithina: 49,04 %; acidos graxos: 29,82 %; Protides: 7,20 gr. ‰; Glycose: 1,25 gr. ‰.

b) Prova da hyperglycemia provocada (ingestão de 120 grs. de glycose dissolvidas em agua) (19-9-33): antes 0,83 gr. de glycose; após 1 hora 1,53 gr.; após 3 horas 1,00 gr. (Não houve glycosuria).

c) Na urina — Cholesterol: tres dosagens deram 38,3, 43,0 e 40,0 mgr. por litro de urina.

d) No tumor — Cholesterol (100 gr. secco): 5,12 gr.; idem (100 gr. humido): 1,02 gr.; Lecithina (100 gr. secco): 10,1 gr.; idem (100 gr. humido): 2,02 gr., sendo calculado em P (100 gr. secco): 0,40 gr.

Outras dosagens (Valores em 100 cc.)

	<i>Glycose</i>	<i>Protides</i>
Caso I	0,125	7.20
Caso II	0,105	7.41

Urina

Cholesterol em mgrs. por 1000 cc.:

Caso I	38.3	43.0	40.0
Caso II	ausencia	ausencia	ausencia

Tumor (Caso I)

<i>Em 100 grs.</i>	<i>Cholesterol</i>	<i>Lecithina</i>
Tecido secco	5.12	10.1
Tecido humido	1.02	2.02

CASO II. a) No sangue — Cholesterol: 810 mgr. %; Lecithina 935 mgr. %; Ácidos graxos: 790 mgr. %; Rel. ácidos graxos/cholesterol: 0,97; Rel. Lecithina/cholesterol: 1,15; Rel. ácidos graxos/lecithina: 0,84. Valores por cento do total em lípides — Cholesterol: 31,99 %; Lecithina: 36,88 %; Ácidos graxos: 31,16 %; Protídes: 7.4 gr. ‰; Glycose: 1,05 gr. ‰.

b) Na urina — Cholesterol: ausência. Exame microscópico do sedimento: cilindros hialinos em pequeno número e numerosos pyocytos.

Tratamento: — CASO I. Injeções de insulina («Novo» e «Leo»).

4-9-33: 8 unidades.

11-9-33: 15 unidades.

13-9-33: 20 unidades.

Dahi por deante, 20 unidades em dias alternados, até um total de 280 unidades. Resultado: Clínico, nenhum; humoral, melhora do syndromo humoral como se pode verificar pelos graphicos.

CASO II. Injeções de insulina («Leo»).

29-9-33. 10 unidades.

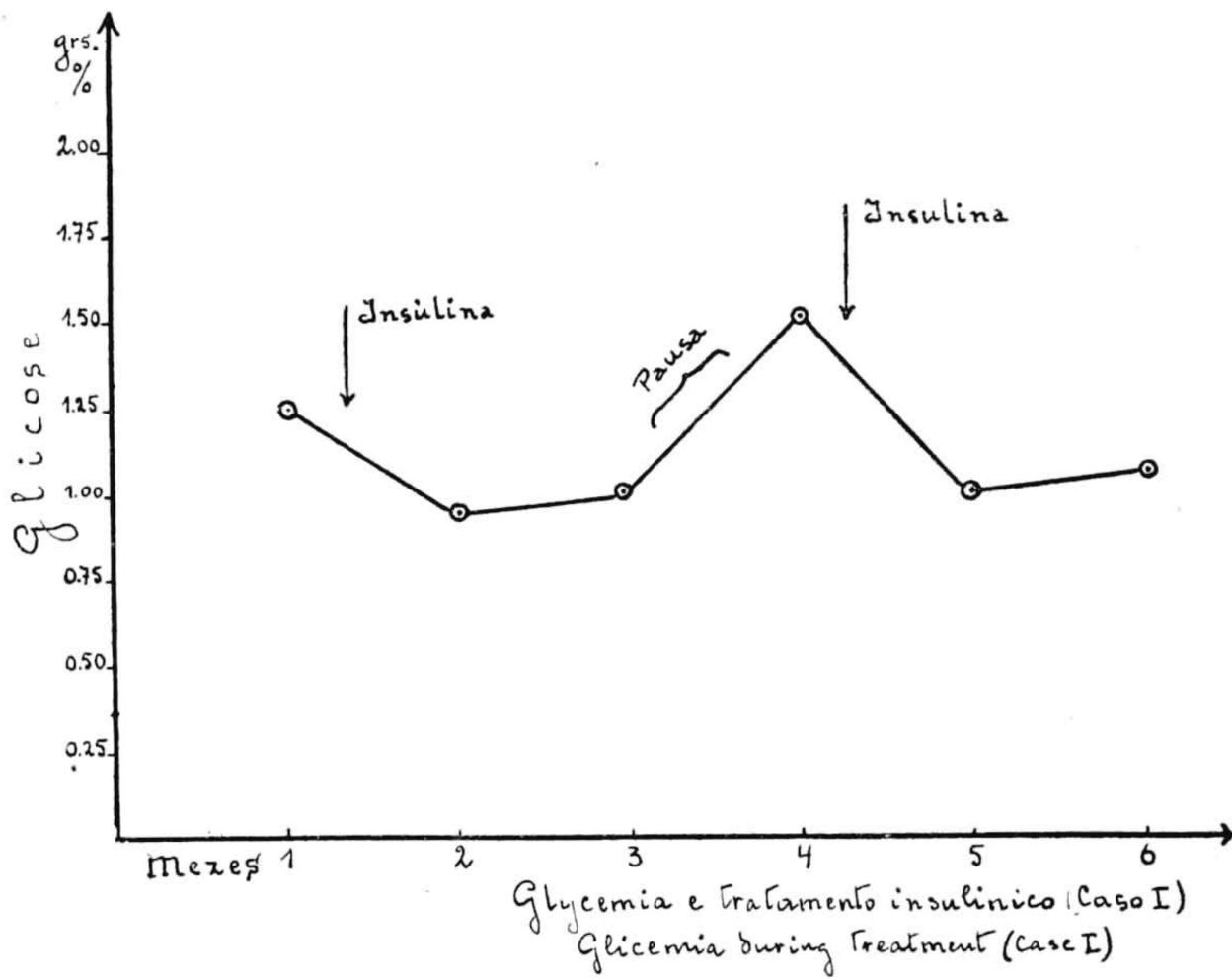
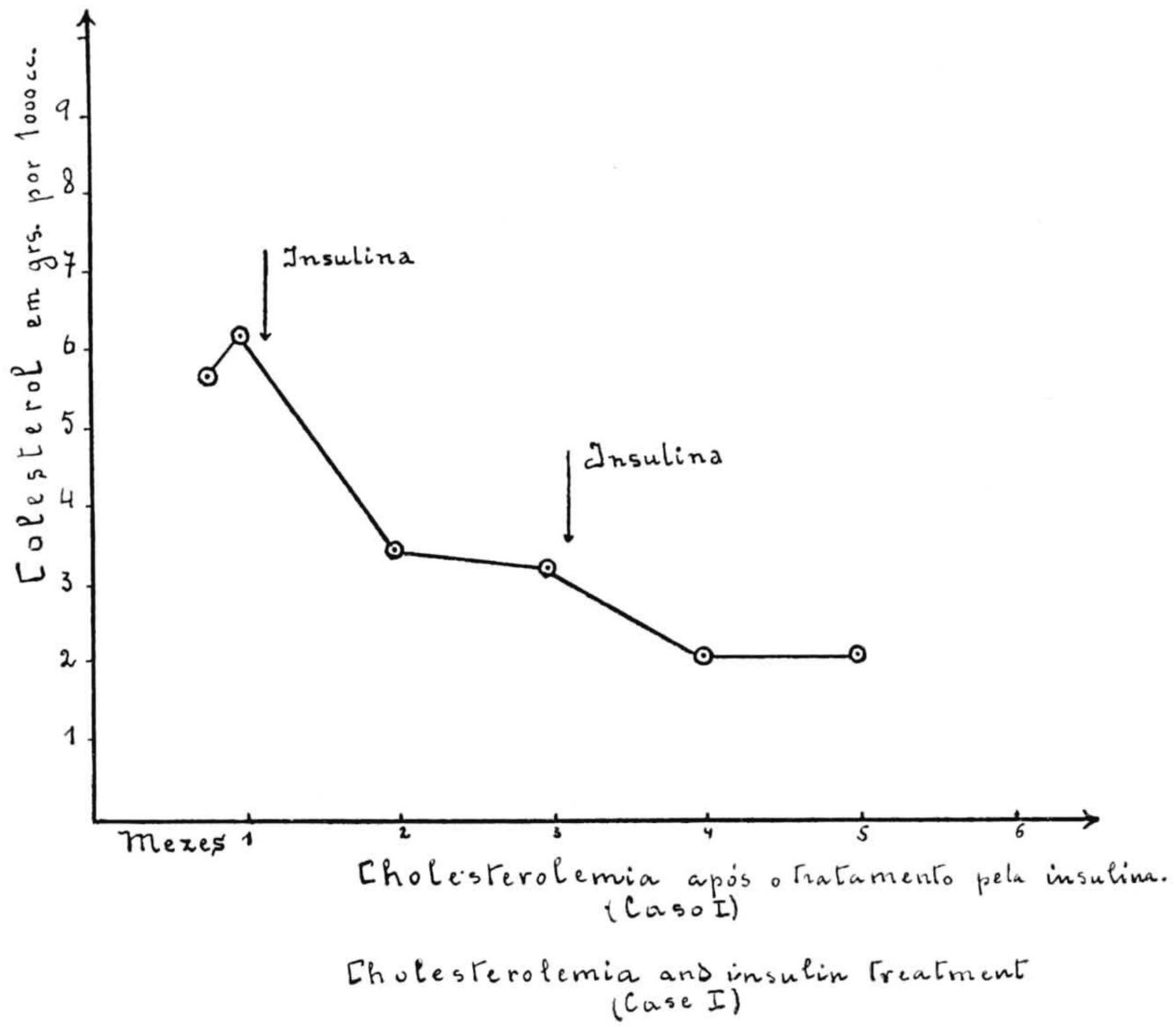
2-10-33: 15 unidades.

4-10-33: 20 unidades.

Continuamos até um total de 105 unidades. Resultado: desaparecimento completo das lesões, com persistencia relativa das lesões dos cotovelos. O cholesterol do plasma baixou para 510 e 480 mgrs. % e a glycose para 0,77 gr. por 1000 cc.

Prova de carga: — Seguindo a technica de Buerger, administramos a um dos pacientes (caso I), em jejum, 5 grs. de cholesterol em 100 grs. de oleo de oliva. Dosagem do cholesterol ao cabo de 4 hs, 8 hs e 24 hs. Os resultados (curva positiva) constam do graphico, ao lado dos valores normaes.

Exame funcional da pelle. — Com o fito de investigar a responsividade cutanea desses doentes, procuramos saber do modo por que reagiriam elles á injeção intradérmica das proprias substancias de infiltração. Entretanto, uma pesquisa com gorduras neutras e phosphatídes (lecithinas), poderia ser prejudicada no caso no caso de uma infecção latente (lues, etc.). Lançamos mão, portanto, do proprio cholesterol, do seguinte modo:



Graphicos 2 e 3

CASO I. *a)* Injecção intradérmica na face volar do antebraço direito, de 0,1 cc. de óleo de oliva purificado, contendo 0,2 % de colesterol: reacção positiva, papula com halo erythematoso, bem visível até 5 dias. Depois desse prazo, regressão com reliquat pigmentar. Ausência de isomorfismo no ponto da injecção intradérmica, como nos pontos de injecção sub-cutanea medicamentosa (Insulina). *b)* Injecção intradérmica de 0,1 cc. de óleo de oliva purificado, no antebraço esquerdo. reacção duvidosa, circulo vermelho e tumefacção diffusa durante 48 horas.

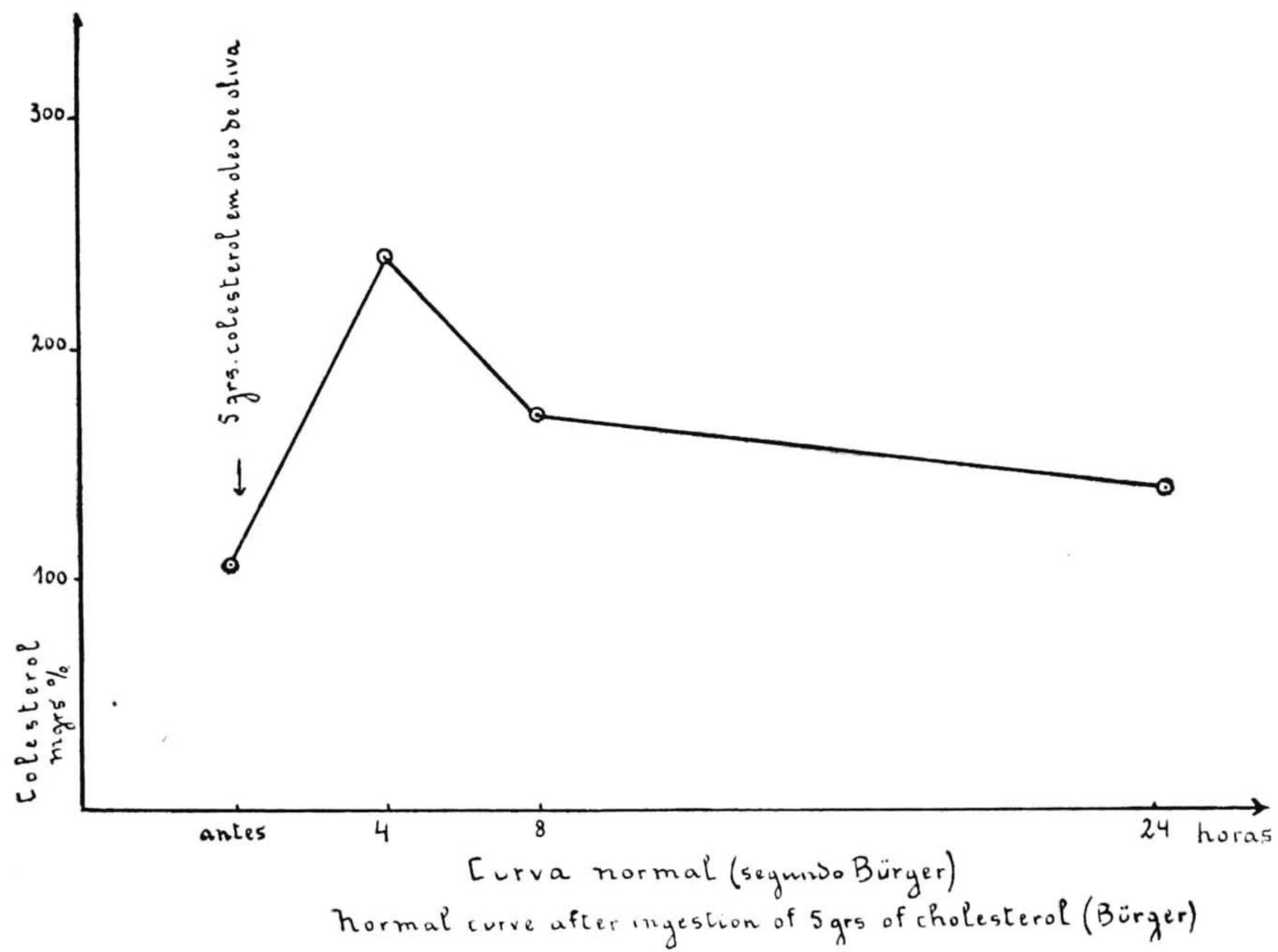
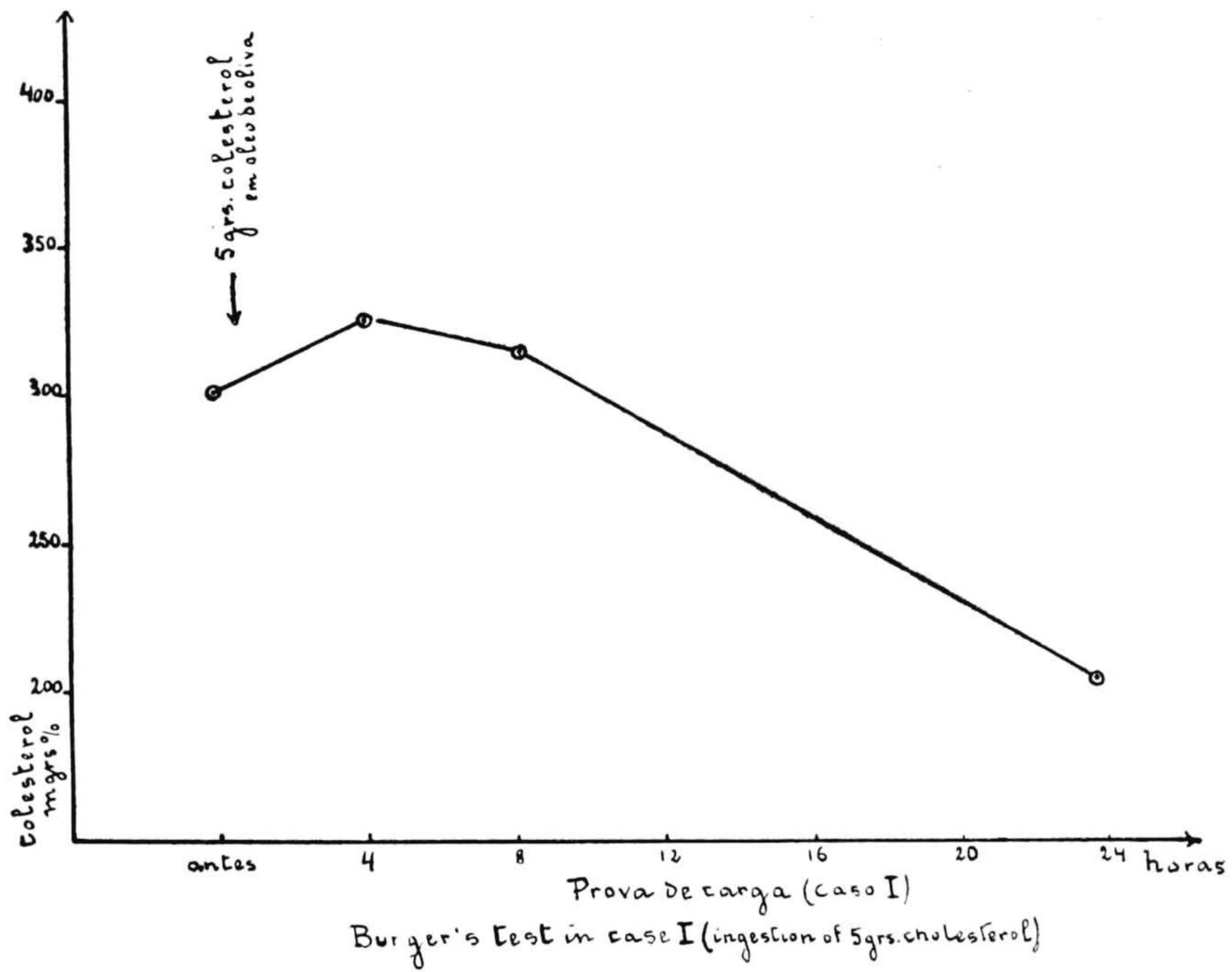
CASO II. *a)* Injecção intradérmica de colesterol em óleo de oliva: reacção duvidosa, circulo vermelho e tumefacção diffusa, durando 48 horas. *b)* Injecção intradérmica com óleo de oliva simples: reacção negativa.

O contraste nitido offerecido por estes dois doentes pode-se resumir, portanto, no seguinte modo: 1) diferenças nas localizações e extensão da molestia; 2) diferenças na morphologia objectiva das lesões; 3) diferenças na evolução clinica, pois no caso I era o decurso chronico com lesões isoladas, no caso II a marcha aguda em surtos, com lesões abundantes e disseminadas; 4) existencia de reacções de hyper-sensibilidade — no caso I, reacção pigmentar e reacção inflammatoria ao colesterol, no caso II sub-ictericia, e lesões perifoliculares cercadas de halo erythematoso; 5) finalmente, occorrendo em ambos os doentes o mesmo disturbio metabolico dos lipides, observava-se no caso I uma cholesteroluria primitiva sem lesão renal, ao passo que no caso II, existindo pequena albuminuria e cylindros hyalinos, com signaes clinicos de pyelonephrite, não havia eliminacção de colesterol pela urina. Estes dados indicavam, em conjuncto, uma direcção a seguir para a explicacção delles: essa interpretacção poderá, talvez, assentar em consideracções tendentes á escolha de um criterio de estudo das lipidoses em geral.

II. CHOLESTEROLURIA ESSENCIAL NO XANTHELASMA¹

A urina só excreta normalmente quantidades muito pequenas de colesterol. Quasi todo o colesterol eliminado sahe pela bile e dahi para o intestino. Bacmeister e Pribram notaram apenas traços deste composto na urina normal. Gardner e Gainsborough obtiveram para a urina normal a excreção de cerca de 4 mgr. de colesterol por dia. Para Gérard a quantidade normal é de 0,23 mgr. em 24 horas. Em casos

¹ O significado de xanthelasma obedeceu aqui á classificacção de Urbach.



Graphicos 4 e 5

pathologicos, Kaiserling-Orgler e Munk observaram a presença de corpusculos bi-refringentes na urina de doentes de nephrose, corpusculos esses que parecem corresponder a esterres de cholesterol, existindo quasi sempre quando o rim apresenta degenerações cellulares. É principalmente na nephrose do typo lipoidico que o cholesterol é excretado em quantidades apreciaveis. Condorelli em numerosas analysas de urinas normaes, estabeleceu que o cholesterol era um elemento constante e se excretava sob a forma de ester oleico, na proporção de 15 mgr. por dia. Para Gardner e Gainsborough, o cholesterol se acha na urina em grande parte eliminado sob a forma de sulfato cholesterylico. Além do cholesterol hydrolizavel pelos acidos e alcalis, parece tambem existir na urina um cholesterol livre, porém, de menor importancia pathologica.

O caso apresentado é o de um doente de xanthelasma disseminado sem lesão renal, que mostrando accentuada cholesteroluria. A dosagem de cholesterol do sôro revelou a taxa elevada de 576 mgr. para 100 cc., e a eliminação media pela urina oscillava em torno de 40 mgr. por litro. Apreciando lado a lado este e outro caso analogo, tambem com hypercholesterolemia (810 mgr. para 100 cc.), porém sem eliminação de cholesterol pela urina, apesar de apresentar lesões renaes, pudemos acreditar que o primeiro caso representava nitidamente uma cholesteroluria primitiva em connexão com a molestia xanthelasmica (caso I).

O facto assignalado é bastante raro, e sobretudo difficil de se explicar, quando não existem lesões dos tubos renaes. Mesmo neste caso, aliás, em que a presença de cholesterol implica em um processo degenerativo lipidico, não se admite geralmente a passagem directa daquelle elemento, do plasma para a urina, posto que o rim seria infranqueavel para elle. Si o facto se dá com os acidos biliaries (aliás chimicamente analogos aos esterres), isto se deve (Thannhauser) ao grupo COOH da cadeia lateral, o que tambem se verifica com as porphyrinas, pois a uroporphyrina é um derivado polycarboxylado. Por outro lado, intervêm no caso os exutorios habituaes do cholesterol, isto é, a passagem delle para a bile, para o sangue e ainda para a pelle, na quota approximada de 0 gr. 10. É sabido de resto que, em circumstancias pathologicas, o cholesterol pode accumular-se não apenas no sangue, como em certos órgãos, endocrinos e outros, sem que se torne necessaria uma degeneração lipidica das cellulas.

Agora convem lembrar a analogia de certos factores etiologicos communs ao xanthelasma e ás degenerações lipidicas renaes: infecções (lues, etc.), disturbios endocrinicos da gravidez, do hypothyreoidismo (Epstein), etc. Da mesma forma o que ocorre com o estado do sangue, com esta differença, que a diminuição da pressão colloidomotica já

comprovada na nephrose lipoide por Krogh e Schade, parece depender da grande baixa no teor da albumina; ao passo que o provavel disturbio colloidal, admittido por Bloch e Schaaf no xanthelasma, seria a propria expressão das modificações absolutas e relativas, no teor em lipides. Quanto á questão de saber quaes as relações entre a cholesteroluria e o estado de infiltração ou degeneração lipidica, nos casos respectivos do xanthelasma e da nephrose, ainda está aguardando solução.

No caso da nephrose, alguns como Schmidt admittiram a lipídemia como processo primario, até que a degeneração epithelial fosse permittindo o transito do cholesterol, ou melhor segundo Tietz, a eliminação delle no interior das cellulas descamadas. De um modo geral, as vistas teem se voltado, como no caso de xanthelasma, para as anomalias funcionaes do figado, na explicação das perturbações de metabolismo, não só do cholesterol como dos protides. Em ambas as affecções, as alterações respectivas dos lipides e protides, não constituiriam o processo pathologico unico, nem mesmo em certos casos o mais importante. Alguns como Epstein, chegam a recommendar a substituição de «nephrose lipoide» por «diabetes albuminurica».

No que diz respeito ao xanthelasma, tão pouco sabemos de exacto, parecendo certo que a concepção classica da deposição de cholesterol nos tecidos, como um «tofo cholesterinico» (Chauffard e Laroche), não satisfaz uma serie de quesitos importantes. A idéa de cholesterol, depositado como um corpo extranho nos tecidos, suggerida talvez pelos achados histologicos de Touton (cellulas gigantes de corpo extranho), e pelas experiencias classicas de Lebedew e Anitchkow, não é mais acceita na actualidade. Na grande maioria dos casos, senão na quasi totalidade delles, trata-se de um processo reversivel, que se coaduma mais com a hypothese de uma infiltração progressiva, em que tecidos desempenhariam papel activo, de accordo com as suas electividades.

De qualquer forma, a coincidência existente entre certos factores etio-pathogenicos da nephrose e do xanthelasma, está em condições talvez de beneficiar o estudo de ambas as affecções. Boa prova disso fornece-nos a occorrença dos já mencionados disturbios hepaticos, frequentes em qualquer dellas, melhor conhecidos na nephrose. É sabido, por exemplo, que o fibrinogenio augmenta nesta affecção, ultrapassando a media de 0,42 gr., attingindo 0,60 e mesmo 0,90 gr. Em crianças nephroticas, Knauer verificou quasi sempre hypoglycemia, etc. Porém, o facto mais importante está sem duvida na alteração da relação A/G, que no plasma normal varia de 1,3 a 2,8; este quociente cahe, e frequentemente mostra-se invertido. A perda de albumina pela urina acaba por affectar a composição do plasma, cujo teor em serinas cahe grande-

mente. A albuminuria poderia ser compensada por uma maior producção de serinas e globulinas, de modo a manter o equilibrio osmotico do plasma e prevenir o edema. Acontece, porém, de accordo com as experiencias de Kerr, Hurwitz e Whipple, em cães submettidos á plasmapherese, que o figado, muito docil em responder ao augmento de globulinas, é ao contrario lento na producção de albuminas. Ahi reside a causa da baixa e da inversão da relação A/G.

Pois bem, facto identico já foi observado por Abrami, no xanthelasma. Isto é, uma baixa nitida da relação A/G, sendo de 2,0 gr. % o teor da fracção albumina. Havia, porém, algo de extraordinario: ausencia de symptomas renaes, nenhuma albuminuria, nenhum edema. Existia, é certo, uma lipidemia elevada: 320 mgr. % para as gorduras neutras, 800 mgr. % para o cholesterol, além de cholesteroluria, com presença de crystaes bi-refringentes na urina. Tratava-se, entretanto, como dissemos, de um xanthelasma disseminado, justificando-se assim estas alterações dos lipides.

Eis ahi um destes casos, a que nos referimos, como capazes de beneficiar o melhor conhecimento de ambas as affecções. Em relação á nephrose, torna-se duvidoso que exista uma relação constante entre albuminuria e infiltração lipoide renal, de um lado, por outro lado, que a hypoproteinemia esteja sempre em connexão com o edema nephrotico. No caso do xanthelasma, como aconteceu no doente de Abrami, e no de nossa observação, constitue facto extranhavel que tamanha lipidemia, e ainda a cholesteroluria existam, sem o menor vestigio de lesão renal. Veremos como melhor interpretar o phenomeno.

O cholesterol, não obstante integrar o quadro da nephrose, não parece mostrar relação evidente de causa a effeito; esta é a opinião dos autores mais recentes, como Bennett, Murphy, Maxwell, Calvin-Goldberg. A hypercholesterolemia da nephrose parece ser endogena, porque a alimentação não influe sobre ella; segundo Gardner, Schapiro, esta modalidade do composto seria a unica a passar atravez do rim. No xanthelasma, da mesma forma, é pensamento actual que o cholesterol alimentar tenha um valor muito relativo: nesse ponto, não ha mais accordo com a idéa defendida por Chauffard e Laroche. Quanto á cholesteroluria, alguns como Murphy teriam observado lipoides bi-refringentes na urina, antes de surgir a hypercholesterolemia; outros como Grunke não encontraram relação entre o lipide excretado, e a concentraçao d'elle no sangue. Um de nós teve occasião de encontrar hypercholesteroluria, sempre que o cholesterol do plasma se apresentava superior a 320 mgr. % (nephrose). Entretanto, no caso presente observamos que as injectões

de insulina que baixaram o teor em cholesterol do sangue de mais de 50 %, não influíram na eliminação do cholesterol da urina.

A nosso vêr, além desta relação entre lipidemia e lipiduria, é bem possível que esteja com razão Buerger, quando opina que o cholesterol dos nephroticos provêm de cellulas destruidas no organismo. Produzir-se-hia assim um cholesterol cytolytico, differente daquelle encontrado na gravidez, no diabetes, na cholemia ou no xanthelasma. Stepp e Elwyn, entre outros, accentuaram a importancia da lesão do parenchyma e do glomerulo, como factores primarios do syndromo nephrotico; analogamente sustenta este idéa a Escola de Widal. Nessas condições, a cholesteroluria deverá ser considerada como parte da impregnação geral pelos esteres do cholesterol, indicando talvez um verdadeiro estado diatesico. Esta é a opinião de Hempel e Sokolow, Tuskow que, como nós, observaram o phenomeno. Todos os casos de Lawrinowitch, que dedicou um trabalho á questão da eliminação de gorduras anisotropas pela urina, se referem a varias affecções renaes agudas e chronicas, inclusive um caso de amiloidose, em que a cholesteroluria era abundante. Nenhum dos doentes apresentava xanthelasma cutaneo, enquanto que em todos elles existiam lesões mais ou menos graves do parenchyma, e do eptelio renal. Aquelle autor considera a «myelinose» (Anitchkow) dos rins, como um resultado da «tendencia geral do organismo para a impregnação cholesterinica». Nos demais casos da litteratura (Sokolow e outros) havia co-existencia de xanthelasma cutaneo e lithiase renal. Com excepção de Hempel e Sokolow que encontraram 55 mgr. ‰ de cholesterol na urina, os demais não se referem á quantidade eliminada.

O outro aspecto da questão está nas relações entre o estado do sangue e a producção dos edemas. Vimos faltarem estes em casos de xanthelasma disseminado, mesmo quando era muito baixo o teor em albuminas, sendo elevado o do cholesterol.

O estudo da relação entre o edema e a hypercholesterolemia tem sido ventilado ultimamente sobretudo por Heilig e Lederer, Calvin e Goldberg, Bing e Heckscher, Maxwell. Para alguns autores, o grau de edema nas doenças renaes é proporcional á quantidade do cholesterol no plasma (Heilig e Lederer). Não existe edema renal, diz Bennett, sem que este lipide se encontre augmentado.

Estudando, entretanto, as curvas da cholesterolemia e do volume de edema, Maxwell não pode observar parallelismo entre ambas, apesar de sempre ter encontrado o teor do lipide augmentado. Tambem Cowie, Jarvis e Cooperstork estudaram um caso de nephrose, em que o cholesterol era bastante alto (525 mgr. ‰), sem que houvesse edema. Calvin e Goldberg concluíram do exame de varios doentes de nephrose e

de glomerulo-nephrite, que não havia relação alguma de causa a efeito entre a cholesterolemia e o edema. Nos casos por elles estudados, o edema regrediu até desapparecimento completo, sem que contudo o teor em cholesterol soffresse depressão sensivel. Em geral, póde-se concluir que os valores para o cholesterol do plasma variam directamente nos casos de doentes renaes, porém sem proporcionalidade com o grau de edema, sendo maiores nos periodos de maior edema, e baixando irregularmente com a diminuição deste.

Consideremos agora as relações existentes entre os edema e a hypoproteinemia. Weech e Ling consideram o ponto critico para as proteínas, de 5,0 gr. %, sendo de 2,5 gr. % para a fracção albumina: abaixo destes valores appareceriam os edemas, nos casos de edema de des-nutrição. Para o caso de edema nephritico, Fahr, Kerkhoff e Concklin verificaram as percentagens de 4,8 gr. %. As cifras obtidas por um de nós (Villela) foram sempre inferiores a 5,1 gr. %. Analogos resultados obtiveram Peters e colaboradores, com esta differença que os autores puderam verificar nas primeiras phases da molestia, edema sem hypoproteinemia.

Póde-se affirmar, acreditamos, que com muita probabilidade a causa do edema dos nephroticos parece estar intimamente ligada ao teor em protides do plasma. Entretanto, numerosos factos observados convidam-nos a uma grande circumspecção nessa affirmativa. De um lado, a historia das cirrhoses hepaticas, a das amiloidoses hepato-esplenicis sem nephrite, a de certos estados infestativos, etc., demonstram que o syndromo hypoproteinemico póde se observar frequentemente fóra de qualquer lesão renal; de outro lado, a historia de certos casos de xanthelasma disseminado, ensina que um syndromo de hyperlipidemia e de lipiduria, acompanhado ou não de hypoproteinemia, póde ocorrer sem edema nem albuminuria e, portanto, isento de qualquer factor renal.

Apreciados desta forma os varios aspectos dessa importante questão, resta-nos ainda uma vez repetir o que escrevemos sobre a importancia que, a nosso vêr, reside nos disturbios hepaticos, no minimo como causa na pathogenia da nephrose e do xanthelasma. Neste ponto divergimos de Abrami quando procura insistir no papel primitivo das alterações renaes. O papel da glandula thyreoide parece evidente em certos casos, mesmo que, como o faz Lichtiwitz, o admittamos com restricções. De nossa parte, continuamos a preferir um criterio eclectivo, admittindo que varias causas podem conduzir ao mesmo fim. O desequilibrio thyreoideo seria sempre no sentido de uma diminuição, como o affirmou Epstein? Não é certo, pois, em alguns casos a opotherapie peiora muito os doentes de nephrose, e por outra lado é impossivel uma avaliação

exacta do metabolismo basal em individuos com anasarca. Além disso, a melhora incerta que obtiveram por exemplo Christie, Hollender, e um de nós (Rabello), administrando thyreoide a doentes de xanthelasma, não póde talvez bastar para que se fale no papel causal constante da insuficiencia thyreoide.

Como explicar então o «*primum movens*» da perturbação metabolica dos lipides, fundamento da pathogenia da nephrose e do xanthelasma? Isto ainda é ignorado; no tocante ao caso do xanthelasma, porém, certos factos occorrem que, a nosso vêr, poderiam até certo ponto esclarecer-lhe um pouco a etio-pathogenia.

III. PAPEL DA PREDISPOSIÇÃO NO XANTHELASMA

Não obstante o conhecimento de alguns factos bem observados, ainda não se chamou sufficientemente a attenção sobre a incidencia de phenomenos com actuação local, na pathogenese do xanthelasma. Ora, a importancia de certas condições locais é evidente, logo a um primeiro exame. A nosso vêr, varios phenomenos fallam em favor dellas, dentro os quaes, as *localisações*, a *morphologia objectiva*, a *evolução clinica* do xanthelasma.

Procurando synthetisar o acervo de factos que parecem traduzir a actuação de factores de predisposição no xanthelasma, teremos:

1) *Localisações*:—*a*) nas palpebras, nas extremidades e planos de extensão dos membros, regiões juxta-articulares sujeitas a attritos; *b*) trajectos nervosos e territorios de projecção segmentar; *c*) folliculos pilo-sebaceos.

2) *Morphologia objectiva*:—*a*) lesões planas ou em tumores, isoladas; *b*) lesões em corymbo, em faixa, em guirlanda; *c*) lesões disseminadas, cercadas de halo erythematoso; *d*) lesões soffrendo metamorphismo evolutivo ou eruptivo, (por exemplo, placas erythematosas, papulas e vesiculas no syndromo de Kerl e Urbach).

3) *Evolução clinica*:—*a*) marcha chronica com lesões isoladas; *b*) decurso agudo com lesões extraordinariamente abundantes; *c*) coexistencia de outros syndromos cutaneos como cheratose follicular, acne comedoniano, psoriase, lichen plano, neurodermite, prurigo, zoster, vitiligo, cheloides; *d*) coexistencia de syndromos extracutaneos como gotta, asthma, cirrhose hepatica, syndromo de Schüller-Christian, lithiase renal, atheroma, diabetes, etc.; *e*) occorrenca de certos syndromos humoraes: hyper-lipidemia, hypo-protidemia, hyper-glycemia, etc.

4) *Reacções de hypersensibilidade*:—*a*) reacção pigmentar; *b*) reacção isomorphica; *c*) reacções allergicas.

5) *Hereditariedade*:— a questão do chamado «xanthoma juvenil».

Para o caso do xanthelasma dos diabeticos, já em 1904, formulou Jadassohn uma theoria pathogenica bastante harmonica com a que hoje defendemos: nella, este autor fazia concorrer, como factor, a acção de um agente toxico necrobiogeno ou phlogogenico, em regiões traumatizadas, ou em determinados dispositivos como os folliculos pilo-sebaceos. Interpretação analoga merecia o xanthelasma palpebral, acompanhado de disturbios hepaticos definidos, ou latentes: «*Eine Predisposition zur Xanthombildung muss natuerlich bei diesen beiden Formen vorhanden sein, und zwar eine an den verschiedenen Koerperstellen verschiedene Predisposition*». A existencia dessa predisposição é indicada pelas principaes localisações do xanthelasma: palpebras, regiões juxta- e para-articulares, territorios de projecção segmentar, folliculos pilo-sebaceos. Destas localizações, as regiões articulares e folliculos pilo-sebaceos, são habitualmente observadas nas affecções que se acompanham de hyperergia. Essa hyperergia é, aliás, ainda suggerida pela evolução clinica e pelo morphologia das lesões. Do ponto de vista evolutivo, temos duas principaes modalidades clinicas: a marcha chronica com lesões tumoriformes isoladas, o decurso agudo com lesões extraordinariamente abundantes.

Quaes as razões dessas differenças, senão causas fortuitas ligadas á predisposição do doente? No primeiro caso, a circumscripção dos productos pathologicos ocorre, de certo, na dependencia das mesma causas que disseminam as lesões no segundo caso. Frequentemente se observa, de resto, o inicio com lesões palpebraes, posteriormente seguidas de uma erupção generalizada, como se os factores de circumscripção cedessem deante das causas de disseminação. O phenomeno decorre como em certas molestias de sensibilisação, vg. o eczema, as dermites artificiaes, etc., em consequencia da formação gradativa de zonas refractarias, á custa de zonas receptiveis. É o que se deprehende, si possivel com maior clareza, do exame da morphologia objectiva do xanthelasma. Constituem-se lesões tumoriformes isoladas ou, ao contrario, disseminam-se lesões micropapulosas, agrupadas em faixa, em corymbo, etc.

A cura central das lesões, com formação de anneis periphericos, é habitualmente considerada como caracteristica das dermatoses parasitarias. Mas o que se passa nesse particular com as trichophyceas, tem sido verificado tambem noutras affecções de etiologia ou pathogenia ainda mal esclarecidas. A differença entre o comportamento da pelle, na immediata vizinhança de lesões já curadas e de lesões ainda em crescimento, é de importancia fundamental. Kropaschek e Linser, Woronoff observaram formações annulares na pelle irradiada e no psoriase: o anel peripherico parece indicar a cessação do crescimento da lesão e a cura

expontanea. Não é impossivel que o factor de disseminação vá se extinguindo até a margem interna do anel, ou que penetre o anel, porém sem capacidade pathogenica. O caso se simplifica, passando do xanthelasma para uma molestia conhecida como a lues ou a trichophycea: neste caso, o factor de disseminação se confunde com o germen causal; quanto ao factor de circumscripção, elle não varia, pois em qualquer caso é elle representado pelos processos immunisatorios do organismo. Frequentemente, se observa a recidiva central (syndromo de Kerl e Urbach), e si o phenomeno se repete em pontos cada vez mais excentricos, constituem-se lesões em «cocarde». Pode acontecer tambem que dois anneis vizinhos se encontrem na sua marcha centrifuga: elles crescem, porém na direcção das zonas immunes respectivas, e o resultado é a cura expontanea na zona de contacto.

Bello exemplo dessas variações morphologicas offerecem o typo «xanthelasma areolar multiplo» de Arzt, e o syndromo da «cholesterinose extracellular» de Kerl e Urbach. Nesta ultima forma, as lesões assumem mesmo grande metamorphismo, tornam-se tumidas e vermelhocyanoticas, lembrando o erythema exsudativo multiforme. No xanthelasma areolar multiplo, occorrem tambem lesões serpiginosas que merecem interpretação analoga ás precedentes. Apenas, no caso da lesão serpiginosa, ha uma mudança de polaridade: as zonas de immunisação não mais se constituem em torno de um ponto central, mas, sim, na direcção das linhas de menor resistencia poupadas pela immunisação do tegumento. É caracteristica a rapida involução ao nivel dos pontos por ultimo affectados, de sorte que a lesão toma a forma serpeiante que lhe dá o nome.

A predilecção pela localisação follicular pode ser explicada por peculiaridade na distribuição dos vasos sanguineos dos folliculos, como acontece em varios exantheas hematogenicos.

Em conclusão, faremos observar que as localisações, a morphologia, a evolução clinica do xanthelasma, approximam esse syndromo de outros complexos symptomaticos proprios das molestias hyperergisantes. Phenomenos identicos são, entretanto, tambem observados em uma outra classe de dermatoses, ainda mais vizinhas do xanthelasma, as toxicodermias. Ellas beneficiam, com effeito, de todas as explicações que foram sendo dadas até aqui e applicadas ás manifestações hyperergias infectuosas; não parece pois necessario insistir no assumpto, o que nos obrigaria a repetir factos já conhecidos.

O criterio de estudo que convem adoptar, portanto, para as lipidoses cutaneas, deve coincidir com as mesmas directivas que teem

feito progredir a questão das toxicodermias, isto é, a verificação da ocorrência de phenomenos de hypersensibilidade a toxicos, medicamentos ou productos do metabolismo.

SUMMARIO E CONCLUSÕES

1. No presente trabalho são descriptos dois casos de xanthelasmatoze (xanthoma) com perturbações accentuadas do metabolismo dos lipides e esteroes.
 2. Um dos casos apresentou notavel cholesteroluria não mostrando o doente lesões renaes, ao passo que o outro caso sendo portador de pyelonephrite não eliminava cholesterol.
 3. Foram feitas dosagens de cholesterol, acidos graxos totaes e leci-thina, no sangue, urina e tumores, obtendo-se valores muito elevados. As demais provas (histo-quimicas, polarização microscopica) confirmaram a presença de abundante infiltração de lipides e cholesterol nos tecidos.
 4. A prova de carga de Bürger feita no caso I demonstrou diminuição da tolerancia para o cholesterol.
 5. A therapeutica insulinica fez baixar o cholesterol e a glycose do sangue sem, comtudo, offerecer melhora clinica do paciente. No caso II houve baixa da cholesterolemia e da glycemia com desaparecimento dos tumores, evidenciando a diversidade das formas clinicas destes casos.
 6. A intradermo-reacção feita com o cholesterol no caso I produziu reacção positiva, suggerindo um estado de hypensensibilidade para as substancias de infiltração no xanthelasma (xanthoma).
 7. Os aspectos clinico-morphologicos dos casos estudados indicam tambem a ocorrência de processos de sensibilisação cutanea.
 8. As lipidoses são encaradas neste trabalho como toxicodermias hematogenicas, sendo proposto para seu estudo os mesmos methodos de exploração cutanea.
-