

Fig. 707 — Neuroepitelioma da retina: aspecto histológico. Col.: H-E. Aumento: 50X.

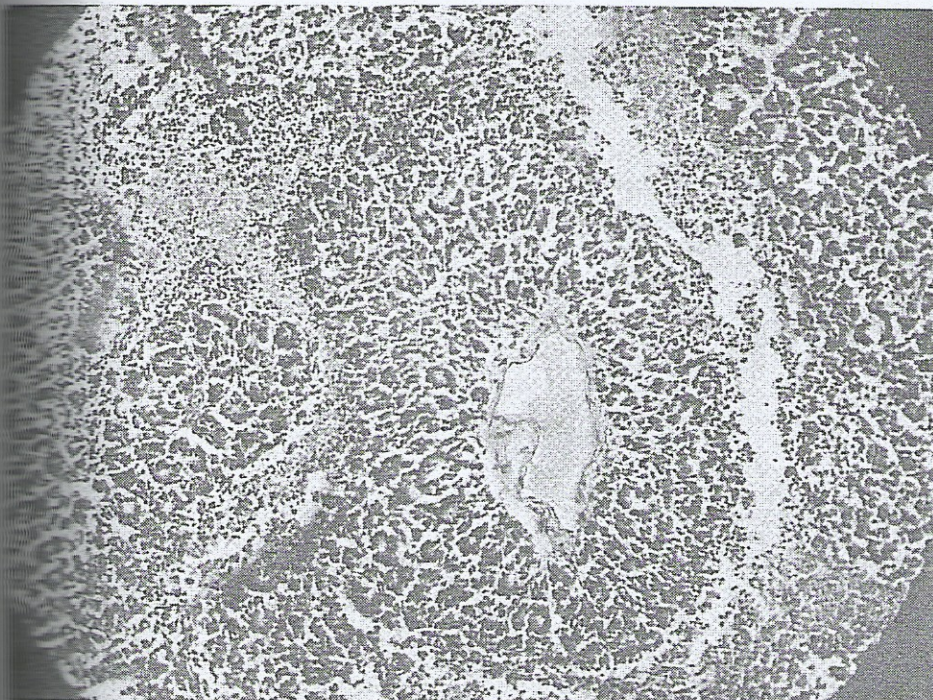


Fig. 708 — Neuroepitelioma da retina: origem do crescimento da camada dos cones e bastonetes (CB). C — coróide. Col.: H-E. Aumento: 50X.

for extirpado ainda na primeira fase consegue-se cura clínica. Em certos casos o tumor é bilateral e pode-se manifestar até com caráter familiar. Por isso, nestes, casos deve-se fazer o aconselhamento genético. O retinoblastoma se caracteriza histologicamente por, ser um tumor muito celular, mas os elementos não formam arranjo característico. As células são arredondas ou piriformes, cujos limites em geral são pouco nítidos, reunindo-se em blocos de aspecto sincial (Fig. 709) em torno de vasos mais ou menos

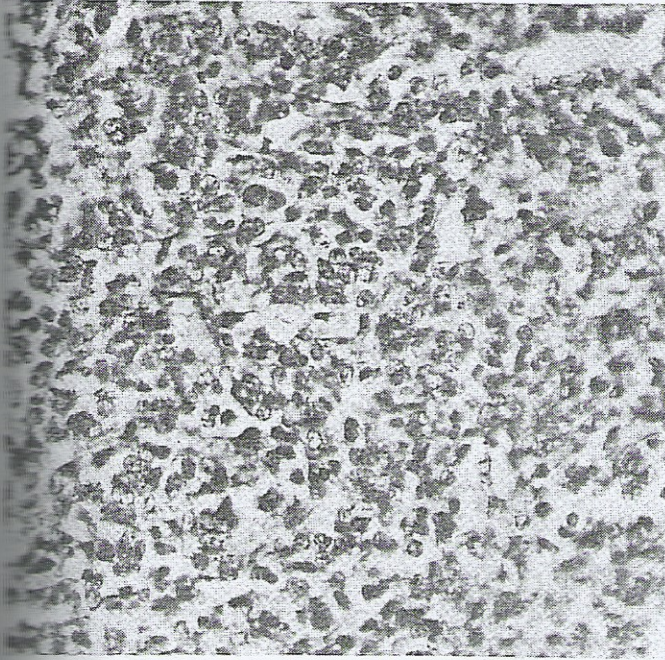


Fig. 709 — Retinoblastoma: aspecto histológico. Col.: H-E. Aumento: 180 X.

calibrosos. O aspecto do núcleo é variável, vendo-se núcleos com a cromatina em blocos e outros vesiculosos e claros tendo um nítido nucléolo central lembrando o núcleo do neuroblasto. Figuras de mitose são numerosas. Esse aspecto histológico é geral em todos os campos, não existindo arranjo em rosetas.

O estroma do tumor é constituído apenas pelos vasos grandes, sem caracteres de veias ou artérias, dos quais muitos apresentam calcificação da parede; não existe rede capilar, motivo pelo qual as células que se acham afastadas desses vasos sofrem a necrose. Este caráter é importante para o diagnóstico diferencial histológico com o sarcoma da coróide que tem rico estroma vascular e capilar no qual estão presas as células dando mesmo a impressão de se originarem dos vasos.

O meduloepitelioma é conhecido desde a publicação de Badal e Lagrange, em 1892, pelo nome de carcinoma do corpo ciliar. De fato o aspecto histológico é o de uma neoplasia imatura de natureza epitelial, pois apresenta-se constituído por faixas epiteliais de epitélio prismático, em certos pontos formado por uma única camada e em outros por várias camadas (Fig. 710), que chegam a formar também figuras semelhantes a glândulas, imitando assim a placa e canal medulares (Fig. 711). Observadas com mais cuidado, verifica-se que a superfície interna das faixas e das "glândulas" é debruada por uma nítida membrana limitante interna, como se vê normalmente na placa e canal medulares.

Compreende-se esse aspecto, sabendo-se que o epitélio medular permanece na parte ciliar da retina quase indiferenciado e em sua proliferação atípica imita, então, o tecido original.

O meduloepitelioma é o mais raro de todos os gliomas da retina.

Tumores do nervo óptico — São ainda mais raros do que os da retina e merecem ser tratados aqui, porque em certos casos se apresentam como tumores intracranianos, e, além disso, por causa das particularidades que apresentam, diferentes dos gliomas até aqui descritos.

Antes de tudo deve-se ter em mente que o nervo óptico deve ser considerado não como nervo propriamente, mas antes como uma via nervosa que da retina se dirige para o encéfalo, apresentando uma parte intra-orbitária e outra parte intracraniana. Estruturalmente é constituído por fibras mielínicas por entre as quais se encontra a neuroglia representada principalmente pela oligodendroglia e alguns astrocitos; vasos sanguíneos completam a estrutura. Na parte intracraniana, o nervo óptico é envolvido pela leptomeninge que é também ponto de partida de neoplasia, embora raramente. Este último tipo será tratado no capítulo dos meningiomas; aqui trataremos somente dos tumores próprios do nervo óptico, que são de natureza glial e, portanto, gliomas.

Não há sintomatologia característica dos gliomas do nervo óptico, mas quando se desenvolvem na parte intra-orbitária o indivíduo acusa perda progressiva da visão de um lado, com dor no olho desse lado e exoftalmo; o oftalmologista verificará limitação mais ou menos acentuada dos movimentos do globo ocular e, pelo exame oftalmoscópico observar-se-á evidente atrofia óptica ou aparente papiledema; este último sinal será de grande valor se aparecer depois da perda da visão. A sintomatologia do tumor desenvolvido na

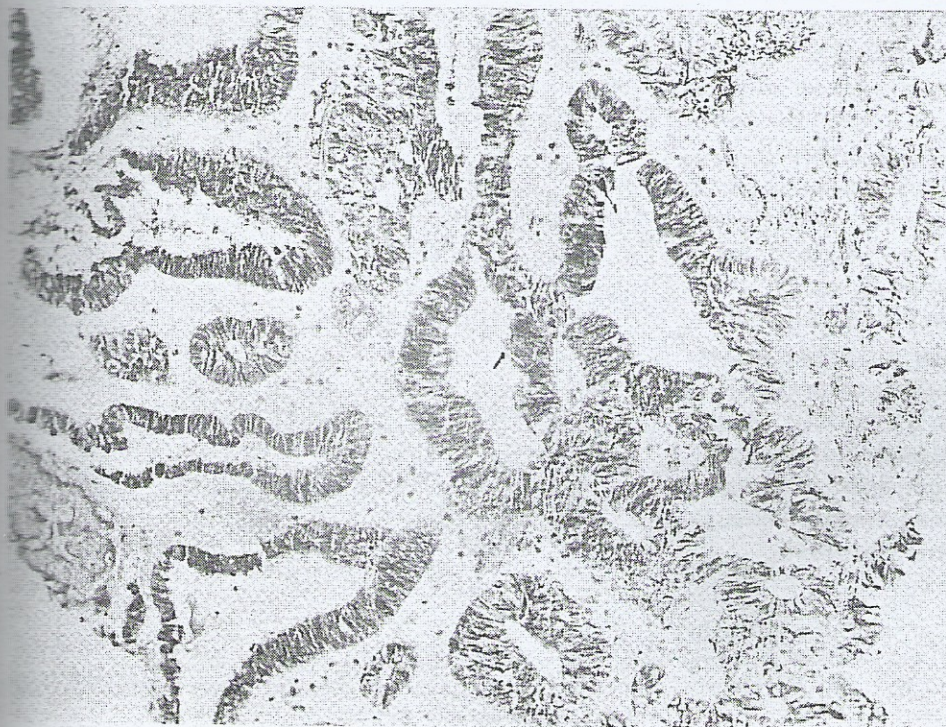


Fig. 710 — Meduloepitelioma do corpo ciliar: aspecto histológico. Col.: H-E. Aumento: 80X.

Fig. 711 — Meduloepitelioma do corpo ciliar: aspecto histológico, vendo-se a formação de figuras semelhantes ao canal neural. Col. H-E. Aumento: 250 X.



parte intracraniana é menos nítida; também aqui se observa perda progressiva da visão em um olho, atrofia óptica, mas não há exoftalmia e a radiografia do crânio mostrará alargamento e deformação dos canais ópticos.

Em geral o glioma do nervo óptico é unilateral, sendo verdadeiramente excepcional o seu desenvolvimento bilateral e se manifesta comumente em indivíduos jovens entre quinze e vinte e cinco anos.

Como o sintoma que primeiro chama a atenção do doente é a perda progressiva da visão, os tumores do nervo óptico são evidenciados pelos oftalmologistas e em certos casos constituem achado de autopsia.

Assim obtidos, os gliomas do nervo óptico se apresentam, ao exame a olho nu, como uma dilatação ampolar ao longo do nervo (Fig. 712) que pode ser sólida ou cística; esta última, por sua vez, pode ser um cisto único, como é o caso da fig. 712 ou vários cistos de tamanho variável. Essa dilatação ampolar pode seguir-se imediatamente ao globo ocular ou estar situada em um ponto qualquer do trajeto do nervo.

Quando é sólido, verifica-se ao corte, que o nervo ao nível do tumor está dilatado, assumindo aspecto fusiforme e o tumor parece desenvolver-se na periferia do nervo, como se vê na fig. 713, crescendo portanto no espaço subptal. Esse aspecto é o mesmo não só nos tumores intra-orbitários como também nos intracranianos. O aspecto histológico é peculiar e completamente diferente não só dos gliomas em geral como também dos tumores dos nervos. Por isso, a descrição histológica não pode seguir nenhum desses grupos, sendo preferível a de Verhoeff¹ que considera três tipos: 1) finamente reticulado; 2) grosseiramente reticulado; 3) fusocelular ou grosseiramente fibroso.

O primeiro tipo é constituído por delicadas fibrilas gliais anastomosadas entre si e dispostas nas mais variadas direções, de modo a formar uma rede em cujas malhas ficam os núcleos, redondos ou ovóides (Fig. 714). Esses núcleos correspondem às células contidas nas malhas, às vezes bem evidentes, outras vezes dificilmente visíveis, dando a impressão de um sincício percorrido por fibrilas. O tecido neoplásico é dividido em áreas irregulares por septos conjuntivos. O segundo tipo é um exagêro do primeiro: o desenho fibrilar é muito mais intenso e mais grosseiro e as células nele contidas são vacuolizadas de modo a dar o aspecto de células mucosas. Da confluência desses vacúolos resultam pequenos espaços císticos.

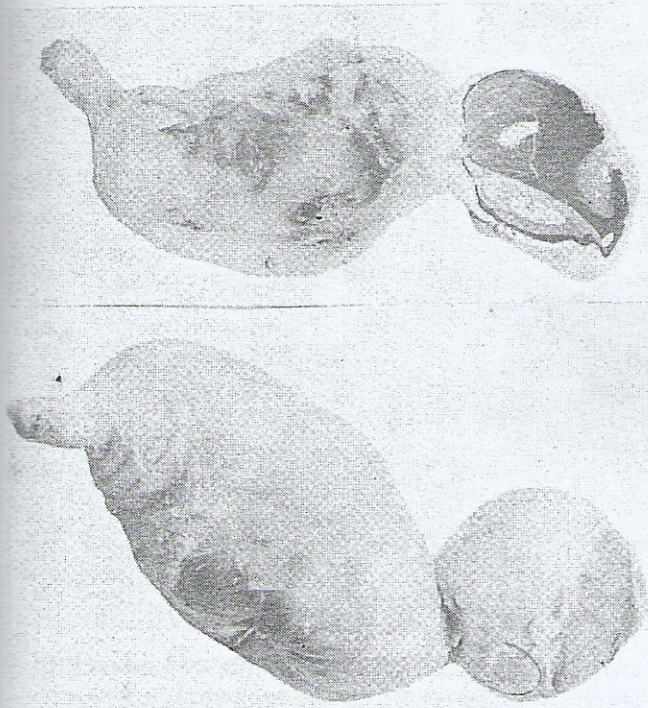


Fig. 712 — Glioma do nervo óptico. Em cima: aspecto externo; em baixo: corte longitudinal, para mostrar o seu aspecto cístico.

Verhoeff, F. H. — Tumors of the Optic Nerve, in Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System, ed. by Wilder Penfield, vol. III, section XVI, Paul B. Hoeber, Inc. New York, 1932.

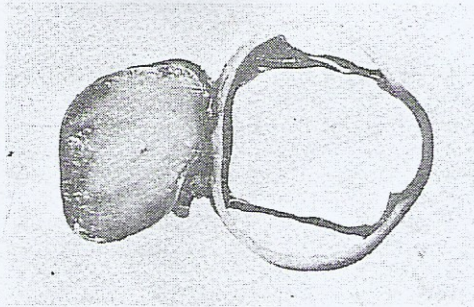


Fig. 713 — Glioma sólido do nervo óptico. A parte branca central é o nervo óptico.

O terceiro tipo é constituído de fibrilas gliais grosseiras reunidas em feixes, por entre as quais estão as células que são fusiformes e em grande número, de modo a dar à neoplasia o aspecto do sarcoma fusocelular (Fig. 715).

Em nenhum desses tumores se vêem mitoses ou divisão direta dos núcleos e os elementos que os constituem não formam arranjo algum daqueles descritos nos gliomas cerebrais; em certos casos, porém, vêem-se áreas onde as células se dispõem radialmente, formando figuras com o aspecto de pseudoroseta.

Verhoeff assinala uma particularidade interessante dessas neoplasias: o crescimento não infiltra o tecido do nervo óptico, mas estimula a neuroglia vizinha a proliferar, dando-lhe, ao mesmo tempo, os caracteres de tecido neoplásico. Esse autor admite, então, que o tumor parece produzir uma substância que estimula a neuroglia próxima. Aliás, esta mesma idéia já havia sido expressa por Councilman em relação aos gliomas cerebrais. Tal observação de Verhoeff parece ter importância prática no sentido de que a extirpação da

maior parte da neoplasia, retirando essa substância estimulante, previne a continuação da proliferação. Isto está de acordo com os fatos observados, pois até hoje não se conhece exemplo de glioma do nervo óptico que tenha recidivado após a extirpação total ou mesmo parcial.

Em relação ao olho as alterações estão localizadas no disco óptico e retina. O disco óptico geralmente está transformado em tecido glial idêntico ao da neoplasia do nervo; em certos casos formam-se cistos, de modo que o aparente papiledema visto ao exame oftalmoscópico corresponde a esse nódulo glial ou aos cistos. Em casos raros, a proliferação se estende pela retina. Em alguns casos só há atrofia da papila.

A parte restante do nervo óptico apresenta atrofia mais ou menos acentuada conforme a duração do processo, atrofia esta por falta de função.

Em resumo: Os gliomas do nervo óptico apresentam caracteres anatomopatológicos e biológicos completamente diferentes daqueles do quiasma óptico; estes últimos são idênticos aos gliomas em geral, como já foi visto anteriormente e são de prognóstico mais grave.

Neoplasias do simpático — São também raras, podendo-se desenvolver em diversas regiões do organismo, embora comumente se verifiquem na supra-renal; em casos mais raros crescem na cavidade craniana. Trata-se, porém, de neoplasias totalmente diferentes daquelas do grupo dos gliomas, sendo constituídas essencialmente por células nervosas com caracteres adultos ou embrionários.

Para se compreender esses tipos neoplásicos é pre-

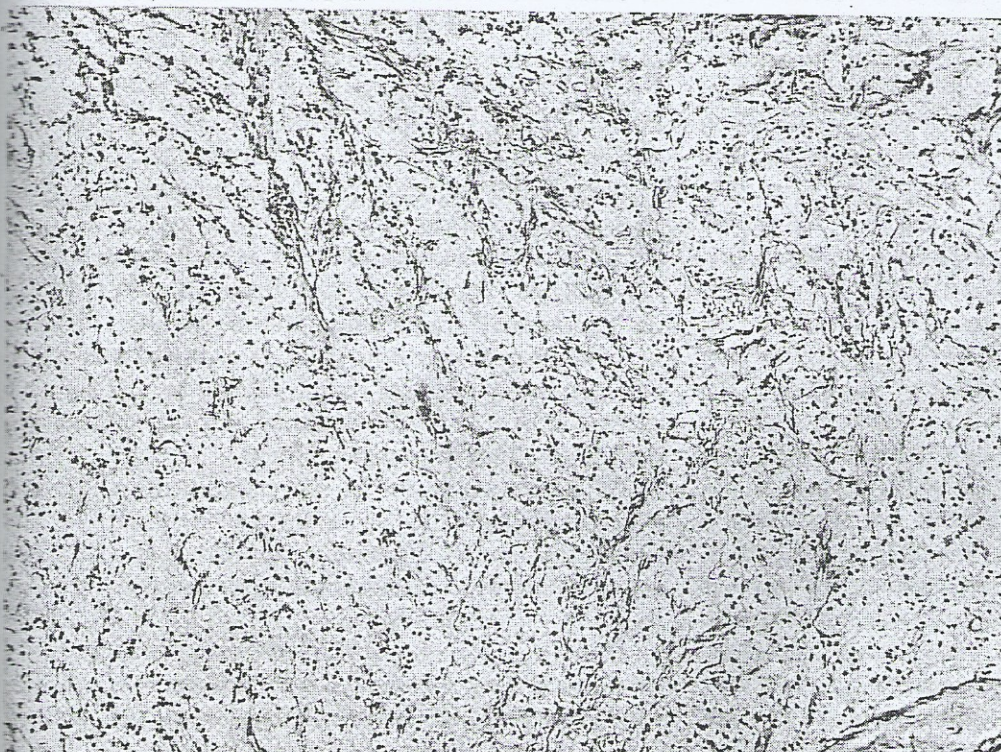
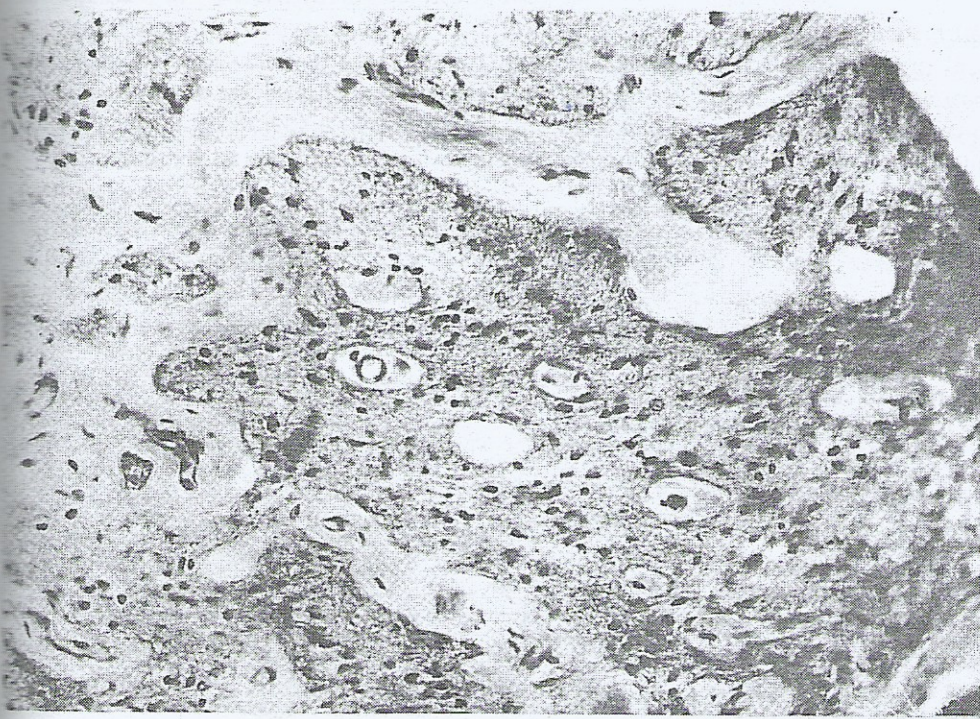


Fig. 714 — Glioma do nervo óptico: aspecto histológico do tipo finamente reticulado. Fotomicrografia: aumento 80 X. Col. H-E.

Fig. 715 — Glioma do nervo óptico: aspecto histológico do tipo fusco-celular. Fotomicroscópio, aumento 80 X. Mét. de Giemsa.



cisto conhecer-se a histogênese dos gânglios cérebro-raquianos e simpáticos, que está relacionada à do eixo cérebro-espinal. De fato, os gânglios cérebro-raquianos e simpáticos tomam também a sua origem do ectoderma, mas de uma formação especial do tubo neural, que é a **crista ganglionar**. Esta se origina nas bordas da goteira neural (Fig. 716-A), quando ainda estão ligados ao ectoblasto, sob a forma de células redondas e claras. Fechando-se a goteira, o proto celular de um lado se funde com o do outro lado, formando do um cordão mediano em forma de cunha (Fig. 716-B), que depois se divide em duas metades longitudinais as quais, por sua vez, se deslocam respectivamente à direita e à esquerda e se dispõem como um cordão entre o canal neural e o somito, por baixo do ectoblasto. Em seguida, cada um desses cordões sofre um processo de segmentação em várias formações intervaladas, correspondentes aos somitos, formações estas determinadas pela multiplicação das células, que se aglomeram para formar os gânglios cranianos, espinais e simpáticos os quais desde logo se separam da crista e do canal medular (Fig. 716-C). A crista ganglionar atinge até o limite entre a protuberância e o pedúnculo.

Histologicamente, a primeira diferenciação das células da crista ganglionar dá lugar a elementos pedúnculosos, redondos, com núcleo rico em cromatina e circundado por delgado halo de citoplasma, isto é, com aspecto de linfócitos; estes elementos são os **simpátogônios**, que são multipotentes de modo que se diferenciam em dois sentidos: **simpático e cromatim**. O simpátogônio goza de propriedades migradoras e por isso, se desloca da região dorsal do embrião para o mesênquima da região ventral para constituir os

gânglios simpáticos e juntar-se à cortical da supra-renal e formar os plexos nervosos viscerais. Na sua diferenciação para a linha simpática, a célula se desenvolve e adquire o aspecto do neuroblasto que, neste caso, recebe o nome de **simpatoblasto**, de cuja diferenciação resulta a **célula ganglionar simpática**, que é multipolar (Fig. 717). No segundo caso, o simpátogônio se diferencia no **teocromoblasto**, do qual resulta o **teocromócito** ou **célula cromatim**, assim denominada devido à sua afinidade pelos sais de cromo, com os quais se coram em castanho. Estas células vão constituir os paragânglios, que são órgãos de função endócrina dos quais o maior é constituído pela medular da supra-renal e os outros estão espalhados em diversos pontos do organismo, tais como junto a aorta abdominal, no ângulo das ilíacas ou glândula coccígeana de Luschka e glândula intercarotídea; alguns desses paragânglios desaparecem depois do nascimento e outros permanecem. Algumas células cromatins se encontram mesmo nos gânglios simpáticos e, reciprocamente, na medular da supra-renal. freqüentemente se observam células nervosas simpáticas. Pois bem, da proliferação atípica dos elementos da linha simpática resultam os **simpatoblastomas** e da proliferação atípica das células cromatins resultam os **paragangliomas**.

Os simpaticoblastomas são classificados conforme a predominância do elemento que os constitui, em **simpatoblastoma**, **simpatoblastoma e simpaticotoma** ou **ganglioneuroma simpático**, classificação esta dada a Pick e Bielschowsky.

O simpaticotoma é o mais imaturo dos tumores simpáticos e se desenvolve ordinariamente nas crianças até cinco ou seis anos e às vezes se apresenta já no recém-nascido. Assim, o autor deste teve ocasião de

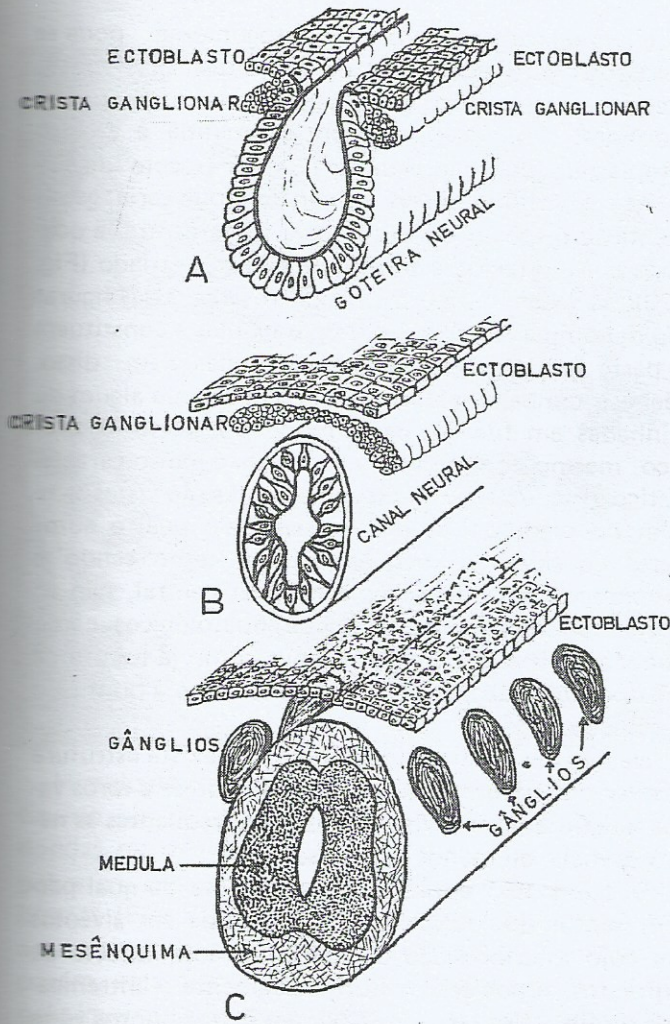


Fig. 716 — Esquema da formação da crista ganglionar e dos gânglios.

autopsiar um recém-nascido a termo, natimorto, que apresentava um simpatogonioma do tamanho dum ovo no hemitórax esquerdo, retropleural e justavertebral, recalcando o pulmão e o coração para o lado direito, que determinou a morte por asfixia; não havia metástases. Em certos casos, como um descrito

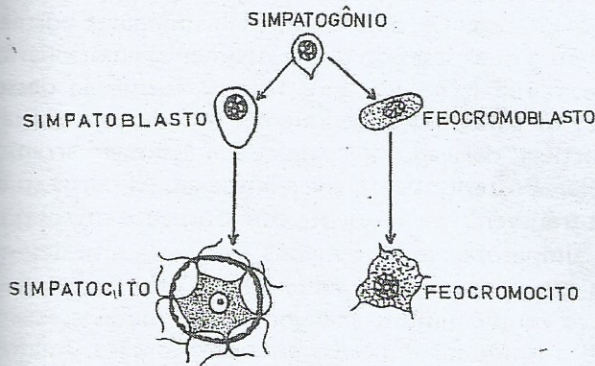


Fig. 717 — Esquema de histogênese dos elementos simpáticos e cromafim.

por Hagstrom¹ as metástases são tão desenvolvidas, principalmente no fígado, que impedem o parto normal.

Anatomopatologicamente o tumor é em geral sólido, circunscrito e mesmo capsulado, as vezes formando um nódulo único, outras vezes multilobulado, como o caso da fig. 718. A lobulação é determinada por traves conjuntivas que atravessam o parenquima neoplásico; este é mole, granuloso, de cor branco-acinzentada e com hemorragias disseminadas, puntiformes ou mesmo em áreas maiores. Em casos raros, porém, o tumor é cístico, devido à liquefação do tecido neoplásico pela necrose, como se vê na fig. 719. As metástases são variáveis: em certos casos se verificam predominantemente no volume, distendendo o abdome e, anatomopatologicamente o tecido hepático está quase totalmente substituído por nódulos neoplásicos; estes casos se apresentam nos primeiros anos de vida, e às vezes mesmo são congênitos e, apesar do grande comprometimento do fígado, não há ascite nem icterícia. Este quadro anatomoclínico descrito pela primei-

¹ Hagstrom, Henry T. — Fetal Dystocia due to Metastatic Neuroblastoma of the Liver. Am. J. Obst. & Gynec. 19:673, 1930.

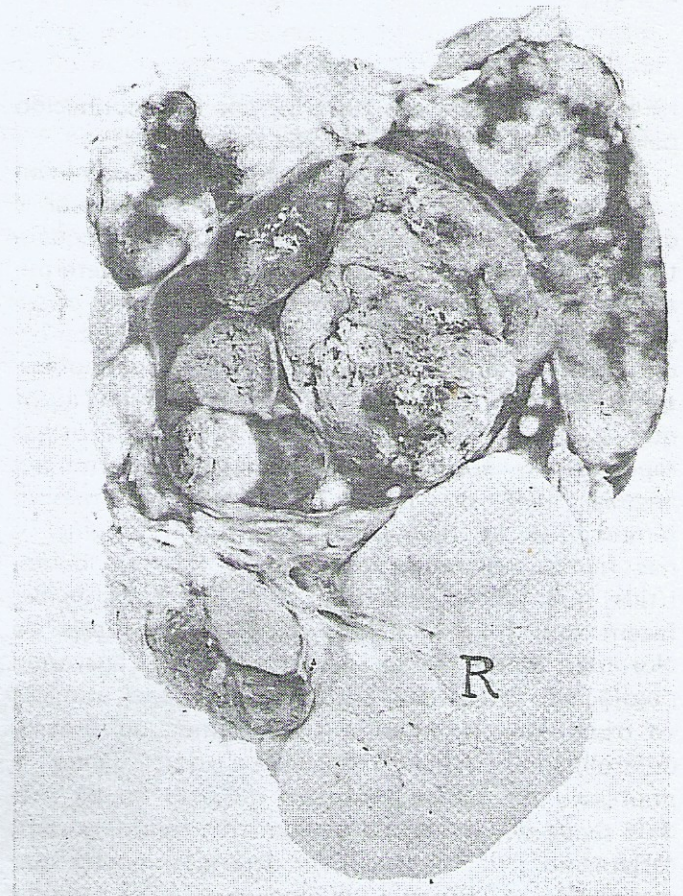


Fig. 718 — Simpatogonioma da supra-renal. R — Rim. (5 anos, masc., branco).

Histologicamente, o simpatogonioma pode-se apresentar sob dois aspectos diferentes, mas com o mesmo tipo celular: são células muito pequenas, redondas, de núcleo rico em cromatina e escasso citoplasma, por conseguinte com o aspecto de linfócitos. O arranjo desses elementos é que varia: geralmente se dispõem em coroa cuja parte central é ocupada por um tecido acidófilo de aspecto estriado (Fig. 720), às vezes mesmo formando rosetas; essas figuras são denominadas cápsulas simpatogônicas e constituem a parte fundamental da neoplasia, mas além disso, vêem-se também células avulsas sem arranjo algum ou alinhadas em fileiras; deste modo o aspecto histológico, mesmo com pequeno aumento, é muito característico (Fig. 721). Figuras semelhantes são vistas também no meduloblastoma, motivo pelo qual o autor deste considera o meduloblastoma como sendo o simpatogonioma do sistema nervoso central, não só devido aos seus caracteres anatomopatológicos, como também pela sua topografia, pois, como já foi dito, a crista ganglionar atinge até o limite entre a ponte e o pedúnculo.

Nesse tipo de simpatogonioma não existe estrutura fibrilar e o estroma é escasso, resumindo-se a raras vasos sanguíneos, motivo pelo qual são frequentes as necroses mais ou menos extensas.

O outro tipo apresenta uma cápsula da qual partem septos que subdividem a neoplasia em alvéolos em cujo interior estão os elementos com aspecto de linfócitos, espalhados desordenadamente e entremeados de finas fibrilas (Fig. 722); em certos pontos vê-se o esboço de cápsula simpatogônica, mas nunca chega a formar verdadeiras cápsulas. Este tipo histológico parece ser mais benigno do que o anterior, por ser de crescimento local, pelo menos durante algum tempo. O caso aqui apresentado estava situado na cavidade torácica de um recém-nascido, era bem capsulado e não havia metástases, desenvolvido, portanto, no simpático torácico.

Esses dois tipos histológicos não estão relacionados aos tipos anatomoclinicos descritos; o tipo de Pepper e o tipo de Hutchinson têm o mesmo aspecto histológico, diferindo apenas pelos caracteres anatomoclinicos já citados. Os dois aspectos histológicos correspondem a duas fases do desenvolvimento embrionário da supra-renal: na primeira fase de formação desse órgão, os simpatogônios imigram no esboço epitelial da cortical, derivado do celoma, e aí assumem arranjo alveolar. Posteriormente arranjam-se em cilindros cujo corte transversal se apresenta com o aspecto em roseta. O simpatoblastoma é menos frequente e se desenvolve em crianças mais velhas, entre oito e quatorze anos. É também muito maligno, dando metástases em gânglios linfáticos e mesmo em outros órgãos. Anatomopatologicamente se apresenta sob a forma de um tumor mole, aparentemente capsulado, por estar revestido pelo peritônio; é de cor amarela.

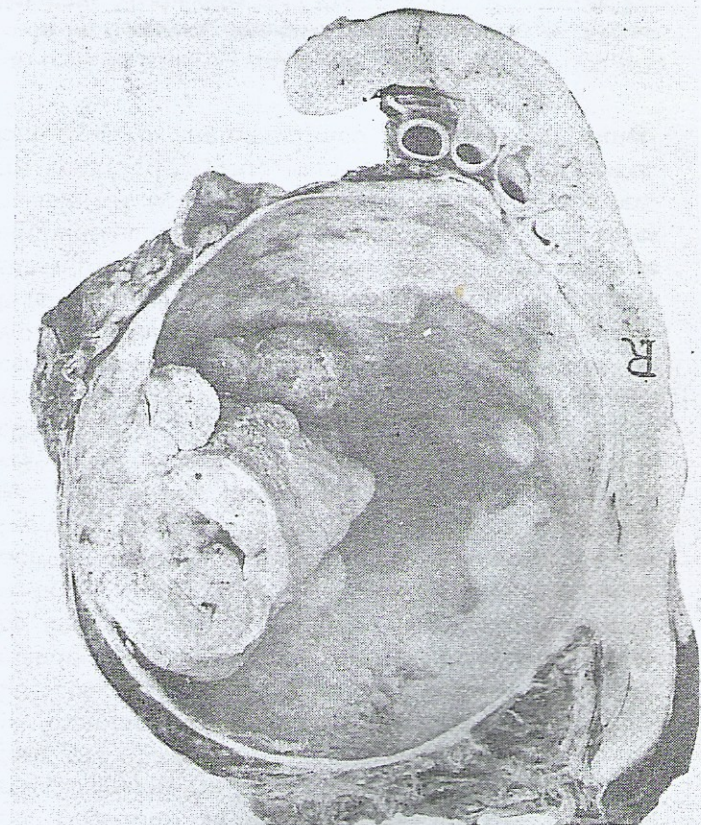


Fig. 719 — Simpato-gonioma crístico da supra-renal. R — Rim.

ra vez por Pepper, em 1901, é, por isso, conhecido pelo nome de **simpaticoblastoma tipo Pepper**. Há outros casos cujas metástases predominam nos ossos, principalmente da coluna vertebral e crânio, que fazem saliência externamente, enquanto que as metástases nos ossos da órbita determinam exoftalmia; manifestam-se também em crianças, porém mais idosas do que no tipo anterior; estes casos são catalogados como **simpaticoblastoma tipo Hutchinson** em homenagem ao autor que o descreveu em 1907. As metástases ósseas repercutindo sobre a medula óssea determinam anemia mais ou menos acentuada ao mesmo tempo que as hemorragias no tumor original e nas metástases produzindo ligeira icterícia hemolítica que dá ao indivíduo uma cor esverdeada, fazem que frequentemente o diagnóstico seja de cloroma, sendo então esclarecido pela anatomia patológica. Em certos casos as metástases atingem os ossos longos, como a tibia, fêmur ou úmero, determinando saliência visível e dor, dando a impressão de tumor primitivo do osso ou da medula óssea ou, então, de osteomielite sendo, porém, esclarecido pela biopsia. Esta descrição mostra que o diagnóstico clínico é geralmente difícil e quando não há um nódulo acessível à biopsia, o caso ficará obscuro, a não ser que se faça a necropsia.

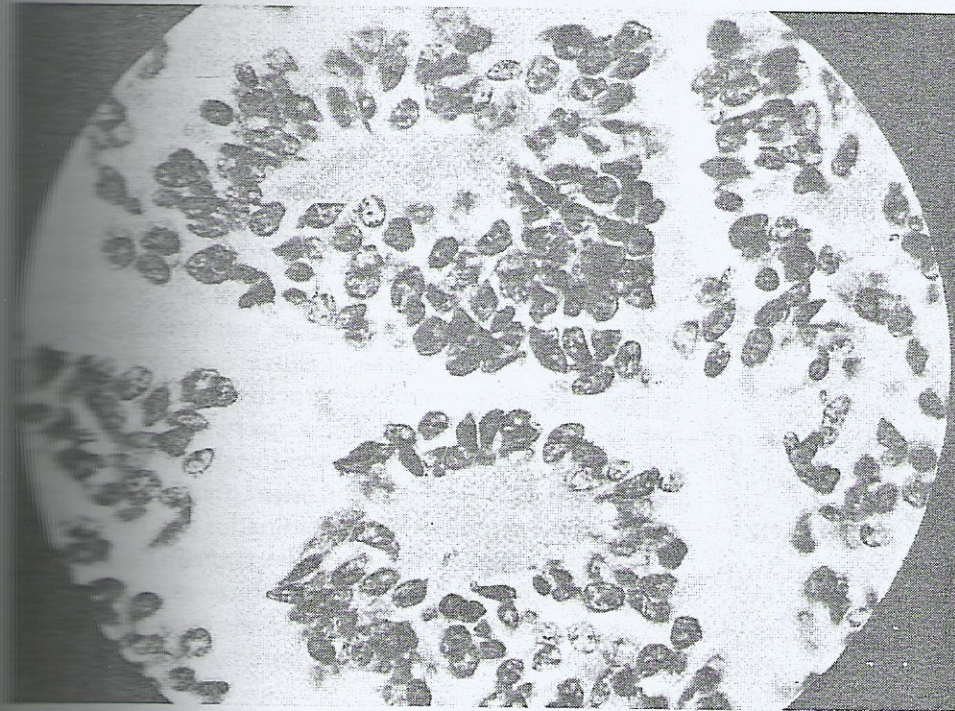


Fig. 720 — Cápsulas simpatogônias. Col. H-E. Aumento: 450 X.

Histologicamente, o parênquima neoplásico é constituído por células já mais diferenciadas, grandes, redondas ou ovóides, de núcleo redondo e vesiculoso, com pouca cromatina que nada mais são do que neuroblastos (Fig. 723), em completa desordem, em meios nos quais vêem-se também simpatogônios. Salienta-se, porém, rica trama fibrilar, nitidamente evidenciável com impregnação argêntica, sob a forma de feixes dispostos em vários sentidos e separando blocos celulares.

O simpatocitoma é constituído por células com caracteres de células nervosas adultas e, por isso, consti-

tui o ganglioneuroma, sendo que no simpático se justifica mais esta denominação, pois a célula nervosa foi denominada célula ganglionar, por ter sido verificada primeiramente nos gânglios. Virchow classificava-o como *neuroma verdadeiro*. Desenvolve-se em geral nos adultos, mas tratando-se de um tumor de crescimento muito lento, é bem possível que se inicie já na infância. É de crescimento local, bem circunscrito e mesmo capsulado, de consistência firme, cor acinzentada e ao corte exhibe aspecto fasciculado. Como acontece geralmente com os tumores benignos, às vezes o ganglioneuroma é múltiplo, aparecendo não só na

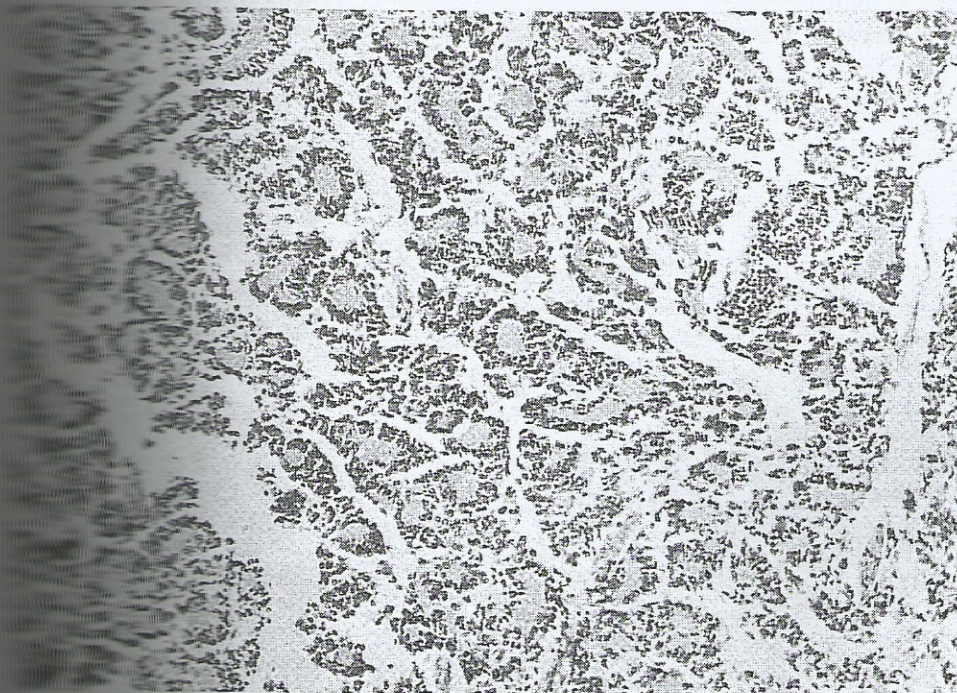


Fig. 721 — Simpatogonioma: aspecto microscópico. Col. H-E. Aumento: 80 X.

plasma ligeiramente basófilo. Essas células estão reunidas em grupos, como se vê na fig. 724, entremeadas de fibras muitas das quais se impregnam pelo método de Bielschowsky (Fig. 725). As células são em geral baloniformes, sem prolongamentos e, quando coradas pelo método de Nissl mostram a substância cromófila espalhada sob a forma de poeira azulada, o núcleo comumente excêntrico, assumindo assim o aspecto da célula nervosa com a cromatolise secundária (Fig. 726); uma ou outra, porém, exibe a substância cromófila sob a forma de massas, como na célula nervosa normal. Além dessas células nervosas existem também elementos com os caracteres dos simpátogônios e outros com os caracteres dos neuroblastos. Não existem figuras de mitose, vendo-se, porém, células com dois núcleos indicando assim divisão amitótica. Esses elementos estão disseminados em rica trama fibrilar, e muitas das fibras se impregnam pelo método de Bielschowsky, mostrando tratar-se de cilindro-eixos; essas fibras são evidenciáveis também nas células nervosas. Não existem, porém, fibras nervosas mielínicas.

O tumor é envolvido por uma cápsula conjuntiva de onde partem septos que se intercalam entre as fibras do tumor.

Embora a localização mais frequente desses tumores seja a supra-renal, onde se desenvolvem na medula, a sede deles é muito variável, o que é compreensível sabendo-se que os simpátogônios possuem propriedades migradoras podendo, assim, estacionar em qualquer ponto e prosseguir depois a sua evolução. Assim, o autor deste, em colaboração com Carlos Gama, publicou um caso em que o ganglioneuroma

Maffei, W. E. e Gama, Carlos — Estudo anatomoclinico dum ganglioneuroma intracraniano. Rev. de Neurol. e Psiquiatr. de São Paulo, vol. VII, março-abril 1941, nº 2.

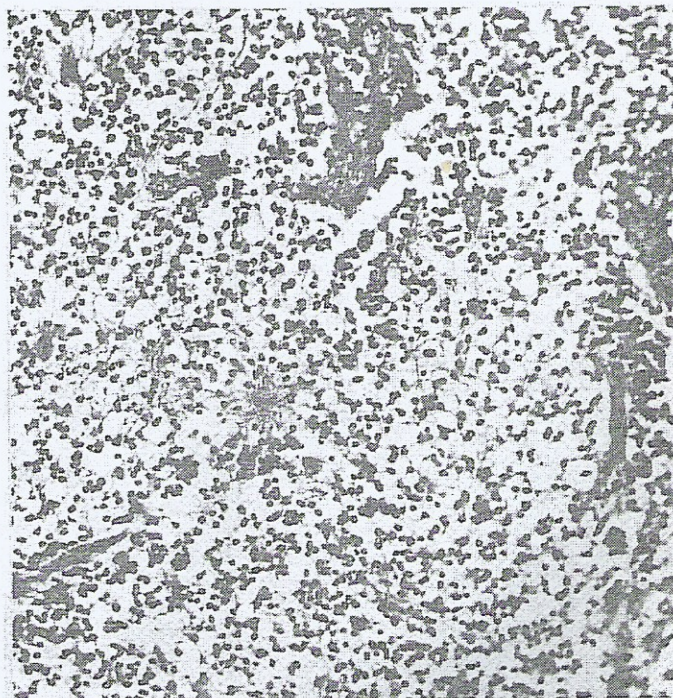


Fig. 722 — Simpatogonioma: outro aspecto microscópico. Col. H-E. Aumento: 120 X.

Tratando-se de um tumor de crescimento lento, só se manifesta clinicamente quando atingiu grande volume, devido às compressões que determina; em caso contrário constitui simples achado de necropsia.

Histologicamente se apresenta constituído por células nervosas atípicas, reconhecíveis principalmente pelo núcleo vesiculoso com o nítido nucléolo e o cito-

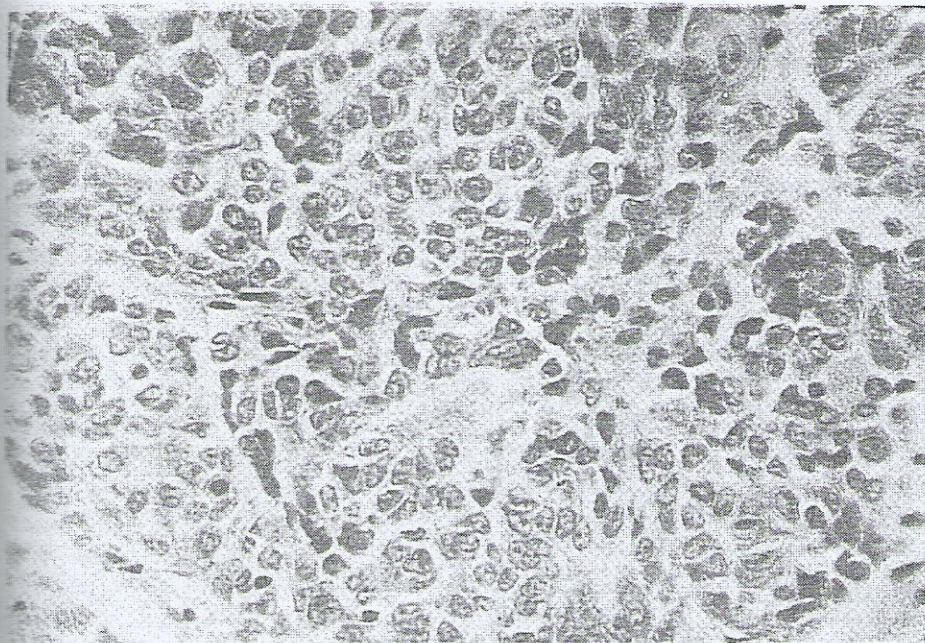


Fig. 723 — Simpatoblastoma: aspecto microscópico. Col. H-E. Aumento 450 X.

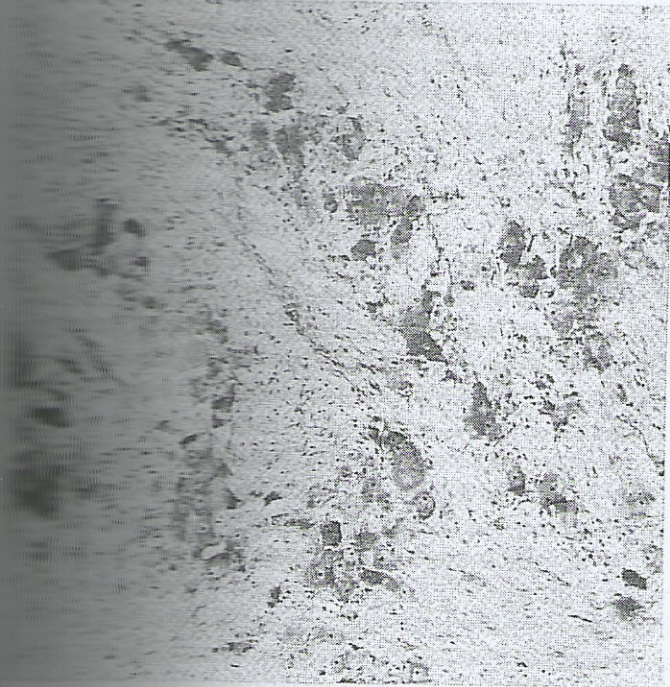


Fig. 724 — Ganglioneuroma simpático: aspecto microscópico. (Cal. H.E. Aumento: 120 X.

estava implantado na dura-máter da fossa cerebral média, apresentando os caracteres clínicos e anátomo-patológicos do meningioma, tendo o exame histológico demonstrado tratar-se de ganglioneuroma. Montgomery e O'Leary¹ publicaram um caso de ganglio-

¹ Montgomery, H. and O'Leary, P. A. — Multiple ganglioneuromas of the skin. — Arch. Dermat. e Syph. 29:26-25, 1934.

neuromas múltiplos da pele, simulando a doença de Recklinghausen. Em certos casos desenvolvem-se nas vísceras, como estômago e intestino, a partir dos elementos simpáticos próprios da parede dessas vísceras.

Esses exemplos servem apenas para mostrar quanto pode ser variável a localização dos tumores simpáticos. São, porém, excepcionais nos gânglios raquianos.

NEOPLASIAS DE ESTRUTURA COMPLEXA

Sob esta rubrica incluem-se aquelas neoplasias cujo parênquima é constituído por dois ou mais tecidos proliferados atipicamente. O exame histológico destas neoplasias pode revelar dois aspectos diferentes: 1) o parênquima é constituído por dois ou mais tecidos diferentes, que podem ser variedades do tecido conjuntivo ou conjuntivo e epitelial, constituindo os tumores mistos; 2) o parênquima é formado também por vários tecidos, mas estes realizam uma estrutura semelhante a um órgão adulto ou embrionário, isto é, apresentam arranjo organizmóide, resultando uma mistura heterogênea de estruturas orgânicas, sem formar um sistema, constituindo os *teratomas* (*teras = monstro*).

Devido a esses caracteres, as neoplasias de natureza complexa são consideradas como sendo alteração do desenvolvimento embrionário, em virtude da qual células de um ou de dois folhetos embrionários deslocadas da sua posição, prosseguindo na sua evolução em certa época da vida dariam lugar à proliferação atípica em conseqüência da perda de conexão com o tecido normal, resultando os tumores mistos; se o deslocamento das células se der numa fase muito precoce do desenvolvimento, como é um dos blastômeros re-

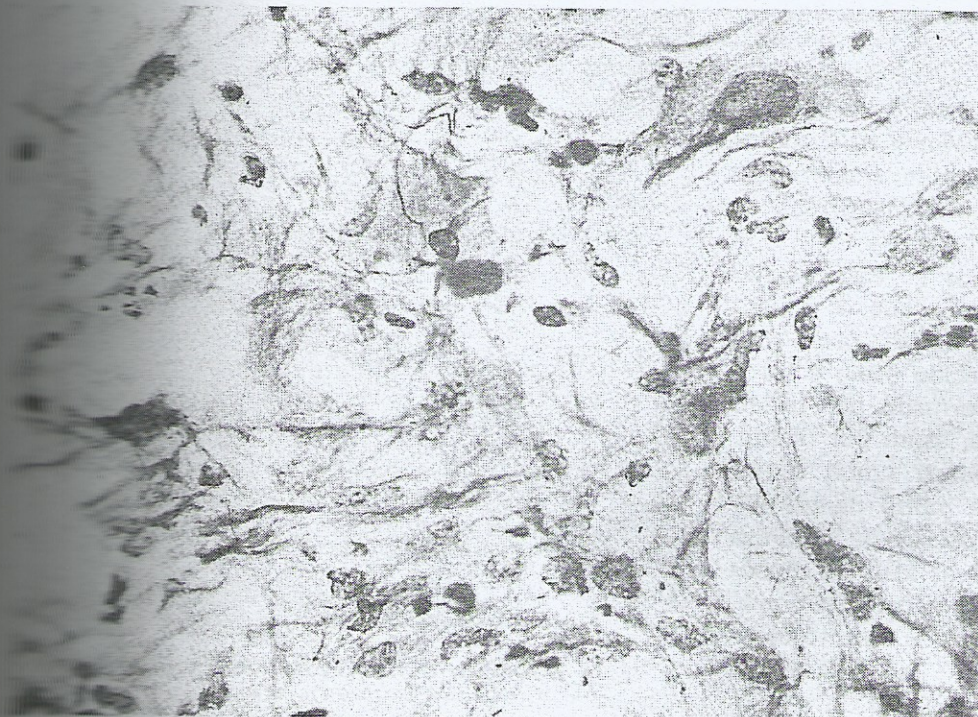


Fig. 725 — Ganglioneuroma simpático: impregnação pelo mét. de Bielschowsky. Aumento: 450 X.

quima que lhe deu origem, embora não conseguindo atingir uma forma definitiva.

Entre os tumores mistos merecem menção os

Tumores múltiplos dos nervos — Estes já eram conhecidos desde longa data; foi, porém, em 1882 que von Recklinghausen deu uma descrição mais completa do processo, descrevendo os sintomas e procurou interpretar-lhe a patogenese considerando-o como uma doença sistêmica; desde então, esta nova entidade passou a ser denominada **doença de von Recklinghausen**. Esse autor relacionou a uma mesma origem os fibromas múltiplos da pele e os neuromas dos troncos nervosos. Essa descrição original foi posteriormente completada por novas contribuições trazidas por outros e assim a doença de von Recklinghausen, inicialmente adstrita à dermatologia pelo sintoma mais evidente representada pelos tumores cutâneos, foi pouco a pouco interessando a neurologia, cirurgia, pediatria e clínica médica, de modo que na atualidade este processo interessa a todas as especialidades médicas. Com efeito, a sua inclusão na clínica médica data da memorável tese de Landowski¹ em que esse autor sintetizou os

1 Landowski. — D'une maladie caractérisée par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs, de pigmentation de la peau, accompagnant un ensemble fonctionnel particulier. Thèse de Paris, 1894.



Fig. 727 — Doença de Recklinghausen: aspecto das manchas cutâneas.

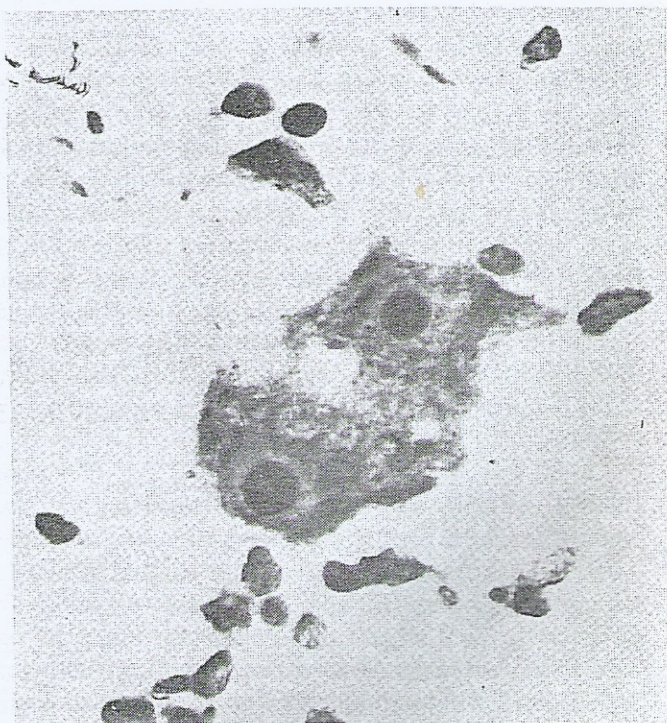


Fig. 726 — Ganglioneuroma simpático: aspecto das células. Mét. de Nissl. Aumento: 450 X.

sultantes da segmentação do ovo, formar-se-ão estruturas semelhantes aos órgãos, mas reunidos sem sistematização, porque não são orientados pelas leis biológicas que dirigem a formação do organismo. Em última análise, as neoplasias de estrutura complexa resultam de uma alteração genética, representando uma anomalia constitucional per fabricam alienam, conforme já foi referido na 1ª parte desta obra (pág. 147).

1) Tumores mistos

São subdivididos em 2 grupos, conforme a topografia: a) tumores mistos ubiúitários e b) Tumores mistos regionais. Os primeiros podem ser encontrados em qualquer parte do organismo, enquanto que os segundos são característicos de um órgão.

Os tumores mistos ubiúitários e regionais são designados pelos nomes dos tecidos que os constituem separados por fens; assim temos: **osteocartilaginoso**, quando é formado por tecido ósseo e cartilaginoso; **fibro-lipoma**, quando formado por tecido conjuntivo-fibroso e gorduroso e, assim por diante. Entretanto, não de deve considerar como tumor misto neoplasias cujo estroma é muito desenvolvido, nem tão pouco aquelas imaturas de natureza conjuntiva nas quais aparecem áreas mais ou menos diferenciadas; assim, por exemplo, no osteossarcoma, já descrito, pode-se encontrar áreas de aspecto cartilaginoso ou mucoso e, no entanto, isso está apenas indicando a capacidade de diferenciação do mesên-

sinais clínicos em uma tríada: **pigmentação cutânea, fibromas da pele e fibromas dos nervos.**

Desde então, esta nova entidade entrou no franco domínio de todos os ramos da Medicina, sendo numerosos os trabalhos já publicados sobre o assunto nas diferentes especialidades médicas.

Trata-se de uma doença algum tanto freqüente, manifestando-se não só nos adultos, como nas crianças quer no sexo masculino, como feminino, encontrada em todos os povos, tendo sido descrita também em várias outras espécies animais.

Do ponto de vista anatomoclínico, os elementos que a constituem apresentam-se com aspecto e distribuição muito variados, de modo que é difícil encontrar-se dois casos iguais. Assim, a pigmentação cutânea varia desde manchas puntiformes semelhantes a sardas até áreas extensas que assumem a forma de uma faixa, blusa e até roupa de banho; em geral, porém, variam de 1 a 5 cm de diâmetro, como se vê na Fig. 727. O número de manchas é também variável de caso a caso: às vezes são incontáveis, espalhando-se aos milhares pela superfície cutânea, dando a impressão de pele de pantera; outras vezes é reduzido, podendo até ser única.

A topografia dessas manchas, embora não seja regular, é contudo menos variável, pois geralmente é no tronco que se localizam, espalhando-se pelo tórax e abdômen, sendo raras nos membros. As mucosas comumente são poupadas, mas em certos casos também podem apresentá-las principalmente a mucosa bucal, o que pode estabelecer confusão com a doença de Addison.

A cor das manchas está igualmente sujeita a variações de tonalidades; via de regra se apresentam de cor castanho-escura, classicamente comparadas à cor de café com leite. A tonalidade, porém, varia muito, relacionada provavelmente ao tipo individual; assim em uma criança loura que o autor deste teve ocasião de observar, as manchas eram bem claras enquanto que nas pessoas morenas são mais escuras, chegando mesmo até a cor negra. Ordinariamente as zonas de hiperpigmentação constituem somente um sinal morfológico, não dando lugar a fenômenos funcionais; entretanto, há casos raros em que ao nível dessas áreas a sensibilidade está alterada, podendo estabelecer confusão com Hanseníase.

Histologicamente, verifica-se que essa mancha é determinada por sobrecarga de pigmento melânico nas células da camada basal e camada de Malpighi, atingindo, às vezes, até a camada córnea; a epiderme em geral se apresenta antes de espessura reduzida, com diminuição e até mesmo desaparecimento das colunas interpapilares. Na derma subjacente vêem-se algumas células conjuntivas carregadas de pigmento e dispostas junto aos vasos, células essas que são histiocitos com pigmento fagocitado; o tecido conjuntivo, em muitos casos, apresenta transformação fibro-

sa. Este aspecto é completamente diverso daquele que se observa no nevus, que se caracteriza pela presença de células poliédricas com ou sem pigmento, reunidas em blocos na derma, enquanto que a epiderma é atrófica e sem pigmento.

Apesar de sua grande variabilidade, estas áreas de hiperpigmentação representam sinal de grande valor no diagnóstico do mal, pois em geral, é o primeiro a aparecer, e é constante, de modo que nos casos em que os tumores não são evidentes, as manchas hipercrômicas orientam o diagnóstico com segurança.

Assim, o caso da fig. 727 refere-se a uma criança de 8 anos que se apresentou à consulta queixando-se de disfagia e dificuldade de respirar. O exame físico evidenciou a presença de nódulos duros subcutâneos na região submentoniana, simulando infartamento ganglionar e macroglossia, mostrada na fig. 730; ausência de tumores cutâneos. As manchas hipercrômicas da pele do abdome e costas orientaram o diagnóstico para a doença de von Recklinghausen, que foi confirmado pela biópsia de um dos nódulos do pescoço.

Existem mesmo casos incompletos, nos quais o único sinal é constituído pelas manchas hiperpigmentadas. Estes casos são mais comuns em crianças e constituem a chamada **forma abortiva ou incompleta**, para indicar a suposição de que, com o correr do tempo, os outros sinais aparecerão.

Em certos casos a hiperpigmentação assume grande extensão, com o aspecto de roupa de banho ou de calção, geralmente com grande desenvolvimento de pêlos, isto é, realizando o **nevus pilosus**, como é o exemplo da fig. 727-A.

O sinal que mais atrai a atenção, porém, é representado pelos tumores múltiplos, principalmente quando distribuídos pela superfície do corpo, sendo justamente este fato que torna esta entidade patológica **sui generis**. Nos casos clássicos os tumores estão disseminados pela superfície do corpo, principalmente no tronco; menos freqüentemente se apresentam na face e couro cabeludo, excepcionalmente nos membros e quase nunca nas palmas das mãos ou planta dos pés. Esta topografia é importante para o diagnóstico diferencial com a lipomatose, em que os nódulos de gordura se distribuem de preferência nos membros, sobretudo os superiores. Entretanto, essa topografia não é constante e, nos casos em que os tumores são muito numerosos, estão disseminados por quase todo o corpo. O número é variável: às vezes vê-se apenas um aqui ou acolá; outras vezes são incontáveis como se pode ver na fig. 728 que representa um segmento da pele do tórax.

O tamanho oscila desde um grão de alpiste até uma noz, vendo-se todos os graus intermediários uns ao lado dos outros sem ordem alguma. Na maioria dos casos, porém, encontra-se sempre um muito maior do que os outros, denominado "**tumeur royale**" pelos

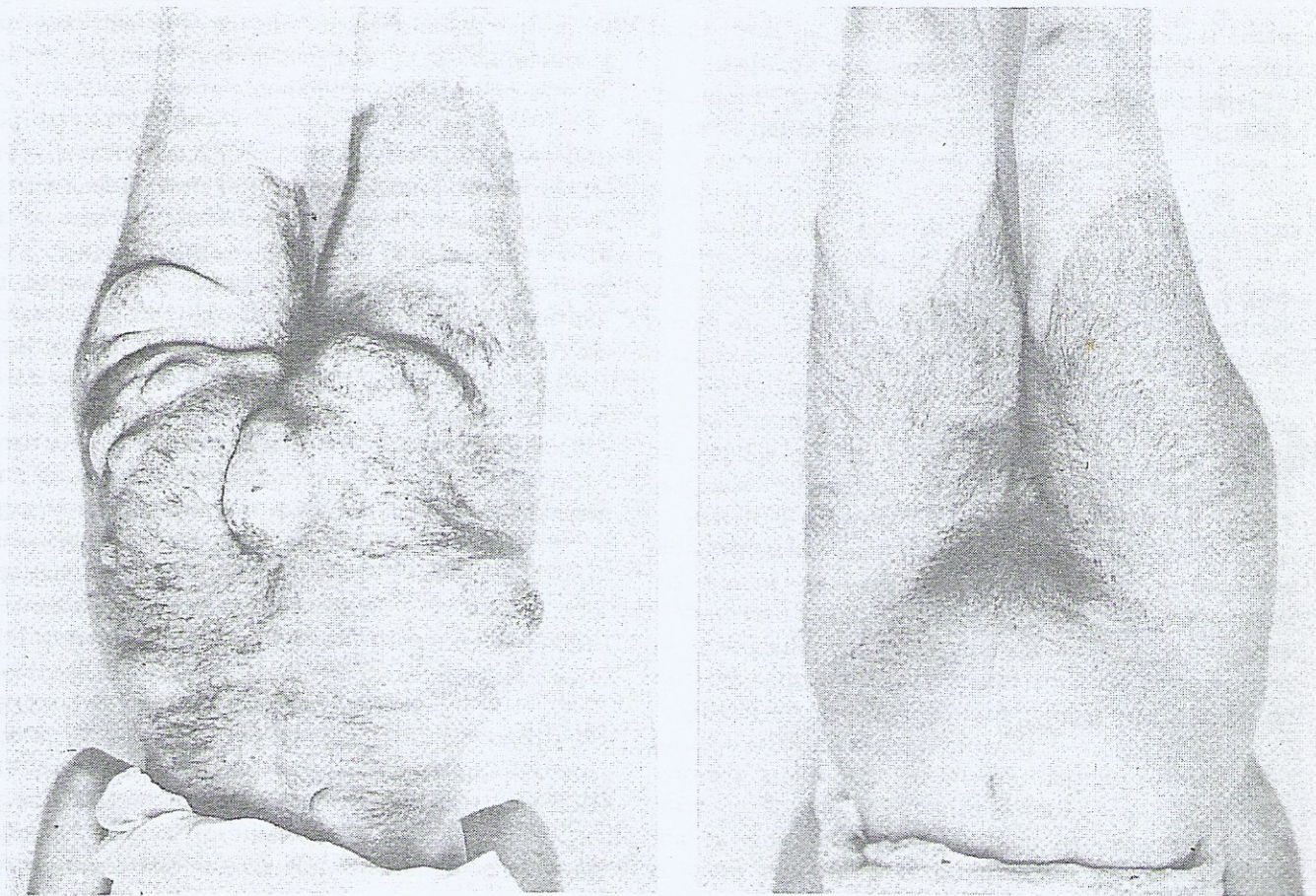


Fig. 727-A — Aspecto do nevus pilosus, assumindo a forma de um calção de banho. Na figura de costas, à direita do leitor, vêem-se também os tumores.

ou mesmo dura e são móveis sob a pele, de modo que se forem deslocados por manobras manuais, eles voltam novamente à posição primitiva, pois não aderem à pele.

A relação entre as manchas pigmentadas e os tumores é variável: geralmente, as manchas se encontram nas partes em que não há tumores; outras vezes, porém, alguns tumores são cobertos por

manchas e outros não.

A sintomatologia subjetiva desses tumores é,

via de regra, nula e digno de nota é o fato de não causarem a mínima impressão aos doentes, de modo que quando se apresentam ao médico é por uma doença intercorrente qualquer e nunca por causa dos tumores que lhes deformam a superfície cutânea. O terceiro elemento da tríade de Landowski é

representado pelos tumores dos troncos nervosos; é o menos freqüente e também o menos evidente de todos os sinais do mal, pois ao exame clínico, só podem ser evidenciados aqueles que se acham instalados em troncos nervosos acessíveis à palpação, como o cubital, radial, ciático, etc., e em certos casos, na retina, ao exame oftalmológico. Em casos raros, porém, estão presentes os tumores profundos faltan-

do esses inconvenientes, porém, não apresentam

caracteres malignos.

Os outros tumores cutâneos da doença de von

Recklinghausen são em geral arredondados e fazem saliência sob a forma de um abaulamento cupuliforme da pele; às vezes, porém, são pediculados apresentando-se como polipos. A consistência é firme

te cedido pelo dermatologista Prof. Abílio Martins de Castro, onde se vê o neuroma plexiforme no braço, com aspecto de um manto nele pendurado. Como se vê, esses neuromas não só deformam a pessoa, principalmente quando situados no rosto como é o caso da fig. 729-A, como também causam obstáculos aos movimentos e ao trabalho e, por isso, torna-se necessária a intervenção cirúrgica para removê-los. Excetuando esses inconvenientes, porém, não apresentam caracteres malignos.

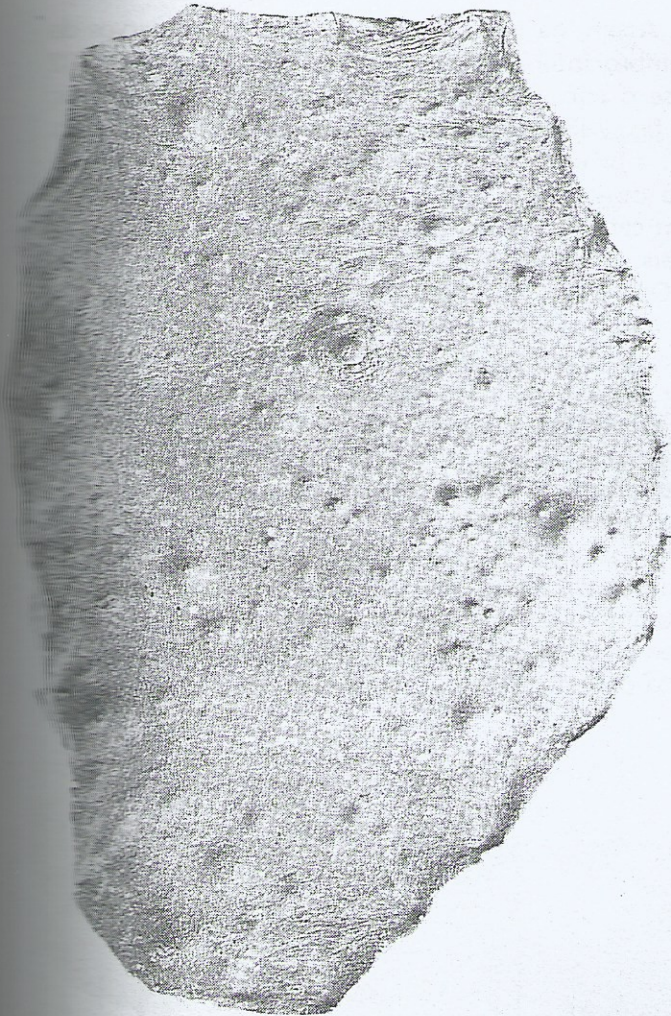


Fig. 728 — Doença de Recklinghausen: aspecto dos tumores cutâneos.

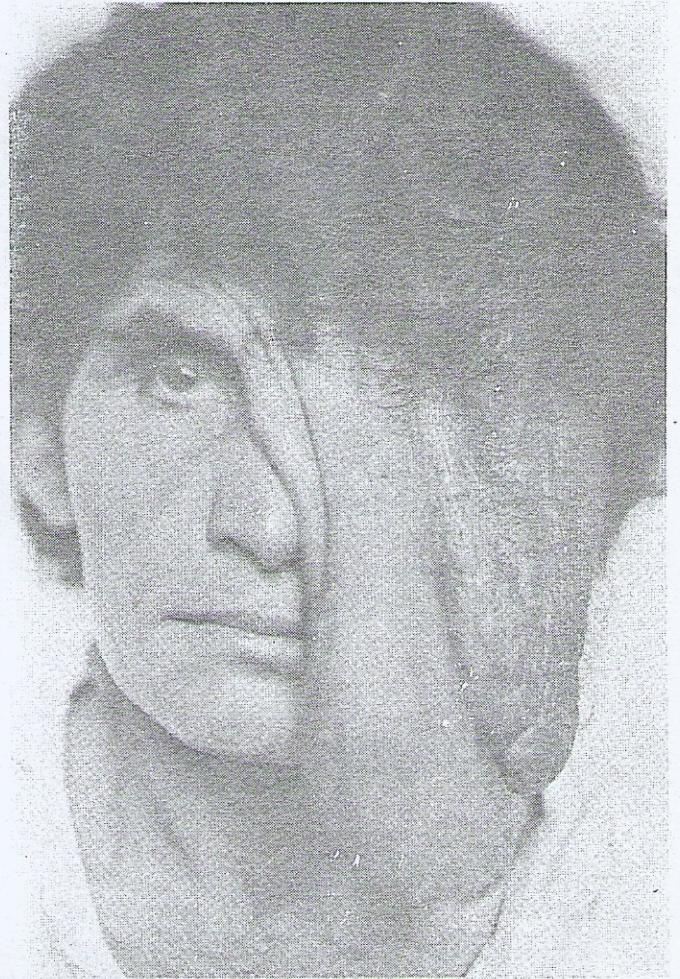


Fig. 729-A — Neuroma plexiforme da pálpebra superior, com o aspecto de um saco pendurado, tapando o olho desse lado, esquerdo.

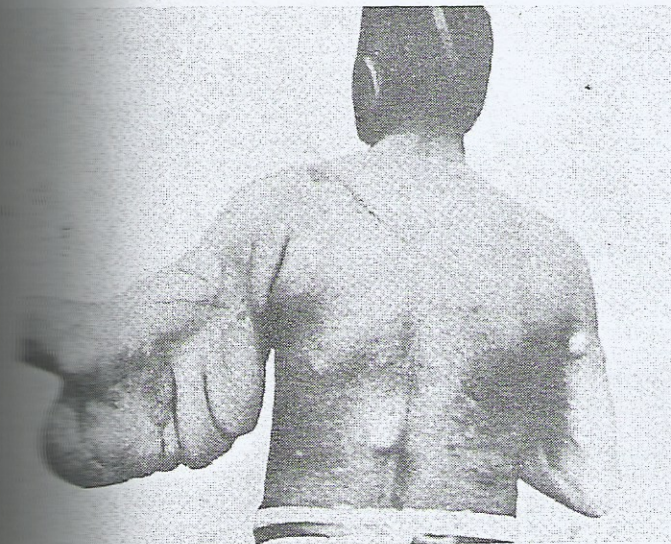


Fig. 729 — Neuroma plexiforme. (Foto gentilmente cedida pelo Prof. Abílio Martins de Castro).

do os cutâneos. Além dos nervos raquianos, podem ser verificados também nos nervos encefálicos e viscerais e, portanto, nos mais variados órgãos como estômago, intestino, bexiga, pâncreas, bacinete, pulmões, coração, cordão espermático, língua, determinando macroglossia (Fig. 730), etc. Também nestes casos a sintomatologia é quase nula, excetuando os nervos encefálicos, particularmente quando atingem certo volume.

Clinicamente há ainda a assinalar outros sintomas que podem ser considerados complementares, tais como retardamento ou debilidade mental e alteração da afetividade; citam-se ainda frigidez sexual, irritabilidade, perversões morais, etc. Nos casos em que há tumores nos nervos craniânicos e raquianos, verificar-se-ão sintomas deles decorrentes.

Não raro, a doença de von Recklinghausen se apresenta com outra entidade, como acromegalia, mal de Paget, esclerose tuberosa, etc., e até com a osteíte fibrocística, descrita também por von Recklinghausen.

co. Assim, na fig. 731 podem ser vistos os nervos do membro inferior tomados pelos tumores; na fig. 732 vê-se o corte transversal do ciático com os tumores; na fig. 733 um tumor na serosa do intestino; na fig. 734 a forma central, vendo-se tumores no nervo acústico de um lado e nas raízes raquianas; nesta forma, com certa frequência os tumores do acústico são bilaterais.

Os aspectos macroscópicos de um tumor da doença de von Recklinghausen é o de um fibroma, isto é, bem circunscrito, consistência firme ou mesmo dura, e superfície de corte de aspecto fasciculado e cor branco-acinzentada; às vezes, a superfície de corte é de aspecto compacto e de cor castanho-pálida e, em certos casos, é de aspecto gelatinoso como o mixoma. O aspecto histológico, quando realizado pelo método rotineiro da hematoxilina-eosina é variável: os tumores cutâneos, vistos com o pequeno aumento, apresentam-se constituídos por um tecido corado em róseo onde não se percebem limites celulares e, portanto de natureza sincial, que forma o fundo, sobre



Fig. 730 — Doença de Recklinghausen: macroglossia.

A associação mais importante, principalmente em nosso meio, é com a Hansenase. Este aspecto já tem sido estudado, salientando-se o trabalho de Nelson de Souza Campos¹ sobre uma família, da qual 19 membros apresentavam essa moléstia, sendo que em 9 havia concomitância da doença de von Recklinghausen. Esse autor discute o diagnóstico diferencial, salientando não ser difícil desde que existam os elementos clássicos de cada uma, embora os Hanseniomas possam ser confundidos com os pequenos tumores da doença de von Recklinghausen, donde a necessidade e importância da biópsia e pesquisa do bacilo. Como o próprio autor assinala, o grande número de casos de Hansenase nessa família, tratando-se de moléstia pouco contagiosa, deve estar relacionado à predisposição mórbida determinada pela doença de von Recklinghausen.

A anatomia patológica revela aspectos ainda mais interessantes do mal, pois nas necropsias são examinadas diversas partes que não são acessíveis ao clínico.

1
Lepra e moléstia de Recklinghausen familiar. — Rev. Arg. de Dermatossif., XXII, 641, 1938.

Fig. 731 — Doença de von Recklinghausen: nervos do membro inferior tomados pelos tumores.



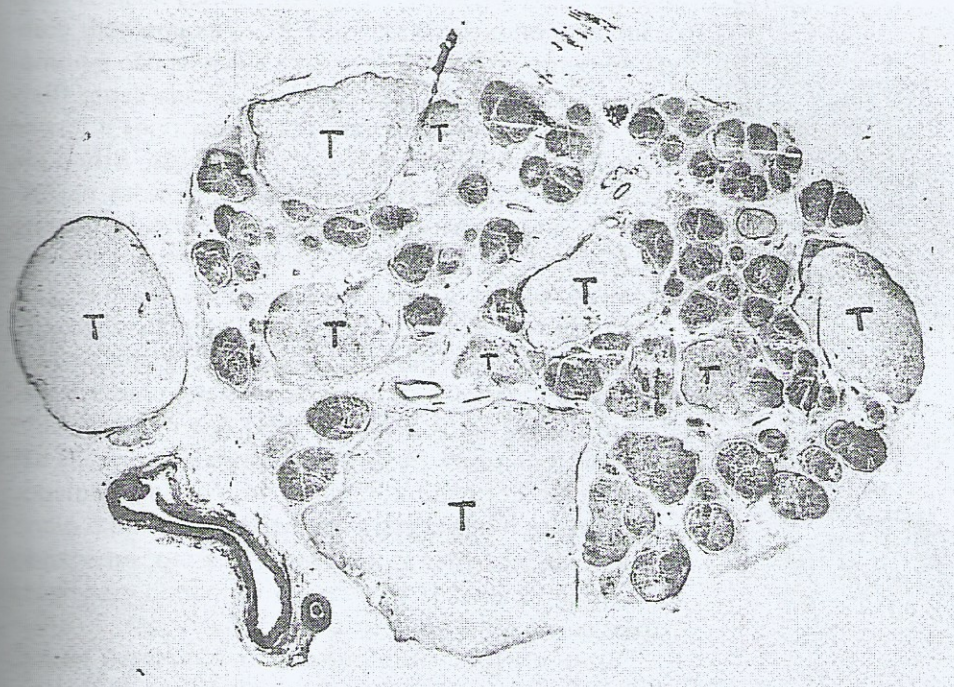


Fig. 732 — Doença de von Recklinghausen: corte transversal do nervo ciático com os tumores (T). Fotomicrogr.: aumento 20 X. Col. Weigert-Pal.

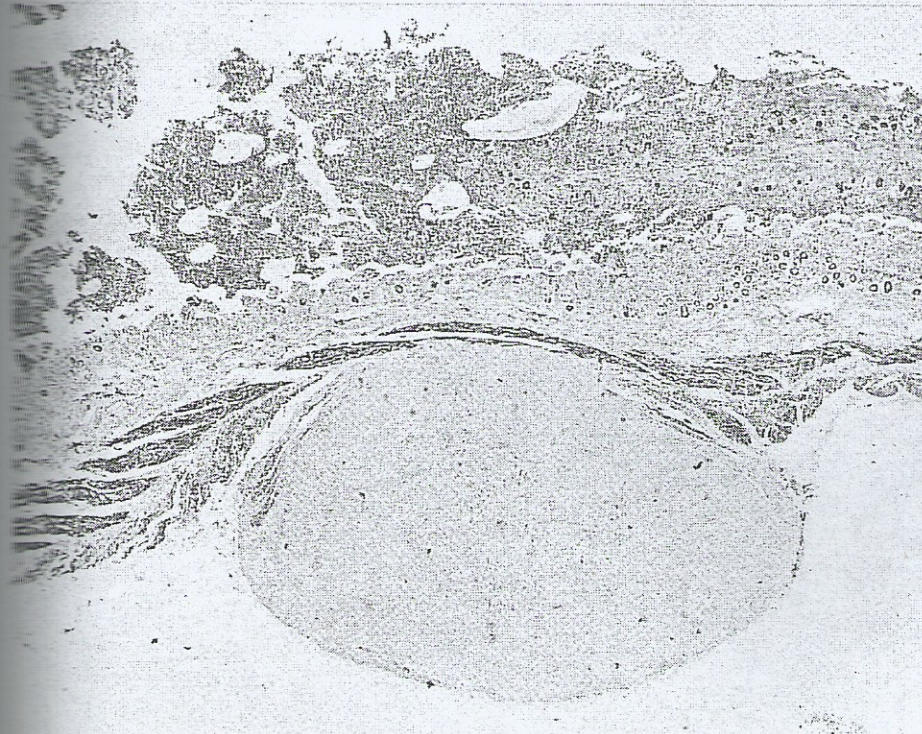
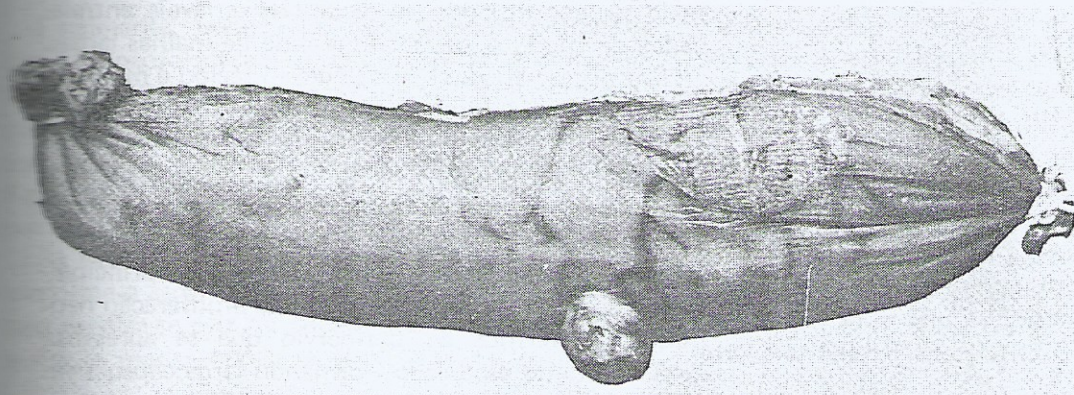


Fig. 733 — Doença de von Recklinghausen: tumor da serosa do intestino. Em baixo: aspecto microscópico, aumento: 20 X. Col. hematoxilina-eosina.

o qual estão espalhados em desordem os núcleos finos e longos como se vê na fig. 735. O exame com grande aumento mostra que a parte sincial não é homogênea, mas apresenta estrutura delicadamente fibrilar. Não há mitoses. Entre os núcleos finos e longos vêm-se também redondos e vesiculosos, difícil de serem interpretados. Não se vêem palissadas nucleares. Os limites neoplásicos são nítidos e facilmente distinguíveis do tecido conjuntivo ambiente. Digno de nota é o fato de os anexos da pele não serem lesados pelo tecido neoplásico e nem mesmo comprimidos, de modo que as glândulas sebáceas e sudoríparas e os folículos pilosos são contornados pelo crescimento. Em outros casos o microscópio nos mostra tecido formado por fibroclulas anastomosadas por suas extremidades constituindo feixes frouxos e ondulados nos quais os núcleos estão orientados segundo o plano dos feixes, em fileiras e, às vezes mesmo, esboçando arranjo em palissada mas nunca formando essa figura típica como se vê no neurinoma.

Outro aspecto histológico é o que se vê na fig. 736, constituído por faixas sinciais com dois ou mais núcleos situados em distâncias variáveis, entre-las de modo a formar uma rede de malhas largas. Em outra variedade histológica o tecido é mixomatososo, constituído por células estreladas, com seus prolongamentos anastomosados entre si de modo a delimitar espaços variáveis na forma e dimensões, como se vê na fig. 737. Neste caso, a coloração pelo mucicarmín revela a presença de muco no tecido.

Em outros exemplos ainda, encontrados principalmente ao nível do couro cabeludo, a proliferação neoplásica se verifica no perinérvio que se apresenta então bastante espessado, formando larga cápsula em torno do nervo, como mostra a fig. 738; os núcleos se dispõem em fileiras seguindo a mesma orientação concêntrica da proliferação neoplásica.

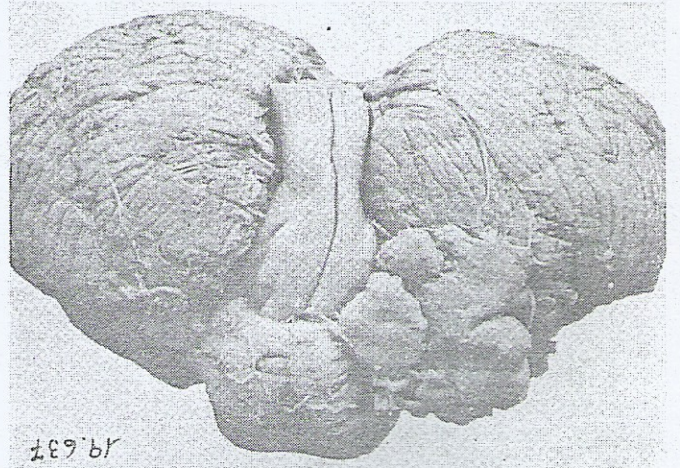


Fig. 734 — Doença de von Recklinghausen: tumor do acúsculo e das raízes raquíanas.

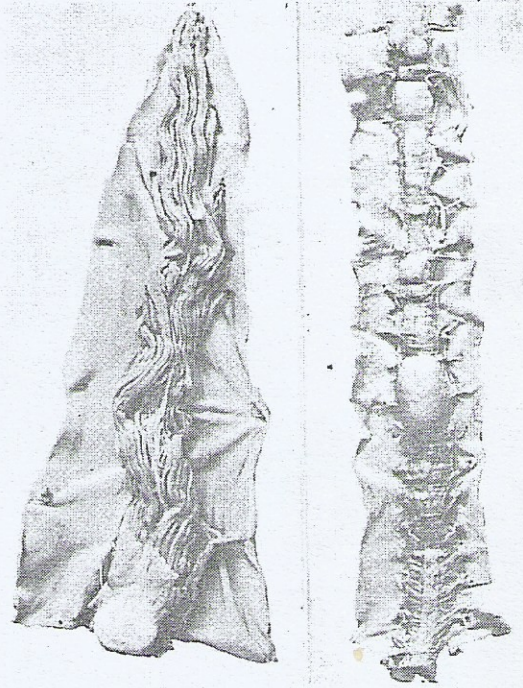


Fig. 735 — Doença de von Recklinghausen: aspecto microscópico de um tumor. Col. H-E. Aumento: 150 X.



Fig. 736 — Doença de von Recklinghausen: aspecto histológico fasciculado de um tumor. Col. Van Gieson. Aumento: 150 X.

Finalmente, pode-se verificar também o inverso, isto é, a neoformação se desenvolve no endonérvio, resultando daí um nódulo circundado pelo perinérvio que se apresenta mais ou menos normal, como está documentado na fig. 739. Os núcleos, neste caso, dispõem-se desordenadamente como no primeiro exemplo.

Às vezes esses aspectos coexistem no mesmo caso conforme a sede do tumor; em geral, porém, em cada caso verifica-se este ou aquele quadro histológico. De qualquer modo, nunca se verifica o efeito palissado

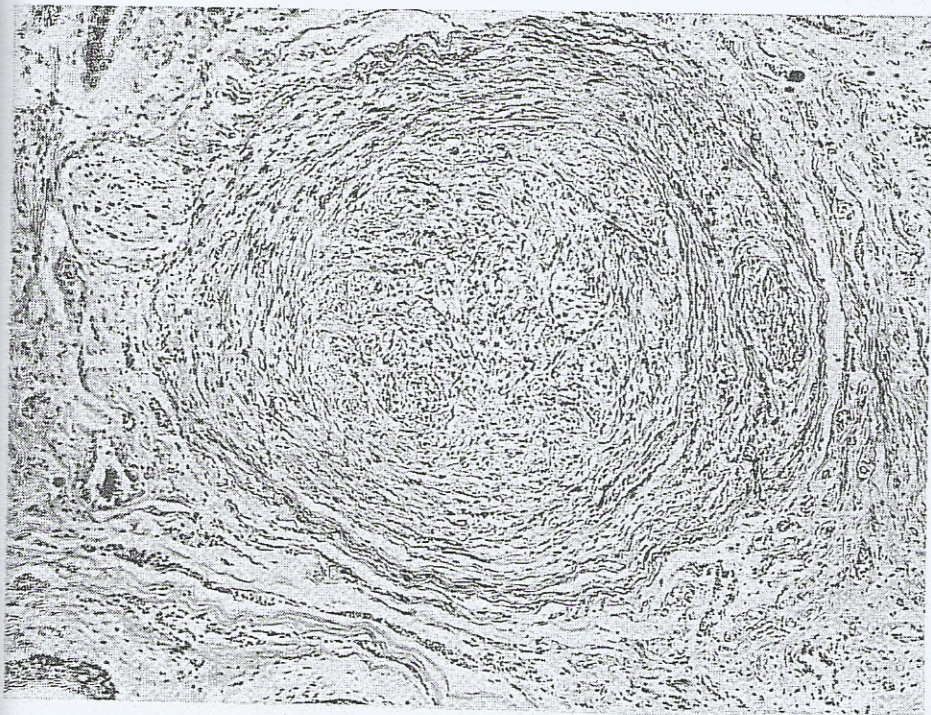
como no neurinoma. Este fato é de importância prática porque em casos raros, podem-se verificar tumores múltiplos em um ou mais nervos profundos simulando a doença de von Recklinghausen e, no entanto, o exame histológico revela tratar-se de neurinomas.

Submetendo-se os cortes a outros métodos de coloração, verifica-se que o método de Van Gieson cora os elementos neoplásicos em amarelo, evidenciando além disso maior ou menor quantidade de fibras colágenas, que se coram em vermelho; no tipo mixomatoso, por exemplo, a quantidade de colágeno é quase



Fig. 737 — Doença de von Recklinghausen: aspecto mixomatoso de um tumor. Col. H-E. Aumento: 150 X.

Fig. 738 — Doença de von Recklinghausen: proliferação perineural. Fotomicrogr.: aumento 80 X. Col. H-E.



cuja mielina se apresenta em forma de estêrulas ou ovóides enfileirados como as contas de um rosário ou como os segmentos de uma saísicha. A quantidade de fibras mielínicas no tecido neoplásico é variável: em certos casos são numerosas e, por isso, encontra-se facilmente nos cortes; outras vezes são escassas, sendo necessário examinar vários cortes para se evidenciar um ou outro fragmento de fibra mielínica. A quantidade de fibras mielínicas no tumor depende da estrutura fundamental do tecido neoplásico: quando esta é fibrosa as fibras mielínicas são raras, enquanto que naqueles em que o tecido é mais frouxo, as fibras

nula. O método de Mallory cora todo o tecido neoplásico em azul. O método de Perdrau revela maior ou menor riqueza de fibras reticulares.

Digno de nota, sobretudo pela importância que representa no diagnóstico histopatológico do processo, é o que nos revelam os métodos de coloração da mielina, como o de Spielmeier, Weigert-Pal, Friedrichsberg, Weil, etc.: em pleno tecido neoplásico vêem-se fragmentos de fibras nervosas mielínicas, dispostos em geral no sentido do eixo do tumor, algumas de aspecto mais ou menos normal semelhante a colunares na vertebral de peixe (Fig. 740), outras malformadas

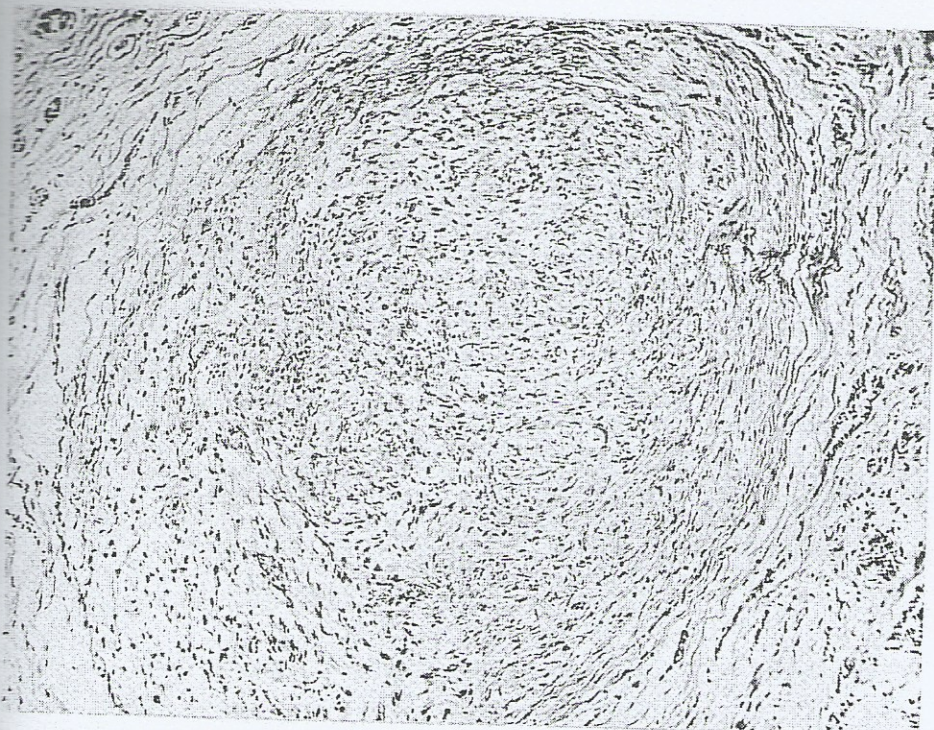


Fig. 739 — Doença de von Recklinghausen: proliferação endoneural. Fotomicrogr.: aumento 80 X. Col. H-E.

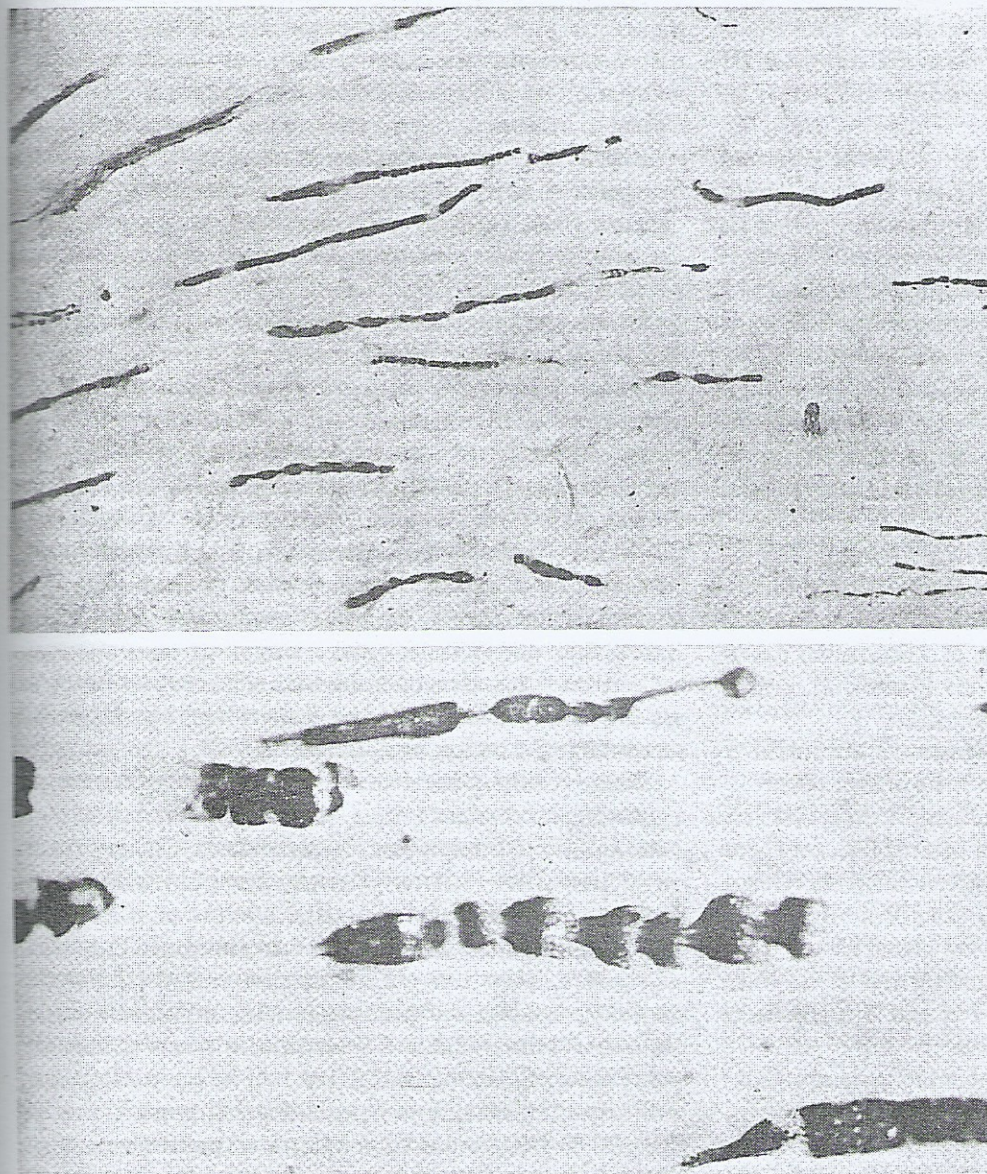


Fig. 740 — Doença de von Recklinghausen: fibras mielínicas no tecido neoplásico: Mét. de Spielmeyer. Aumento: 120 X em cima e 300 X em baixo.

mielínicas são mais numerosas. Se o número de fibras mielínicas no tecido neoplásico depende de sua menor ou maior existência no tumor ou do seu desaparecimento por processos degenerativos, é difícil de se afirmar; não obstante, os cortes corados pelo Scharlach ou Sudan III não demonstram degeneração Walleriana dessas fibras.

As fibras mielínicas constituem o elemento patognomônico desses tumores.

Da descrição feita verifica-se que esses tumores são mistos, constituídos por tecido conjuntivo e fibras nervosas; portanto, justifica-se a denominação de neuro-fibroma que, aliás, havia sido estabelecida por von Recklinghausen e já consagrada em patologia.

Trata-se de tumores benignos clínica e anatomicopatologicamente; crescem lentamente, de modo expansivo e, em geral, não dão lugar a fenômenos gerais de grande importância. Entretanto, quando extirpados, os tumores podem recidivar; além disso, a doença constitui um terreno que pode determinar o desenvol-

vimento de sarcoma na pele, dando a falsa idéia de ter havido a transformação maligna de algum dos tumores.

A causa da doença de von Recklinghausen é ainda obscura; a princípio o próprio von Recklinghausen admitiu ser de natureza infecciosa, tendo sido incriminadas a tuberculose e a sífilis. Observações mais acuradas, porém, mostraram que se tratava de mera coincidência. O fator irritativo e mais particularmente o traumatismo também foi aventado; entretanto, contra essa hipótese está o fato de os tumores serem excepcionais na palma das mãos e planta dos pés que são lugares onde a irritação e o traumatismo são muito comuns. A hipótese de perturbação endócrina foi igualmente estabelecida, tendo como autor Pierre Marie, baseado na concomitância de alterações das glândulas de secreção interna com o mal. Nesta ordem de idéias, Revilliod¹ estabelecendo certa

¹ De la neuro-fibromatose généralisée et de ses rapports avec l'insufisance des capsules surrénales. Thèse de Genève, 1900.

analogia entre as manchas hiperpigmentadas e a hiperpigmentação do mal de Addison, admitiu a insuficiência supra-renal como causa da moléstia de Recklinghausen; entretanto, este ponto de vista não foi confirmado.

A observação tem mostrado ser a doença devido a uma perturbação de desenvolvimento, que pode manifestar-se congenitamente, afetar caráter hereditário e mesmo familiar. Zimmer¹ em uma bela monografia sobre o assunto, conseguiu reunir da bibliografia médica 150 famílias, nas quais se encontram 500 indivíduos atingidos, salientando que o número seria ainda maior se vários casos não permanecessem desconhecidos por constituírem formas frustas. Os estudos realizados nas diversas famílias atingidas mostraram que o mal se manifesta em ambos os sexos de sucessivas gerações seguindo as leis de Mendel.

Assim, pois, pode-se considerar a doença de von Recklinghausen como uma anomalia constitucional de caráter neoplásico; trata-se de uma diátese neoplásica do sistema nervoso, isto é, uma predisposição particular desse sistema à formação de blastomas, sob a ação de estímulos ainda desconhecidos.

A questão do ponto de origem da anomalia é também controversa: a opinião mais antiga admitia a carga do mesoderma; Cruveilhier, no seu clássico tratado de anatomia patológica de 1856, fala em diátese fibrosa circunscrita ao sistema nervoso. Deste modo, os tumores seriam de natureza conjuntiva.

Feindel² fundamentado nas alterações da epiderme e do sistema nervoso, admite tratar-se de malformação do ectoderma que se daria em período muito precoce do desenvolvimento.

Essas duas origens têm sido retomadas na atualidade por vários autores: de um lado Verocay, Masson, Roussy e Oberling e Del Rio-Hortega que consideram os tumores da doença de Recklinghausen de natureza ectodérmica, constituídos pela proliferação das células de Schwann, consideradas como a neuroglia periférica; dar a catalogação desses tumores como Schwannomas, gliomas periféricos ou neurogliomas. Outros, principalmente os autores americanos como Penfield, consideram a parte proliferante de natureza conjuntiva e, portanto, de origem mesodérmica, achando que se deve manter a denominação de neuro-fibroma, devido à presença das fibras mielínicas no parênquima neoplásico.

Este ponto de vista parece mais de acordo com o que nos mostra a observação histopatológica. De fato, a origem neurológica destes tumores não explicaria as variedades mixomatosas e lipomatosas.

- 1 Zimmer, Louis. — La diathèse néoplasique dans le système nerveux. La neuro-fibromatose, ses formes héréditaires et familiales. Librairie E. le François, Paris, 1936.
- 2 Feindel, E. — Sur quatre cas de Neurofibromatose generalisée. Thèse de Paris, 1896.

Nos troncos nervosos os tumores estão situados em pleno perinérvio, não afetando os feixes primários nem os secundários. Com efeito, em um corte transversal de nervo ciático com os tumores múltiplos verticais-se o mesmo número de feixes nervosos secundários que se encontram em idêntico corte de ciático normal. Se os tumores tivessem como ponto de origem a bainha de Schwann, isso não se verificaria, porquanto os feixes nervosos seriam então substituídos pelos tumores.

O estudo histológico de pele normal e de doença de Recklinghausen nos mostra que no primeiro caso as fibras mielínicas atingem somente até a hipoderma e daqui seguem amielínicas na derma e corpo papilar; nos casos de doença de Recklinghausen verifica-se a presença de fibras mielínicas malformadas na derma e até no corpo papilar. Este achado de fibras mielínicas em pontos onde normalmente não existem, sugere que a doença de von Recklinghausen tem como substrato anômico uma malformação embrionária das terminações nervosas, consistindo no desenvolvimento de fibras aberrantes em torno das quais se desenvolve a proliferação secundária do tecido conjuntivo.

Desse modo pode-se explicar, em primeiro lugar, a presença constante de fibras mielínicas em pleno parênquima neoplásico. Com efeito, não se trata de fibras dos nervos englobadas pela neoplasia, porque neste caso dever-se-ia encontrar degeneração Walleriana do segmento interrompido, o que não se verifica, nem tão pouco se observa nas células da medula a reação axônica de Nissl, como consequência dessa interrupção. Além disso, a grande maioria das fibras mielínicas vistas no tecido neoplásico são malformadas, como se poderá ver comparando-se as figs. 20 e 740, onde se mostram respectivamente as fibras normais com o aspecto de coluna vertebral de peixe e nos tumores da doença de von Recklinghausen nos quais as fibras mielínicas exibem o aspecto de rosário ou saíscha.

Em segundo lugar, esta concepção explica também a grande frequência dessas neoplasias nas extremidades dos nervos, quer cutâneos, quer musculares ou, então, nos ramos dos nervos; como já foi assinado, nos troncos nervosos os neoplasmas não se desenvolvem nos feixes primários ou secundários do nervo, mas no perinérvio onde se encontram os nervi-nerorum. Finalmente, fica ainda explicado o fato de essas neoplasias serem praticamente assintomáticas. Por conseguinte, a doença de von Recklinghausen constitui um processo intermediário entre as malformações embrionárias e as neoplasias.

Os tumores mistos regionais são característicos de certas variedades de neoplasias.

Falta dos caracteres próprios deste; diversas são as

neoplasias que obedecem a essa característica, tais como:

1) **Tumor misto das glândulas salivares** — Apresenta-se geralmente na parótida e, por isso, é mais conhecido por **tumor misto da parótida**, embora possa desenvolver-se em qualquer das glândulas salivares, assim como nas glândulas lacrimais. Apresenta-se como uma massa arredondada ou multilobulada ao nível do espaço entre a mandíbula e a orelha, de consistência variável de uma área a outra, mole aqui, dura ali, elástica acolá, mas sempre bem circunscrito. Cortado após a sua retirada, verifica-se também o seu aspecto variado, com blocos de aspecto cartilaginoso, ao lado de áreas de aspecto gelatinoso e áreas de aspecto fibroso; às vezes apresenta também focos de calcificação e até pequenos ou grandes cistos.

No seu aspecto microscópico distinguem-se dois tipos de tecido: um semelhante ao epitelial e outro conjuntivo em íntima relação. A parte epitelial é representada por blocos irregulares ou cordões anastomosados entre si, de células pouco diferenciadas, ovais ou alongadas, com núcleo vesiculoso e escasso citoplasma; às vezes esses cordões celulares formam círculos no interior dos quais há um material hialino, comparado a um cilindro e daí o nome de **cilindroma**, que lhe davam alguns autores (Fig. 741). Esses blocos ou cordões de aspecto epitelial estão entremeados a blocos de tecido conjuntivo em geral do tipo fibrilar (Fig. 742), às vezes de aspecto cartilaginoso (Fig. 743), e/ou mucoso, raramente ósseo e até folículos linfóides e, fato importante, os **blocos de células epiteliais se continuam insensivelmente com o tecido conjuntivo**, o que comumente não se verifica nas neoplasias em geral, porque o epitélio se mantém sempre independente do tecido conjuntivo subjacente. A relação entre a parte epitelial e a parte conjuntiva é muito variável de um caso a outro; às vezes a parte epitelial é tão desenvolvida que parece tratar-

-se de carcinoma, mas bem observados os cortes histológicos verifica-se a presença de faixas ou feixes de tecido conjuntivo fibrilar hialino que se perdem insensivelmente entre as células epiteliais, sendo essa particularidade característica dessa neoplasia; outras vezes, pelo contrário, é a parte conjuntiva que predomina, de tal modo que pode levar o patologista a dar um diagnóstico de condroma, ou fibro-condroma, ou mesmo mixo-condroma. Entre esses dois extremos podemos ter todas as gamas de transição, de modo que não há dois tumores mistos da parótida iguais, embora todos eles sigam o mesmo padrão.

A histogênese desta neoplasia é discutida; segundo uns, a parte celular seria de natureza endotelial e, por isso, classificam a neoplasia como **fibro-endotelioma**, negando a sua natureza mista e considerando a parte conjuntiva como metaplasia do endotélio; outros, representando a maioria, consideram-na de natureza epitelial e, por isso, atualmente é denominado **adenoma pleomorfo**. A sua estrutura histológica indica que essa neoplasia se origina de restos dos arcos branquiais, esboço germinativo ectodérmico-mesenquimal destinado à formação da glândula, o que é confirmado pelo fato de, em certos casos, a neoplasia desenvolver-se na órbita ao nível da glândula lacrimal, ou do palato, ou então, na face, nas glândulas mucosas regionais.

De qualquer modo, trata-se sempre de neoplasia benigna, embora após a sua extirpação possa recidivar. Desenvolve-se geralmente nos moços, às vezes nos adultos e, em certos casos, já está presente na criança ou mesmo no recém-nascido. Finalmente, em casos excepcionais é bilateral.

2) **Tumores mistos da mama** — São constituídos pelos fibro-adenomas já referidos na 1ª parte desta obra (pág. 409) e, conforme aí foi dito, não se trata propriamente de neoplasias, mas antes de processos hiperplásticos determinados pelo estrogênio.

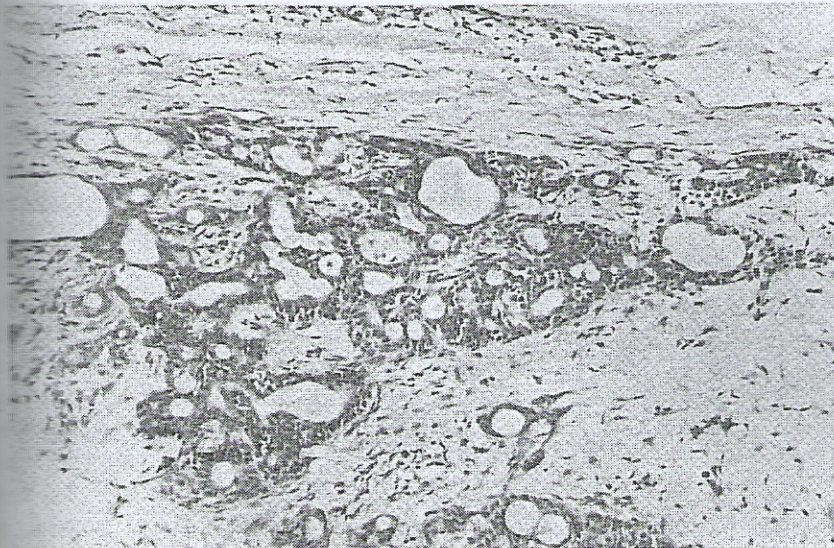
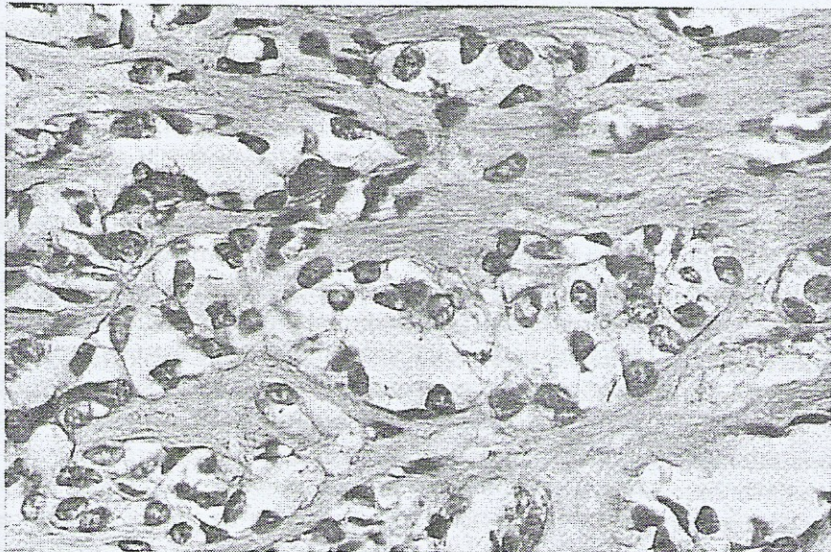


Fig. 741 — Aspecto histológico do tumor misto da parótida ou adenoma pleomorfo: parte epitelial mostrando as formações semelhantes a glândulas e à direita a parte conjuntiva semelhante ao tecido mucoso. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 120 X.

Fig. 742 — Aspecto histológico do tumor misto da parótida ou adenoma pleomorfo, mostrando as faixas de tecido conjuntivo fibrilar com as quais a parte epitelial se continua insensivelmente. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 400 X.



3) Tumor misto do rim — Desenvolve-se em um

dos rins, em casos raros nos dois, manifestando-se nas crianças e, às vezes já está presente no recém-nascido. É de crescimento rápido, apresentando-se como um tecido de consistência mole, de cor branco-azulada, homogêneo e frequentemente com áreas hemorrágicas; em pouco tempo substitui o órgão, formando um tumor de grande volume no abdome e, no seu crescimento invasivo penetra nas veias renais por onde dissemina metástases nos pulmões e outros órgãos e, em certos casos, continua o seu crescimento no interior desses vasos sanguíneos, enchendo a cava inferior até o coração direito (fig. 744).

Histologicamente é constituído por tecido conjuntivo, geralmente do tipo mucoso, às vezes mesmo celular, cujas células são fusiformes e, no meio desse tecido, áreas do tipo epitelial em arranjo tubular (fig. 745) ou formando mantos celulares indiferenciados. Em certos casos, no meio do tecido conjuntivo vêem-se feixes musculares lisos ou estriados, áreas de tecido adiposo e/ou cartilaginoso e mais raramente osso.

A histogênese dessa neoplasia é relacionada por Wilms a um germen embrionário mesodérmico transportado no rim pelo ducto de Wolff. Para outros derivar-se-ia do próprio blastema renal, isto é, seria um rim embrionário em proliferação maligna e, por isso, denominam-na *nefroma maligno* ou *nefroblastoma*, os ductos verificáveis no exame histológico são assim considerados como esboços dos túbulos renais e, além disso, frequentemente notam-se figuras que parecem esboços dos glomérulos.

Na esclerose tuberosa ou doença de Bourneville, que constitui uma forma de oligotrenia com epilepsia, caracterizada anatomico-patologicamente por nodulos de neuroglia anômala no cortex cerebral, ade-

(*) Max Wilms, cirurgião alemão, 1867-1918.

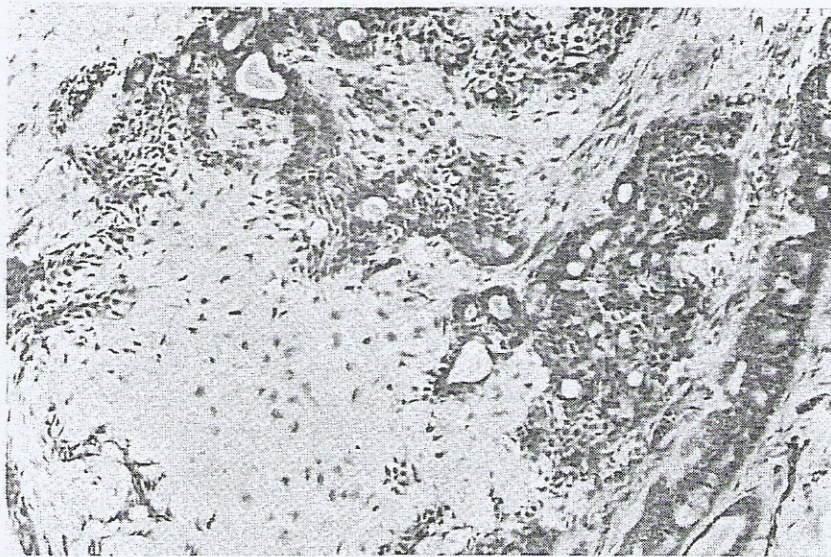


Fig. 743 — Aspecto histológico do tumor misto da parótida ou adenoma pleomorfo, mostrando a parte epitelial entremeadada com a parte conjuntiva, semelhante à cartilagem. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 180 X.

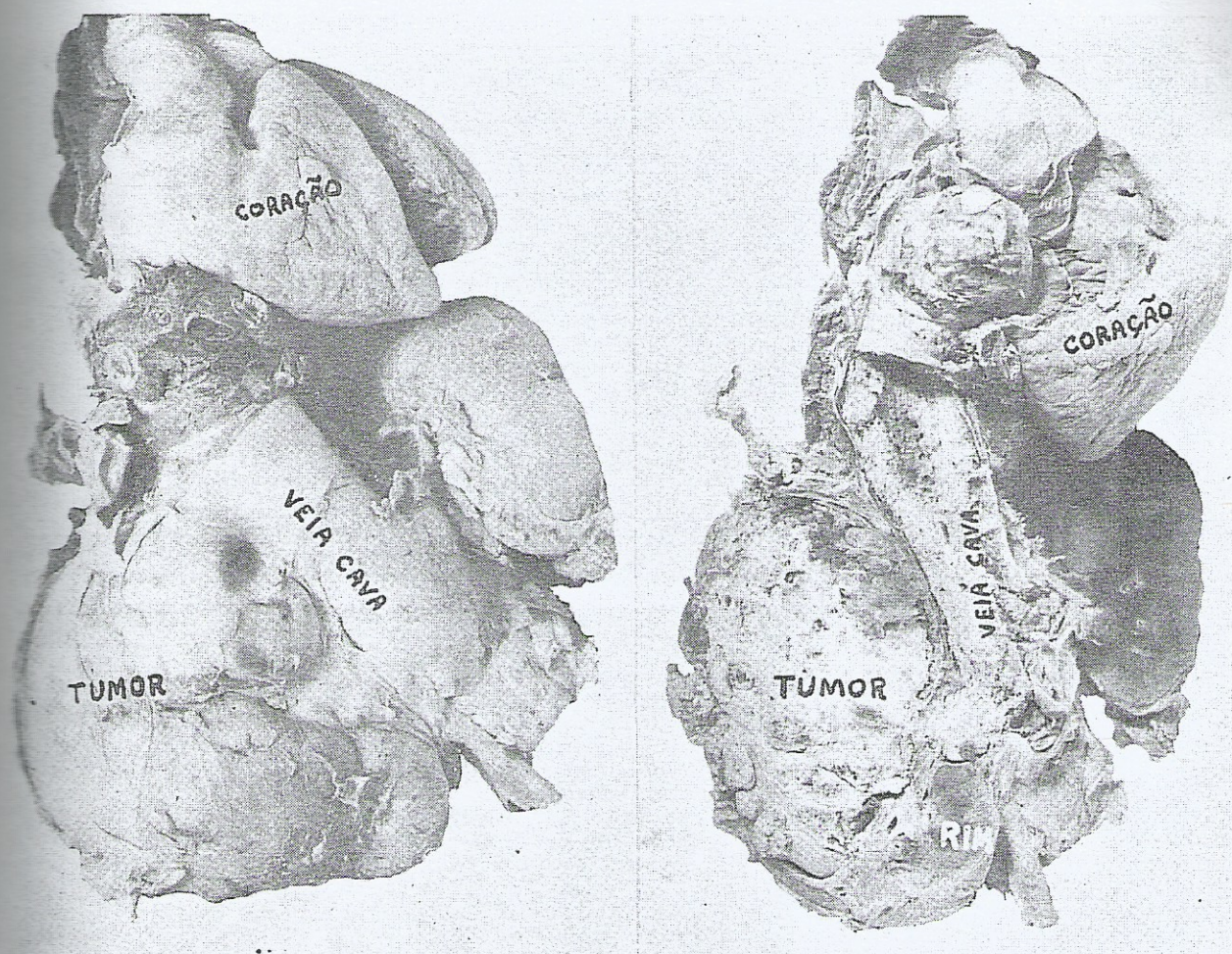


Fig. 744 — O adeno-sarcoma do rim, mostrando a veia cava totalmente tomada pela neoplasia atingindo até o átrio direito do coração. À esquerda, visto por fora; à direita, cortado.

nomas sebáceos na pele da face, rabiomioma do miocárdio, pode haver também nódulos tumorais nos rins que, histologicamente, são constituídos pela mistura de blastema renal, tecido muscular liso, tecido gorduroso e vasos sangüíneos, indicando assim tratar-se de hemartomas, que não devem ser confundidos com o tumor de Wilms.

4) **Tumor de Brenner** — Assim se denomina uma neoplasia que se desenvolve no ovário, na época próxima à menopausa, em homenagem ao patologista alemão contemporâneo Fritz Brenner, que o descreveu sob a denominação de oophoroma foliular. Cresce lentamente e praticamente assintomático até atingir um volume mais ou menos grande quando, então, torna-se revelável pela palpação do abdome. Em certos casos, porém, o ovário é retirado por outro motivo e o exame histológico revela esse tumor de dimensões microscópicas. Quando bem desenvolvido apresenta o aspecto macroscópico de um fibroma. Histologicamente destaca-se uma estrutura fibromatosa em meio a qual vêem-se ilhotas epiteliais sob a forma de nódulos sólidos

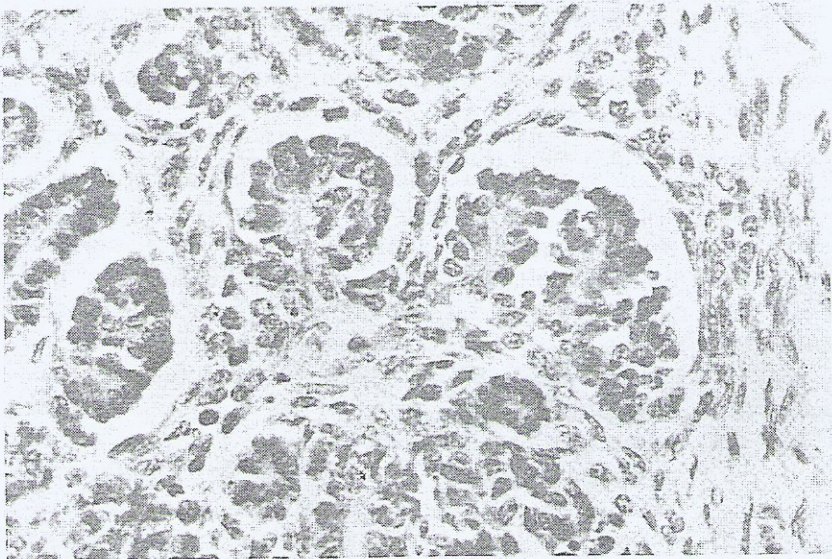
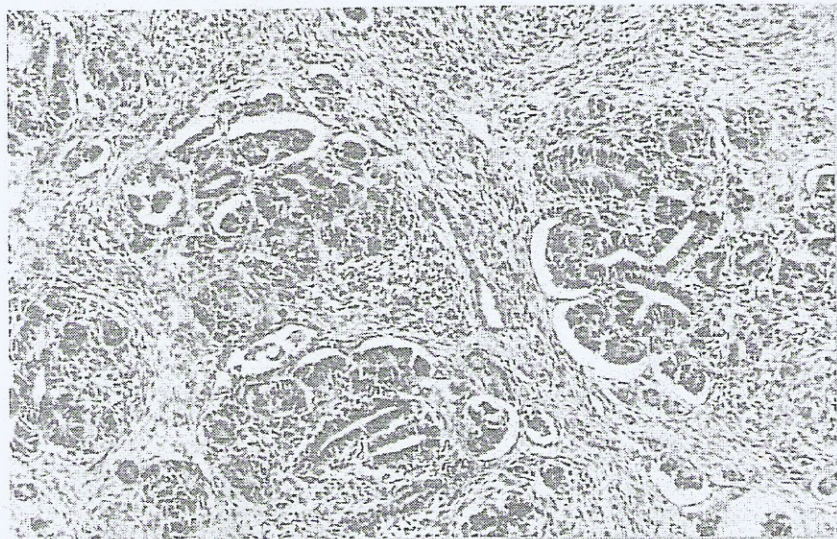
ou de aspecto glandular (fig. 746), as vezes semelhante a um folículo ovariano e daí o nome dado ao tumor pelo autor.

Trata-se de neoplasia essencialmente benigna, cuja origem é atribuída pelo ginecologista alemão Robert Meyer, em 1932, aos chamados ninhos de Walthard (*), que são ilhotas de aspecto epitelial, representando a teca do folículo ovariano, incluídas na superfície do ovário ou no seu hilo junto à trompa (fig. 747). O fibroma do ovário é considerado como um tumor de Brenner no qual não se desenvolveu a parte epitelial.

5) **Tumores mistos da bexiga, útero, vagina e cordão espermático** — Trata-se de neoplasias geneticamente afins ao adeno-sarcoma anteriormente descrito, isto é, resultante do deslocamento de um germen embrionário mesodérmico em um dos órgãos acima citados. Esta neoplasia, em qualquer desses órgãos desenvolve-se na primeira infância e até mesmo no recém-nascido.

(*) Max Walthard, ginecologista suíço, 1867.

Fig. 745 — Aspecto histológico do adenocarcinoma do rim (tumor de Wilms): em cima, aspecto geral, vendo-se a parte epitelial formando túbulos, mergulhados no tecido conjuntivo embrionário e em baixo, mostram do formações semelhantes aos glomérulos. Col. hematoxilina-eosina. Aumentos: em cima 80 X e em baixo 450 X.



2) Teratomas — São assim chamados para indicar

monstruosidade em forma de tumor; trata-se, de fato, de tumores cuja estrutura apresenta íntimas relações genéticas com as alterações do desenvolvimento embrionário e as monstruosidades, pois são constituídos por estruturas de órgãos adultos ou embrionários típicos, porém, fragmentados e misturados, sem formar sistemas ou aparelhos. Por isso, este grupo é hoje incluído nas anomalias constitucionais per fabricam alienam, conforme já foi mostrado na 1ª parte desta obra (pág. 148 e figs. 116, 117, 118). Em outras palavras, trata-se de disgenesias sob a forma de tumor, mas não de neoplasias no sentido de proliferação atípica de tecido e, como podem ser constituídos por órgãos fragmentados com sua estrutura adulta ou, então, esboços embrionários dos mesmos, são classificados em 2 grupos, respectivamente: **teratoma adulto** ou **coetâneo**, isto é, da mesma idade do portador e **teratoma embrionário**.

O teratoma adulto se apresenta como um cisto cheio de material untuoso semelhante ao sebo, em meio ao qual há numerosos pêlos; retirado esse ma-

meio, às vezes, feixes musculares estratificados, vestidos pelo epitélio regional (fig. 751), tendo de per-
limorfismo, formando faixas de estrutura frouxa, re-
fusiformes, pequenas ou ramificadas com discreto po-

A sua estrutura histológica é formada por células
quêntes em seguida à operação.

as metástases são muito raras, mas as recidivas fre-
alguns meses após o aparecimento sobreveem a morte; em
A evolução dessa neoplasia é muito rápida: se
se vê na fig. 750.

substituído por essas formações polípides, conforme
da bexiga. No útero desenvolve-se no colo que fica
vulva; por outro lado, infiltram a parede da vagina ou
neste último caso, emergem no exterior através da
crescem, enchendo o lume da bexiga ou da vagina e,
+ *aidos = em forma de*). Essas formações polípides
minado *sarcoma botríide (botrys = cacho de uvas +*
cacho de uvas (figs. 748, 749, 750) e, por isso, deno-
culo único, realizando uma figura semelhante a um
mações polípides reunidas em torno de um pedúnculo
comatoso constituída por um conglomerado de for-
O seu aspecto macroscópico é o de uma massa sar-

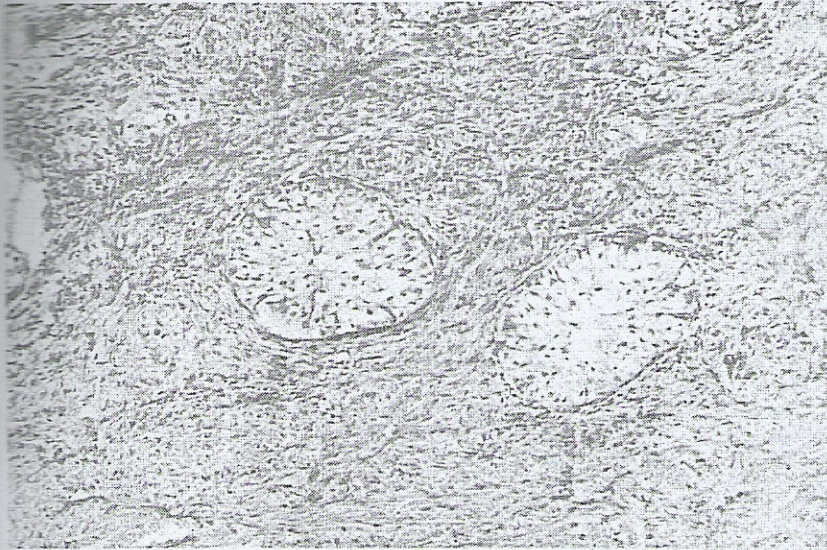
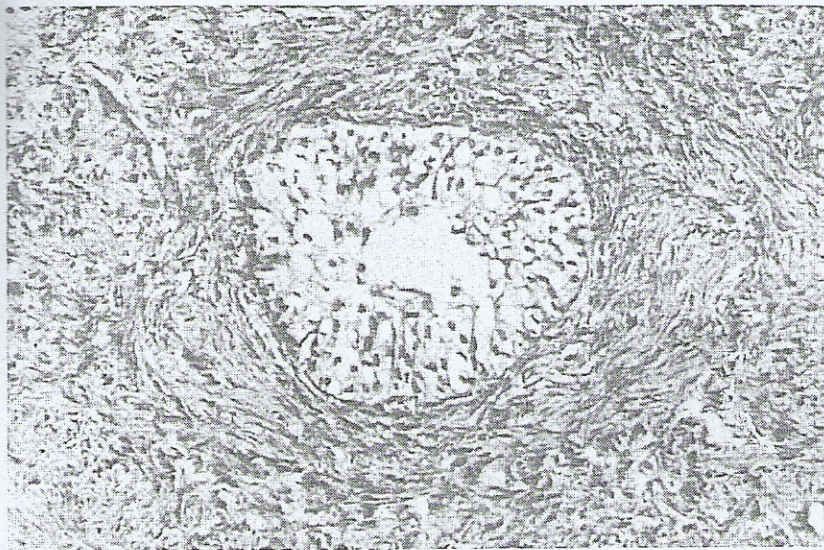


Fig. 746 — Aspecto histológico do tumor de Brenner, vendo-se a parte epitelial, semelhante a glândulas constituídas por células vacuolizadas, mergulhadas em tecido fibroso. Col. hematoxilina-eosina. Aumentos: 120 X em cima e 350 X em baixo.



terial, verifica-se uma saliência, que constitui a papila, esporão ou promontório (v. fig. 118 e pág. 153, da 1ª parte desta obra), onde estão as estruturas organóides fragmentadas, às vezes apresentando dentes salien-

tes na superfície. A parede da bolsa que forma o cisto é constituída pela pele e, por isso, esse teratoma é conhecido comumente pelo nome de cisto dermóide composto. A estrutura histológica da papila deste te-

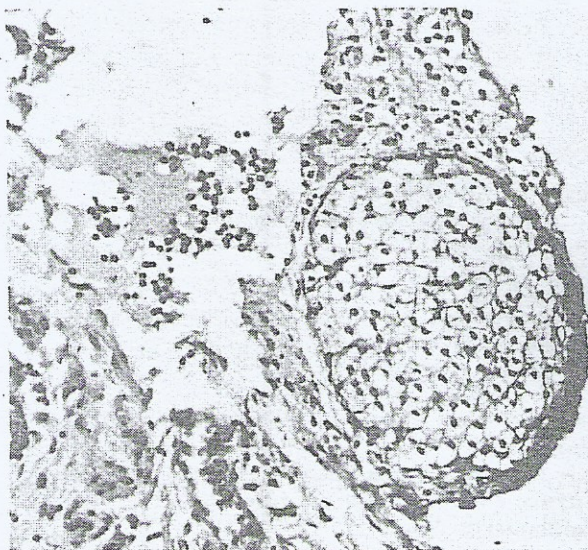


Fig. 747 — Nódulo de Walthard na superfície da trompa para ser comparado com as formações glandulares do tumor de Brenner. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 120 X.

constituídos por órgãos derivados de dois folhetos embrionários e, portanto, resultam do deslocamento de blastômeros numa fase adiantada da segmentação do ovo, quando vão formar os folhetos embrionários e, finalmente, no 3º caso são ditos monder-



Fig. 748 — Sarcoma botríoide da bexiga.

ratoma varia consideravelmente de um caso a outro; às vezes estão representados quase todos os órgãos, outras vezes apenas alguns e, finalmente, em outros ainda, somente glândulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos, tendo de permeio tecido nervoso ou gânglio simpático; no 1º caso, constituem os tridermomas, porque são constituídos por órgãos derivados dos 3 folhetos embrionários, admitindo-se que se trate do deslocamento de um dos primeiros blastômeros formados no início da segmentação do ovo; no segundo caso, representam os bidermomas, isto é,

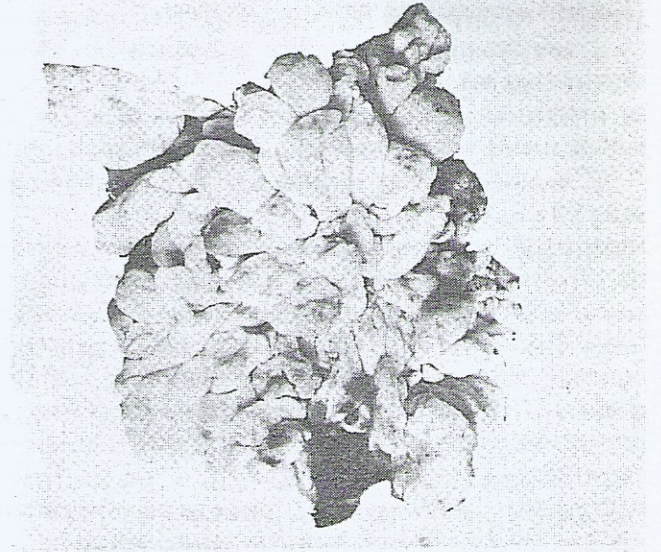


Fig. 749 — Aspecto macroscópico do sarcoma botríoide da bexiga, depois de retirado.

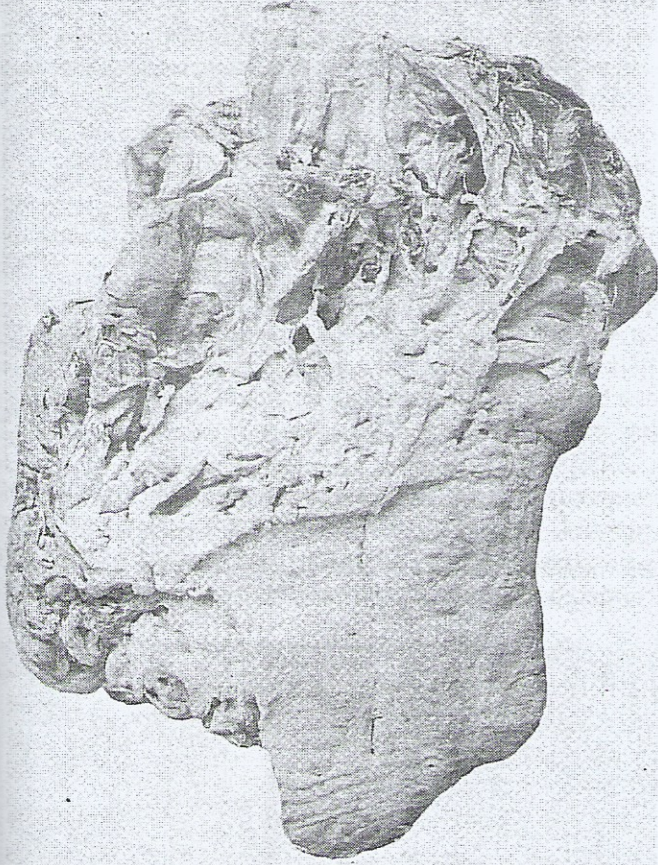


Fig. 750 — Aspecto macroscópico do sarcoma botríoide do colo do útero; em cima, visto por fora; em baixo, visto em corte longitudinal do útero.

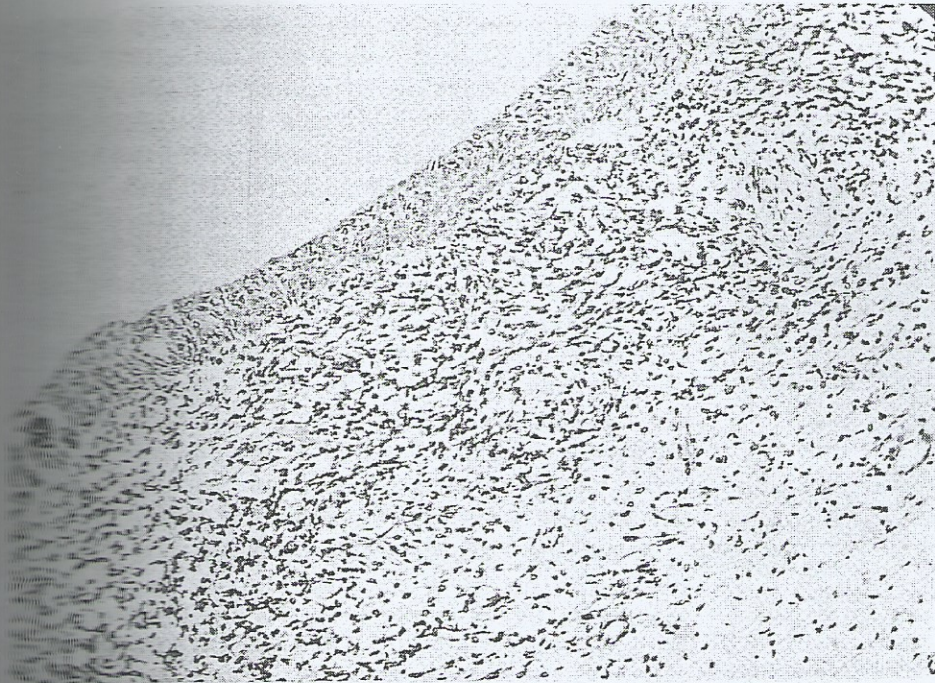


Fig. 751 — Aspecto histológico do sarcoma botrióide; na superfície está o epitélio de revestimento da bexiga. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 120 X.

monas, porque na sua estrutura entram órgãos derivados de um só folheto embrionário, geralmente o ectoblasto.

A sede habitual deste tumor é o ovário, sendo de natureza benigna, de modo que uma vez extirpado, realizou-se a cura.

O teratoma embrionário apresenta-se ao exame a olho nu como um tumor sólido mas, cortado, verificam-se formações de aspecto cístico que são os esboços dos órgãos ociosos como o intestino ou brônquios, conforme se vê na fig. 752 e histologicamente vêem-se os esboços dos diversos órgãos; assim, os brônquios são representados por um ducto formado por epitélio prismático pseudo-estratificado ciliado (fig. 753-1), podendo apresentar ou não esboço de cartilagem; o intestino é representado por um ducto formado por epitélio prismático-mucoso (fig. 753-2); o sistema nervoso por placas ou canais neurais (fig. 753-3) e, assim por diante.

O teratoma embrionário já está presente no recém-nascido ou na criança, desenvolvendo-se na região sacra, ou no mediastino, ou na cavidade abdominal ou no testículo, onde em certos casos desenvolve-se juntamente com o seminoma ou mais raramente, na faringe exteriorizando-se pela boca como uma massa carnosa pendente do teto dessa cavidade e, por isso, designado pelo nome de **teratoma epignato** (*epi* = sobre + *gnathus* = maxilar). Além dessas localizações pode verificar-se também na órbita e ao nível da hipófise e glândula pineal.

Cistos teratóides — Trata-se de tumores que se apresentam em forma de cisto, cujo conteúdo é variável de um caso a outro, constituindo uma disgenesia que, em determinado momento da vida co-

meçam a crescer embora lentamente, tornando-se então evidentes. Resultam geralmente de invaginações do epitélio de revestimento ou do isolamento de partes desse epitélio durante o desenvolvimento



Fig. 752 — Aspecto macroscópico do teratoma embrionário do testículo; note-se o aspecto microcístico, que é devido ao esboço dos órgãos ociosos dilatados.

1) Cisto dermóide simples — quando a sua parede

tem a estrutura semelhante à pele, isto é, uma faixa de epitélio pavimentoso estratificado, cuja estrutura embrionária é caracterizada pela falta de desenvolvimento das camadas, representando a epiderme, apoiada sobre uma faixa de tecido conjuntivo onde se encontram os anexos, como os folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (fig. 754). O conteúdo do cisto é uma massa untuosa com aspecto de graxa ou mesmo oleosa, em meio à qual existem numerosos pêlos; o exame histológico dessa massa revela cristais de ácidos graxos, cristais de colesterol e numerosas células epiteliais livres reduzidas a es-camas coriáceas. Frequentemente nota-se nesses cistos reação inflamatória de corpo estranho, caracterizada pela presença dos gigantocitos desse tipo.

A sede do cisto dermóide simples é a pele, particularmente ao nível dos lugares onde se formam fissuras durante a vida embrionária ou se dá o encontro entre o ectoblasto e outro folheto blastodérmico, como a região sagrada. Além disso, podem ser verificados na cavidade craniana particularmente na região da hipófise, na órbita, no medastino, na cavidade peritoneal, no nasofaringe, no ouvido médio e, em casos raros, até no baco. Em qualquer caso são essencialmente benignos.

2) Cisto epidermóide — Quando a sua parede é

constituída por uma faixa de epitélio pavimentoso estratificado semelhante à epiderme somente e ausência dos anexos; a cavidade do cisto contém geralmente ceratina sob a forma de lamínulas filamentosas dispostas em camadas concêntricas (Fig. 755). Esse cisto pode ser encontrado na pele de qualquer região, ou então, na leptomeninge da base do encéfalo, ou no ângulo ponto-cerebelar ou, mais raramente, na região da hipófise, apresentando-se como um tumor branco-brilhante, que recebeu de Cruveilhier o nome de *tumor perláceo*, (fig. 756) devido à superfície lisa, com reflexos semelhantes aos da pérola; o exame histológico mostra uma faixa epidermóide que forma o revestimento do cisto e, na cavidade as lamínulas de ceratina, (fig. 757) tendo de permissão cristais de colesterol, que podem ser revelados por meio de um estregão feito em lâmina e examinado ao microscópio, sem coloração. Devido a essa estrutura, recebeu o nome de *collesteatoma*. Trata-se de tumor benigno, cujo volume pode variar desde uma aveia até um ovo de galinha. Entretanto, não deve ser confundido com o chamado *collesteatoma* do ouvido médio, que é uma simples pelota de epitélio descamado formada em consequência de processo inflamatório desse conduto.

3) Cistos branquiais — Trata-se de cistos que se apresentam no pescoço, de origem congênita e, portanto, encontrados nas crianças, mas em certos casos tornam-se evidentes na puberdade, devido ao seu crescimento, embora lento e expansivo. O seu

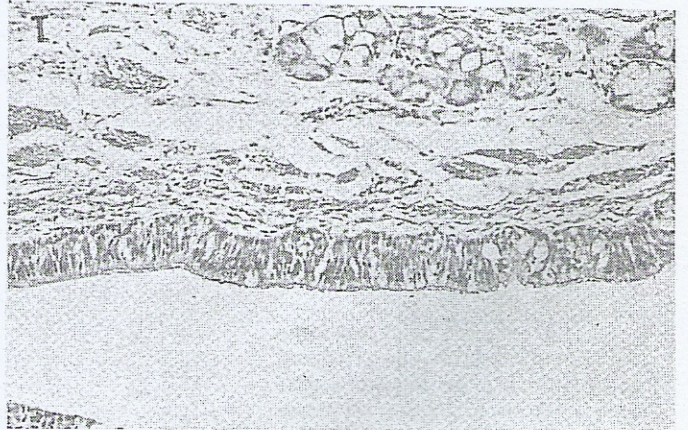


Fig. 753 — Alguns esboços de órgãos vistos no exame histológico de um teratoma embrionário: 1) esboço do brônquio, reconhecível pelo epitélio prismático pseudo-estratificado e ciliado; 2) esboços do intestino, reconhecível pelo epitélio prismático-mucoso e 3) esboços do sistema nervoso, sob a forma de canais neurais. Col., hematoxilina-eosina. Aumentos: 120 X.

embrionário, não podendo, portanto, formar um teratoma, o qual é representado apenas parcialmente; daí, então, a sua classificação como cistos teratóides. Os aspectos histológicos são variáveis de um caso a outro, resultando a sua denominação conforme a estrutura da parede que os constitui, a saber:



Fig. 754 — Aspecto histológico do cisto dermóide, vendo-se a epiderme e os anexos da pele, representados pelas glândulas sebáceas e sudoríparas. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 120 X.

contéudo é um líquido seroso ou mucilaginoso cujo exame revela cristais de colesterol. O seu aspecto histológico é representado por uma faixa de epitélio prismático pseudo-estratificado, mucoso e ciliado, apoiada sobre tecido conjuntivo, onde se vêem módulos linfóides (fig. 758); em certos casos o revestimento é formado por epitélio pavimentoso estratificado, semelhante à epiderme, com invaginações à maneira de criptas como se vê normalmente nas amígdalas e, por isso, recebem o nome de **cistos amigdalóideos**. Em qualquer dos casos, trata-se de tumores benignos, de modo que, extirpados cirurgicamente, obtém-se a cura.

A histogênese desses cistos é relacionada à formação e evolução dos arcos branquiais no desenvolvimento embrionário quando, então, poderão permanecer restos que, posteriormente, crescem sob a forma de cistos; se se trata de restos da segunda bolsa branquial, resultará um cisto branquial de epitélio prismático pseudo-estratificado e sendo restos da segunda bolsa faríngea, resultará o cisto amigdalóideo.

4) **Cistos de epitélio prismático ciliado e enterocistomas** — Os primeiros podem ser encontrados na cavidade pleural, ou no mediastino, ou na cavidade oral e nasofaringe. Conforme o seu nome está indicando, trata-se de cistos cuja parede é constituída por epitélio prismático ciliado formando uma faixa apoiada sobre tecido conjuntivo e na cavidade há líquido seroso.

Os enterocistomas ou **cistos enterógenos** são constituídos por epitélio prismático mucoso, como aquele da mucosa intestinal, contendo na cavidade material denso, filamentososo, semelhante ao muco. Apresentam-se na cavidade abdominal em conexão com o tubo intestinal (fig. 759), sendo relacionados a anomalias do ducto ônfalo-mesentérico.

Especial menção merecem os chamados **cistadenomas do ovário**, que podem ser **simples** ou **papilíferos**; no primeiro caso, a parede é constituída por uma fileira simples de epitélio prismático-mucoso, achatado pela compressão do conteúdo, apoiado sobre uma faixa conjuntiva (fig. 760) e no segundo caso, essa faixa conjuntiva forma saliências papili-

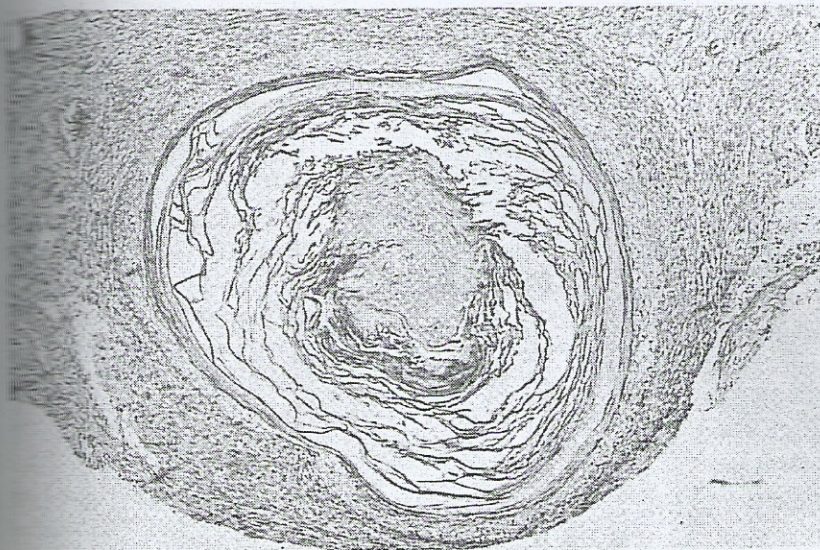


Fig. 755 — Aspecto histológico do cisto epidermóide, representado somente pela epiderme, com grande produção de ceratina. col. hematoxilina-eosina. Aumento: 80 X.

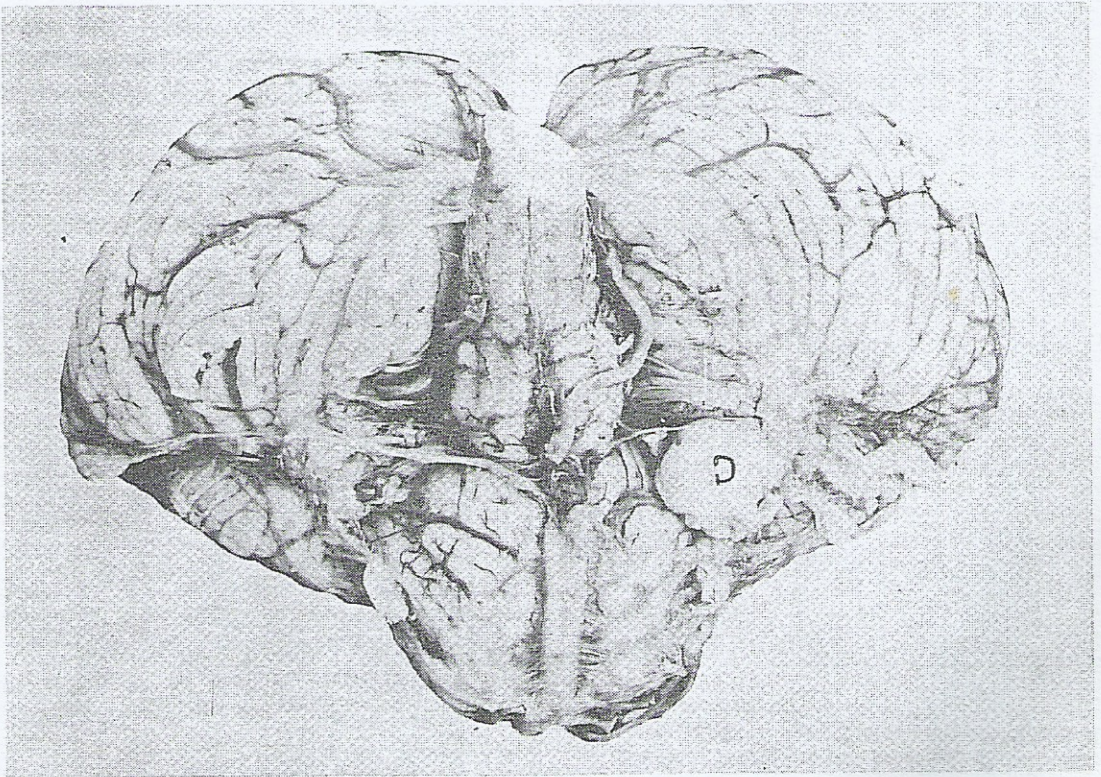


Fig. 756 — Colosteato (C): aspecto macroscópico e localização no ângulo ponto-cerebelar.

formas revestidas pelo mesmo epitélio (fig. 761); os métodos de impregnação argêntica, como o carbono de prata amoniacal ou o de Bielschowsky, revelam a existência de células argentafins. Ora, normalmente no ovário não existe epitélio, muito menos desse tipo mucoso como o do intestino e, portanto, esses tumores císticos só podem ter origem do epitélio intestinal incluído no ovário durante o desenvolvimento embrionário e, por conseguinte, trata-se de enterocistomas.

Geralmente são bilaterais, mas em certos casos se desenvolvem em um só dos ovários. Situados na cortical do órgão, crescem na direção da cavidade abdominal, podendo atingir dimensões consideráveis, determinando por isso abaulamento mais ou menos acentuado da parede abdominal, de modo a constituir um dos diagnósticos diferenciais a serem feitos em casos de ascite. Geralmente a superfície é lisa, tensa, de cor branco-perlêcea ou róseo-acinzentada, percorrida por vasos sanguíneos dilatados e congestos.

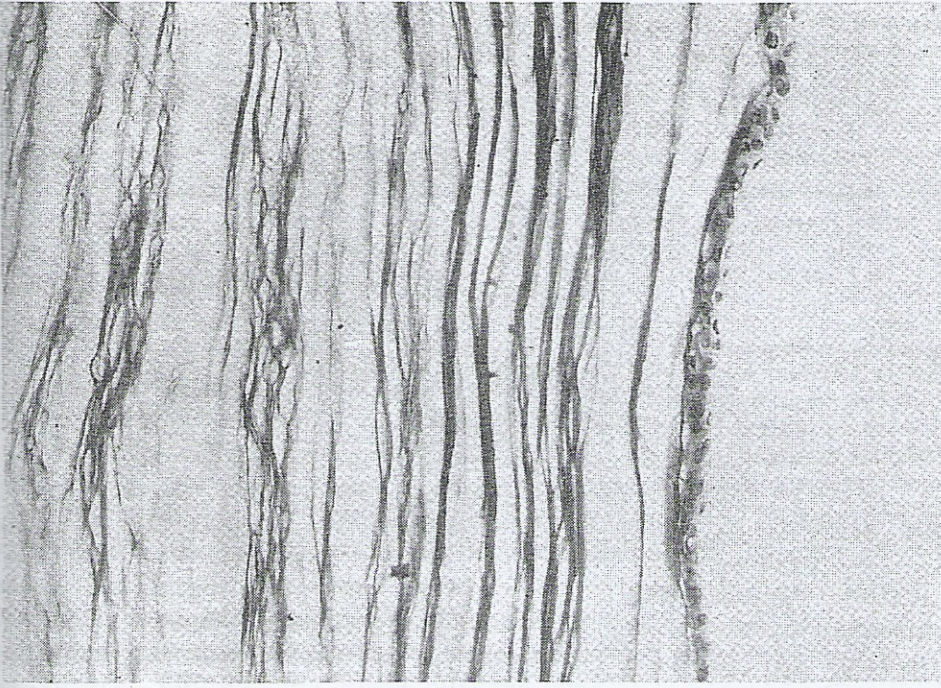


Fig. 757 — Aspecto histológico do colosteato: uma faixa de epitélio pavimentoso estratificado, seguida de lamnulas paralelas de ceratina. Col. H-E. Fotomicrogr.: aumento 80 X.

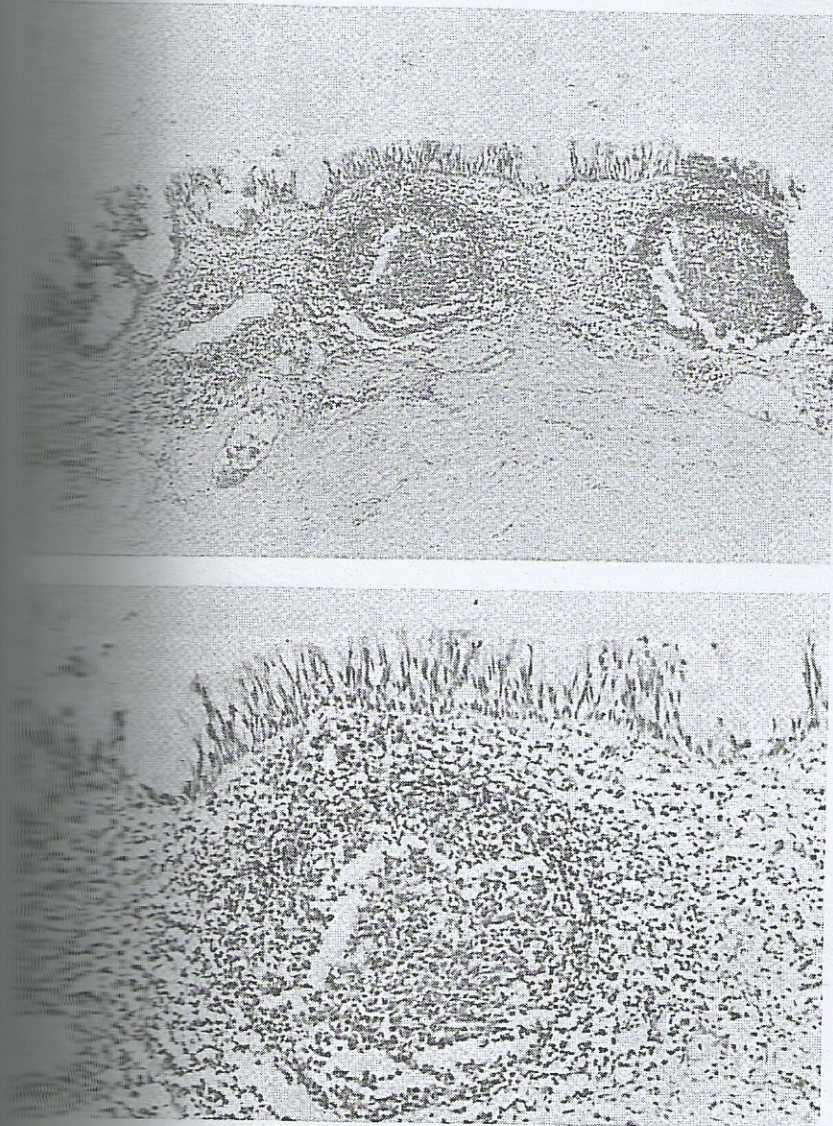


Fig. 758 — Aspecto histológico do cisto branquial: revestimento de epitélio prismático pseudo-estratificado, como aquele das vias respiratórias e, no tecido conjuntivo subjacente, folículos linfóides. (Em certos casos o epitélio superficial pode ser o pavimentoso estratificado). Col. hematoxilina-eosina. Aumentos: 45 X em cima e 120 X em baixo.

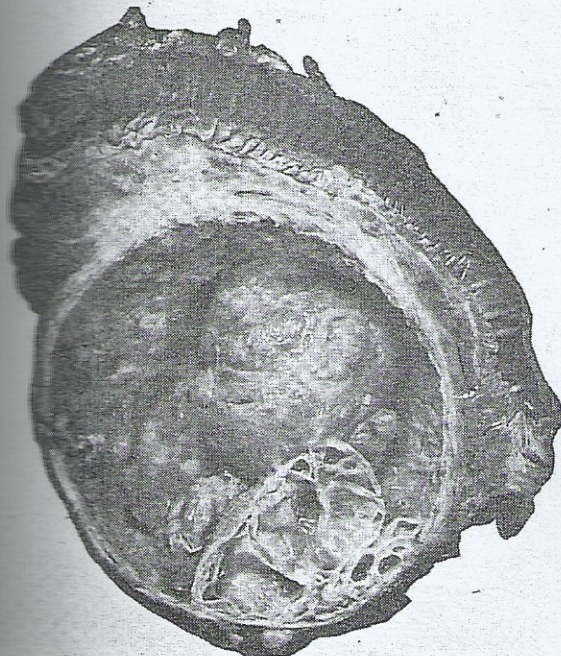
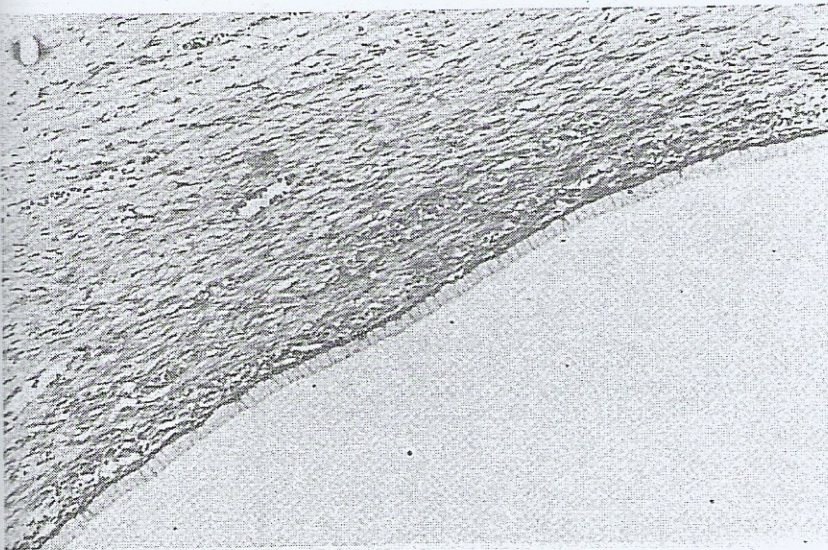


Fig. 759 — Aspecto macroscópico do enterocistoma, junto ao intestino grosso.

Cortados, verifica-se que o seu conteúdo é líquido de cor amarelo-citrina transparente que se escoia facilmente ou, então, substância de aspecto gelatinoso, às vezes mesmo totalmente coagulado, de cor cinza, permitindo cortar o cisto sem desfazê-lo; no primeiro caso constitui o **cistadenoma seroso** e, no segundo, **cistadenoma pseudomucoso**, porque o seu conteúdo contém glicoproteína semelhante à mucina (fig. 762), mas difere desta por não ser precipitável pelo ácido acético. Em qualquer dos casos a superfície interna é lisa e brilhante e a espessura da parede é a de uma folha de papel ou, no máximo, de papelão fino e em outros casos a superfície apresenta nódulos disseminados ou mesmo massas de aspecto granuloso, de cor branca, constituindo no primeiro caso o **cistadenoma simples** e no segundo caso o **cistadenoma papilífero**. A cavidade pode ser única ou septada em várias outras falando-se, então, em **cistadenoma unilocular** e **cistadenoma multilocular** (fig. 763), respectivamente.

Em qualquer dos casos, porém, trata-se de tumores essencialmente benignos, de modo que a sua extir-

Fig. 760 — Aspecto histológico do cistadenoma simples do ovário: faixa do epitélio prismático-mucoso, apoiada sobre o tecido conjuntivo. Col., hematoxilina-eosina. Aumento: 80 X.



Em certos casos, a cirurgia é seguida da cura. Em certos casos, o aspecto macroscópico é de cistadenoma papilífero e o exame histológico revela as faixas epiteliais com mais de uma camada celular, basofílica do citoplasma e mitoses típicas e atípicas; além disso, em certos campos, o eixo conjuntivo das papilas está infiltrado por blocos epiteliais. Trata-se, então, do cistocarcinoma papilífero, cujo crescimento frequente-



Fig. 761 — Aspecto histológico do cistadenoma papilífero do ovário: uma faixa de epitélio prismático-mucoso, apoiada sobre um eixo conjuntivo-mucoso. Col., hematoxilina-eosina. Aumentos: 45 X em cima e 120 X em baixo.

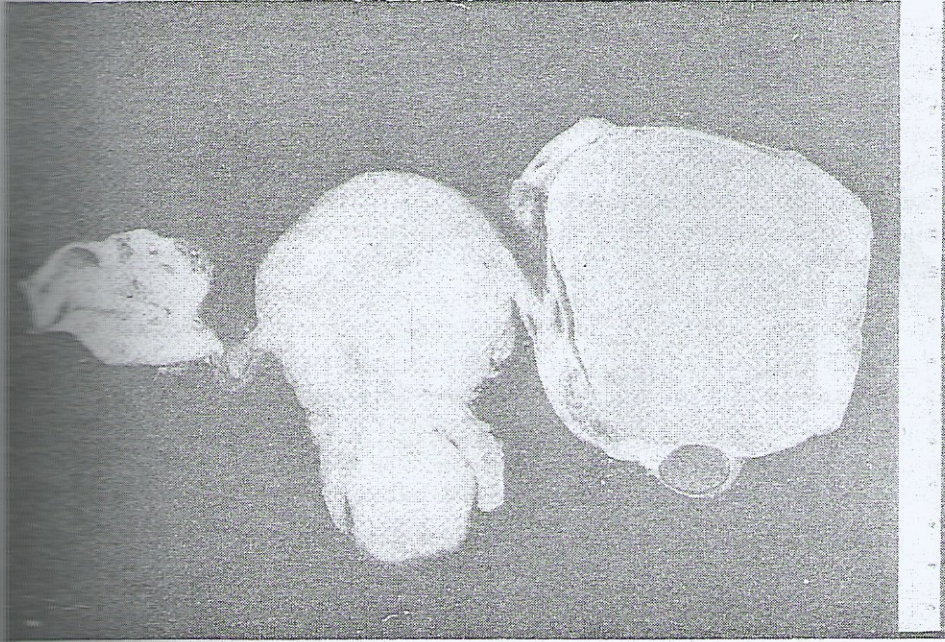


Fig. 762 — Aspecto macroscópico do cistadenoma pseudo-mucoso do ovário: a cavidade está cheia de material gelatinoso. No útero vê-se um mioma poliposo.

mente infiltra a cápsula em diversas áreas vegetando na superfície externa e pode até disseminar-se pelo peritônio.

5) **Craniofaringeoma** — Assim se denomina o tumor cístico localizado ao nível da sela túrcica, na base do crânio, resultante de restos da invaginação do epitélio da bolsa de Rathke.

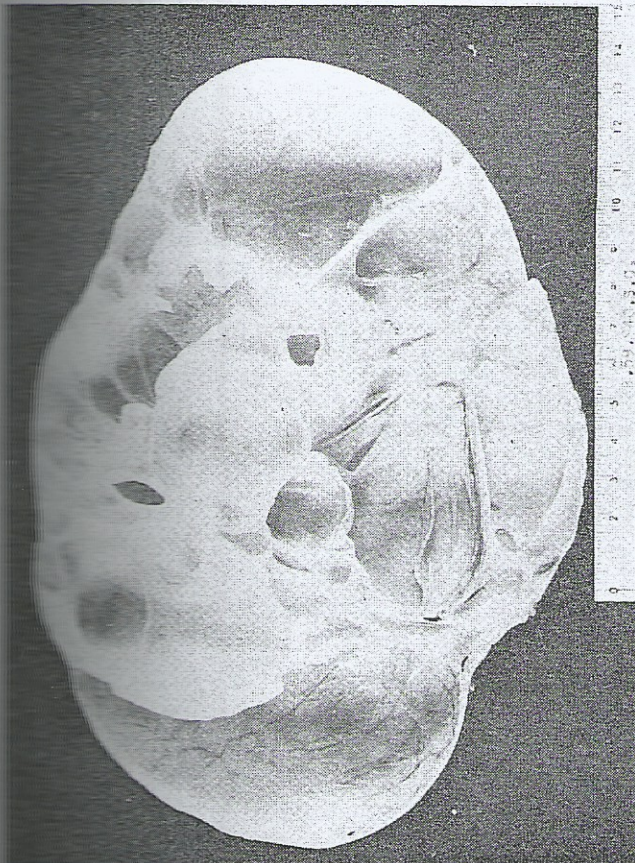


Fig. 763 — Aspecto macroscópico do cistadenoma multicístico do ovário.

A hipófise, tendo dupla estrutura — epitelial e nervosa — tem igualmente dupla origem embrionária — do epitélio bucal e do tubo neural. A parte epitelial forma-se antes da parte nervosa: nos embriões de 3 mm mais ou menos, o intestino é fechado anteriormente pela membrana faríngea primitiva, constituída pela união do ectoderma e endoderma, que se dispõe da face inferior da vesícula anterior do tubo nervoso ou telencéfalo ao pericárdio. Essa membrana, porém, logo desaparece e o intestino cefálico passa a desembocar diretamente na boca primitiva. Então, junto à face ectodérmica do fragmento que resta dessa membrana, forma-se uma invaginação do ectoderma bucal que constitui a **bolsa de Rathke** (Fig. 764-A). Esta invaginação vai avançando através do esboço do esfenóide, ao encontro da segunda vesícula encefálica ou diencefalo; neste momento, do assoalho dessa vesícula parte também um divertículo, que se insinua pela face posterior do divertículo ectodérmico (Fig. 764-B). Da ulterior diferenciação do divertículo diencefálico resulta o lobo posterior ou parte nervosa da hipófise, enquanto que o componente epitelial da bolsa de Rathke vai formar o lobo anterior. O lobo posterior permanece com sua ligação ao diencefalo, mas o lobo anterior perde completamente a sua conexão com o ectoderma bucal e na sua passagem através do esboço mesenquimal do esfenóide dá lugar ao **canal crânio-faríngeo** que, na espécie humana é depois obliterado pelo osso, não permanecendo vestígio algum, a não ser como rara anomalia. Em certos animais, como o gato, esse **canal crânio-faríngeo**, porém, existe normalmente mesmo no adulto, estabelecendo a união entre a hipófise faríngea e a encefálica. Não obstante, restos do epitélio da bolsa de Rathke podem permanecer em qualquer ponto do trajeto ou na própria hipófise e apresentar

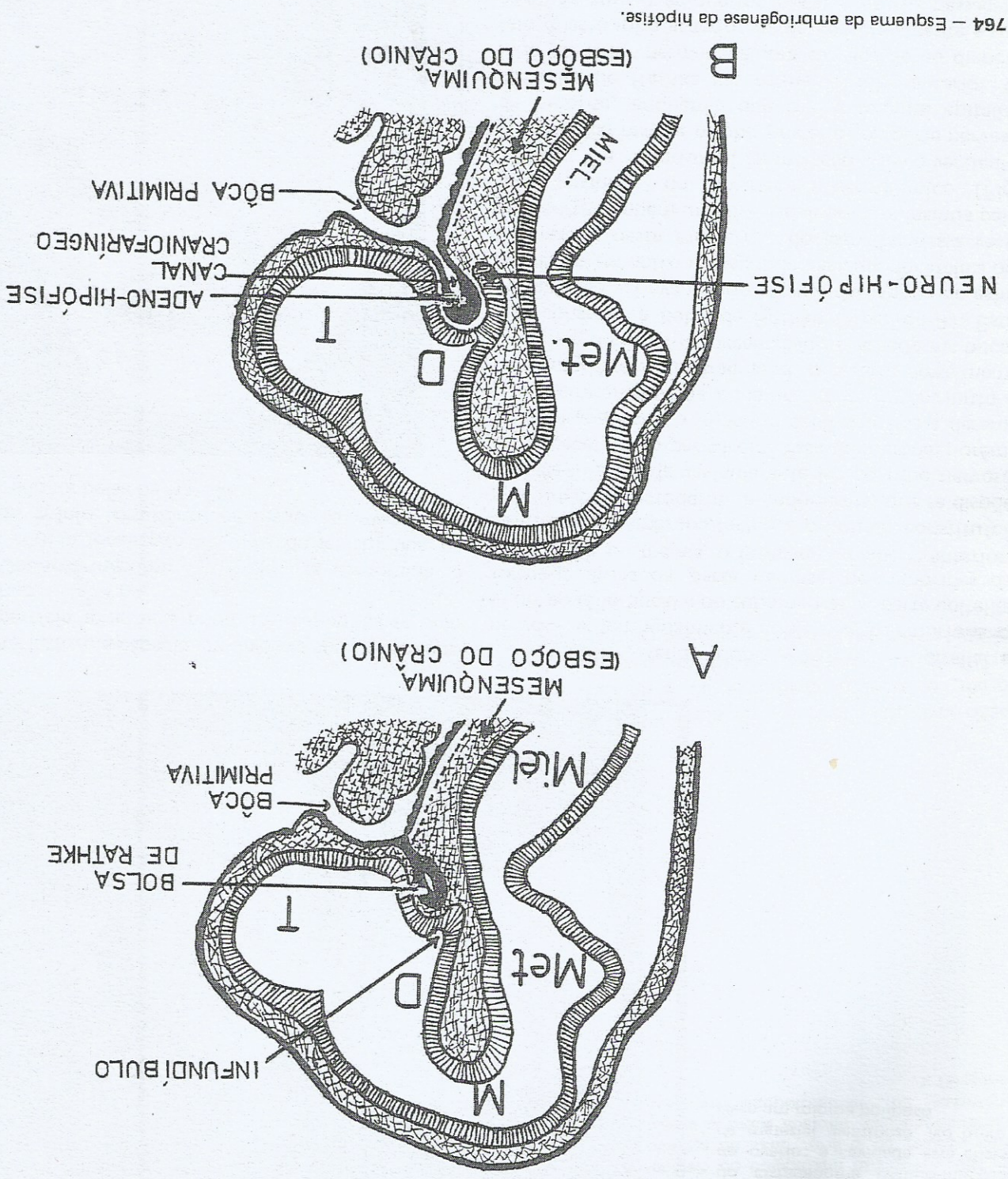


Fig. 764 — Esquema da embriogênese da hipófise.

posteriormente um crescimento atípico, resultando neoplasias imprópriamente denominadas craniofarin-geomas ou tumores da bolsa de Rathke. As neoplasias formadas por esses restos embri- nários são, porém, raras, não só em relação aos tumo- res da hipófise, como também em relação aos pró- prios restos embrionários. Com efeito, normalmente encontram-se restos do epitélio da bolsa de Rathke em cerca de 70 ou 80% das hipófises e restos do diencéfalo em cerca de 20%; no entanto, as neoplasias deles originadas são muito raras, representando mais ou menos 30% apenas das neoplasias hipofisárias. Esses restos embrionários podem apresentar-se em qualquer ponto da hipófise ou da haste hipofisária.

mas em geral estão situados entre o lobo anterior e o posterior; aqueles correspondentes ao epitélio da bolsa de Rathke se apresentam como pequenos blocos epiteliais, de epitélio pavimentoso estratificado onde se nota a camada Malpighiana revestida pela camada basal, (Fig. 765) ou então, o bloco epitelial é constituído apenas pelas células da camada basal (Fig. 766). Às vezes, encontra-se um só desses aspectos; outras vezes verifica-se a existência de ambos. O vestígio da formação diencefálica é representado por um canal revestido por células endoteliais (Fig. 767), situados comumente entre os lobos anterior e posterior.

O craniofaringeoma cresce no interior da sela túrcica ou acima dela, junto à haste hipofisária, sendo

mais comum nas crianças, mas pode ser encontrado também nos adultos. Em sua primeira fase de crescimento, comprimindo o quiasma óptico, dá lugar ao síndrome quiasmático; a radiografia direta da cabeça mostra, então, pequenos focos de calcificação supra-selares que não existem nos tumores próprios da hipófise. Em seguida, pela compressão do *tuber cinereum* e do ventrículo médio, aparece diabetes insípido e síndrome adiposo-genital, ao mesmo tempo que a compressão do ventrículo médio, determinando o bloqueio do líquido céfalo-raquiano, dá lugar o síndrome de hipertensão intracraniana.

Anatomopatologicamente, o craniofaringeoma se apresenta como um tumor cístico situado na base do cérebro, em baixo do ventrículo médio, de cor cin-

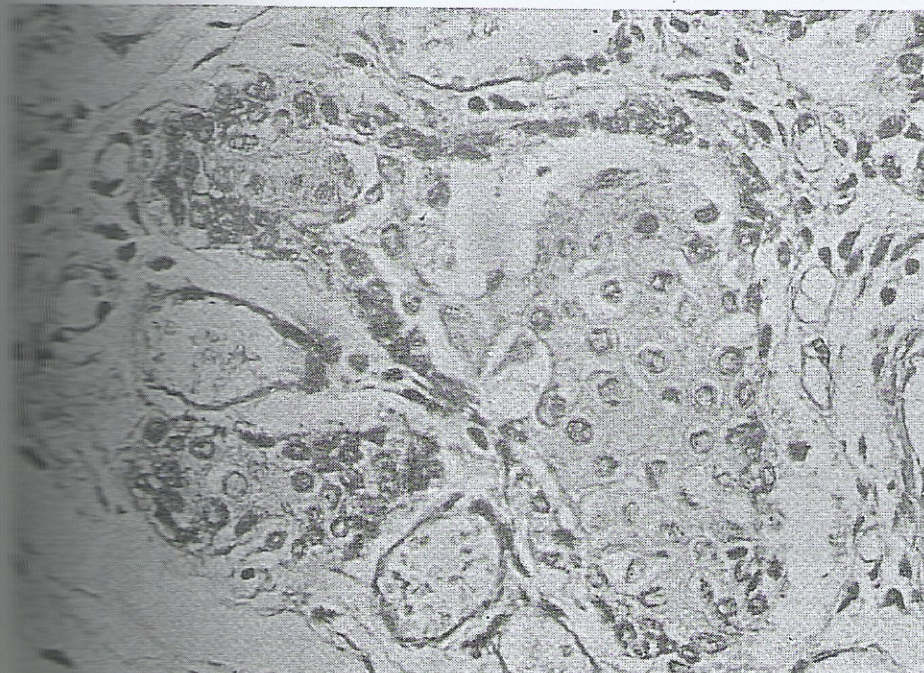
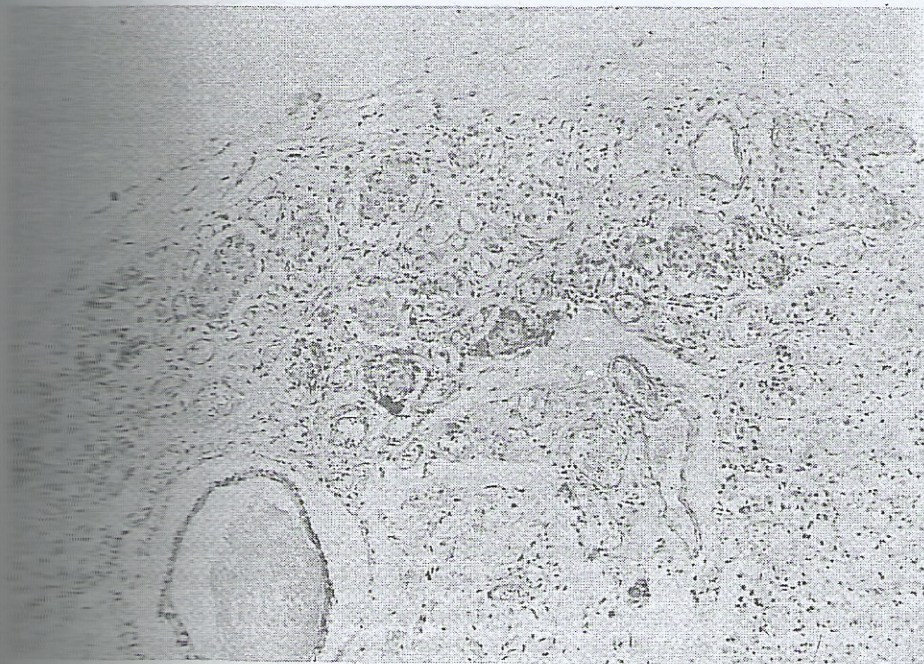
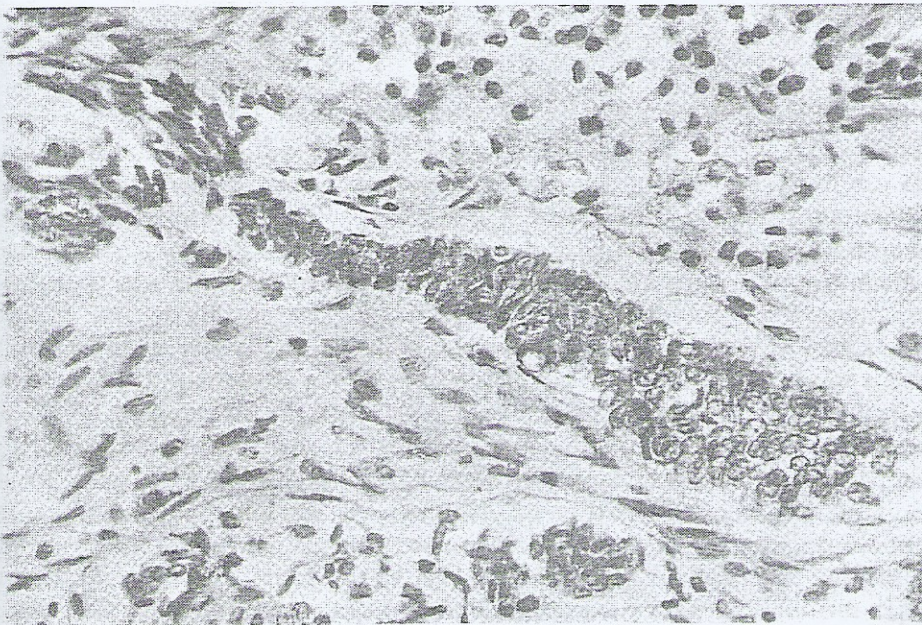


Fig. 765 — Aspecto histológico dos restos epiteliais na hipófise, correspondentes à camada Malpighiana. Col. H-E. Aumento: 80 X em cima; 350 X em baixo.

Fig. 766 — Aspecto histológico dos restos epiteliais na hipófise, correspondentes à camada basal do epitélio da bolsa de Rathke. Col. H-E. Aumento: 350 X.



juntivo-vascular, do qual está separado por uma fileira de células basais (fig. 770), correspondendo assim aos restos embrionários documentados na Fig. 765. As células são regulares e de citoplasma acidófilo. Em certos pontos, formam-se figuras semelhantes a pérolas córneas pela disposição concêntrica das camadas celulares. Não se nota, porém, polimorfismo celular, nem monstruosidades nucleares e, raras figuras de mitose que porventura apareçam, são típicas. Este tipo planocelular de craniofaringeoma é muito raro.

O segundo tipo é de aspecto microscópico completamente diferente: examinado com pequeno aumento observa-se desde logo a sua estrutura cística, chamando a atenção focos de calcificação situados nas travessas que delimitam as cavidades (Fig. 771).

Histologicamente podem apresentar-se com dois aspectos diferentes: aqueles que formam um cisto único, com o nódulo mural, este é constituído por células da camada Malpighiana, do epitélio de revestimento cutâneo, isto é, células espinhosas, dispostas em camadas concêntricas em torno de um eixo con-

zento-esverdeada, esteróide ou ovóide (Fig. 768). Cortado, verifica-se que a parede é muito delgada, formando um cisto único, tendo um pequeno nódulo mural (Fig. 769), de superfície granulosa, ou então, o que é mais frequente, vários cistos delimitados por delgadas travessas. No interior do cisto ou dos cistos há líquido xantocrômico, às vezes límpido, outras vezes turvo pela riqueza em colesterol. Devido a esse aspecto cístico, o tumor é também conhecido pelo nome de cisto da bolsa Rathke.

Fig. 767 — Aspecto histológico dos restos do esboço diencefálico na hipófise. Col. H-E. Aumento: 350 X.

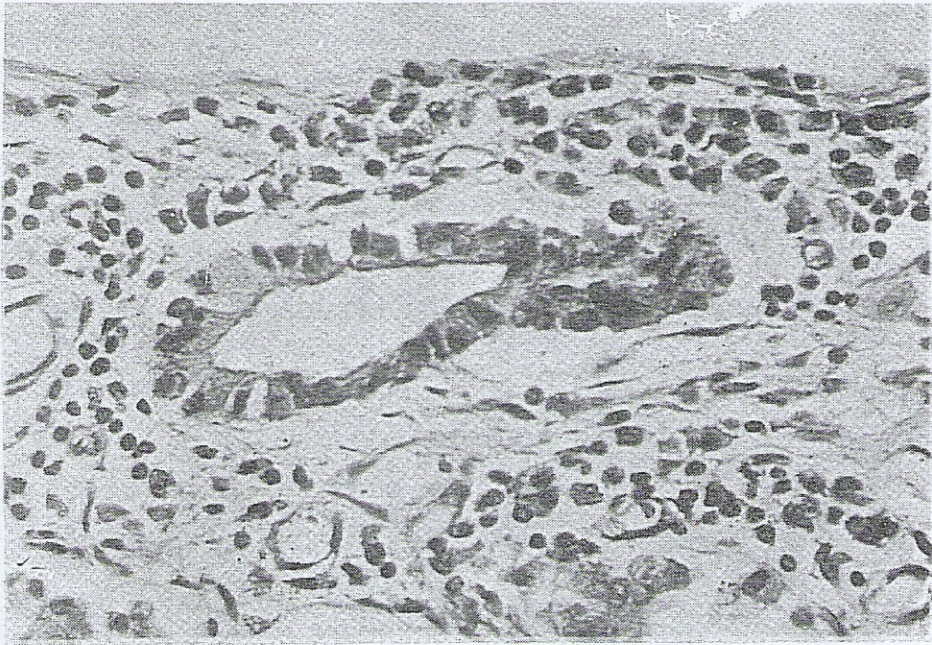




Fig. 768 — Craniofaringeoma (C).
A compressão do ventrículo médio pelo tumor determinou hidrocefalia.

O conhecimento desta particularidade é de importância prática porque essas calcificações são visíveis nas radiografias do crânio, apresentando-se acima da sela túrcica. Os focos de calcificação supra-selares

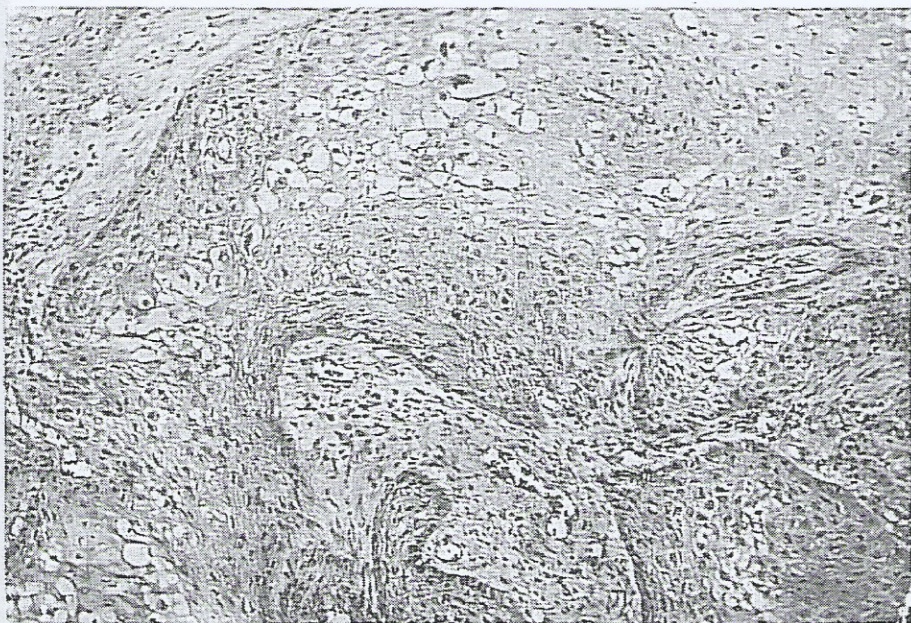


Fig. 769 — Craniofaringeoma; aspecto macroscópico constituído por um cisto (C) e tumor mural (T).

são muito sugestivos de um craniofaringeoma. As cavidades císticas contêm serosidade de mistura com fragmentos de substância córnea. As traves que delimitam os cistos são constituídas por células estreladas e na periferia são alongadas dispendo-se transversalmente de modo a formar uma palissada (Fig. 772). Este aspecto corresponde aos restos embrionários referidos na Fig. 766, reproduzindo assim a camada basal da epiderme; portanto, constitui o tipo basocelular. Alguns autores, considerando-o semelhante à neoplasia desenvolvida do esboço do esmalte dentário, denominado classicamente adamantinoma, dão o mesmo nome a este craniofaringeoma; outros autores, porém, como Ivy e Churchill, levando em conta que o esboço do esmalte é constituído pelos ameloblastos, dão à neoplasia dele desenvolvida o nome de ameloblastoma que também é aplicado a este tipo de craniofaringeoma.

Qualquer das variedades de craniofaringeoma é de crescimento lento e, em geral, determina fenômenos endócrinos pouco acentuados, a não ser quando já atingiram grandes dimensões. A radioterapia não produz efeito e a cirurgia é, em geral, desastrosa nesses casos devido à região, pois as trações e

Fig. 770 — Craniofaringeoma: aspecto microscópico, vendo-se as faixas de epitélio Malpighiano. Col. H-E. Aumento: 180 X.



contusões da região hipotalâmica ou, então, a hemorragia que pode resultar determinam comumente o **síndrome palidez-hipertermia** em que o indivíduo morre com elevada temperatura existindo casos em que a hipertermia atinge 50°! Por isso, nesses casos costuma-se apenas esvaziar o cisto, sem extirpá-lo.

Cisto epidermóide — Os restos do epitélio bucal podem dar lugar, em casos raros, a um cisto único, que atinge dimensões maiores do que os craniofaringeomas, cheios de líquido de cor castanha de colesterol; esse cisto pode atingir até o tamanho de uma laranja e não exhibe calcificações ao exame radiográfico. Histologicamente, a parede do cisto é constituída por epitélio pavimentoso pluriestratificado e cornificado, semelhante ao da epiderme mas os seus caracteres não são bem nítidos, de modo que as células não são bem típicas e nem tão pouco se individualizam todas as camadas. Esse epitélio apóia sobre uma faixa de tecido conjuntivo.

Cisto da fenda de Rathke — Entre os lobos anterior e posterior da hipófise, o limite é sempre nítido e, em geral permanece um espaço virtual que, ao microscópio, se apresenta como uma fenda, denominada **fenda de Rathke**. Aqui podem permanecer restos embrionários do diencefalo, que em certas ocasiões se desenvolvem sob a forma de um cisto, cujo crescimento é muito lento. Histologicamente,



Fig. 771 — Craniofaringeoma: aspecto microscópico visto com menor aumento para mostrar o aspecto cístico. Sublimado-ouro. Aumento: 5 X.

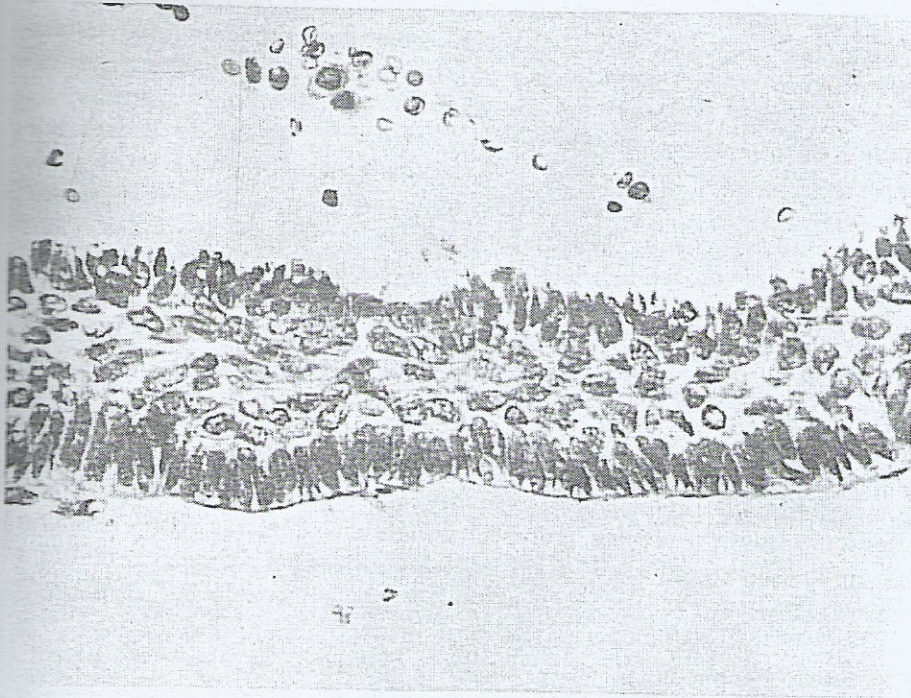


Fig. 772 — Craniofaringeoma: aspecto microscópico da parede de um cisto. Fotomicrogr.: aumento 450 X. Col. H-E.

a parede do cisto é constituída por epitélio cilíndrico ciliado, com aspecto do revestimento endodimário (Fig. 773), não exibindo calcificações.

O cisto da fenda de Rathke é a mais rara de todas as neofomações de origem embrionária da hipófise.

6) **Cordoma** — É a neoplasia que se desenvolve de restos da corda dorsal ou notocorda, que representa o primeiro esboço do esqueleto axial dos Vertebrados, constituindo nos Mamíferos o arcabouço do desenvolvimento da coluna vertebral; por isso, não é permanente, iniciando o seu desaparecimento no 29º mês de vida embrionária, passados os quais permanecem vestígios nos discos intervertebrais, onde formam o núcleo pulposo. Em corte transversal de

embrião de duas semanas mais ou menos, a corda dorsal se apresenta como um cilindro celular na linha mediana, logo abaixo do tubo neural, em pleno mesoderma estendendo-se desde o corpo do esfenóide até a extremidade caudal do embrião, percorrendo o eixo dos futuros corpos das vértebras e discos intervertebrais. Admite-se que a corda dorsal seja de origem mesenquimal.

Teoricamente o cordoma poderia desenvolver-se em qualquer segmento da coluna vertebral; na prática, verificam-se certos pontos de eleição, como a base do crânio e a região sacro-cocílica.

Na base do crânio desenvolve-se geralmente na apófise basilar do occipital ou na lâmina quadrilátera



Fig. 773 — Cisto da fenda de Rathke: aspecto microscópico. Fotomicrogr.: aumento 450 X. Col. H-E.

O cordoma sacro-coccigeano, ou da região dorsal, em então, da região cervical geralmente cresce na face posterior, fazendo saliência sob os tecidos moles do dorso; em casos raros cresce na face anterior da coluna vertebral e, portanto, invadindo a cavidade torácica ou a abdominal e em casos mais raros ainda cresce na própria espessura da coluna vertebral, determinando o síndrome de compressão lenta das raízes medulares e até da medula espinhal.

Macroscopicamente, o cordoma se apresenta como um tumor bem circunscrito, de superfície multilobulada, de cor castanho-pálida ou cinza; cortado, apresenta-se de aspecto gelatinoso e subdividido em lóbulos por septos conjuntivos, formando uma figura semelhante ao mármore.

Histologicamente, a ecorde se constitui por células grandes, poliédricas e claras, com pequeno núcleo de cromatina condensada no centro, reunidas em mantos com aspecto de mosaico (fig. 774), sem polimorfismo, nem mitoses.

O cordoma, pelo contrário, já apresenta aspecto microscópico bem diverso, sendo constituído por células semelhantes às epiteliais, de tamanhos variáveis, reunidas em cordões irregulares, sinuosos, alguns de citoplasma basófilo, mas a maioria vacuolizada, contendo no vacúolo substância de aspecto homogêneo ou fibrilar, ligeiramente basófila (fig. 775); mesmo entre os cordões celulares há blocos de substância fibrilar representa o esboço de fibras colágenas, enquanto que a substância homogênea dá a reação da mucina. Além disso, pode haver áreas em que as células são fusiformes, indicando a diferenciação para fibroblastos.

Embora seja um tumor bem circunscrito, a sua extirpação nem sempre é seguida da cura, pois a recidiva é quase constante e geralmente em condições piores. Em certos casos dá metástases em outros órgãos, como o fígado, pulmões e coração.

do esfênóide; a reunião dessas partes ósseas forma um plano inclinado de diante para trás que, da sela túrcica do esfênóide vai ter ao buraco occipital da base do crânio, conhecido pelo nome de clivo de Blumenbach (*), sobre o qual se apóia a protuberância e o bulbo raquiano. A neoplasia desenvolve-se comumente na articulação desses dois ossos, que é a sinartrose esfeno-occipital, perfura a dura-máter que a recobre e cresce no interior da cavidade craniana sob a forma de um nódulo de aspecto gelatinoso de cor branca, cujo volume varia conforme o tempo de crescimento, desde um grão de ervilha até uma noz e bem circunscrito. O tumor está preso à parede óssea por meio de delgado pedículo, aderindo à artéria basilar que passa na parte média da face anterior da protuberância, de modo que, ao retirar-se o esfênóide da caixa craniana, o fino pedículo que o liga ao osso se rompe e o tumor aparece então colado à leptomeninge da protuberância, parecendo ser dessa região.

Essa neoformação foi primeiramente descrita por Virchow, que a considerou de natureza cartilaginosa, denominando-a *ecordrose fisalifora (physallia = bolha*, devido ao aspecto vacuolizado das células, conforme se vê na fig. 774, + *phora = carregar*); posteriormente Ribbert reconheceu a natureza cordal do processo e substituiu essa denominação por *ecordose*. Conforme se vê, a ecorde se é um coristoma, isto é, crescimento de restos embrionários deslocados e, por isso, geralmente constitui achado de autopsia, pois em vida, não determina sintomas porque não ultrapassa o volume já descrito.

O cordoma, porém, é neoplasia de crescimento mais ou menos rápido, comprimindo nervos cranianos e o tronco do encéfalo, podendo até perfurar os ossos da base do crânio e crescer na nasofaringe.

(*) Johann Friedrich Blumenbach, fisiologista alemão, 1752-1840.

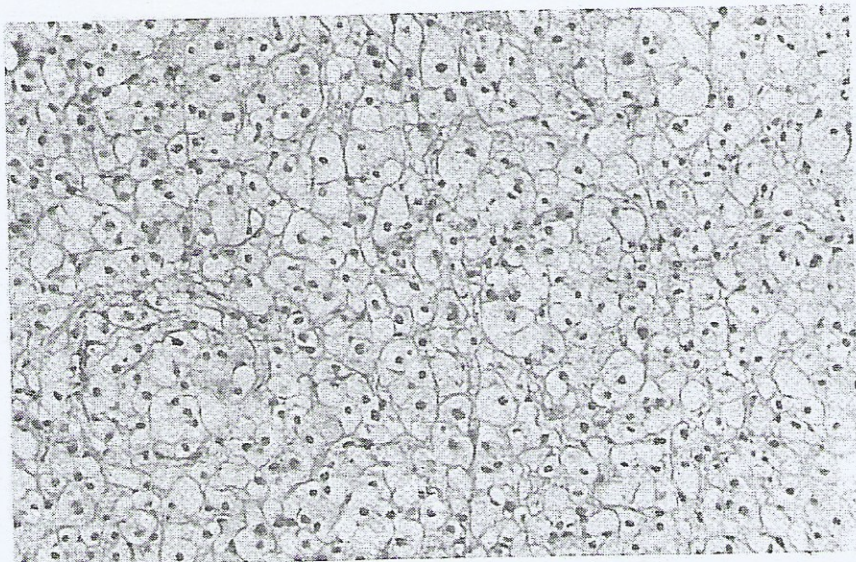


Fig. 774 — Aspecto histológico da ecorde fisalifora, do clivo de Blumenbach. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 120 X.

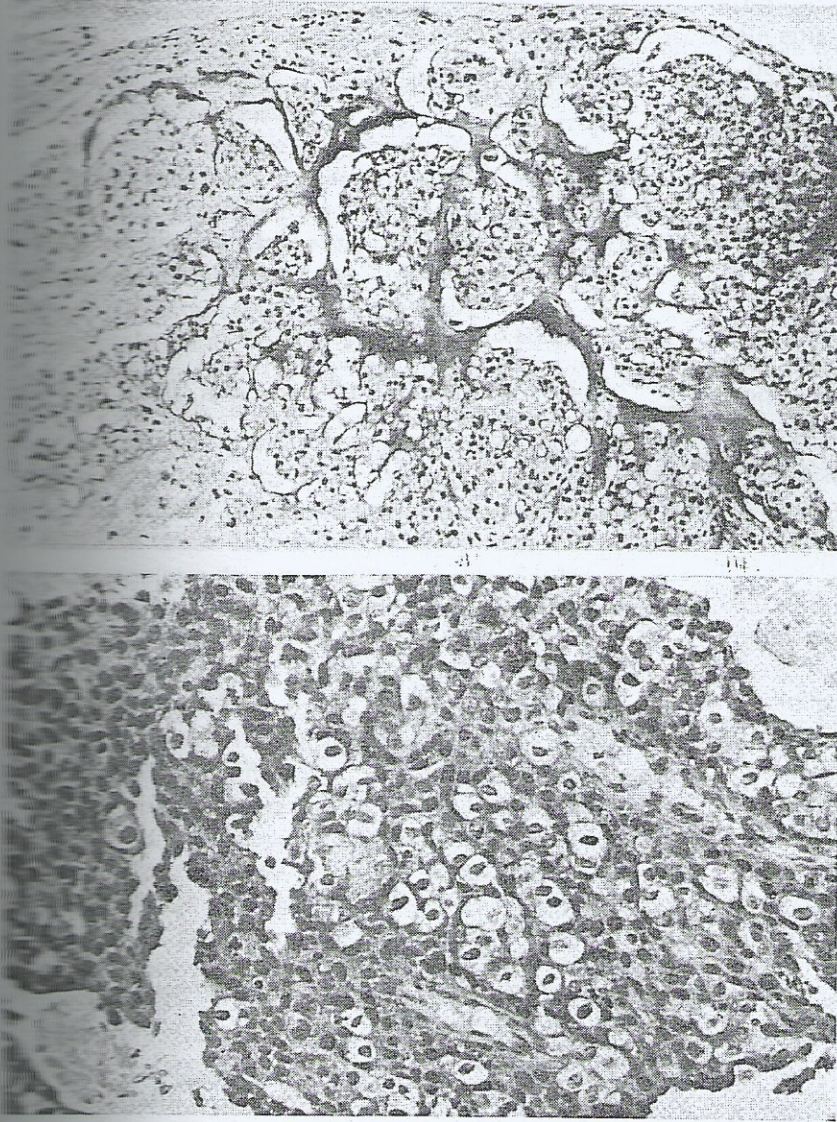


Fig. 775 — Aspecto histológico do cordoma, vendo-se as células vacuolizadas e polimorfas reunidas em blocos entremeados de substância filamentososa. Col. hematoxilina-eosina. Aumentos: 120 X em cima e 400 X em baixo.

COMENTÁRIO

Apresentamos aqui uma sistematização sobre um dos assuntos mais controvertidos da Patologia, tendo como único objetivo facilitar o seu conhecimento e, por isso, não deve ser considerada como estabelecida e definitiva. Não há unidade de pontos de vista entre os diversos mestres da Patologia em relação a este assunto; se a opinião é unânime que a classificação das neoplasias deve ser baseada na histogênese, a maioria dos patologistas emprega simultaneamente o critério histogenético, histológico, regional e embriológico. Esta discrepância é facilmente compreensível sabendo-se que se trata de proliferação atípica de células, o que se pode dar já no feto, isto é, nos tecidos embrionários, ou nos tecidos já adultos ou, então, em restos de tecido embrionário. Além disso, o aspecto histológico de uma determinada neoplasia é diferente conforme o órgão em que ela se desenvolve, pois quer se trate de epitélio ou de tecido conjuntivo, eles não são iguais entre si nos diversos órgãos; por

exemplo, o esôfago e a *portio vaginalis* são revestidos por epitélio pavimentoso estratificado, mas as neoplasias por eles desenvolvidas são bem diferentes entre si não só na sua morfologia como também funcionalmente. É evidente, portanto, que a neoplasia neles desenvolvida não seja igual, embora obedeça ao mesmo padrão; um sarcoma fusocelular da pele não é igual à idêntica neoplasia do osso, embora o padrão seja o mesmo. Acrescente-se ainda que cada órgão, além das neoplasias comuns aos outros têm também neoplasias que lhes são próprias; por exemplo, o carcinoma de células hepáticas é próprio do fígado e, por isso, apesar da sua estrutura epitelial não pode ser enquadrado nos carcinomas comuns; o mesmo acontece com o ovário, testículos, glândulas endócrinas, etc. . . , que apresentam neoplasias particulares embora possam ser enquadradas dentro dos itens gerais dados no começo deste capítulo.

A discrepância entre os diversos patologistas refere-se, em geral, às neoplasias imaturas, anaplásicas, as quais uns as colocam entre os carcinomas e

outros entre os sarcomas ou entre os reticulossarcos-
mas; há, de fato, certos casos em que o exame histo-
lógico estabelece dúvidas quanto à classificação da
neoplasia, de modo que um patologista poderá dar o
diagnóstico de carcinoma sólido ou indiferenciado
e outro dar o diagnóstico de reticulossarcoma. Do
ponto de vista prático, porém, essa discrepância não
tem significação digna de nota, porque ambos são
da mesma opinião que se trata de neoplasia maligna
e, portanto, essa aparente divergência é apenas de
ordem acadêmica, sem outras consequências para o
doente. A variabilidade de opiniões existente entre
os diversos patologistas deve ser considerada apenas
um esforço de cada um a fim de procurar esclarecer
um problema que ainda não pode ser resolvido com
os recursos de que dispomos.

Em virtude dessa discrepância quanto ao tipo
histológico ou à histogênese desta ou daquela neo-
plasia, cada uma recebe um nome conforme o ponto
de vista do autor, de modo que percorrendo-se a
literatura sobre o assunto, encontra-se uma rica
sinonímia de cada neoplasia, além daquela já dada a
proposito de cada uma, conforme se pode verificar
na lista que se segue:

Acantoma = Carcinoma planoepitelial.
Acerculoma = Pasmoma.
Adamantinaocarcinoma = Adamantinaoma.
Adamantoblastoma = Adamantinaoma.
Adamantoma = Adamantinaoma.
Adeno-mio-fibroma = Tumor de Wilms.
Andreoma = Arrenoblastoma.
Andreoblastoma = Arrenoblastoma.
Angiolinfoma = Linfangioma.
Angio-neuro-mioma = Tumor do glomus.
Angiofacomatose = Doença de von Hippel-Lindau (he-
mangioma do cérebro e da retina).
Argentifinoma = Carcinóide.
Arrenoma = Arrenoblastoma.
Basaloma = Carcinoma basocelular.
Blastocitoma = Tumor constituído por tecido indiferen-
ciado.
Bifaroadenoma = adenoma da pálebra.
Câncer de Butter = Carcinoma do ângulo hepático do
cólon.
Câncer de Lobstein = Sarcoma retroperitoneal.
Capsuloma = Tumor da cápsula ou subcapsular do rim.
Cavernoma = Angioma cavernoso.
Celoma = Tumor da cavidade abdominal.
Celofinoma = Mesoteloma do peritônio.
Cefaloma = Neoplasia maligna, de consistência mole, de
aspecto encefalóide.
Chelilocarcinoma = Carcinoma do lábio.
Cheloma = Quelóide.
Chemodectoma = tumor do glomus.
Colangioma = Tumor dos ductos biliares.
Cordocarcinoma = Cordoma maligno.
Cordoeptelioma = Cordoma maligno.
Cromafinoblastoma = Feocromoblastoma.

Cromafinoma = Feocromocitoma.
Cromatoforoma = Melanoma.
Deciduoma maligno = Corioepitelioma.
Dermatofibroma = Fibroma da pele.
Desmoma = Fibroma.
Dictioma = Tumor da retina.
Disembrioma = Seminoma.
Doença de Billroth = Linfoma maligno.
Doença de Brill-Symmers = Linfoma foliolar (Nathan
E. Brill e Douglas Symmers, patologistas norte-ameri-
canos contemporâneos).
Doença de Bozzolo = Mieloma múltiplo.
Doença de Kahler = Mieloma múltiplo.
Doença de Kundrat = Linfossarcoma (Hans Kundrat,
patologista alemão, 1845-1893).
Doença de Rayer = Xantoma.
Embríoma = Teratoma.
Enameloblastoma = Adamantinaoma.
Enameloma = Adamantinaoma.
Epi-nefro-ma = Hipernefro-ma.
Epuo-fibro-ma = Fibroma da gengiva.
Estatoma = Lipoma.
Exotelioma = Meningioma.
Fibroblastoma = Fibroma.
Filioma = Fibroma da esclerótica.
Folículo-ma = Tumor da granulosa.
Gangioma = Tumor de gânglio linfático.
Histoblastoma = Reticulossarcoma.
Histerocarcinoma = Carcinoma do útero.
Histeromioma = Mioma do útero.
Inoleiomioma = Leiomioma.
Inoma = Fibroma.
Insuloma = Tumor de ilhotas de Langerhans, do pâncreas.
Keloma = Quelóide.
Linfadenoma = Linfoma.
Linfoblastoma = Linfoma e linfossarcoma.
Margaritoma = Colesteatoma.
Melanoblastoma = Melanoma.
Melanocarcinoma = Melanoma.
Melanossarcoma = Melanoma.
Meningoexotelioma = Meningioma.
Meningofibroblastoma = Meningioma.
Nefradenoma = Adenoma do rim.
Nefroblastoma = Tumor de Wilms.
Neurilemoma = Neurinoma.
Notocordoma = Cordoma.
Oncoma (onco = tumefação) = Antiga denominação dada
aos tumores. (Oncocito = célula neoplásica).
Osteoclastoma = Tumor gigante celular, porque alguns
aútores admitem que as células gigantes nele encon-
tradas são osteoclastos.
Papilocarcinoma = Carcinoma papilífero.
Pimeloma = Lipoma (*pimelo = gordura*).
Reticuloendotelioma = Reticulossarcoma.
Reticuloma = Reticulossarcoma.
Retinocitoma = Glioma da retina.
Retotelioma = Reticulossarcoma.
Retotelsarcoma = Reticulossarcoma.

Causas do desenvolvimento de neoplasia — Trata-se
de um assunto que vem preocupando os estudiosos da
Medicina há muito tempo, mas até agora pouco ou

mos; o câncer da vesícula biliar em certos casos de calculose desse órgão; câncer do esôfago ou da vulva na leucoplasia de suas mucosas; câncer cutâneo que se apresenta ao nível do eczema crônico, como a doença de Paget, que se manifesta no mamilo estendendo-se pouco a pouco pela superfície da mama, cujo exame histológico mostra em certas áreas da camada profunda da epiderme células maiores do que as outras, de núcleo também volumoso, de cromatina grosseira com mitoses típicas e atípicas, enquanto que na derma há reação inflamatória linfo-plasmocitária, sendo essas células epiteliais consideradas por uns como células epiteliais "segregadas" do epitélio pela perda das pontes de união devido a um processo de disceratose e não neoplásicas, mas podendo se transformar nesse tipo, enquanto que outros as interpretam como células cancerosas originadas dos ductos galactóforos subjacentes; o câncer da língua, relacionado à irritação determinada pelo constante roçar em cárie dentária ou por aparelho de prótese; o câncer cutâneo dos trabalhadores em parafina; o câncer do escroto dos limpadores de chaminés; o câncer da bexiga dos tintureiros; o câncer do pulmão dos trabalhadores das minas de cobalto da Saxônia; o câncer que se manifesta nas mãos dos operários que trabalham com alcatrão e seus derivados, como o asfalto, betume, vernizes e, particularmente o breu, os quais a princípio apresentam uma dermatite crônica rebelde ao tratamento nas mãos e face e depois um carcinoma espinocelular com aspecto de ulceração; o câncer do tubo digestivo dos japoneses, relacionado ao uso da ingestão de arroz muito quente; entre os filipinos é comum o câncer da boca, relacionado ao hábito de mastigar folhas de bétel, que é um gênero de pimenteira; o câncer das mãos nos médicos e técnicos que trabalham com os raios X, ou com o metal rádio, ou com os raios ultravioletas. O exemplo mais notável, porém, é dado pela prática dos indus de usarem um recipiente com combustível colocado em baixo das roupas do abdome a fim de se aquecerem, conhecido pelo nome de kangri; pois bem, na Índia, a maioria dos cânceres cutâneos é no abdome, en-

determina a ruptura do equilíbrio que normalmente existe entre os tecidos; outros, ainda, são de opinião que o agente irritante reduz e até aniquila as forças inibidoras que normalmente mantêm o poder de multiplicação das células dentro dos limites certos. Conforme se vê, todas essas patogenias são vagas e imprecisas, pois os mecanismos invocados são apenas hipotéticos.

De qualquer modo, porém, essa teoria irritativa está ainda arraigada na Medicina, tendo dado origem ao estado ou lesão pré-cancerosa. Trata-se de um conceito essencialmente clínico, oriundo da observação de certos casos de câncer terem aparecido em cicatrizes cutâneas, polipose intestinal, tumor viloso do reto, doença de Paget quer óssea, quer do mamilo, a radiodermite, dermatite do alcatrão ou arsenical, mastopatia fibrocística, erosão da portio vaginalis, lupus tuberculoso da pele, etc.; baseado ainda na irritação crônica pretende-se responsabilizar o hábito de fumar, pelo câncer do pulmão. Entretanto, não existe uma expressão anatomopatológica desse estado e, por isso, não se deve esperar de uma biópsia dessas lesões que o patologista se pronuncie sobre a sua possível transformação em câncer. Esse conceito clínico não tem utilidade alguma e só serve para alarmar os doentes, pois na maioria das vezes o aparecimento do câncer é apenas coincidência e, além disso, se fosse válido, a retirada da lesão deveria também dar lugar futuramente a um câncer desenvolvido na própria cicatriz cirúrgica, desde que o indivíduo tenha a predisposição ao câncer e, neste caso, a neoplasia pode estar até em qualquer outro lugar do corpo. Até hoje não foi demonstrado que uma lesão qualquer se tivesse transformado em câncer; toda e qualquer neoplasia assim o é desde o início; por isso, esse conceito vago criado pelos clínicos deve ser abandonado. Assim, por exemplo, em torno de um câncer da mucosa da boca, ou do esôfago, ou da vulva,

¹ Ménétrier, P. — Cancer, in Nouveau Traité de Médecine et Therapeutique, ed. por A. Gilbert e L. Thoinot, vol. 13, Baillière et Fils, Paris, 1909.

nada se conseguiu nesse campo; por isso, existem numerosas teorias e hipóteses, todas elas baseadas em fatos de observação, mas se explicam um deles, não são aplicáveis à maioria.

Daremos aqui um sumário das mesmas e dos estudos realizados sobre o assunto, apenas para o leitor ter uma idéia da complexidade do problema.

A primeira, na ordem cronológica, é a teoria irritativa, de Virchow, segundo a qual qualquer irritação suficientemente prolongada pode levar ao desenvolvimento de uma neoplasia. Esta teoria se apóia em certos fatos de observação, como o desenvolvimento de uma neoplasia ao nível de um processo cicatricial, como por exemplo, o quelóide; o desenvolvimento de neoplasias em ossos após traumatismos; o câncer da vesícula biliar em certos casos de calculose desse órgão; câncer do esôfago ou da vulva na leucoplasia de suas mucosas; câncer cutâneo que se apresenta ao nível do eczema crônico, como a doença de Paget, que se manifesta no mamilo estendendo-se pouco a pouco pela superfície da mama, cujo exame histológico mostra em certas áreas da camada profunda da epiderme células maiores do que as outras, de núcleo também volumoso, de cromatina grosseira com mitoses típicas e atípicas, enquanto que na derma há reação inflamatória linfo-plasmocitária, sendo essas células epiteliais consideradas por uns como células epiteliais "segregadas" do epitélio pela perda das pontes de união devido a um processo de disceratose e não neoplásicas, mas podendo se transformar nesse tipo, enquanto que outros as interpretam como células cancerosas originadas dos ductos galactóforos subjacentes; o câncer da língua, relacionado à irritação determinada pelo constante roçar em cárie dentária ou por aparelho de prótese; o câncer cutâneo dos trabalhadores em parafina; o câncer do escroto dos limpadores de chaminés; o câncer da bexiga dos tintureiros; o câncer do pulmão dos trabalhadores das minas de cobalto da Saxônia; o câncer que se manifesta nas mãos dos operários que trabalham com alcatrão e seus derivados, como o asfalto, betume, vernizes e, particularmente o breu, os quais a princípio apresentam uma dermatite crônica rebelde ao tratamento nas mãos e face e depois um carcinoma espinocelular com aspecto de ulceração; o câncer do tubo digestivo dos japoneses, relacionado ao uso da ingestão de arroz muito quente; entre os filipinos é comum o câncer da boca, relacionado ao hábito de mastigar folhas de bétel, que é um gênero de pimenteira; o câncer das mãos nos médicos e técnicos que trabalham com os raios X, ou com o metal rádio, ou com os raios ultravioletas. O exemplo mais notável, porém, é dado pela prática dos indus de usarem um recipiente com combustível colocado em baixo das roupas do abdome a fim de se aquecerem, conhecido pelo nome de kangri; pois bem, na Índia, a maioria dos cânceres cutâneos é no abdome, en-

quanto que nos outros países o câncer da pele dessa região é o mais raro.

O mecanismo de ação do agente irritativo tem sido explicado de vários modos: assim, Ménétrier¹, na França, para explicar a patogenia da ação cancerígena das irritações crônicas admitiu que nas lesões então produzidas nos surtos repetidos de destruição celular seguidos da regeneração dessas mesmas células, muitas destas morrem, mas algumas permanecem, adquirindo novas propriedades, resultando uma seleção patológica, que determinaria a formação de tipos celulares autônomos com os caracteres das células cancerosas. Alguns autores admitem que a ação irritante estimula diretamente as potências proliferativas das células; outros acham que essa ação determina a ruptura do equilíbrio que normalmente existe entre os tecidos; outros, ainda, são de opinião que o agente irritante reduz e até aniquila as forças inibidoras que normalmente mantêm o poder de multiplicação das células dentro dos limites certos. Conforme se vê, todas essas patogenias são vagas e imprecisas, pois os mecanismos invocados são apenas hipotéticos.

De qualquer modo, porém, essa teoria irritativa está ainda arraigada na Medicina, tendo dado origem ao estado ou lesão pré-cancerosa. Trata-se de um conceito essencialmente clínico, oriundo da observação de certos casos de câncer terem aparecido em cicatrizes cutâneas, polipose intestinal, tumor viloso do reto, doença de Paget quer óssea, quer do mamilo, a radiodermite, dermatite do alcatrão ou arsenical, mastopatia fibrocística, erosão da *portio vaginalis*, lupus tuberculoso da pele, etc.; baseado ainda na irritação crônica pretende-se responsabilizar o hábito de fumar, pelo câncer do pulmão. Entretanto, não existe uma expressão anatomopatológica desse estado e, por isso, não se deve esperar de uma biópsia dessas lesões que o patologista se pronuncie sobre a sua possível transformação em câncer. Esse conceito clínico não tem utilidade alguma e só serve para alarmar os doentes, pois na maioria das vezes o aparecimento do câncer é apenas coincidência e, além disso, se fosse válido, a retirada da lesão deveria também dar lugar futuramente a um câncer desenvolvido na própria cicatriz cirúrgica, desde que o indivíduo tenha a predisposição ao câncer e, neste caso, a neoplasia pode estar até em qualquer outro lugar do corpo. Até hoje não foi demonstrado que uma lesão qualquer se tivesse transformado em câncer; toda e qualquer neoplasia assim o é desde o início; por isso, esse conceito vago criado pelos clínicos deve ser abandonado. Assim, por exemplo, em torno de um câncer da mucosa da boca, ou do esôfago, ou da vulva,

¹ Ménétrier, P. — Cancer, in Nouveau Traité de Médecine et Therapeutique, ed. por A. Gilbert e L. Thoinot, vol. 13, Baillière et Fils, Paris, 1909.

qualquer outro processo patológico resulta da ação concomitante de vários momentos patogênicos.

Teoria dos restos embrionários — Trata-se de uma idéia concebida por Cohnheim, segundo a qual as neoplasias resultariam de uma alteração do desenvolvimento embrionário, de modo que certos grupos celulares permaneceriam isolados no meio dos tecidos adultos e, em determinado momento, pela ação de um irritante exógeno ou endógeno, essas células retomariam o seu desenvolvimento; como, porém, perderiam a conexão com o tecido original e, portanto, libertaram-se das influências genéticas que regem o crescimento, adquiriram a capacidade de multiplicação autônoma e indefinida. Nessa ordem de idéias, as neoplasias seriam constituídas por tecidos de natureza embrionária. Conforme se vê, essa teoria procura explicar antes a gênese formativa das neoplasias, pois para a sua gênese causal utiliza-se da teoria irritativa. Não obstante, ela também se apóia em fatos de observação: o desenvolvimento do seminoma em testículo ectópico, isto é, que ficou deslocado e retardado no seu desenvolvimento embrionário; a existência de neoplasias congênitas como os *nevus pigmentados* ou vasculares, os teratomas (considerados pelo autor como neoplasias), o adenoma-sarcoma do rim, o simpatogonioma da supra-renal, o chamado glioma da retina, etc. . . Não obstante, a maioria das neoplasias não apresenta caráter algum de tecido embrionário; além disso, a experimentação mostrou que inoculando-se em animal um tecido embrionário da mesma espécie, em geral é reabsorvido, mas em certos casos dá lugar apenas a um conglomerado de tecidos típicos. Mesmo no organismo humano frequente-mente encontram-se restos de tecidos embrionários deslocados, sem qualquer caráter neoplásico, como os restos do epitélio da bolsa de Rathke na hipófise, etc. . .

Ribbert modificou a teoria de Cohnheim, admitindo que os grupos de células que se isolam não são só de origem embrionária, mas também de tecido adulto, ocorrido por um traumatismo ou inflamação crônica; as células ou tecidos embrionários deslocados podem também levar ao mesmo resultado, pois o que importa não é o fato do tecido ser embrionário ou não, mas a sua exclusão do ambiente original, o que lhe confere a autonomia de crescimento. Essa teoria foi totalmente posta de lado, porque as culturas de tecido vieram mostrar que as células separadas dos tecidos nos quais vivem normalmente não adquirem propriedades neoplásicas, nem mesmo quando mantidas assim durante vários anos e reimplantadas no organismo continuam a manter os seus caracteres de células normais.

Cada uma dessas teorias apresenta algumas vari-
antes estabelecidas por outros autores, mas sempre visando a célula em si e, além disso, são antes teorias patogênicas do que causais.

etc. . . há geralmente uma área de leucoplasia, que é considerada como a origem da neoplasia quando, na realidade essa leucoplasia é que foi determinada pela neoplasia; inversamente, muitos casos de leucoplasia assim permanecem toda vida sem dar câncer.

A teoria irritativa é apenas aparente, pois no exame histológico de certas neoplasias frequente-mente vê-se na periferia uma reação inflamatória constituída por infiltrado linfoplasmocitário difuso, às vezes com número variável de eosinófilos, resultante da lesão do tecido conjuntivo pela neoplasia e, essa reação inflamatória é considerada como tendo sido a causa da neoplasia; entretanto, há numerosos casos de neoplasias nas quais não se verifica inflamação crônica ou de cicatrizes das quais nunca resultou a eclosão de uma neoplasia. Quanto ao traumatismo, invocado frequentemente como causa de neoplasia, resulta também de um erro de interpretação; de fato, a maioria das neoplasias é assintomática durante certo tempo do seu crescimento e, conforme já foi dito, os sintomas só se manifestam quando se estabelece a alergia; ora, todo traumatismo determina uma fase anérgica cuja duração é variável de um caso a outro, após o qual vem a fase alérgica, quando então aparecem as manifestações clínicas e, no caso de existir uma neoplasia, começam a aparecer os sintomas a ela relacionados, dando a falsa idéia de ter sido o traumatismo que a determinou. Além disso, o calo cutâneo dos artelhos ou das mãos, resultante de irritações crônicas determinadas por infiltração de células cutâneas, dá lugar a neoplasia. O câncer da língua é muito raro e mais raro ainda quando comparado com a frequência das cáries dentárias e aparelhos protéticos da boca; o mesmo acontece com o câncer da vesícula biliar em relação à calculose desse órgão.

Levando-se em consideração os fatos em favor e aqueles contra, verifica-se que a irritação crônica, pode dar lugar a uma neoplasia, mas em determinadas condições e são exatamente estas condições que devem ser esclarecidas. Com efeito, a Patologia Experimental nos mostra que pincelando-se a orelha do coelho com óleo de *scharlach* (escarlate) obtêm-se lesões inflamatórias crônicas com hiperplasia da epiderme que, em dado momento, são idênticas àquelas produzidas pelo pincelamento com o alcatrão e, portanto, ambas deveriam resultar em câncer, conforme a teoria irritativa; no entanto, as lesões produzidas pelo óleo de *scharlach* nunca se cancerizam, enquanto que aquelas produzidas pelo alcatrão logo produzem o câncer. Por conseguinte, para que o fator irritante seja cancerígeno é necessário ter determinada qualidade, agir em dado momento e num terreno propício. Em outras palavras, o agente irritante por si só não é causa de neoplasia; esta, como

Outros autores procuraram o fator causal fora das células, salientando-se a teoria nervosa e a teoria parasitária. A primeira, exposta por autores ingleses e por von Recklinghausen, admite a ruptura das relações entre o sistema nervoso e as células dos tecidos, apoiando-se no fato de não existirem nervos nas neoplasias. Da mesma ordem de idéias é a teoria de Tiesch para explicar o carcinoma, considerando como causa o envelhecimento do tecido conjuntivo e, por isso, o epitélio vai proliferando livremente infiltrando-o, o que estaria de acordo com o fato do carcinoma se desenvolver na idade madura.

A teoria parasitária foi uma conseqüência da descoberta dos micróbios e parasitas como causadores de moléstias, ativando-se as pesquisas nesse sentido, tendo-se inicialmente isolado diversos bacilos e fungos aos quais se atribuem a causa de certos tumores; entretanto, o controle desses resultados, bem como a impossibilidade de reproduzir a neoplasia em animais pela inoculação desses germens, mostraram que se tratava de saprofitas banais sem relação com a neoplasia. O mesmo aconteceu com certas figuras vistas em células cancerosas que foram consideradas como parasitas intracelulares, às vezes como Protozoários, ou Sporozoários, ou Coccídeos que, posteriormente, verificou-se serem produtos de desintegração do núcleo ou do citoplasma celular ou, então, artefatos.

O primeiro fato concreto sobre este assunto nos foi dado a conhecer por Fibiger em 1913, pelo achado de um verme nematóide em papilomas e carcinoma do estômago do rato e, por isso, esse parasita recebeu o nome de *Spiroptera neoplástica* ou *Gongylonema neoplasticum*; os estudos posteriores mostraram que esse verme tem um hospedeiro intermediário que é uma barata e alimentando-se os ratos com esse inseto infestado, as larvas contidas nos músculos peitorais são libertadas, fixando-se na boca e no estômago, onde determinam a neoplasia. Estas verificações, porém, são apenas de interesse biológico, pois trata-se somente de um caso particular a um tipo neoplásico de um animal, não sendo adaptável às numerosas variedades neoplásicas da espécie humana. Além disso, o modo de ação desse parasita é discutido, pois para uns ele agiria pela irritação do tecido; enquanto que para outros ele seria o vetor de um vírus, o qual seria inoculado nas células dos tecidos.

Dessa série de estudos passamos para os vírus. Em 1910, Rous¹ nos Estados Unidos e Ynamoto² no Japão, simultânea e independentemente descobriram

¹ Rous, Peyton. — A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl). J. Experim. Med. 18, 383-398, 1910. (Em 1935, o autor publicou uma revisão completa sobre o assunto em Harvey Lectures).

² Fujinami, A. e Ynamoto, K. — Über ein transplantable Hühnergeschwulst. Gann, 5:13-15, 1911.

um sarcoma nas galinhas, cujo filtrado em vela de Chamberland, inoculado em outras galinhas determinava o desenvolvimento da mesma neoplasia. Após essa primeira descoberta seguiram-se outras realizadas não só nos Estados Unidos, como também na Europa e, por isso, este tipo neoplásico assim obtido recebeu o nome de sarcoma de Rous. Essa descoberta no campo experimental marcou uma nova etapa no estudo do problema, pois, trata-se da transmissão de uma neoplasia sem o concurso das células, mas não permite tirar conclusões gerais sobre a causa das neoplasias; de fato, em primeiro lugar, porque o aspecto histológico das neoplasias assim obtidas tem antes a estrutura de um processo inflamatório e, por isso, a sua natureza neoplásica é posta em dúvida atualmente pela maioria dos autores. Segundo, porque são poucas as neoplasias assim transmissíveis; terceiro, porque a natureza desse vírus é ainda desconhecida e, finalmente, todas as tentativas de transmissão dos cânceres humanos por esse meio deram resultados negativos. Existem certas neoplasias humanas, cuja causa é um vírus bem estabelecido e, por isso, cessam de crescer quando esse vírus for inativado; tais são alguns tipos de papilomas, assim como o *molluscum contagiosum*, que são pequenos nódulos cutâneos, com o centro umbilicado, cujo aspecto histológico é representado pelo crescimento da camada Malpighiana sob a forma de festões avançando na derma, com polimorfismo celular e na superfície cordões de células volumosas, de citoplasma claro ou transparente, com os núcleos irregulares, recobertos por disqueratose e parakeratose. Entretanto, não se trata propriamente de neoplasias, mas antes de hiperplasias.

Digno de nota é um fator filtrável contido no leite das camundongas do qual depende o desenvolvimento do adenocarcinoma da mama. Bittner³ verificou que o aleitamento de camundongos genotipicamente "não câncer" por fêmeas genotipicamente "câncer", determinava nos primeiros alta incidência de adenocarcinoma da mama e, reciprocamente, o aleitamento dos segundos pelos primeiros não determinava o aparecimento da neoplasia. Concluiu-se disso que nos camundongos com elevada incidência de adenocarcinoma da mama há um fator importante para o desenvolvimento dessa neoplasia e, além disso, verificou-se que esse fator é filtrável, tendo sido denominado fator do leite. Os estudos realizados sobre esse fator mostraram que ele age em íntima conexão com a constituição gênica e os hormônios sexuais desses animais no seu mecanismo cancerígeno, pois só as fêmeas é que manifestam a neoplasia. Discutiu-se muito a natureza desse fator, admitindo-

³ Bittner, J. J. — Some Possible Effects of Nursing on the Mammary Gland Tumor Incidence in Mice. Science, 84:62, 1936.

-se que se trata de um vírus-proteína, do qual falaremos mais adiante.

Atualmente as opiniões dominantes na Medicina a respeito das causas das neoplasias se dividem em 2 campos opostos: aqueles que negam a natureza viral das neoplasias e aqueles que a apóiam.

Conforme acabamos de ver, os pesquisadores se preocupam em encontrar um agente causal para o câncer, particularmente o carcinoma, o que é compreensível porque as neoplasias malignas constituem problemas sérios da Medicina e, como já foi dito anteriormente, o carcinoma é a neoplasia maligna mais freqüente na prática médica. Entretanto, como qualquer outro assunto da Medicina, as neoplasias também dependem de diversos momentos etiológicos e não um só como pretendem as diversas teorias ou experiências realizadas nesse sentido; além disso, se são tão variados os tipos neoplásicos é evidente que não pode haver uma causa única para todos.

Os momentos etiológicos que intervêm no desenvolvimento de uma neoplasia podem ser classificados em endógenos e exógenos, os primeiros representados pelos caracteres genotípicos, isto é, determinados pela hereditariedade e os exógenos constituídos pelos diversos agentes que podem existir no ambiente no qual vive o indivíduo; estes últimos são chamados **fatores realizantes**. Em outras palavras, o desenvolvimento de uma neoplasia depende da interação do genótipo com a perístasia, como qualquer outro problema da Patologia, conforme a equação já citada na 1ª parte desta obra (pág. 75).

Quanto ao papel da hereditariedade nas neoplasias é indiscutível, pois conforme foi dito na 1ª parte desta obra, dela dependem todos os caracteres anatômicos e funcionais, normais e patológicos do indivíduo; não obstante, é ainda obscuro o modo pelo qual ela determina o aparecimento da neoplasia. Na Drosófila, por exemplo, verificou-se a existência de um melanoma, cujo gen está localizado no cromossoma X transmitido, portanto, aos machos, na porção de metade da geração, constituindo assim um exemplo de herança diagnética; nos **Lepidopteros**, ordem Insetos, à qual pertencem as borboletas, assim como nos peixes, também foram encontradas neoplasias condicionadas por gens. Nos Mamíferos, porém, a hereditariedade neoplásica se torna cada vez diluída até chegarmos ao Homem, no qual a documentação da base hereditária para cada tipo de neoplasia é praticamente impossível, devido ao fato do Homem ser poli-híbrido e, portanto, possuir um genótipo muito complexo. Não obstante, existem no Homem neoplasias cuja natureza hereditária é perfeitamente conhecida, como a neuro-fibromatose de von Recklinghausen, o chamado glioma da retina, as exostoses, a condromatose múltipla ou doença de Ollier, todas já referidas na 1ª parte desta obra, no capítulo da hereditariedade.

Nos ratos é possível obter-se por meio de cruzamentos seletivos, gerações puras que apresentam alta incidência de neoplasias espontâneas particularmente de câncer da mama nas fêmeas e, por outro lado, gerações refratárias às neoplasias. Esses estudos foram realizados por Slye¹, nos Estados Unidos, baseando-se em mais de 80.000 ratos, selecionando cada geração, concluindo que, nesse animal, o desenvolvimento do câncer e a resistência ao mesmo, são caracteres transmitidos hereditariamente, seguindo as leis de Mendel. Do cruzamento de ratos "não câncer" puros com ratos "câncer" puros, a primeira geração é híbrida e "não câncer", mostrando assim que a resistência à essa neoplasia é dominante; na segunda geração aparecem ratos resistentes e ratos susceptíveis, assim como híbridos nas proporções dadas pelas leis de Mendel e nas gerações seguintes ratos com o câncer aparecem em proporções variáveis. Esses resultados foram confirmados posteriormente por outros pesquisadores, mas o modo de transmissão do caráter "câncer" é discutido, pois Slye considerava-o recessivo, enquanto que outros o consideraram incompletamente dominante.

Não obstante, a aplicação ao Homem desses conhecimentos obtidos com os ratos é praticamente impossível porque nele não podemos selecionar as gerações de indivíduos e, além disso, porque é evidente que o fator hereditário não é o único. De fato, a observação da Patologia humana mostra que a maioria das neoplasias e, particularmente, o câncer, não se transmite como uma anomalia embrionária, mas existem diversos outros fatores que entram em jogo, os quais serão tratados mais adiante e, portanto, não é o câncer em si que é transmitido, mas a susceptibilidade a adquirir-lo, isto é, a predisposição e, pela ação de agentes externos, que são os fatores realizantes, geralmente mal conhecidos, dar-se-á o aparecimento da neoplasia. A predisposição a desenvolver neoplasia ou o câncer deve ser entendida no sentido geral e no sentido local, isto é, a predisposição do órgão; assim, por exemplo, conhecem-se famílias em que se verificou a predisposição de determinado órgão, como o útero ou o estômago, mas isto não acontece em todos os casos.

Entretanto, os estudos sobre a hereditariedade das neoplasias chegaram à conclusão de que elas derivam de mutações de gens somáticos e, portanto, apresentam-se no fenótipo, ao nível do tecido cuja célula foi assim atingida; como a mutação não é nas células germinais — óvulo ou espermatozóide, a neoplasia não se transmitirá nas sucessivas gerações de indivíduos. Ora, conforme já foi dito na 1ª parte desta

1 Slye, Maud. — The Inheritability of Spontaneous Tumors of Specific Organs and of Specific Types in Mice. J. Cancer Res. 1, 479-502, 1916.

obra (pág. 51), as mutações gênicas resultam de uma alteração da estrutura bioquímica dos gens, ocorrendo de modo espontâneo, pelo menos aparentemente, embora em animais de experiência tenham sido obtidas mutações, ou tidas como tais, pela ação dos raios X ou outras radiações. No caso das neoplasias e particularmente dos cânceres, essa mutação determinaria uma alteração da síntese protéica da célula, resultando macromoléculas virulentas que, como as nucleoproteínas normais, têm a mesma capacidade de auto-reprodução, isto é, produzir novas moléculas protéicas idênticas e, como se trata de um falso modelo não obedece às leis biológicas do crescimento das células e, por isso, a sua multiplicação é indefinida. Essas macromoléculas protéicas formadas no próprio citoplasma das células constituem as **vírus-proteínas** e, portanto, são endógenas, ao contrário dos outros vírus, agentes de certas moléstias, que são de origem externa. Ora, se a origem das neoplasias resulta de uma transformação irreversível do metabolismo das nucleoproteínas, é evidente que essa alteração deva depender de ações de enzimas e, portanto, admitindo-se a mutação gênica, esta deverá comprometer determinados gens que dão origem às respectivas enzimas.

Outros fatores endógenos — 1) Idade: já vimos que a idade representa fator importante no aparecimento de determinada neoplasia; assim, os sarcomas são mais comuns nos moços e crianças, enquanto que os carcinomas são mais comuns na idade madura. Há ainda neoplasias que já estão presentes no recém-nascido, como o simpatogonioma e o sarcoma botrióide da bexiga ou do útero; outras se manifestam na primeira infância como o glioma da retina, etc. . .

2) Raça: embora as raças já estejam muito misturadas de modo a tornar-se difícil referir-se a elas como uma coletividade pura, sendo mais apropriado falar-se em povos, a observação mostra que em cada país há um ou outro tipo neoplásico que predomina nas estatísticas, mas não existe algum que seja indene de neoplasias e o câncer, por exemplo, que constitui a maior preocupação da Medicina neste assunto, é universal, embora a predominância do tipo histológico e do órgão atingido possa variar de um país a outro. Não obstante, a observação tem mostrado a inexistência do câncer do pênis nos judeus, atribuindo-se à prática da circuncisão realizada no 8º dia após o nascimento, o que eliminaria precocemente a região predisposta; do mesmo modo, o câncer do útero nas judias é também muito raro. Os negros da África Oriental Portuguesa são muito susceptíveis ao câncer do fígado, enquanto que nos negros da tribo Bantu é raro qualquer tipo de câncer. Segundo uns essa diversidade seria devido a fatores genéticos e segundo outros, dependeria de fatores ambientais, como o tipo de alimentação e, no caso da tribo Bantu, o fato de poucos deles atingirem a idade própria do câncer.

3) Sexo: não há predileção de sexo para o desenvolvimento de neoplasia, ressalvadas aquelas que são peculiares a cada sexo, como as neoplasias próprias do ovário na mulher e o chamado adenoma da próstata no homem; não obstante, na mulher predominam as neoplasias da mama e útero, enquanto que no homem predominam aquelas do tubo digestivo e pulmões.

Fatores externos: 1) Clima — Durante muito tempo acreditou-se que o câncer era próprio dos países de clima temperado, não existindo nos climas frígidos das regiões polares, nem nos climas tórridos do equador; entretanto, melhor observados os fatos verificou-se que essa idéia era devido à falta de estudos sobre o problema. Sabe-se hoje que nessas regiões a incidência do câncer é a mesma verificada nas outras, variando apenas a freqüência do tipo e do órgão. Não obstante, faltam estudos sobre a influência do clima e das estações do ano na evolução, manifestações clínicas e resultados do tratamento.

2) Solo — Nos meados do século passado, Haviland, na Inglaterra, observou a freqüência do câncer em certas regiões desse país, particularmente vales, zonas pantanosas e terrenos de aluvião; entretanto, essas observações ficaram perdidas, não tendo sido feito um estudo mais pormenorizado. Neste século, Pierre Delbet, na França, admitiu que o aparecimento do câncer estava relacionado com a pobreza de magnésio no solo, pois esse metal impediria o desenvolvimento do câncer; entretanto, também neste assunto faltam estudos mais pormenorizados que permitam alguma conclusão definitiva.

4) Alimentação — Como o câncer é encontrado em todos os povos do mundo, cuja alimentação varia de um para outro, é de supor que ela não represente papel relevante no aparecimento dessa doença. Não obstante, alguns autores ingleses, para explicar o crescente aumento do câncer, admitiram que isso poderia estar relacionado à mudança de certos hábitos alimentares ocorridos modernamente, resultando carências de certos minerais. Assim, por exemplo, antigamente cozinhava-se em panelas de cobre e, por isso, mínimas taxas desse metal eram incorporadas aos alimentos que eram assim ingeridos; ora, sabe-se que o cobre é estimulante do S.R.E., o qual se opõe ao crescimento neoplásico, enquanto que hoje usam-se panelas de alumínio, metal este que não tem utilidade alguma para o nosso organismo. O sal, usado como tempero, era em bruto, contendo taxas mínimas de diversos outros minerais principalmente magnésio e até cobre, enquanto que hoje usa-se o sal refinado que é praticamente cloreto de sódio somente; seria mais vantajoso para a saúde usar-se o sal que é dado ao gado. O açúcar usado era o "mascavo" ou o "mulatinho", isto é, o açúcar escuro que, além da sacarose, continha ainda taxas mínimas de vários minerais entre eles o cobre, enquanto que atualmente

o açúcar usado é o refinado constituído só pela sacarose. Se essas observações têm valor ou não é difícil afirmar, mas o que é fato indiscutível é o prejuízo causado ao organismo pelos alimentos purificados, esterilizados, etc. . . , manobras essas utilizadas pela indústria a fim de apresentar um produto que impressione a vista, mas cujo valor nutritivo é sempre precário.

5) Agentes químicos — Em 1915, dois autores japoneses Yamagawa e Ichikawa¹ conseguiram, pela primeira vez, obter o câncer experimentalmente, pincelando a orelha do coelho com alcatrão durante vários meses. Esse resultado constituiu o ponto de partida da carcinogênese experimental moderna, permitindo ainda isolar quimicamente as substâncias dotadas de ação cancerizante.

A observação dos animais assim tratados, mostra que após as primeiras aplicações, que são duas a três por semana, caem os pêlos do local, seguindo-se um processo semelhante ao eczema; passados 3 meses mais ou menos, aparecem formações com o aspecto de verrugas, as quais apresentam histologicamente a estrutura dos papilomas. Dessas verrugas, algumas entram em regressão espontaneamente ou caem devido a ações traumáticas; outras permanecem intactas, enquanto que outras continuam a sua evolução cancerosa, mesmo que as pincelagens com o alcatrão tenham sido suspensas. A neoplasia assim obtida é histologicamente o carcinoma epinocelular cornificado, que leva o animal à caquexia e na autópsia, do mesmo verificam-se metástases ganglionares e pulmonares.

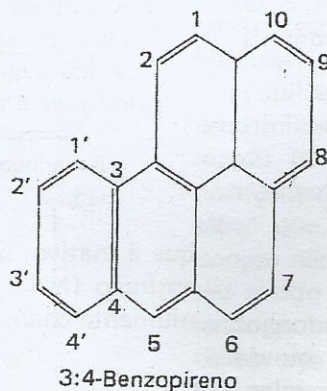
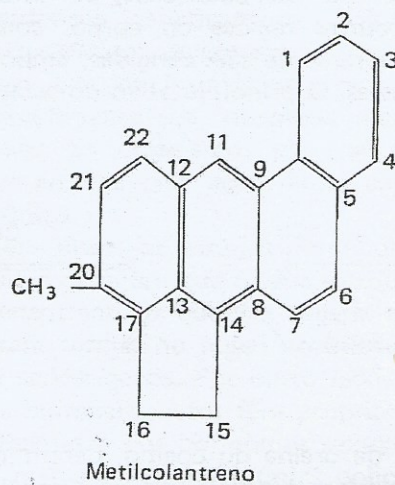
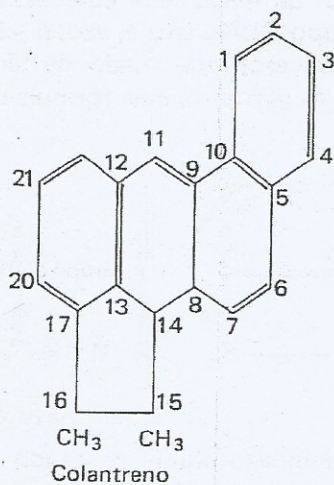
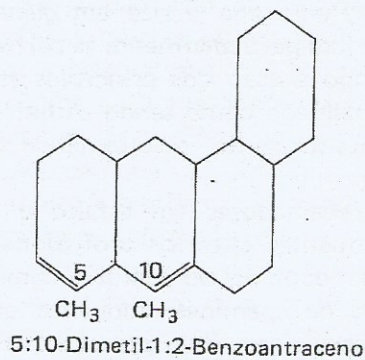
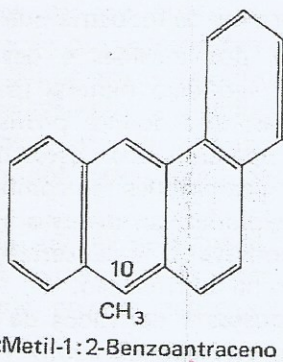
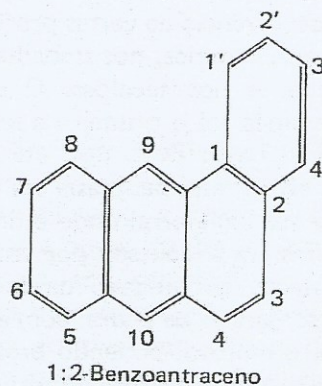
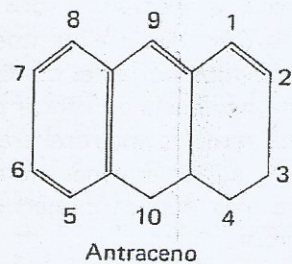
O câncer experimental pelo alcatrão é, porém, obtido somente em coelhos e camundongos; em outros animais, mesmo biologicamente afins, como os ratos, não se consegue obter o câncer por esse processo, mostrando assim que o coelho é o camundongo têm especial predisposição para esse agente, enquanto que os outros animais são retratados à ação dessa substância confirmando, portanto, também neste assunto, a importância fundamental do terreno individual na aquisição de qualquer moléstia.

Os trabalhos dos dois autores japoneses citados conduziram ao estudo químico do alcatrão a fim de se apurar a natureza do agente cancerígeno, pois é sabido que o alcatrão é uma mistura de diversas substâncias.

Em 1930, Kennaway², na Inglaterra, verificou que as substâncias cancerígenas do alcatrão eram hidrocarbonetos aromáticos não saturados que

1 Yamagawa, K. e Ichikawa, K. — Experimental Study of the Pathogenesis of Carcinoma. J. Cancer Research, 3:1-19, 1918. (Neste trabalho está citado o 1º, de 1915.

2 Kennaway, E. L. — Further Experiments on Cancer-Producing Substances. Biochem. J., 24:497, 1930.

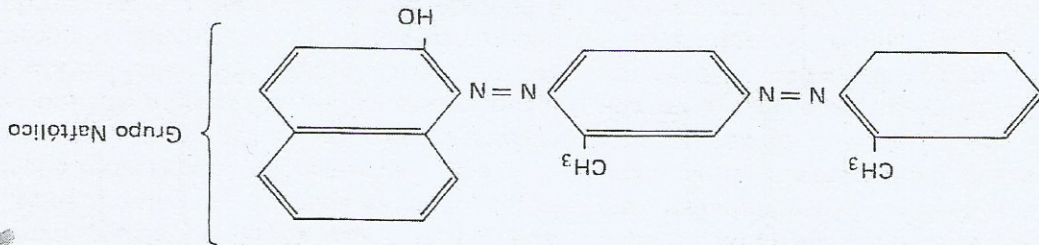


Quadro das fórmulas de constituição dos principais hidrocarbonetos cancerígenos.

e do breu é o 3:4-benzopireno. O aumento da incidência do câncer pulmonar na atualidade é atribuído ao pó do asfalto que se levanta das estradas e ruas asfaltadas e é inalado nos pulmões, tendo sido demonstrado experimentalmente o desenvolvimento de câncer por meio desse pó. Além disso, tem sido demonstrada a existência dos hidrocarbonetos na fumaça do óleo diesel e da queima da gasolina dos veículos movidos por esses combustíveis, o que explica a maior incidência do câncer pulmonar nas grandes cidades; de fato, a zona rural era praticamente indene de câncer pulmonar, mas com a motorização da agricultura essa doença começou a aparecer também nessas regiões.

O câncer dos trabalhadores em parafina se desenvolve geralmente em lesões cutâneas já existentes, nos antigos operários da indústria que usa essa substância. O câncer dos tecidos é devido à impregnação das roupas pelo óleo mineral usado na lubrificação das máquinas; essa doença profissional pode atingir também os operários dos postos de abastecimento de automóveis e caminhões tão comuns nas cidades, bem como de máquinas das diversas indústrias e oficinas. O óleo responsável pela cancerização é o pesado, que é empregado na lubrificação.

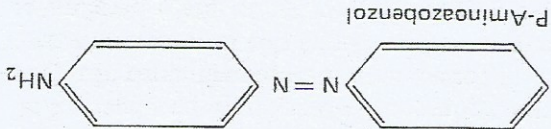
Azocompostos e derivados da anilina — Azocompostos (azo, derivado de azoto = *nitrogênio*, N) são substâncias químicas em cuja estrutura molecular entra o grupo -N=N-, isto é, azo; o *scharlach R* (*) ou vermelho de escarlate, usado na técnica histológica para corar as gorduras, cuja fórmula de constituição é



Não se conseguiu verificar ou deduzir qualquer mutação gênica nessas experiências. A descoberta desses agentes explica o aparecimento do câncer em decorrência de certas profissões, como nos limpadores de chaminés, nos trabalhadores em asfalto ou parafina, e nos tecelões. O câncer dos limpadores de chaminés foi o primeiro a ser verificado, em 1775, por Percival Pott, pois até então era considerado como *sifilis*; essa neoplasia era muito frequente antigamente na Inglaterra, onde a limpeza das chaminés era executada por crianças, sendo devido ao contacto prolongado da fuligem, resultante da queima do carvão de pedra, com a pele. A sua sede eletiva era o escroto, podendo propagar-se secundariamente ao testículo e pênis, admitindo-se que essa predileção seja devido ao fato da pele do escroto ser delgada, enrugada e rica em glândulas sebáceas e, por isso, fixa particularmente as partículas de fuligem, facilitando a ação dos princípios ativos, reconhecidos na atualidade como sendo os hidrocarbonetos citados anteriormente, resultante da combustão da hulha.

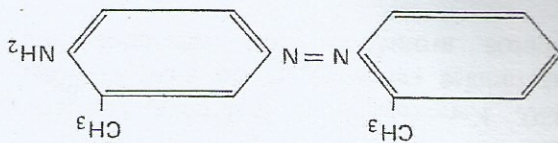
O câncer dos trabalhadores em asfalto e breu é um dos mais frequentes entre os profissionais; o asfalto determina a neoplasia do escroto, como no caso dos limpadores de chaminés, enquanto que o breu dá lugar a câncer da face e do pescoço, particularmente nos lábios, ou nas bochechas, ou então, nas pálpebras. As outras regiões do corpo, como os pés e os pés, raramente são atingidas, embora estejam muito expostas. O princípio ativo do asfalto

O **aminoazotoluol** perdendo os 2 radicais metílicos (CH₃), transforma-se no **p-aminoazobenzol**,



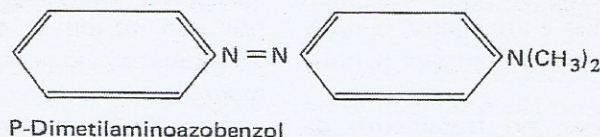
que é inativo, mas este, por dupla metilação do grupo amínico (NH₂) passa a **p-dimetilaminoazobenzol**, comumente chamado **amarelo de manteiga**, muito usado

injetado sob a pele da orelha do coelho, determina um processo hiperplásico epitelial, mas não neoplásico. Privado do seu grupo nafítico, resulta o **O-aminoazotoluol**, conforme a fórmula que, admissi-



trado por via oral ou subcutânea em camundongos determina o desenvolvimento de hepatoma ou de câncer dos ductos biliares, também chamado **colan-gioma**; na cobaia dá lugar a papilomas da tireóide.

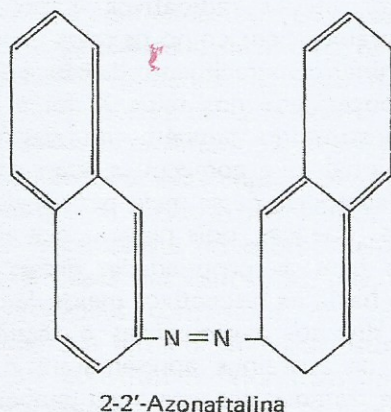
(*) Da palavra alemã *Roth* = vermelho.



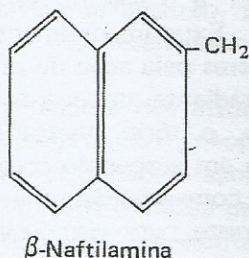
na coloração de substâncias alimentares, que é cancerígeno, determinando hepatoma quando administrado por via oral aos camundongos. Além do fígado, os azocompostos podem produzir câncer também na bexiga, indicando assim que a sua ação se exerce nos órgãos de eliminação dessas substâncias.

Conforme acabamos de ver, os azocompostos, do mesmo modo que os hidrocarbonetos aromáticos, têm atividade cancerígena ou se tornam inativos por pequenas modificações da sua estrutura química; além disso, a sede da ação cancerígena também pode mudar pelas modificações da estrutura química dessas substâncias. Assim, por exemplo, o **O-aminoazotoluol** produz hepatoma, mas perdendo o grupo amínico transforma-se no **azotoluol**, que produz papilomas e carcinoma da bexiga.

As **azonaftalinas** são outras substâncias ativas na produção de cânceres experimentais, destacando-se a **2-2'-azonaftalina**, que produz hepatoma quando aplicada nos camundongos.



Comparando-se as fórmulas de constituição de todas as substâncias aqui apresentadas, verifica-se a analogia existente entre elas, de modo que as azonaftalinas constituem os compostos de passagem entre os hidrocarbonetos aromáticos e as anilinas e seus deri-



vados como a β-naftilamina, a benzidina, a fucsina, a rosanilina, a toluidina, a xilidina, etc. . .

A β-naftilamina é responsável pelo câncer dos tintureiros e operários das indústrias de anilinas que, embora seja raro, caracteriza-se pelo seu desenvolvimento na mucosa das vias urinárias, particularmente na bexiga, ao nível dos orifícios ureterais; esse câncer manifesta-se após um período de 10 a 15 anos de trabalho com essas substâncias. O modo de ação das anilinas ainda não está esclarecido se é pela ação direta sobre a mucosa ou por via hematogênica, que parece ser a mais provável.

Hormônios — Os hormônios sexuais foram objeto de muitas pesquisas, tendo sido o ponto de partida a verificação de que a castração de camundongos reduzia muito a freqüência de neoplasias espontâneas da mama se a extirpação dos ovários era realizada antes do sexto mês de vida; outros estudos experimentais mostraram a falta de desenvolvimento do transplante de câncer em camundongos previamente castrados, assim como a raridade do câncer nos camundongos geneticamente "câncer", aos quais se lhes extirpava as gônadas. Essas experimentações provam que os hormônios ovarianos influem no desenvolvimento de neoplasia cujo germen está presente no organismo, mas não provam que o câncer apareça pela ação direta cancerígena desses hormônios.

Além disso, os estudos químicos dos hormônios sexuais mostraram que na sua estrutura entra o radical fenantreno, o que faz sugerir a hipótese de se poderem formar no nosso organismo os hidrocarbonetos cancerígenos. Por outro lado, verificou-se que certos hidrocarbonetos têm propriedades fisiológicas semelhantes à dos hormônios sexuais. Disto se concluiu que a estrutura química policíclica teria duas propriedades: a estrogênica e a cancerígena. Entretanto, ainda não se conseguiu a comprovação dessa hipótese.

A aplicação de foliculina aos camundongos machos genotipicamente "câncer", determinou o aparecimento do câncer da mama nesses animais, o que normalmente não se verifica. Não obstante, é preciso saber que, se em condições normais esses camundongos não apresentam o câncer da mama é porque o seu tecido mamário é normalmente aplásico; estimulando-se esse tecido com a foliculina, a mama se desenvolve e com isso desenvolve-se também o câncer. Por conseguinte, a capacidade genética de desenvolver o câncer persistia, faltando apenas as condições locais,

temperatura esta que é atingida no ato de fumar, por isso, atribui-se o aumento do câncer pulmonar ao número cada vez maior de indivíduos que fumam.

O tetracloreto de carbono, usado no tratamento de parasitoses intestinais, introduzido por via oral nos camundongos determinou o desenvolvimento de hepatoma, mas por via subcutânea mostrou-se inativo, indicando assim que a via de introdução representa papel importante na ação da droga.

Diversas outras substâncias orgânicas usadas na indústria foram objeto de estudos experimentais em relação ao problema do câncer, a maioria tendo dado resultado negativo; entretanto, destacam-se duas muito comuns: o celofane e a baquelite, as quais introduzidas no tecido subcutâneo dos animais, determinaram o desenvolvimento de sarcoma.

Entre as substâncias inorgânicas destaca-se o arsênico, sendo conhecido de longa data o câncer cutâneo dos trabalhadores com ingredientes contendo esse elemento, bem como nos operários das minas de Inglaterra. A introdução de compostos de arsênico em animais de experimentação comprovou a ação cancerígena desse elemento.

O cromo e o cobalto, introduzidos nos ossos de animais também determinaram neoplasias.

Agentes físicos — Os raios X, os raios α do metal rádio e outros metais radioativos como o tório, mesotório e urânio, bem como os raios ultravioletas podem determinar o aparecimento de cânceres.

A ação cancerígena dos raios X foi a primeira verificada, constituindo também um dos tipos de câncer profissional, que começou a aparecer poucos anos após a descoberta desse meio para diagnóstico e tratamento das doenças, pois nessa época ainda não se conheciam bem as propriedades desses raios e, portanto, não havia os respectivos meios de proteção e, por isso, diversos radiologistas e técnicos que lidavam com os aparelhos apresentaram o câncer; alguns doentes tratados por esse meio também foram atingidos pela doença.

O câncer produzido pelos raios X aparece geralmente após um período longo de exposição a esses raios, variando de 5 a 15 anos ou mesmo mais desenhando-se ao nível de alterações distólicas da pele causadas pelos próprios raios X, conhecidas pelo nome de **radiodermites**; o tipo histológico do câncer é o carcinoma espinocelular cornificado ou não. Experimentalmente também foram obtidos cânceres pela ação de raios X, assim como pela energia radiante de outros metais radioativos, como o rádio, o tório, mesotório e urânio. O bixido de tório em suspensão coloidal, constituindo um preparado comercial denominado "torotrast", usado como contraste para visualizar vasos sanguíneos ou linfáticos, bem como os ventrículos cerebrais na radio-

que impediam o aparecimento da neoplasia. Em outras palavras, a foliculina não é um agente neoplásico, mas apenas o revelador dos potenciais neoplásicos das células.

Devido a essas observações, no tratamento de câncer da próstata e da mama preconiza-se a castração do indivíduo.

Quanto aos hormônios das outras glândulas endócrinas os resultados experimentais têm sido inconsistentes e até contraditórios.

Outras substâncias endógenas — Como os estudos químicos mostraram que dos ácidos biliares pode-se extrair o metilcolantreno, o qual é um agente cancerígeno, admitiu-se que outros hidrocarbonetos pudessem formar-se no nosso organismo a partir dos esteróis e, portanto, o desenvolvimento de uma neoplasia fosse devido a alteração do metabolismo este-róico; entretanto, os estudos realizados com essa finalidade levaram à conclusão de que o organismo não tem possibilidade de realizar tais transformações.

Outros trabalhos foram realizados com o fim de se obter de tecidos normais ou neoplásicos princípios ativos que, inoculados em animais, revelassem poder cancerígeno, tendo-se obtido alguns resultados positivos. Devido ao fato do câncer do fígado ser muito frequente nos negros da África Portuguesa, enquanto que nos europeus essa neoplasia é muito rara, obtve-se o extrato do fígado de ambos os povos, verificando-se que o dos negros da África Portuguesa inoculado em camundongos, determina o câncer e o extrato do fígado dos europeus é inativo. Esse princípio ativo ainda é desconhecido, mas sabe-se que ele faz parte do resíduo insaponificável contendo colesterol.

Substâncias orgânicas e inorgânicas de provável ação cancerígena — Os estudos experimentais foram dirigidos ainda para outros compostos químicos devidos ao grande surto industrial que emprega essas substâncias, assim como a certos usos e costumes da sociedade moderna. Como se admite um aumento da incidência do câncer e, ao mesmo tempo, é muito grande o número de indivíduos que fumam, estabeleceu-se uma relação entre ambos os fatos. Antigamente talava-se no câncer dos fumantes, isto é, o carcinoma que se desenvolve nos lábios em indivíduos habitados a fumar charutos, cigarros ou cachimbos, atribuindo-o à ação irritante dos mesmos; entretanto, verificou-se posteriormente a inexistência dessa ideia, pois o câncer do lábio ou da língua é muito raro, enquanto que o número de fumantes é enorme e, além disso, conhecem-se casos de cânceres dessas regiões em indivíduos que nunca fumaram. Não obstante, experiências realizadas com o alcatrão do tabaco que permanece na parede do bojo do cachimbo, determinaram o desenvolvimento de carcinoma no pavilhão da orelha do coelho. A substância ativa nesse caso resulta da combustão em torno de 400° C,

grafia, injetado em camundongos determina o desenvolvimento de sarcomas.

O câncer do pulmão dos trabalhadores nas minas de cobalto da Saxônia (Schneeberg e St. Joachimstal) é atribuído à inspiração de gases radioativos existentes no ar dessas minas, mas os estudos modernos mostraram a natureza genética dessa neoplasia.

Os raios ultravioletas são considerados por certos autores como sendo o melhor meio para se obter o câncer experimental nos camundongos. Como a luz solar é rica em raios ultravioletas, admite-se que essa luz seja a responsável pelo câncer da pele, devido ao acúmulo do colesterol que seria transformado em hidrocarbonetos policíclicos; entretanto, essa hipótese ainda não obteve confirmação. Se essa ação da luz tivesse de fato tal poder o câncer cutâneo deveria ser muito mais freqüente nos países tropicais onde a pele está submetida à sua ação quase o ano inteiro e mais raro nos países frígidos, onde só poucos meses do ano há sol e, mesmo assim, filtrado pela neblina e, no entanto, isso não se verifica.

COMENTÁRIO

Essa breve resenha sobre as causas e patogenia das neoplasias nos mostra que se trata de um problema muito complexo e longe de vislumbrar uma solução. Todas as idéias aqui expostas referem-se a um determinado tipo neoplásico e, além disso, os agentes invocados não estão presentes no caso das neoplasias humanas. A propósito de cada agente citado já foi feito o respectivo comentário; aqui só nos resta fazer uma síntese de todos esses conhecimentos adquiridos, salientando que os dados experimentais apresentados por todos os estudiosos no assunto demonstram que não há uma causa das neoplasias, mas diversos momentos etiológicos conjugados, dos quais o fator fundamental é o terreno biológico, isto é, a predisposição, que constitui o fator mais importante em qualquer problema da Patologia; isso quer dizer que não é pelo fato do indivíduo trabalhar com raios X ou com os metais radioativos ou então, com o alcatrão e seus derivados que fatalmente terá o câncer. De fato, é do conhecimento de todos que essa doença não atinge nem a maioria dos profissionais, muitos dos quais até morrem de velhice. A experimentação, por sua vez, também demonstra o mesmo, pois entre aqueles animais que são sensíveis ao alcatrão, por exemplo, há sempre alguns que não desenvolvem a neoplasia.

O que chama a atenção na análise dos estudos sobre o assunto é a preocupação em torno da neoplasia em si; entretanto, esta deve ser encarada apenas como a expressão morfológica de uma moléstia geral do organismo e, por isso, esta é que representa a parte mais importante. Enquanto o problema das

neoplasias visar somente o crescimento local como tem sido feito até aqui, a Medicina nunca o resolverá. De fato, tem-se demonstrado que o câncer se desenvolve quando o pH do organismo se torna alcalino, o mesmo acontecendo na obtenção do câncer experimental; a aceleração ou retardamento do crescimento das neoplasias pelas modificações introduzidas na alimentação dos doentes e, além disso, a cura do câncer em casos em que o indivíduo adquiriu uma moléstia infecciosa. Esses fatos estão indicando que não é o crescimento em si que importa, mas antes as condições gerais do indivíduo. Isto, porém, não significa que a neoplasia deva ser deixada pois, no estado atual dos nossos conhecimentos, o único tratamento possível é o cirúrgico; entretanto, geralmente a cirurgia é muito exagerada, mutilando-se o indivíduo sem vantagem alguma, quando uma intervenção mais discreta retirando-se a neoplasia com uns 2 cm de tecido normal daria até melhores resultados. A observação dos indivíduos operados de câncer mostra que a intervenção constitui uma verdadeira chicotada na doença que, então, exacerba-se consideravelmente.

As intervenções exageradas, retirando o órgão, como a mama com grande retalho de pele e músculos, bem como a cadeia ganglionar, em nada beneficia o doente e só serve para satisfazer a vaidade do cirurgião em exhibir a sua técnica ou habilidade. De muito maior importância é o tratamento geral que deve ser feito após a cirurgia, visando estimular os mecanismos de defesa do organismo e não procurando destruí-los pelo uso de certos meios violentos como os raios X, bomba de cobalto e a administração dos medicamentos chamados citostáticos, ou antitumorais.

Como as causas e até mesmo a patogenia das neoplasias ainda nos são desconhecidas, é impossível estabelecer qualquer medida profilática, de modo que todas as opiniões sobre as medidas a serem adotadas para se evitar a eclosão do câncer constituem pura imaginação, destituídas de qualquer valor prático.

O único fato positivo neste assunto é o aspecto microscópico de cada neoplasia, que nos permite dar o diagnóstico da mesma, embora aquelas anaplásicas sejam objeto de discrepância quanto à sua histogênese, mas sem afetar praticamente o resultado, pois se um patologista considera-a como carcinoma e outro como sarcoma, ambos têm a mesma opinião de ser neoplasia maligna. Outras vezes o patologista usa nomenclatura diferente do outro; em qualquer dos casos a diversidade de opinião é apenas de ordem acadêmica.

BIBLIOGRAFIA

- ALBERTINI, A. V. — Histologische Geschwülstdiagnostik. Georg Thieme, Stuttgart, 1955.
 BARBACCI, Ottone — I Tumori. Casa Ed. Dott. Francesco Vallardi, Milano, 1915.

- BORST, M. — Allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste. S. Hirzel, Leipzig, 1924.
- BORST, M. — Tumores (blastomas), in Tratado de Anatomia Patologica, direção de L. Aschoff, t. I, trad. castelhana do Prof. Julio G. Sanchez-Lucas, Ed. Labor S. A., Barcelona, 1950.
- BOVERI, T. — The Origin of Malignant Tumors. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1929.
- EVANS, R. Winston — Histological Appearances of Tumors. E. & S. Livingstone Ltd, Edinburgh e Londres, 1956.
- EWING, James — Neoplastic Diseases. W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1940.
- FREITAS AMORIM, M. — Patologia dos tumores. Fundo Editorial Prociex, S. Paulo, 1964.
- GESCHICKTER, Charles F. e COPPELAND, Murray M. — Tumors of Bones. J. B. Lippincott Co., Filadelfia, 1949.
- HAMPERL, H. e col. — Illustrated Tumor Nomenclature. Springer-Verlag, Berlin, 1965 (Editado em inglês, francês, alemão, russo e espanhol simultaneamente no mesmo volume).
- HOMBURGER, F. e FISHMAN, W. H. (ed.) — The Physiopathology of Cancer. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1959.
- HUECK, Werner — Pathologia Morfológica. Trad. do alemão para o castelhana, pelos Drs. Julio G. Sanchez-Lucas e R. Alvarez Zamora, Ed. Labor, S. A., Buenos Aires, 1944.
- JAFFE, Henry L. — Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints. Lea & Fibiger, Filadelfia, 1959.
- BOURST, M. — Tumors (Bone Tumors). The C. V. Mosby Co., St. Louis (U.S.A.), 1959.
- MASSON, P. — Tumeurs humaines: histologie, diagnostics et techniques. Librairie Maloine, Paris, 1956.
- OBERLING, Ch. — Le problème du cancer. L'Arbre, Montreal (Canada), 1942.
- PULLINGER, B. D. — Chemical Carcinogenesis. Experimental Cancer Research: Virus Hypothesis and Sarcomatous Transformation. The Causation of Cancer: Further Considerations. Social and Racial Factors in Cancer. In, Recent Advances in Pathology, 6ª ed., Edited by Georgy Hadfield, J. & A. Churchill Ltd, Londres, 1953.
- RONDONI, P. — Il cancro. Istituzione di Patologia Generale del Tumori. Ed. Ambrosiana, Milão, 1946.
- ROUSSY, Gustave; LEROUX, R. e WOLF, M. — Le Cancer. Masson & Cie., Paris, 1929.
- STANLEY, W. M. — The Virus Etiology of Cancer. Proceedings of the Third National Cancer Conference, Michigan. Lippincott C., Filadelfia, 1957.
- VIRCHOW, R. — Pathologie des Tumeurs. Trad. française de Dr. Paul Aronsohn. Gerner Baillière, Librairie-Editeur, Paris, 1867.
- WARBURG, O. — The Metabolism of Tumors. Constable, Londres, 1930.
- WILLIS, R. A. — Pathology of Tumors. Butterworth & Co., Ltd, Londres, 1948.
- WYBURN-MASON, Rober — The Reticulo-Endothelial System in Growth and Tumor Formation. Henry Kimpton, Londres, 1958.