

# IDIOTIA AMAURÓTICA FAMILIAR, FORMA JUVENIL

ESTUDO CLÍNICO E LABORATORIAL DE TRÊS CASOS

O. FREITAS JULIÃO \*

HORACIO M. CANELAS \*\*

NORBERTO A. LONGO \*\*\*

Embora se trate de moléstia conhecida desde os primeiros anos do presente século, são ainda relativamente raras as publicações referentes à forma juvenil da idiotia amaurótica familiar. Particularmente na literatura brasileira são em escasso número as observações registradas: encontram-se apenas os relatos de três casos de Valença (1942), um de Guimarães (1930) e outro de Marques (1947). Valença <sup>41</sup> observou três casos de 12, 10 e 9 anos, filhas de pais sadios e consangüíneos, brancos, sem qualquer elemento judaico na família; as pacientes apresentavam o quadro clínico característico (idiotia, amaurose e convulsões) e o exame de fundo de olho revelou retinite pigmentar, acompanhada, em um dos casos, de descoramento da papila; deve notar-se, contudo, que o exame neuropsiquiátrico das pacientes não pôde ser realizado com o necessário rigor; Valença obteve ainda informações que indicavam a existência de mais dois irmãos portadores de moléstia semelhante. No caso de Guimarães <sup>16</sup>, os progenitores eram sírios, não havia a mancha de Tay e o quadro neurológico era representado por paralisia espástica, amaurose, convulsões e demência; não foi encontrada retinite pigmentar, mas apenas atrofia óptica; o início da moléstia aos 3 anos e meio, contudo, leva a pensar que se tratava de modalidade precoce da forma juvenil. Finalmente, o caso de Marques <sup>26b</sup> reveste-se de caracteres clínicos atípicos, porquanto o início se havia processado aos 9 anos de idade, não havia alterações oftalmoscópicas e as manifestações neurológicas, de tipo distônico, foram comparadas às encontradas na degeneração hepatolenticular e na moléstia de Hallervorden-Spatz; o exame histológico revelou as típicas alterações das células nervosas; o autor não classifica seu caso em qualquer das diferentes formas

---

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Fac. Med. da Univ. de São Paulo, apresentado no XIX Congresso Internacional de Oto-neuro-oftalmologia (São Paulo, julho 1954).

\* Livre-Docente e Assistente; \*\* Assistente; \*\*\* Plantonista de Neurocirurgia.

*Nota dos autores* — Expressamos nossa profunda gratidão à inestimável colaboração que nos emprestaram os Drs. Alvaro Cardoso (dosagem de fósforo lipóidico), Günter Höxter (eletroforese das proteínas, lipoproteínas e glicoproteínas plasmáticas), Adail F. Julião (exames eletrencefalográficos), Odon R. Maranhão (estudo dos tipos sangüíneos), Fernando T. Mendes (estudo hematológico) e A. Spina-França (eletroforese das proteínas plasmáticas e do líquido cefalorraqueano).

clínicas da idiotia amaurótica e parece-nos, mesmo, que caberia melhor no grupo das formas tardias. Os demais casos da literatura brasileira constituem exemplos da forma infantil de Tay-Sachs (um de Barbosa <sup>4</sup> e Filho <sup>13</sup>; um de Fonseca <sup>14</sup>; três de Julião e col.<sup>15</sup>) ou da forma infantil tardia, de Bielschowsky (um caso de Trétiakoff e Pujol <sup>40</sup>; um caso de Marques <sup>26a</sup>), ou ainda de formas atípicas (um caso de Aidar e Assis <sup>1</sup>).

Os três casos plenamente comprovados da forma juvenil de Batten e Mayou, que ora apresentamos, representam, pois, uma contribuição à reduzida casuística nacional. As curiosas particularidades do estudo heredofamiliar e genético-hematológico, os achados eletrencefalográficos, hematológicos e humorais por nós assinalados, reforçam, segundo acreditamos, os motivos que nos levam a divulgá-los.

#### OBSERVAÇÕES

CASO 1 — Teresinha R. M., sexo feminino, brasileira, com 16 anos de idade, natural de Alagoinhas (Estado da Bahia), examinada no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 11 julho 1953 (registro nº 330.808). *Anamnese* — As primeiras manifestações da moléstia ocorreram aos 7 anos de idade, aproximadamente. Nessa ocasião, após um “surto febril” (informações prestadas pela progenitora), a menina tornou-se muito agitada, apresentando, desde então, desordens psíquicas: rasgava as roupas, mordida as pessoas, etc. Na mesma época, manifestaram-se distúrbios visuais, que rapidamente se acentuaram, culminando com o desaparecimento completo da visão. Aos 11 anos surgiram crises convulsivas, de tipo generalizado, acompanhadas de perda da consciência. A desagregação mental acentuou-se progressivamente. Há alguns meses vem-se tornando extremamente pálida. Amenorréia há 8 meses.

*Antecedentes pessoais:* Nascida de termo, parto normal. Desenvolvimento neuropsíquico normal até a idade de 6 para 7 anos: falou aos 18 meses, andou aos 15 meses; havia começado a freqüentar escola primária, quando adoeceu. Das doenças comuns na infância, teve sarampo, varicela e, aos 6 anos, “afecção febril”.

*Antecedentes familiares:* Os pais da paciente, que negam qualquer ascendência israelita, contam 40 anos de idade e são primos-irmãos. Dois irmãos da doente apresentam quadro mórbido semelhante (casos 2 e 3): Jesuíno, com 13 anos de idade, e Joaquim, com 10. Dois outros irmãos, atualmente com 18 e 15 anos, são sadios. Um irmão faleceu aos 11 meses de idade, de causa ignorada. O pai da paciente relata ter contraído sífilis; a mãe é forte e refere um aborto.

Na família há numerosos casamentos entre seus próprios membros (primos em 1º ou 2º grau). O próprio pai da paciente é filho de primos. Uma tia da paciente, por parte da mãe, teve dois filhos, nos quais, em torno dos 8 anos de idade, instalou-se “moléstia semelhante” (amaurose, rebaixamento das funções intelectuais, síndrome convulsiva), e que faleceram aos 18 e 21 anos de idade: a mesma sintomatologia está-se desenvolvendo atualmente numa das filhas (D. R. M., com 13 anos de idade), cujo hemograma revelou a existência de linfócitos vacuolizados na percentagem de 35% (28-2-1955); os outros 6 filhos são normais; essa tia é também casada com um primo em 2º grau e reside no Estado da Bahia, o que impossibilitou um exame mais completo de sua filha. Ao que consta, num outro grupo da mesma família (primos em 1º grau), entre 10 irmãos, 3 teriam sido acometidos pela mesma moléstia, tendo falecido um deles.

*Exame sômato-neurológico* — Estado geral precário, mucosas visíveis intensamente descoradas; pele de cor amarelada, macilenta; gânglios cervicais pequenos.

Ao exame do coração, ouve-se sôpro sistólico intenso no foco pulmonar. Pressão arterial 115-65 mm Hg; pulso 100 bat./min; temperatura 37°C. Abdomen: timpanismo exagerado; baço e fígado não palpáveis. *Sistema nervoso*: Grande excitação psicomotora. Amaurose. Exibe movimentos contínuos, sem finalidade. Fala constantemente, por monossilabos, alguns ininteligíveis. O exame neurológico, prejudicado pela agitação psicomotora, demonstra ausência de paralisias ou paresias e hiporreflexia osteotendinea generalizada. O exame oftalmológico revela a existência de nistagmo vertical, com componente rotatório, de caráter intermitente; reflexos pupilares (fotomotor e consensual) muito diminuídos, sendo a acomodação prejudicada pela amaurose. Catarata das suturas. O estado psíquico da paciente não permitiu exame satisfatório dos fundos oculares, permitindo verificar, contudo, a existência de atrofia da papila, em ambos os olhos, e desaparecimento de vasos (Dr. Scavone).

*Exames complementares* — *Exame hematológico* (28-5-1953): eritrócitos 1.900.000 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 3 g/100 ml; leucócitos 14.300 por mm<sup>3</sup> (neutrófilos bastonetes 2%, segmentados 78%; eosinófilos 2%; basófilos 1%; linfócitos típicos 14%; monócitos 3%); aniso e poicilocitose; intensa hipocromia; desvio à esquerda; granulações tóxicas nos neutrófilos; plaquetas abundantes. Foram realizados mais três hemogramas nos meses seguintes, com resultados semelhantes; no último deles (em 20-8-1953) foram encontrados raros eritroblastos. *Reações sorológicas para sífilis* (Wassermann, Kahn e Kline) negativas. *Uremia* 59 mg/100 ml. *Proteínas plasmáticas* (em g/100 ml): totais 7,2; albumina 4,7; globulinas 2,5; relação A/G 1,9 (método de Gornall, Bardawill e David, com leitura espectrofotométrica). *Exame de fezes*: larvas de *Strongyloides stercoralis*, ovos de *Schistosoma mansoni*, ancilostomídeos, *Ascaris lumbricoides*, *Trichocephalus trichiurus*; cistos de *Endamoeba coli* e *Endolimax nana*. *Exame de urina* normal.

CASO 2 — Jesuíno R. M., sexo masculino, brasileiro, com 13 anos de idade, examinado em 20-10-1953 no Ambulatório de Neurologia (reg. HC 338.896). *Anamnese* — Tinha 6 anos de idade quando começou a queixar-se de diminuição da acuidade visual. Este distúrbio agravou-se rapidamente; em poucos meses instalou-se cegueira total. Aos 11 anos ocorreu a primeira convulsão; desde então, apresenta crises convulsivas, de tipo generalizado, com intervalos de 10 a 15 dias. A inteligência ficou seriamente comprometida, não conseguindo aprender o que se lhe tentou ensinar. Antecedentes: já referidos em relação ao caso 1.

*Exame sômato-neurológico* — Estado geral bom; mucosas visíveis coradas; gânglios de volume normal. Caracteres sexuais secundários bem desenvolvidos. Nos pés observa-se sindactilia parcial dos 2º e 3º artelhos; nas mãos, os dedos mínimos apresentam-se arqueados, com a concavidade para dentro. O exame dos diversos aparelhos nada revelou digno de nota. *Sistema nervoso*: bradipsiquismo; palavra confusa, arrastada. Movimentação ativa conservada; força muscular segmentar e coordenação motora normais. Tono muscular normal. Hiporreflexia osteotendinea generalizada; reflexo cutâneo-plantar em flexão; ausentes os sinais de Rossolimo e Mendel-Bechterew; reflexos cutâneo-abdominais e cremastéricos normais. Sensibilidade normal. Psiquismo: consciente; orientado quanto à sua pessoa e ao mundo objetivo; noção de moléstia, muito embora sem a compreensão global da situação; deficiência para a fixação e evocação dos acontecimentos, secundária às alterações na esfera intelectual; rebaixamento global das funções intelectuais; perseveração, verbigeração; alentecer da associação ideativa; expressão mímica adequada; comportamento gliscróide, impulsivo e pueril (Dr. José Longman).

*Exames complementares* — *Exame neurocular*: Estrabismo convergente, principalmente à esquerda; reflexos à luz e consensual fracos; amaurose. Fundos oculares: papilas côm de cera, avermelhadas, com nível normal e contornos um pouco borrados; arteriolas finas, quase reduzidas a um fio; veias afiladas; retina de aspecto esbranquiçado, uniforme, sem estriação, com pigmento em forma de osteoblastos (aracnóides), esparsos por toda a camada, mas em grande quantidade na retina periférica; em suma, quadro oftalmológico de retinose pigmentar (Dr. Monteiro de

Barros). *Eletrencefalogramas*: ver comentários. *Craniograma*: diploe de malhas grossas, densas, com trabéculas espessadas; sela turca de tipo infantil (redução volumétrica global); hipertrofia das clinóides e calcificação do diafragma selar; escassa pneumatização do seio esfenoidal e presença de sincondrose esfenoccipital (dobradilha de Chauvan); não há calcificações patológicas, nem sinais de hipertensão intracraniana; quadro de retardo na evolução osteogenética. *Pneumencefalograma*: escassa quantidade de ar nos espaços subaracnóides; ventrículos laterais e terceiro ventrículo com forma, dimensões e posição normais. *Líquido cefalorraqueano*, em 21-10-1953: punção suboccipital com o paciente deitado; uma célula por mm<sup>3</sup>; proteínas 15 mg/100 ml; cloretos 700 mg/100 ml; glicose 80 mg/100 ml; restante normal. *Exame hematológico* (referimos apenas um dos vários exames realizados, cujos resultados foram comparáveis): eritrócitos 5.100.000 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 12,9 g/100 ml; VG 6,8; leucócitos 5.100 por mm<sup>3</sup> (neutrófilos bastonetes 8%, segmentados 55%; eosinófilos 10%; linfócitos típicos 22%; monócitos 5%); desvio à esquerda, eosinofilia, neutrófilos com granulações tóxicas. Em 15-6-1954 foram encontrados 15% de *linfócitos vacuolizados*; em 6-2-1956 a proporção se elevava para 28%. *Mielograma* (24-6-1954): Material normocelular. Relação G/E de 2:1. Discreto aumento de mieloblastos. Série neutrófila com maturação conservada. Eosinofilia moderada. Linfocitose (contaminação?). Hiperplasia moderada da série eritroblástica. Nada a anotar na série megacariocítica. Dentre os elementos linfóides adultos, alguns são vacuolizados. *Dosagens no sangue* referidas no quadro 1. *Eletroforese das proteínas plasmáticas e do líquido cefalorraqueano*: ver comentários. *Provas de função hepática* (r. Weltmann, r. Hanger, r. formol-gel e r. timol) normais.

CASO 3 — Joaquim R. M., sexo masculino, brasileiro, com 10 anos de idade, examinado em 22-12-1953 no Ambulatório de Neurologia (reg. HC 352.905). *Anamnese* — Aos 6 anos de idade começou a notar diminuição da acuidade visual, que se foi acentuando progressivamente. No fim de um ano, já se havia estabelecido cegueira completa. Nunca teve convulsões\*. Segundo as informações prestadas pela progenitora, este é um menino inteligente, freqüentando escola primária atualmente, em instituto para cegos. Antecedentes: nada digno de registro, além do já referido ao tratarmos do caso 1.

*Exame sómato-neurológico* — Bom estado geral. O exame dos diferentes aparelhos nada revelou de anormal. *Sistema nervoso*: Ausência de alterações motoras; força muscular segmentar e coordenação dos movimentos, normais. Reflexos superficiais e osteotendíneos, normais. Tono muscular e sensibilidade normais. *Psiquismo*: a determinação do nível mental (Dr. Paulo Vaz de Arruda) revelou atraso de 1 ano (debilidade mental leve).

*Exames complementares* — *Exame oftalmológico*: Leve convergência dos globos oculares. Discreto nistagmo horizontal. Pupilas isocóricas e isocrômicas; reflexos à luz e consensual lentos; acomodação prejudicada pela amaurose. Fundos oculares: papilas de limites e níveis normais, de coloração róseo-amarelada, tendendo para o amarelo-sujo ("cêra de vela"); artérias estreitadas e veias de aspecto normal; retina lembrando o tipo salpimenta, muito tênue; retinite pigmentar, sem pigmento (Dr. Paulo B. Magalhães). *Eletrencefalograma*: ver comentários. *Exame hematológico*: eritrócitos 4.100.000 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 12,6 g/100 ml; VG 0,95; leucócitos 7.900 por mm<sup>3</sup> (neutrófilos metamielócitos 1%, bastonetes 8%, segmentados 30%; eosinófilos 8%; linfócitos típicos 50%; monócitos 3%); desvio à esquerda; neutrófilos com granulações tóxicas, eosinofilia. Em 11-6-1954 foi observada *vacuolização* em 6% dos linfócitos; em 6-2-1956, a proporção já subira para 19%. *Mielograma*

---

\* Ao completar 11 anos de idade, em fins de 1955, o paciente começou a apresentar crises convulsivas generalizadas; não houve modificação quanto ao resultado do exame clínico-neurológico, nem quanto ao desenvolvimento psíquico, até a época atual.

(24-5-1954): Material normocelular. Relação G/E de 2:1, aproximadamente. Moderada anaplasia na série neutrófila. Eosinofilia. Nada a anotar nas séries eritroblástica e plaquetinea. Escassos linfócitos vacuolizados. *Dosagens no sangue*: ver quadro 1. *Eletroforese das proteínas plasmáticas e do líquido cefalorraqueano*: ver comentários. *Provas de função hepática* (reações de Weltmann, formol-gel, timol e de Hanger) normais.

Natureza do exame	Método	Caso 2		Caso 3	
		Data	Resultados	Data	
Linfóc. vacuolizados	Clássico	15- 6-1954	15 %	6 %	15-6-1954
		6- 2-1956	28 %	19 %	6-2-1956
Colesterolemia * ...	Sheftel	28-11-1953	126,0	105,0	13-2-1954
		6- 2-1956	99,0	135,0	6-2-1956
Fósforo inorgânico *	Fiske-Subbarow	1-12-1953	4,5	4,3	13-2-1954
Fósforo lipóidico *	Fiske-Subbarow	17- 1-1955	10,1	16,7	17-1-1955
Fosfatase ácida **	King-Armstrong	1-12-1953	2,7	0,3	13-2-1954
Fosfatase alcalina**	King-Armstrong	—	—	12,7	13-2-1954
Calcemia * .....	Clark-Collip				
	Kramer-Tisdall	28-11-1953	11,5	9,9	13-2-1954
Glicemia * .....	Folin-Wu	28-11-1953	100,0	107,0	17-1-1955
Metabolismo basal	Padrão Jones	17- 1-1955	+7,5 %	+10,5 %	17-1-1955

Quadro 1 — Resultados de várias dosagens e exames complementares referentes aos casos 2 e 3: \* resultados em mg/100 ml; \*\* resultados em unidades King-Armstrong.

#### CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A IDIOTIA AMAURÓTICA FAMILIAR

Distinguem-se várias *formas clínicas* de idiotia amaurótica familiar, muitas delas transicionais: idiotia amaurótica congênita (lipidose descrita por Norman e Wood<sup>27</sup>, em 1941); o tipo infantil, de Tay<sup>37</sup> e Sachs<sup>30</sup>; a forma infantil tardia, ou melhor, juvenil precoce, descrita por Bielschowsky<sup>6</sup>; a forma juvenil, de Batten e Mayou<sup>5</sup>; a forma tardia ou do adulto, de Kufs<sup>20</sup>, que compreende ainda uma variedade muito tardia (van Bogaert e Borremans<sup>8</sup>). As formas infantil e juvenil representam, a nosso ver, os tipos polares da afecção.

A distinção entre as várias formas baseia-se especialmente na idade de aparecimento dos primeiros sintomas, no ritmo evolutivo, no quadro oftalmológico e nas manifestações neurológicas. Assim, na forma infantil o início se processa entre o 3º e o 8º mês de vida; a evolução é progressiva, sobrevivendo o êxito letal dentro de 2 anos, em média; oftalmoscopicamente, encontra-se a mancha vermelho-cereja na região macular (sinal de Tay), podendo também haver atrofia óptica; há amaurose, síndrome hiper ou hipocinético-hipotônica e crises epileptiformes; outrossim, é peculiar a incidência preva-

lente na raça israelita. Na forma juvenil precoce, os primeiros sintomas surgem entre dois e três anos de idade; a evolução também é rápida e progressiva, determinando a morte dentro de 3 anos, na maioria das vezes; o exame do fundo ocular revela fina pigmentação retiniana e, às vezes, atrofia óptica; o quadro neurológico é dominado por distúrbios cerebelares. Na forma juvenil típica, o início ocorre dos 5 aos 8 anos, o mais tardar aos 13<sup>43</sup>; a evolução é relativamente longa, de 10 a 15 anos; observa-se degenerescência retiniana e, quase sempre, atrofia óptica; os sinais neurológicos são representados por convulsões e alterações motoras de tipo extrapiramidal e cerebelar. Na forma tardia, os sintomas principiam entre 15 e 26 anos, tendo sido descritas, porém, modalidades de início muito tardio, ocorrendo já na pré-senilidade; a evolução, muito lenta, ultrapassa geralmente 15 anos; de regra, não há distúrbios visuais; o quadro neurológico é semelhante ao da forma juvenil. Manifestação comum a tôdas as formas é a decadência mental progressiva.

Nota-se, portanto, que, à medida que avança a idade de início da moléstia, a evolução tende a se prolongar, os distúrbios visuais a decrescer de intensidade e o acometimento extrapiramidal a se acentuar. Contudo, embora o critério etário seja de capital importância para a distinção dos vários tipos, é necessário ter em mente que algumas formas infantis podem ter um início protelado para épocas mais tardias, assim como formas juvenis podem instalar-se já na idade adulta; a existência de ocorrências precoces da forma de Kufs também deve ser levada em conta. Por outro lado, embora o caráter heredofamiliar seja marcante em tôdas as modalidades, pode verificar-se alternância de formas infantis e juvenis na mesma família<sup>12</sup>. Ainda convém frisar que Kufs referiu casos de lesão macular pura, a par de outros apenas com lesão cerebral<sup>11</sup>; Sorsby<sup>32</sup> estabeleceu, por outro lado, que as formas macular e cerebral puras nunca coexistem na mesma família. A sintomatologia de cada forma clínica, embora sujeita a variações, tende a revestir o mesmo tipo e a seguir evolução idêntica nos membros da mesma fratria<sup>7</sup>.

Todos os tipos de idiotia amaurótica reconhecem como *fundamento histopatológico* as alterações degenerativas do citoplasma das células ganglionares da retina e do neuraxe; as células gliais também são secundariamente atingidas. De maneira geral, as células se tumefazem, o pericárium e os prolongamentos passam a conter massas granulosas constituídas por lípidos; a substância de Nissl fica reduzida a grânulos muito finos, dispostos ao redor do núcleo; as neurofibrilas, embora deslocadas para a periferia, não sofrem alterações tão intensas. Entretanto, apesar do grau das lesões celulares e da longa evolução em alguns tipos da moléstia, os núcleos se apresentam relativamente conservados, as bainhas de mielina e os axônios permanecem quase intactos, o que explica a persistência de relativa integridade funcional<sup>24</sup>. Marburg<sup>25</sup> frisa que os sinais clínicos da moléstia apenas em parte são devidos às alterações celulares, que afetam meramente seu contingente vegetativo; somente quando a parte funcional (neurofibrilas) é comprometida, aparecem os sinais neurológicos.

No estudo da idiotia amaurotica, os *aspectos histoquímicos* são de importância capital. Entre as tesaurismoses do sistema nervoso, são das mais características aquelas que afetam o metabolismo dos fosfatídeos. Elas podem ser divididas em três grupos: a) moléstia de Gaucher, em que se processa armazenamento de cerebrosídeos; b) moléstia de Niemann-Pick, na qual ocorre acúmulo de esfingomielina; c) idiotia amaurotica familiar, caracterizada por entesouramento de gangliosídeos. Esses três fosfatídeos pertencem ao grupo dos esfingolípides, isto é, contêm como componente fundamental a esfingosina, que se une com um ácido graxo sob a forma de amida (ceramida<sup>38</sup>). Klenk<sup>19</sup>, que se tem particularmente ocupado do estudo bioquímico desses compostos, publicou, recentemente, um trabalho em que os estuda pormenorizadamente. As ceramidas constituem a parte lipófila da molécula desses fosfatídeos; a distinção entre eles se faz de acordo com o componente hidrófilo, que, nos cerebrosídeos, é uma hexose (glicose ou galactose), nas esfingomielinas é o ácido colínofosfórico, e nos gangliosídeos é um complexo hidrocarbonado de molécula elevada, possuindo o ácido neuramínico como característica principal. Enquanto gangliosídeos e esfingomielinas possuem ácidos graxos com C<sub>18</sub> (ácido esteárico) e C<sub>24</sub> (ácido linhocérico), os cerebrosídeos só possuem ácidos com C<sub>24</sub>. Por outro lado, cerebrosídeos e esfingomielinas predominam na substância branca (são os componentes das bainhas de mielina), ao passo que os gangliosídeos se encontram quase exclusivamente na substância cinzenta (são constituintes dos neurócitos). Os gangliosídeos são encontrados, na moléstia de Tay-Sachs, em taxas que sobrepujam a normalidade de 5 a 10 vezes; na moléstia de Niemann-Pick seu teor ultrapassa ligeiramente o normal.

Apesar da demonstração da associação intrafamiliar da idiotia amaurotica e da moléstia de Niemann-Pick<sup>7</sup>, já não se admite que aquela constitua como que a forma nervosa pura desta última. Se não bastassem as diversidades reveladas pelos estudos histoquímicos da substância armazenada e as diferenças dos quadros neurológicos, ainda se poderiam referir outros caracteres distintivos revelados pela histopatologia nervosa. Assim, a degeneração lipídica das células ganglionares da retina é muito menos intensa na moléstia de Niemann-Pick que na idiotia amaurotica, não sendo encontrada atrofia óptica; para Rintelen (cit. por Walsh<sup>43</sup>) as alterações maculares do tipo Tay observadas em alguns casos de Niemann-Pick não são patognômicas de uma identidade mórbida, pois aparecem sempre que ocorrerem distúrbios necrobióticos das células ganglionares, acompanhadas simultaneamente de degeneração gordurosa dos componentes celulares. Nesta última forma de lipidose o processo degenerativo cérebro-retiniano estende-se a estruturas de origem mesodérmica (no cérebro, as leptomeninges, tela coriódica e paredes vasculares; no globo ocular, as camadas nucleares da retina, o tracto uveal, a esclerótica e a adventícia vascular), o que não sucede na idiotia amaurotica familiar<sup>28</sup>. Por fim, as células granulosas do cerebelo estão geralmente poupadas na moléstia de Niemann-Pick, ao passo que, na idiotia amaurotica, são sede de intensos processos degenerativos<sup>7</sup>.

Quanto à *patogenia* da idiotia amaurótica familiar, deve tratar-se, como na moléstia de Niemann-Pick, de anormalidade do metabolismo intracelular e não do metabolismo intermediário, pois não se verifica, geralmente, aumento da taxa sanguínea de fosfolípidos<sup>38</sup>. Desmielinização da substância branca cerebral, discreta e em placas, só foi descrita na forma infantil, o que indicaria uma parada no processo de mielinização, em lugar de degeneração da mielina pré-existente<sup>2</sup>. É importante realçar também que, na forma juvenil, à sobrecarga lipídica se associa a persistência de aspectos fetais ou infantis dos elementos neurais, especialmente observados nas células pigmentadas da substância negra e do tronco cerebral<sup>9</sup> e ao nível do córtex cerebral, onde persistem as células horizontais de Cajal<sup>24</sup>. Aliás, o estudo do metabolismo cerebral na idiotia amaurótica familiar revela um aumento na diferença arteriovenosa de oxigênio, comparável ao que se observa em recém-nascidos, apesar da substituição de grande parte dos constituintes neuronais por lípidos, que são substâncias inertes do ponto de vista respiratório<sup>17</sup>. Portanto, embora se discuta ainda a patogenia do processo lesional, não cabe dúvida que as alterações se instalam em estruturas que sofreram um atraso na citogênese<sup>7</sup>.

#### FORMA JUVENIL

Stengel<sup>34</sup>, já em 1826, havia observado 4 irmãos que, aos 6 anos de idade, após um desenvolvimento psicomotor normal, começaram a apresentar deterioração mental progressiva e amaurose; aos 14 anos surgiram crises convulsivas; faleceram aos 20 anos. Em 1903, Batten<sup>5a</sup> observou oftalmoscópicamente, em duas irmãs, uma lesão pigmentar simétrica das máculas, surgida, respectivamente, aos 5 e 7 anos de idade, e associada a rebaixamento mental; no ano seguinte, o mesmo quadro foi observado em três casos por Mayou<sup>5b</sup>; uma dessas pacientes veio a falecer, tendo Batten e Mayou<sup>5c</sup> descrito, em 1915, o quadro anátomo-patológico. Por outro lado, Vogt<sup>42</sup>, em 1905, descreveu moléstia semelhante à de Tay-Sachs, caracterizada também por amaurose, idiotia e convulsões, porém sem a mancha vermelho-cereja da mácula e cujos primeiros sinais surgiam durante o fim da primeira ou início da segunda década. Spielmeyer<sup>33</sup>, em 1906, fez o estudo anátomo-patológico da afecção, verificando sua grande semelhança com as lesões da idiotia amaurótica infantil. Em 1908, Stock<sup>35</sup> descreveu o quadro ocular, distinguindo-o do da forma de Tay-Sachs, e Schob<sup>31</sup>, em 1912, estudou a patologia da moléstia, ressaltando também a presença de sintomas ataxo-espasmódicos na forma juvenil.

Convém referir aqui a possibilidade de quadros clínicos superponíveis aos da idiotia amaurótica ocorrerem de par com alterações histológicas do tipo da moléstia de Alzheimer. A este propósito é muito ilustrativo o caso de Löken e Cyvin<sup>23</sup>: paciente filho de primos, sem antecedentes mórbidos nos ancestrais, mas que tivera um irmão mais velho que apresentara moléstia semelhante à sua, falecendo aos 13 anos de idade; o paciente se desenvolvera normalmente até aos 6 anos de idade, quando se instalaram amaurose e deterioração mental progressiva; aos 13 anos surgiram convulsões; aos 14 anos

foi verificada atrofia óptica e retinite pigmentar. Faleceu nessa data e à necrópsia não foram encontradas as alterações histopatológicas características da idiotia amaurotica, mas sim placas senis corticais difusas e alterações fibrilares nas células ganglionares. Revendo a literatura, Løken e Cyvin encontraram outros casos semelhantes ao seu.

Os aspectos histopatológicos da forma juvenil da idiotia amaurotica, como dissemos, são comuns às várias formas de idiotia amaurotica. As diferenças que se observam são mais de ordem quantitativa que qualitativa. Assim, na forma infantil, as lesões cerebrais são mais difusas e a destruição celular é mais intensa que na forma juvenil. Nesta, o conteúdo vacuolar tem menos afinidade pela hematoxilina férrica e maior para os corantes de gorduras neutras; a macróglia participa de maneira mais manifesta na tesauroização<sup>7</sup>; as alterações da mielina são menos intensas que no tipo Tay-Sachs<sup>2</sup>. O processo patológico é mais intenso em três territórios: córtex cerebral, inclusive faixa denteada; córtex cerebelar, sobretudo nas células de Purkinje; neostriado, onde sobressai o acúmulo de lípidos na macróglia. No córtex cerebral, particularmente, observa-se lipidose difusa e tumefação das células ganglionares; desaparecimento celular não sistematizado, porém, mais evidente nas camadas III e V; esclerose da camada molecular, com perda das fibras tangenciais<sup>24</sup>. Portanto, a tesaurose não apresenta eletividade para um determinado sistema cortical, embora exista comprometimento preferencial de certos tipos de células. No tálamo, contudo, Lemieux<sup>21</sup> verificou que as alterações histopatológicas só incidiam nas células de relay cortical e nos núcleos de associação; estavam indenes as células de conexão subcortical.

Na retina, as lesões também diferem amplamente nos dois tipos. Enquanto na forma infantil são comprometidas exclusivamente as células ganglionares, na juvenil também as camadas externas são atingidas. A degeneração do neurepitélio é primária e tão seletiva quanto a das células granulares do cerebelo; as alterações são mais pronunciadas na região macular. Nas camadas superficiais da retina, precocemente se desintegram os cones e bastonetes, a camada nuclear externa se rarefaz e, em seguida, há substituição por células gliais, hiperplasia do epitélio pigmentar e invasão da retina por grânulos pigmentares. A retina pode adelgaçar-se extremamente, só sendo reconhecíveis as células ganglionares e suas fibras, a camada reticular interna e a nuclear interna, para fora das quais se encontra u'a massa de tecido irregular, constituído essencialmente por glia e grande quantidade de pigmento. Por fim, tóda a estrutura da retina desaparece, seguindo-se a degeneração uniforme de todos os elementos nervosos (Duke-Elder<sup>11</sup>).

Do ponto de vista *histoquímico*, até há pouco, a análise só conseguira esclarecer a natureza da substância armazenada na forma infantil de Tay-Sachs; especialmente no que tange à forma juvenil, o estudo de 6 casos, feito por Klenk<sup>19</sup>, resultou negativo, revelando um teor normal de gangliosídeos. Entretanto, recentemente, Diezel<sup>10</sup> realizou estudos histoquímicos em 3 casos da forma infantil, 3 da forma infantil tardia e 1 da juvenil, encontrando, em todos, um acúmulo nas células ganglionares de uma mistura lipídica com um componente glicídico, comparável ao gangliosídeo descrito por Klenk. Diezel

aventa a possibilidade de que, com o progredir da idade, decresça a atividade da tesaurismose, reduzindo-se a proporção do componente glicolípido dentro da mistura acumulada; tal fato identificaria as várias formas de idiotia amaurótica como variedades etárias da mesma moléstia. Quanto à substância encontrada nas células glias, trata-se do produto da reabsorção das células ganglionares.

O quadro clínico da forma juvenil está atualmente bem estabelecido, a ponto de Sjögren e Sjövall (cit. por van Bogaert<sup>7</sup>) falarem no aspecto “fotográfico” de suas observações. A moléstia, com caráter heredofamiliar marcante, não é privativa ou prevalente em qualquer raça, embora Sjögren tenha observado numerosos casos na Suécia, o que atribuiu ao fato de que os ancestrais eram provavelmente heterozigotos, seguindo uma herança recessiva mono-híbrida. A existência de consangüinidade nos ascendentes é digna de realce.

Em nossos casos, a consangüinidade era extraordinariamente marcante. Os progenitores dos pacientes eram primos em 1º grau e em seus ascendentes contavam-se, também, numerosos matrimônios entre primos.

No sentido de documentar esse característico exibido por nossos casos, solicitamos o estudo dos tipos sanguíneos na família por nós estudada, o qual foi realizado no Instituto Oscar Freire pelo Dr. Odon R. Maranhão, cujo relatório é o seguinte: “O estudo dos tipos sanguíneos procedido nos membros dessa família portadora de casos de idiotia amaurótica familiar visou a esclarecer os seguintes itens: a) a consangüinidade dos genitores dos pacientes; b) a estrutura genética da família, esclarecendo uma possível identidade ou semelhança de fatores. a) *Consangüinidade dos genitores* — O estudo isolado dos grupos sanguíneos não permitiria uma afirmação de consangüinidade, mas apenas o estabelecer-se pertencerem ambos a grupos idênticos. Entretanto, o inquérito familiar permitiu verificar tratar-se de genitores primos entre si. As provas laboratoriais evidenciaram: 1 — Ambos pertencem ao grupo 0 (ou zero) da classificação, ou melhor, do sistema ABO, descrito por Dungen-Hirszfeld. Segundo estatísticas de vários autores nacionais e, particularmente, as realizadas no Instituto Oscar Freire pelo Prof. Flaminio Fávero e Farm. Elisa Novah, esse grupo é o que encerra maior número de pessoas. Em outros termos, é o mais freqüente em nosso meio. Por outro lado, o cruzamento entre duas pessoas pertencentes a esse grupo assegura uma descendência totalmente enquadrada no mesmo grupo. A ausência dos aglutinógenos A e B e a presença das aglutininas a e b só possibilitam um tipo de cruzamento. Desta forma, poderíamos estabelecer que todos os filhos legítimos do casal pertencem ao mesmo grupo. 2 — Passando-se ao sistema MN, descrito por Levine e Landsteiner, verificamos que o pai dos enfermos pertence ao grupo N e a mãe, ao grupo MN. Neste sistema, ambos os fatores são dominantes e igualmente segregáveis. Cruzando-se MN com N, teremos como possibilidades genéticas os tipos N e MN. É curioso notar que a distribuição dos filhos vivos do casal em estudo obedece a esta regra, de modo absoluto, segundo proporção previsível. 3 — Também o sistema Landsteiner-Levine, Rh-Hr, foi objeto de provas e observações. Os pais dos pacientes pertencem aos seguintes subgrupos do Rh positivo: Rh<sub>1</sub> (Rh<sub>0</sub>+Rh<sup>1</sup>) e Rh<sup>2</sup> positivo. Há uma identidade de fatores nessas pessoas. É curioso observar que todos os filhos têm essa mesma estrutura genética. Tal identidade não seria obrigatória frente às leis genéticas que regem a herança desses fatores. 4 — Dessa forma, podemos estabelecer a existência de uma estrutura genética quase idêntica nos genitores da família em estudo e, aliando tais dados a informes pessoais dos examinados, concluir por uma estreita consangüinidade entre eles. b) *Fatores sanguíneos familiares* (fig. 1) — Todos os filhos vivos do casal pertencem ao tipo 0 (ou zero) do sistema ABO (Dungen-Hirszfeld), aliás, possibilidade

única, de acôrdo com o cruzamento observado e conforme já fizemos notar. No sistema *MN* (Levine-Landsteiner) eles se distribuem 2 a 2 nos grupos *MN* e *N*. No sistema *Rh-Hr* (Landsteiner-Levine) todos pertencem a igual grupo: *Rh<sub>1</sub>*. Há, portanto, grande semelhança de fórmulas genéticas (genótipos). *Conclusões*: 1 — A consanguinidade dos genitores explica, em parte, o fato de apresentarem fórmulas genéticas bastante próximas; 2 — Nada há de particular nos fatores sanguíneos dos descendentes, que se distribuem segundo as probabilidades já previstas pelas leis da herança; 3 — Não se observou nenhuma correlação entre a presença da idiotia amaurótica e a peculiar fórmula genética, no referente aos grupos sanguíneos; 4 — Ficou claramente demonstrada a estreita semelhança entre a fórmula genética dos genitores, dos descendentes, sadios ou portadores de idiotia amaurótica; 5 — Até onde estes estudos nos levam, não podemos excluir a possibilidade de que tal semelhança genética possa contribuir para o aparecimento da moléstia em apêço”.

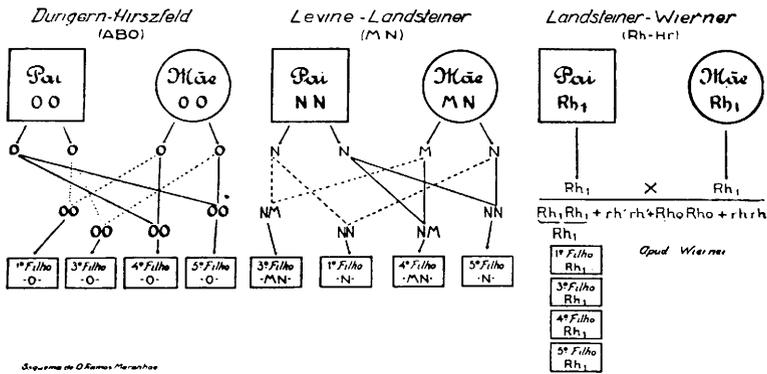


Fig. 1 — Fatores sanguíneos na família de nossos casos.

Do ponto de vista *oftalmológico*, as manifestações são precoces e quase sempre características. Dado negativo de importância é a inexistência da mancha vermelho-cereja na mácula, que é substituída por fina pigmentação de tipo salpimenta. A princípio, a papila e os vasos são normais e a mácula é ocupada por pequena área esbranquiçada, envolta por uma auréola vermelha, como se a fóvea fôsse excepcionalmente profunda e brilhante. Ulteriormente, a papila empalidece e os vasos tornam-se menores, a área branca da mácula se expande, a auréola se pronuncia e pigmenta e, na retina perimacular, surgem radiações brancas. No estágio seguinte a papila se atrofia, os vasos tornam-se filiformes, a retina periférica fica pulverizada de pigmento côr de pimenta, na mácula a área atrófica se alastra, transformando-se em mancha irregular, fortemente pigmentada e sem limites nítidos, atingindo geralmente duas vêzes o tamanho da papila e desvanecendo-se numa área perimacular opaca, com aspecto de cobre ou prata batida; a retina se atrofia completamente, tornando-se visíveis os vasos coróides. É importante ter em conta que a atrofia da papila pode preceder as alterações da mácula (Pollock, cit. por Duke-Elder<sup>11</sup>). Taft e Monroe<sup>36</sup> atribuíam a perda da visão, em algumas eventualidades, à degeneração cortical, porém, Lubin e

Marburg<sup>24</sup>, em seu caso, verificaram que a área calcarina era a menos lesada, ao passo que as lesões da retina e do nervo óptico eram evidentes.

A *sintomatologia neurológica* instala-se após o aparecimento dos distúrbios visuais. Sjögren distinguiu, na evolução da forma juvenil da idiotia amaurótica, cinco períodos: 1) o início, caracterizado por distúrbios visuais, seguidos de comprometimento da palavra; 2) uma fase de distúrbios do caráter, indiferença, torpor e surtos de excitação, e acessos convulsivos; 3) um estágio em que, aos nítidos distúrbios intelectuais e afetivos, se associam sinais extrapiramidais; 4) um período de desintegração, com perda da linguagem, alterações do tono, desordens cerebelares, hipercinesias e perturbações neurovegetativas; 5) uma fase terminal, com demência total, tetraplegia espasmódica e estado de grave caquexia. Não há desordens sensitivas. Nistagmo e estrabismo são freqüentes. As manifestações extrapiramidais revestem, de regra, o tipo hipertônico-hipocinético palidal: observa-se tendência à atitude rígida do corpo em ligeira anteflexão, perdem-se os movimentos automáticos associados, a marcha se faz em pequenos passos e instala-se lentidão do movimento corporal. Há, porém, relatos de síndromes hipercinético-hipotônicas neostriadas, como no caso de van der Scheer e Winkler (cit. por Dide e van Bogaert<sup>9</sup>), em que havia atetose e distonia de torção. A evolução da moléstia é lenta e progressiva, ocorrendo o êxito letal de 10 a 15 anos após o início da sintomatologia.

Nos casos que apresentamos, a sintomatologia compõe-se, basicamente, de uma tríade, representada por distúrbios visuais, alterações psíquicas e síndrome convulsiva.

Os *distúrbios visuais* — baixa progressiva da acuidade visual, culminando, após poucos meses, em amaurose — constituíram, nos três irmãos, a manifestação inicial da moléstia, surgindo entre os 6 e 7 anos de idade.

*Desordens psíquicas* significativas apresentaram-se no caso 1, concomitantemente às alterações visuais, traduzindo-se sobretudo por intensa agitação psicomotora, que se prolongou, aliás, até o período final da moléstia (a paciente faleceu aos 17 anos de idade). O rebaixamento global das funções intelectuais é também pronunciado no caso 2 e menos intenso no caso 3.

*Crises convulsivas* generalizadas estabeleceram-se a partir dos 11 anos de idade em todos os casos; é interessante salientar que o paciente Joaquim R. M. (caso 3), quando examinado pela primeira vez, aos 10 anos de idade, não havia ainda sofrido crises convulsivas espontâneas, mas durante o exame eletrencefalográfico, a ativação pela aminopirina, na dose de 115 mg, determinou a eclosão de crise completa, de tipo generalizado, seguida de prolongado período de automatismo.

Ao *exame sômato-neurológico* apenas destacamos hiporreflexia osteotendinea generalizada (casos 1 e 2). Não se evidenciaram manifestações extrapiramidais, cerebelares ou piramidais. O exame dos fundos oculares demonstrou, ao lado da atrofia das papilas, retinose pigmentar, evidente nos casos 2 e 3.

A sintomatologia referida justifica, a nosso ver, o diagnóstico clínico de idiotia amaurótica juvenil, de Batten e Mayou. Quanto à pronunciada anemia observada no caso 1, foi por nós relacionada ao alto grau de infestação verminótica de que era portadora a paciente.

Vários autores têm estudado as *alterações eletrencefalográficas* observadas na idiotia amaurótica juvenil. Levy e Little<sup>22</sup> verificaram algumas ondas de 6 c/s nas regiões frontal e central, porém o ritmo  $\alpha$  estava bem de-

finido nas regiões occipitais; neste caso, novo eletrencefalograma após o aparcimento de convulsões, revelou numerosas ondas  $\delta$  de elevado potencial. No caso de Lubin e Marburg<sup>24</sup>, apesar da existência de convulsões, o traçado estava bem organizado, embora houvesse ondas lentas eventuais, particularmente nas regiões occipitais. Em três casos de idiotia amaurotica juvenil estudados por Radermecker<sup>29</sup>, os achados foram os seguintes: no primeiro, o traçado era sensivelmente alterado por uma disritmia lenta, bem mais marcada à esquerda, o que, associado à existência de hemiplegia direita, indicava assimetria do processo patológico; havia acentuado componente comicial. Nos outros dois casos (duas irmãs) observou uma disritmia lenta, mais ou menos acentuada, porém difusa, sobre a qual se inscreviam surtos paroxísticos de alto potencial, bilaterais e simétricos, de tipo comicial. Comparando êses achados com os da forma infantil, Radermecker assinala que, nas formas juvenis, a alteração neuronal é menos difusa e menos profunda; nesta forma, a epilepsia é quase a regra e se traduz pelo componente comicial generalizado.

Nos casos por nós estudados, sucessivos exames eletrencefalográficos demonstraram as seguintes alterações: *Caso 2* — a) Em 1-12-1953: Atividade bioelétrica de repouso irregular, em virtude de se misturarem ondas de 6 a 8 c/s com ondas mais rápidas, de 15 a 20 c/s, sendo estas dominantes nas regiões anteriores; a hiperpnéia acentuou a desorganização já existente no traçado de repouso e provocou o aparecimento de ondas sharp de amplitude elevada, bilaterais, predominando (maior amplitude) na região frontocentral direita. Conclusão: traçado anormal, com moderada desorganização difusa e discreta assimetria entre as regiões frontocentraes dos dois hemisférios, evidenciada pela hiperpnéia. b) Em 14-1-1955: Atividade elétrica cerebral de repouso constituída, principalmente, por ondas de 6 a 8 c/s, de média amplitude, difusas e simétricas; numerosos surtos de ondas de amplitude mais elevada, com a frequência de 6 c/s, foram evidenciadas no traçado espontâneo; a hiperpnéia provocou aumento generalizado da amplitude das ondas, assim como o aparecimento de ondas sharp de grande voltagem e de ondas espiculares. Conclusão: disritmia difusa, continua. c) Em 7-11-1955: Atividade elétrica cerebral de repouso constituída principalmente por ondas de 5 a 7 c/s, difusas e simétricas, de média amplitude. Durante a hiperpnéia não se observou alteração evidente no traçado (fig. 2); cerca de um minuto após o fim da prova, entretanto, foram registrados vários surtos de ondas de 5 a 6 c/s, de grande amplitude, difusas e simétricas (fig. 3). Conclusão: disritmia difusa, continua (ondas 5-7 c/s); não se observa alteração evidente em relação ao exame anterior. *Caso 3* — a) Em 13-1-1954: O traçado de repouso mostra um ritmo de base bem organizado para a idade do paciente, com a frequência de 9 a 10 c/s e média amplitude; a hiperpnéia provocou apenas aparecimento de pequenos surtos de hipsincronia, sem modificação sensível da frequência das ondas. Conclusão: traçado dentro dos limites da normalidade. b) Em 12-1-1955: O traçado de repouso mostra um ritmo dominante de média amplitude, com a frequência de 8 a 9 c/s, difuso e simétrico; numerosos surtos de ondas de amplitude mais elevada (100 a 150 microvolts), com a mesma frequência do ritmo fundamental (8 a 9 c/s), difusas, foram evidenciados no traçado espontâneo; durante a hiperpnéia observou-se nitido aumento no número de surtos de hipsincronia descritos acima. Quarenta segundos após a injeção de pequena dose de Stegalin (0,5 ml, equivalentes a 115 mg de aminopirina) — insuficiente, noutros casos, como agente de ativação eletrencefalográfica (A. F. Julião e P. Vaz Arruda — Ação da aminopirina intravenosa sobre o eletrencefalograma humano; possibilidade de sua aplicação como ativante em eletrencefalografia. Rev. Paulista de Med., 45:514, novembro, 1954) — registrou-se um surto de espículas de elevada voltagem, a que se seguiram outros, esparsos, de espículas ou de ondas lentas de amplitude elevada, difusos e simétricos; complexos

“espícula-onda” foram também registrados, com a frequência aproximada de 3 c/s; cerca de 150 segundos após a injeção o paciente sofreu uma crise de tipo “grande mal”, completa, a que se seguiu prolongado período de automatismo. c) Em 3-11-1955: O paciente sofreu uma crise convulsiva cerca de 3 horas antes do exame. O traçado de repouso mostra um ritmo dominante de frequência igual a 8-9 c/s, com

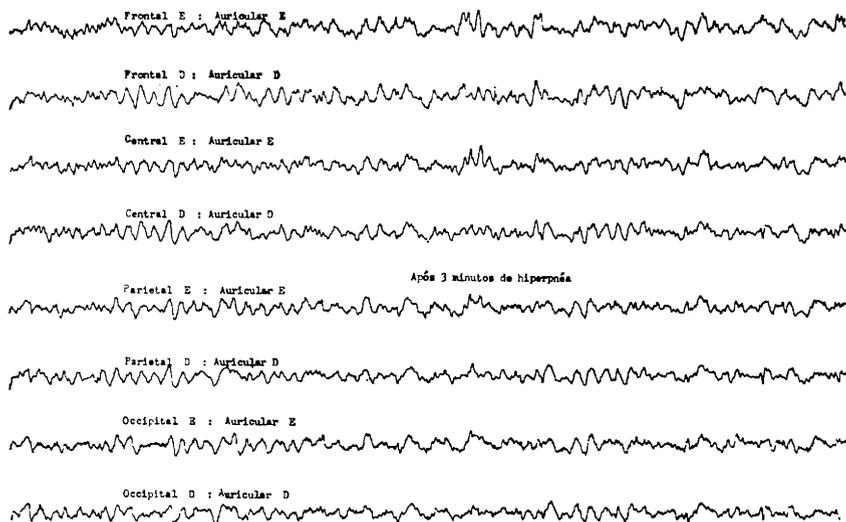


Fig. 2 — Caso 2. Traçado eletrencefalográfico no fim da hiperpnéia: não há alteração evidente.

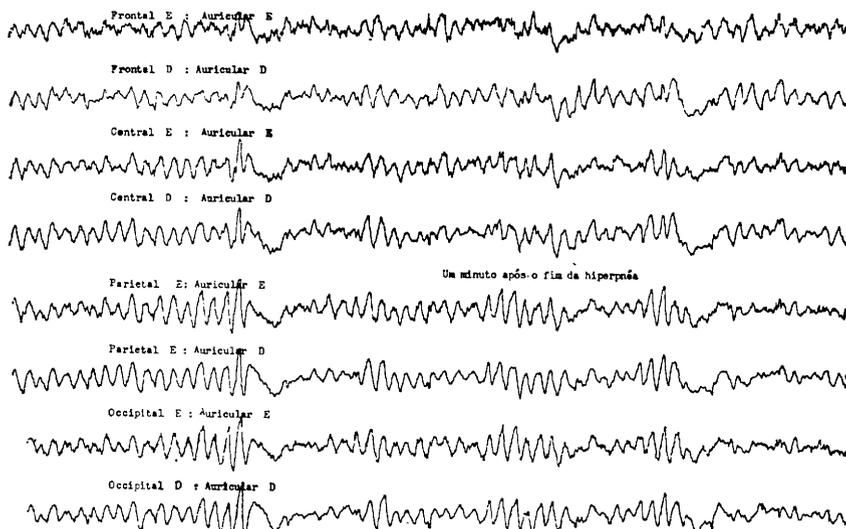


Fig. 3 — Caso 2. Traçado eletrencefalográfico um minuto após a hiperpnéia: surtos de ondas de 5 a 6 c/s, de grande amplitude, difusas e simétricas.

repetidos surtos de hipersincronia, que se tornaram mais numerosos durante a hiperpnéia (fig. 4). Não se observa alteração evidente em relação ao exame anterior. Conclusão: anormalidade paroxística bilateral sincrona (surtos de hipersincronia).  
d) Em 7-11-1955: Em comparação com o exame anterior, observa-se uma diminuição no número de surtos de hipersincronia.

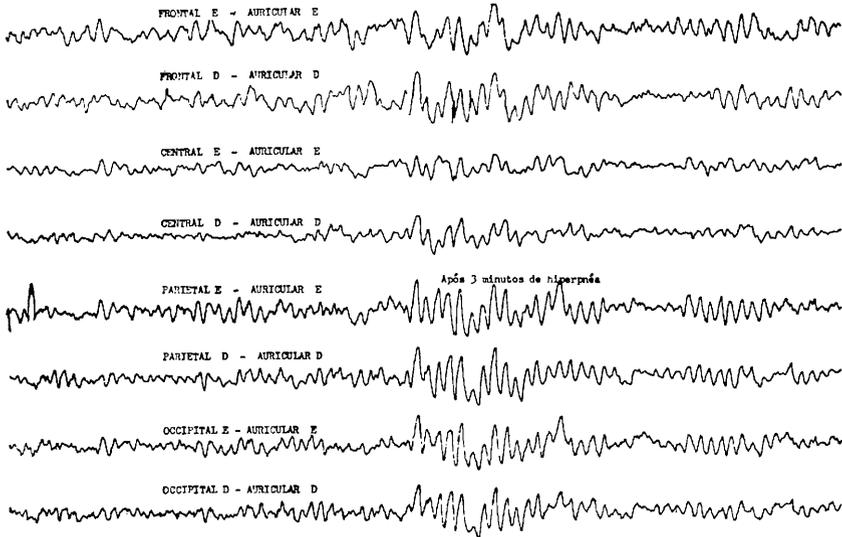


Fig. 4 — Caso 3. Traçado eletrencefalográfico durante a hiperpnéia: ondas de 8 a 9 c/s, com surtos de hipersincronia, bilaterais.

Em geral, os vários *exames de laboratório*, inclusive a dosagem de fosfolípides no sôro<sup>2</sup>, não fornecem qualquer elemento para o esclarecimento dos casos de idiotia amaurotica. Em nossos casos, além de hipocolesterolemia, não foram verificadas alterações nítidas pelas provas de laboratório (quadro 1).

Foi feita, entretanto, nos casos 2 e 3 (em 12-7-1954), a *eletroforese das proteínas, glicoproteínas e lipoproteínas do plasma*, cujos resultados (quadro 2) podem ser assim resumidos:

“Aumento das globulinas do grupo  $\alpha_2$ , que indica destruição de tecidos ou estímulos para a formação de novos tecidos. Entretanto, não se observa aumento das glicoproteínas  $\alpha_2$ , que costumam formar a matéria-prima para as fibras do colágeno. Pelo contrário, a análise das lipoproteínas mostra que o aumento da globulina  $\alpha_2$  é acompanhado por um elevado teor de lípides desta fração, o que poderia sugerir distúrbios nas funções metabólicas do fígado. O possível comprometimento deste órgão se reflete na elevação das globulinas  $\gamma$  e nos grandes desvios das frações glico e lipoprotéicas em geral. Em síntese, verificou-se, em ambos os casos: aumento das proteínas e lipoproteínas  $\alpha_2$ ; aumento das glico e lipoproteínas da albumina; aumento das proteínas  $\gamma$ ; diminuição das glicoproteínas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$ ; diminuição das lipoproteínas  $\alpha_1$  e  $\beta$ ” (Dr. Günter Höxter). Ressalte-se, porém, a normalidade das provas habituais para testar a função hepática.

Frações	Proteínas (g/100 ml)		Glicoproteínas (mg/100 ml)		Lipoproteínas (mg/100 ml)	
	Caso 2	Caso 3	Caso 2	Caso 3	Caso 2	Caso 3
Albumina .....	3,58	4,94	26,3	10,6	49,0	41,0
Globulina $\alpha_1$ .....	0,54	0,31	11,8	13,0	21,0	12,0
Globulina $\alpha_2$ .....	0,90	0,96	19,8	24,6	149,0	128,0
Globulina $\beta$ .....	0,84	0,74	10,2	19,1	86,0	67,0
Globulina $\gamma$ .....	2,34	1,45	6,2	29,2	273,0	234,0

Quadro 2 — Eletroforese das proteínas, glicoproteínas e lipoproteínas do plasma nos casos 2 e 3.

Em janeiro de 1956, foi realizada — cremos que pela primeira vez em casos de idiotia amaurótica, forma juvenil — a *eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano* associada à eletroforese das proteínas plasmáticas.

“Foi efetuado estudo eletroforético das proteínas do sôro e do líquido cefalorraquidiano (LCR) dos casos 2 e 3 em amostras colhidas na mesma ocasião (12-1-1956) e submetidas aos mesmos processos preparatórios. As amostras de LCR foram previamente concentradas pelo processo de diálise contra solução de polivinilpirrolidone a 30%; eletroforese em papel em aparelhamento A. H. Thomas. Parte do material foi utilizada para a determinação da taxa de proteínas totais (sôro: método do biureto, com leitura espectrofotométrica; LCR: método do ácido tricloracético, segundo a técnica de Bossak e col., com leitura espectrofotométrica); valores considerados como normais, 6,5 a 8,0 g/100 ml (proteinemia) e 10 a 20 mg/100 ml (proteinorraquia). Para as amostras de LCR foram feitas também pesquisa de globulinas (reação de Pandy) e reações coloidais (do benjoim e de Takata-Ara), cujos resultados estão lançados no quadro 3.

Casos	Proteínas totais no sôro (g/100 ml)	Líquido cefalorraqueano			
		Proteínas totais (g/100 ml)	Reação de Pandy	Reação de Takata-Ara	Reação do benjoim coloidal
2	7,8	15	Opalescente	Negativa	00000.12100.00000.0
3	7,9	20	Opalescente	Negativa	00000.02220.00000.0

Quadro 3 — Resultados das determinações efetuadas no sôro e líquido cefalorraqueano, concomitantemente ao estudo eletroforético.

Os resultados da análise eletroforética (quadro 4) demonstraram, em relação ao sôro de ambos, diminuição da fração albumina, com aumento de globulinas e queda da relação albumina/globulina. Esta foi mais evidente no caso 2; o aumento de glo-

bulinas estava nitidamente relacionado ao aumento da fração  $\gamma$  em ambos, associado a aumento da fração  $\alpha_2$  apenas neste caso, onde havia também diminuição do valor da fração  $\beta$  globulina. Diminuição da relação albumina/globulina no LCR foi evidenciada apenas no caso 2, especialmente ligada a aumento da fração  $\gamma$ ; no LCR do caso 3 verificou-se apenas aumento isolado de globulina  $\gamma$ , com queda da fração  $\beta$ " (Dr. A. Spina-França).

C a s o s	Albumina	G lob u l i n a s				Relação A/G	
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
2 .....	3,1	0,3	1,45	0,55	2,4	0,66	
3 .....	3,7	0,3	0,70	1,30	1,9	0,88	
Valores normais	mínimo	3,9	0,2	0,50	0,80	1,1	1,50
	máximo	4,8	0,3	0,60	1,00	1,3	

Quadro 4 — Resultados da análise eletroforética em papel das proteínas do sôro (g/100 ml) dos casos 2 e 3. Os valores computados como normais correspondem, nas unidades de peso assinaladas, aos percentuais admitidos por Biagini e Radicchi (Rass. St. Psichiat., 44:674, outubro 1955) baseados em dados da literatura, considerando os limites normais de proteinemia discriminados no texto (Dr. A. Spina-França).

C a s o s	"Pré-albumina"	Albuminas	G lob u l i n a s				Relação A/G	
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
2 .....	0	7,6	0,5	1,60	3,1	2,20	1,02	
3 .....	0	11,3	0,8	1,60	3,6	2,70	1,30	
Valores normais	mínimo	0,1	5,6	0,5	0,75	2,4	0,65	1,30
	máximo	0,2	11,2	1,0	1,50	4,8	1,30	

Quadro 5 — Resultados da análise eletroforética em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano (mg/100 ml) dos casos 2 e 3. Os valores computados como normais correspondem, na unidade de peso assinalada, aos percentuais admitidos por Biagini e Radicchi (Rass. St. Psichiat., 44:674, outubro 1955) baseados em dados da literatura, considerando os limites normais de proteinorraquia discriminados no texto (Dr. A. Spina-França).

Em 1948, Bagh e Hortling<sup>3</sup>, fazendo o exame hematológico de 6 casos da forma juvenil da idiotia amaurótica familiar encontraram, em todos, abundante formação de vacúolos no citoplasma dos linfócitos, em percentagens variando entre 12 e 56%; essas alterações predominavam nos casos mais evo-

líquidos e nos corpúsculos de menor diâmetro médio, sendo ainda mais frequentes no sangue periférico que na medula óssea. Os vacúolos que, pelo exame vital, se mostravam cheios de um líquido fluido, sem birrefringência, não adsorveram qualquer corante para lípidos. Van Bogaert<sup>7</sup> comprovou o mesmo aspecto dos linfócitos em dois casos da forma juvenil da idiotia amaurotica. Também Thiébaud e col.<sup>39</sup> verificaram a presença desses vacúolos linfocitários, não coráveis pelo Sudan III e Sudan IV, em um caso desta moléstia; comentando o fato, lembram que vacúolos citoplasmáticos também foram descritos em casos de moléstia de Niemann-Pick, porém não se limitam, como na idiotia amaurotica, aos linfócitos e, além disso, apresentam birrefringência, sendo coráveis pela hematoxilina e pelo Sudan. Rayner (cit. por Furtado<sup>15</sup>), investigando em famílias de pacientes portadores da moléstia de Batten e Mayou, encontrou vacuolização linfocitária na percentagem de 3 a 14%, nos heterozigotos. Bagh e Hortling levantam a hipótese de que esses glóbulos sejam específicos da moléstia, indicando distúrbios nas funções vitais dos linfócitos maduros e devidos, possivelmente, a uma desordem do metabolismo lipídico. Deve notar-se, no entanto, que a presença de vacúolos nos linfócitos pode ocorrer normalmente, embora em percentagem muito inferior à com que são observados na idiotia amaurotica juvenil.

O problema da *vacuolização dos linfócitos* foi estudado minuciosamente em nossos casos pelo Dr. Fernando Teixeira Mendes.

*Métodos* — Os métodos hematológicos consistiram em contagens executadas da maneira clássica, fazendo-se as diluições em pipetas hematimétricas com líquido de Gowers para os eritrócitos e líquido de Türk para os leucócitos. A dosagem de hemoglobina foi feita pelo método da oxiemoglobina em meio alcalino, com leitura espectralométrica (espectrofotômetro Coleman Jr. modelo 6A) em 545  $\mu$ . Os esfregaços eram feitos em lâminas, da maneira clássica, secos ao ar e corados pelo corante de Leishmann diluído a 0,2% em metanol (1 minuto sem diluir e 12 minutos após a adição de água destilada). Os métodos citoquímicos consistiram em: a) para polissacáridos, teste do P.A.S. (periodic acid Schiff, test) segundo Hotchkiss\*, fixando-se os esfregaços pelos vapores de formol, à temperatura ambiente, por 10 minutos; b) para lípidos usamos o Sudan Black B a 1,5% diluído em álcool etílico a 70%, após fixação pelos vapores de formol, como para os polissacáridos; foi executado, também, o teste do Sudan a 60°C (Lison\*\*), cujos detalhes foram descritos entre nós por Mendes e Rabinovitch\*\*\*; c) para ácido disoxirribonucleico foi feito o teste de Feulgen, seguindo-se as recomendações de Gomori\*\*\*\*, empregando-se, também, esfregaços fixados pelos vapores de formol. *Resultados* — O achado hematológico importante nos casos de idiotia amaurotica juvenil é a ocorrência de células linfóides apresentando vacuolização citoplasmática (fig. 5). A alteração manifesta-se em todos os tipos de elementos, pequenos, médios e grandes ("leucocitoides"), sendo particularmente visível, como é óbvio, nos de citoplasma abundante. Na maior parte das células, não se chega a observar propriamente a formação de vacúolos, como se

---

\* Hotchkiss, R. D. — A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem., 16:131-142, 1948. \*\* Lison, L. — Histochemie et Cytochimie Animales, ed. 2. Gauthier Villars, Paris, 1953. \*\*\* Mendes, F. T.; Rabinovitch, R. — Emprêgo do Sudan-negro B na coloração de megaloblastos da anemia perniciosa. Ciência e Cultura, 2:296 (dezembro) 1950. \*\*\*\* Gomori, G. — Microscopic Histochemistry. The University of Chicago Press, Chicago, 1952.

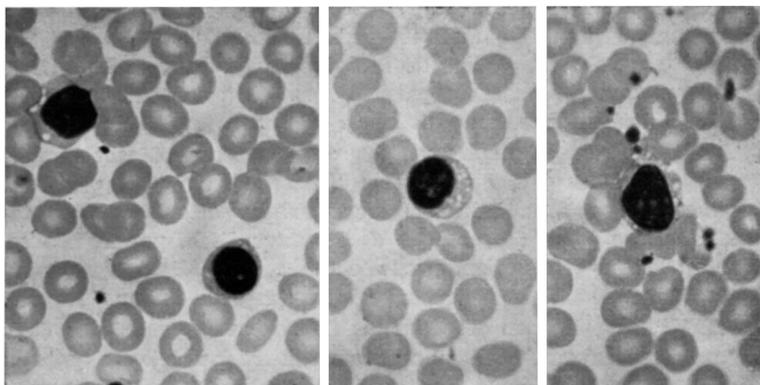


Fig. 5 — Caso 2. Linfócitos com vacúolos no citoplasma (sangue periférico).

fôsem orifícios citoplasmáticos, mas nota-se nitidamente a ausência de coloração de áreas bem definidas do citoplasma; em outros, verifica-se como que verdadeiras “perforações”. Num e noutro caso as primeiras alterações são apenas visíveis, medindo aproximadamente  $1\mu$ . Em seguida, notam-se vacúolos maiores, tendendo, alguns deles, à confluência. Nos linfócitos de médio e grande tamanho, nos quais, portanto, o citoplasma é mais abundante, nota-se que o início de formação dos vacúolos se processa em uma zona intermediária entre núcleo e periferia celular, que é, geralmente, bem localizada. Tem-se a impressão de que só posteriormente o fenômeno tende a se estender ao resto do citoplasma. Foi feita pesquisa de linfócitos vacuolizados nos casos 2 e 3, bem como na progenitora, nos dois irmãos (vivos e sadios) e em uma prima-irmã dos pacientes; enquanto nesta última — D. R. M., com 13 anos de idade, que apresenta sintomatologia neurológica semelhante à dos pacientes aqui estudados — e nos casos 2 e 3 foram encontrados linfócitos vacuolizados, nos demais os elementos eram normais. Em uma tentativa de *identificação citoquímica* das substâncias que estariam em elaboração nos vacúolos, foram feitos os seguintes testes: 1) teste para polissacáridos, de Hotchkiss-Mac Manus (P.A.S.); 2) Sudan Black B para lípidos; 3) teste de Feulgen para ácido disoxirribonucléico, este mais para a verificação de possíveis alterações de detalhes da estrutura nuclear dos elementos. Os resultados foram negativos, isto é, não se conseguiu evidenciar reação positiva, quer para polissacáridos, quer para lípidos. Os estudos citoquímicos prosseguem” (Dr. Fernando T. Mendes).

#### RESUMO

Foram observados três irmãos portadores de idiotia amaurótica juvenil. A sintomatologia compunha-se, basicamente, de uma tríade, representada por: a — distúrbios visuais (baixa progressiva da visão, culminando, após poucos meses, em amaurose), que constituíram, nos três irmãos, a manifestação inicial da moléstia, surgindo entre os 6 e 7 anos de idade; b — desordens psíquicas significativas, apresentando-se, no caso 1, concomitantemente às desordens visuais, traduzindo-se sobretudo por intensa agitação psicomotora, que se prolongou até o período final da moléstia (a paciente faleceu aos 17 anos de idade); o rebaixamento global das funções intelectuais era também

pronunciado no caso 2 e menos intenso no caso 3; c — crises convulsivas, que se estabeleceram a partir dos 11 anos de idade em todos os casos. Ao exame sômato-neurológico, apenas se destaca hiporreflexia osteotendínea generalizada (casos 1 e 2); não se evidenciaram manifestações extrapiramidais, cerebelares ou piramidais. O exame dos fundos oculares demonstrou, ao lado de atrofia das papilas, retinose pigmentar, evidente nos casos 2 e 3. São particularmente salientados os seguintes estudos levados a efeito nos casos 2 e 3: o exame dos tipos sangüíneos, que concluiu pela existência de estreita consangüinidade nos pais dos pacientes (primos-irmãos); o estudo eletrencefalográfico; a determinação eletroforética das proteínas, lipo e glicoproteínas plasmáticas, que revelou acentuadas alterações nesses três componentes; a análise eletroforética das proteínas do líquido cefalorraqueano, que evidenciou diminuição da relação albumina/globulina, especialmente ligada a aumento da fração  $\gamma$ , no caso 2 (mais evoluído); no caso 3 verificou-se apenas aumento isolado da  $\gamma$  globulina líquórica, com queda da fração  $\beta$ . Finalmente, foi feito o estudo hematológico dos linfócitos vacuolizados, que ocorreram em alta proporção no sangue periférico dos casos 2 e 3 e de uma prima-irmã dos mesmos, com moléstia semelhante, mostrando-se êsse distúrbio estreitamente relacionado com a gravidade do quadro clínico.

## SUMMARY

*Juvenile amaurotic idiocy. Clinical and laboratorial study of three cases.*

Three brothers with juvenile amaurotic idiocy were studied. Their symptomatology was dominated by three clinical manifestations: a — visual disturbances (progressive decrease of vision, ending, after few months, in total blindness) which were the first manifestation of the disease in all the cases and started at the age of 6 and 7 years; b — psychic disorders, which were evident in case 1, beginning at the same time of the visual impairment and persisting till the final stage of the disease (the patient died when she was 17 years old); the total impairment of the intellectual functions was also strongly marked in case 2 and less severe in case 3; c — convulsive seizures made their first appearance at the age of 11 years in all the cases. The somato-neurological examination disclosed only a generalized decrease of deep tendon reflexes (cases 1 and 2) and no extrapyramidal, cerebellar or pyramidal signs. The ophthalmoscopy showed, besides atrophy of the optic disks, pigmentar retinosis, which was evident in cases 2 and 3. The following studies carried out in cases 2 and 3 are particularly stressed: the examination of blood groups which showed marked consanguinity in the parents (first cousins); the electroencephalographic study; the electrophoretic determination of plasmatic proteins, lipo and glycoproteins, which evidenced significant changes in the three elements; the electrophoresis of the cerebrospinal fluid proteins, which showed decrease of the albumin/globulin ratio, specially dependent to increase of the  $\gamma$  fraction, in case 2 (the more severe); in case 3 it was only evidenced an isolated increase of the  $\gamma$  globulin, with fall of the  $\beta$  fraction. Finally, it was studied the vacuolization of the lymphocytes,

found in high proportion in the peripheral blood of cases 2 and 3 and of their first cousin with similar disease; this feature seems to be correlated to the severeness of the disease.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIDAR, O.; ASSIS, J. L. — Degeneração lipóidica do neuro-eixo. Considerações anátomo-clínicas a propósito de uma forma atípica de idiotia amaurotica familiar. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 9:276-281 (setembro) 1951.
2. ARONSON, S. M. — The pathology of Tay-Sachs' disease. *Bull. New York Acad. Med.*, 30:72-74 (janeiro) 1954.
3. von BAGH, K.; HORTLING, H. — Bloodfynd vid juvenil amaurotisk idioti. *Nord. Med.*, 38:1072-1076 (28 maio) 1948.
4. BARBOSA, A. — Um caso de idiotia amaurotica familiar de Tay-Sachs. *Rev. Bras. de Pediat.*, 4:101-103 (julho) 1926.
5. a) BATTEN, F. E. — Cerebral degeneration with symmetrical changes in the macula in two members of a family. *Tr. Ophth. Soc. United Kingdom*, 23:386-390, 1902-03; b) MAYOU, M. S. — Cerebral degeneration with symmetrical changes of the macula in three members of a family. *Tr. Ophth. Soc. United Kingdom*, 24:142-145, 1903-04; c) BATTEN, F. E.; MAYOU, M. S. — Family cerebral degeneration with macular changes. *Proc. Roy. Soc. Med., Sect. Ophth.*, 8:70-90, 1915.
6. BIELSCHOWSKY, M. — Über spätfantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptome. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 50:7-29, 1914.
7. van BOGAERT, L. — Détermination nerveuse des lipidoses. *Eucyclopédie Médico-Chirurgicale, Section de Neurologie*, capitulo 17162 D<sup>10</sup>, págs. 1-14, junho 1953.
8. van BOGAERT, L.; BORREMANS, P. — Über eine adulte, sich bis ins Präsenium hinziehende Form der familiärer amaurotischen Idiotie. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 136:157-161, 1937.
9. DIDE, M.; van BOGAERT, L. — Sur l'idiotie amaurotique juvénile (type Spielmeier-Vogt). Contribution à l'étude de sa sémiologie extrapyramidale, de la répartition et de la cytologie de ses lésions. *Rev. Neurol.*, 69:1-42 (janeiro) 1938).
10. DIEZEL, P. B. — Histochemischer Nachweis des Gangliosids in Ganglien- und Gliazellen bei amaurotischer Idiotie und Isolierung der lipoidspeichernden Zellen nach der Methode von M. Behrens. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 171:344-350, 1954.
11. DUKE-ELDER, W. S. — *Textbook of Ophthalmology*. C. V. Mosby Co., St. Louis, 3:2792-2806, 1941.
12. FATTOVICH, G. — Sulla forma di Kufs dell'idiozia amaurotica. *Cervello*, 30:89-120 (15 março) 1954.
13. FIALHO, A. — Um caso de idiotismo amaurotico familiar ou doença de Tay-Sachs. *An. Oculistica do Rio de Janeiro*, 2:183-186 (maio) 1930.
14. FONSECA, A. — Idiotia amaurotica familiar. *An. I Congr. Bras. Oftalmol. Imprensa Oficial do Estado, São Paulo*, 1:343, 1936.
15. FURTADO, D. — Lipidoses nervosas. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 13:161-190 (junho) 1955.
16. GUIMARAES, O. S. — Um caso de idiotia amaurotica tipo Spielmeier. *An. Colônia de Psicop. (Engenho de Dentro)*, 3:117-121, 1930.
17. HIMWICH, H. E. — *Brain Metabolism and Cerebral Disorders*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1951, pág. 211.
18. JULIAO, O. F.; MAGALHÃES, P. B.; BRANDI, A. J. — Moléstia de Tay-Sachs. A propósito de três casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 2:359-377 (dezembro) 1944.
19. KLENK, E. — La chemie des soi-disant thésaurismoses phosphatidiques du tissu nerveux. *An. V Congr. Internac. Neurol.*, Lisboa, 1:253-261, 1953.
20. KUFFS, H. — Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredo-familiären Grundlagen. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 95:169-188, 1925.
21. LEMIEUX, L. H. — The thalamic pathology of amaurotic family idiocy. A contribution to the cytology of the thalamus. *J. Neuropath. a. Exper. Neurol.*, 13:343-352 (abril) 1954.
22. LEVY, S.; LITTLE, O. A. G. — Juvenile familial amaurotic idiocy (Vogt-Spielmeier disease). *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 44:1274-1289 (dezembro) 1940.
23. LÖKEN, A. C.; CYVIN, K. — A case of clinical juvenile amaurotic idiocy with the histological picture of Alzheimer's disease. *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.*, 17:211-215 (agosto) 1954.
24. LUBIN, A. J.; MARBURG, O. — Juvenile amaurotic idiocy. A clinico-pathologic study. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 49:559-573 (abril) 1943.
25. MARBURG, O. — Inclusion bodies and late fate of ganglion cells in infantile amaurotic familial idiocy. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 49:708-723 (maio) 1943.
- 26.

MARQUES, A. — a) Idiotia amaurótica familiar. Estudo de um caso pessoal e revisão da casuística brasileira. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 1:207-233 (dezembro) 1943; b) Dystonic form of amaurotic familial idiocy. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 58:46-56 (julho) 1947. 27. NORMAN, R. M.; WOOD, N. — On a congenital form of familial amaurotic idiocy. *J. Neurol. a. Psychiat.*, 4:175-190 (julho-outubro) 1941. 28. PICK, L.; BIELSCHOWSKY, M. — Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus Niemann-Pick) und amaurotische Idiotie. *Klin. Wehnschr.*, 6:1631, 1927. 29. RADERMECKER, J. — Relations anatomo-cliniques et électroencéphalographiques dans le groupe des idioties amaurotiques. *Rev. Neurol.*, 86:358 (abril) 1952. 30. SACHS, B. — An arrested cerebral development with special reference to its cortical pathology. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, 14:541, 1887. 31. SCHOB, F. — Zur pathologischen Anatomie der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 10:303-324, 1912. 32. SORSBY, — The dystrophies of the macula. *Brit. J. Ophth.*, 24:469-534, 1940. 33. SPIELMEYER, W. — Über eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie. *Neurol. Centralbl.*, 25:51-55, 1906. 34. STENGEL, E. — Eyr et Med. Tidsskr. (Christiania), 1:347, 1826. Cit. por Loken e Cyvin<sup>26</sup>. 35. STOCK, W. — Über eine bis jetzt noch nicht beschriebene Form der familiär auftretenden Netzhautdegeneration bei gleichzeitiger Verblödung und über typische Pigmentdegeneration der Netzhaut. *Klin. Monatsbl. f. Augen*, 46:225-244, 1908. 36. TAFT, A. E.; MONROE, J. P. — Familial preadolescent mental deterioration and blindness. *Am. J. Psychiat.*, 5:87-92, 1925. 37. TAX, W. — Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. *Tr. Ophth. Soc. United Kingdom*, 1:55, 1880-1881. 38. THANNHAUSER, S. J. — Diseases of the nervous system associated with disturbances of lipide metabolism. *A. Research in Nerv. a. Ment. Dis.*, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 32:238-268, 1953. 39. THIÉBAUT, F.; WAITZ, R.; ROHMER, F.; BRINI, A.; ISRAEL, L. — Un cas de forme juvénile de l'idiotie amaurotique type Spielmeier-Vogt. *Rev. Neurol.*, 90:235-238, 1954. 40. TRETIKOFF, C.; PUJOL, A. — Un cas de maladie de Tay-Sachs (forme paralytique à prédominance d'hémiplégie gauche). *Arch. de Méd. d. Enfants*, 29:267-278 (maio) 1926. 41. VALENÇA, T. — Idiotia amaurótica familiar, tipo juvenil. *Rev. Méd. de Pernambuco*, 12:257-261 (outubro) 1942. 42. VOGT, H. — a) Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 18:161, 1905; b) Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 18:310, 1905. 43. WALSH, F. B. — *Clinical Neuro-Ophthalmology*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1947, págs. 796-806.

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