

ABSORÇÃO DA VITAMINA B₁₂ NAS MIELOSES FUNICULARES

ESTUDO DA ABSORÇÃO DA RADIOCIANOCOBALAMINA EM 16 CASOS

HORACIO M. CANELAS *

JOÃO TEIXEIRA PINTO **

JOSÉ SHNAIDER ***

Não obstante os numerosos estudos ultimamente realizados, particularmente no tocante ao metabolismo da vitamina B₁₂, ainda se ignoram pontos cruciais na etiopatogenia da anemia perniciosa e particularmente do processo desmielinizante das mieloses funiculares. É certo que o déficit de absorção de vitamina B₁₂ ou a ausência de secreção cloridropéptica levam ao diagnóstico de mielose funicular perante um quadro clínico e laboratorial característico. Entretanto, resulta dos trabalhos recentes sobre o assunto, que não se pode afirmar, como pretendem alguns^{23, 28}, que a mielose funicular decorra exclusivamente da deficiência de vitamina B₁₂. Quadros clínicos típicos da moléstia têm sido registrados em pacientes com absorção normal de cianocobalamina³³. Também a acloridria não constitui manifestação constante da afecção^{4, 12, 28, 30, 33, 37}.

Com a finalidade de investigar as relações entre mielose funicular e absorção da vitamina B₁₂, estudamos 16 pacientes com ausência ou acentuada deficiência de secreção cloridropéptica, de origem constitucional ou adquirida, e portadores de sintomatologia neurológica característica. Em todos foi estudada a absorção da vitamina B₁₂ radioativa, associada ao fator intrínseco (FI) nos casos duvidosos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, casualmente de igual representação numérica, segundo a resposta ao teste fôsse normal ou não. A sintomatologia neurológica global e o comportamento da sensibilidade vibratória foram comparados nesses dois grupos, com a finalidade de investigar a existência de qualquer correlação

Trabalho da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa), realizado em colaboração com o Centro de Medicina Nuclear. * Assistente-Docente de Clínica Neurológica; ** Chefe da Secção de Radioisótopos da Clínica Neurológica; *** Médico auxiliar da 1ª Clínica Médica (Prof. A. B. Ulhoa Cintra) da Fac. de Med. e do Laboratório de Radioisótopos (1ª C.M.).

entre a capacidade de absorção da vitamina B₁₂, de um lado, e a intensidade ou o tipo dos distúrbios neurológicos, de outro.

MATERIAL E MÉTODOS

Material — Foram estudados 16 casos com sintomatologia neurológica característica de mielose funicular. Aclorídria histamino-resistente foi demonstrada em 12 casos; hipocloridria em 2; em 2 pacientes gastrectomizados por câncer não foi feita a dosagem da acidez gástrica. A distribuição por sexo, idade e côr consta do quadro 1. Em 5 pacientes (casos 1, 2, 3, 4 e 6), em períodos anteriores, fôra firmado o diagnóstico de anemia perniciosa, tendo em vista as alterações hematológicas então existentes (anemia macrocítica hipercrômica e megaloblastose). Nos demais, as alterações hematológicas porventura presentes, eram discretas, representadas por anemia do tipo macrocítico hipercrômico ou microcítico hipocrômico. Nos casos 9, 13 e 15 fôra efetuada gastrectomia parcial por úlcera péptica (casos 9 e 13) ou câncer (caso 15), há 1 mês, 14 anos e 3 meses, respectivamente. No caso 11 fôra realizada gastrectomia total por câncer, há 4 meses.

Métodos — O *exame neurológico*, realizado por um de nós (H.M.C.), visou à pesquisa de sinais de lesão periférica, piramidal ou funicular dorsal. Os resultados foram avaliados de maneira semiquantitativa, de acôrdo com tabela proposta por Alexander³ e por nós modificada⁸. O exame da sensibilidade vibratória foi feito com diapasão de 256 c/s e, quantitativamente, por meio de palestesiômetro eletromagnético¹⁸; no estudo estatístico foram utilizados os logaritmos do quadrado da voltagem liminar, conforme recomendação de Mirsky e col.²².

Caso	Reg. HC	Idade	Sexo	Côr	Sangue	Mie- logr.	Acidez gástrica	Radio- cianocobalamina	
								B ₁₂	B ₁₂ + FI
1	029525	55	M	B	A-M	N	Ausente	0,37	21,07
2	165964	62	F	M	A-M-P	An.	Ausente	1,05	10,88
3	167625	52	F	B	N	An.	Ausente	11,55	—
4	276884	53	M	B	A-m-P	An.	Ausente	0,00	5,56
5	324555	70	M	B	A-M	N	Ausente	6,02	0,00
6	351422	57	M	B	A-M-H	An.	Ausente	10,67	—
7	386499	54	M	B	A-P	N	Ausente	0,80	10,32
8	409342	49	M	B	A-M	N	Ausente	3,52	18,30
9	437479	28	M	B	An-h	—	Dimin.	11,86	—
10	460422	58	F	B	N	An.	Ausente	21,56	—
11	465108	58	M	M	An-h	—	—	0,71	—
12	495831	42	M	B	An-h	—	Ausente	11,20	—
13	506804	65	F	B	An-h	N	Dimin.	16,90	—
14	507354	42	M	B	N	N	Ausente	13,72	—
15	523732	33	F	P	An-h	—	—	0,32	—
16	531799	25	M	B	N	N	Ausente	21,37	—

Quadro 1 — *Material*. Condições hematológicas atuais (nos casos 1, 2, 3, 4 e 6 fôra feito, progressivamente, o diagnóstico de anemia perniciosa). Casos 9 e 13, submetidos a gastrectomia parcial por úlcera péptica; casos 11 e 15, submetidos a gastrectomia por câncer. Legendas: M, masculino; F, feminino; B, branco; P, preto; M, pardo; A, anisocitose; M, macrocitose; m, microcitose; P, peilocitose; H, hiperchromia; h, hipocromia; An, anemia; N, normal; An., anormal. Resultados referentes à radio-cianocobalamina em percentagem (normal, até 10%).

A absorção da vitamina B₁₂ foi estudada pelo método de Schilling²³. Doente em jejum, com a bexiga vazia, não devendo ter tomado substâncias radioativas nem vitamina B₁₂ ou fator intrínseco nas 72 horas anteriores ao teste; pacientes com nefropatias graves não podem fazer a prova. Administra-se uma cápsula com 0,4 µc de vitamina B₁₂-Co⁵⁸ em cerca de 90 ml de água (via oral). Duas horas depois injeta-se 1 mg de cianocobalamina inativa por via intramuscular ou intravenosa (bloqueio e armazenamento nos órgãos). O paciente é conservado em jejum até a ocasião dessa injeção. A urina é coletada durante 24 horas após a administração da radiocianocobalamina. A excreção em 24 horas, normalmente, é superior a 10%; se fôr menor, o teste é repetido com fator intrínseco (LAFI).

RESULTADOS

Os resultados do teste de Schilling levaram-nos a dividir os pacientes em dois grupos numéricamente iguais: 1) com déficit de absorção da vitamina B₁₂, seja por falta de FI (6 casos), seja por má absorção intestinal (2 casos); 2) com absorção normal. Em dois pacientes gastrectomizados por câncer (casos 11 e 15) o déficit de absorção foi atribuído à falta de FI, apesar de não termos repetido o teste com a associação deste fator, pois os autores são concordes em que este é o trectomia^{44b}, particularmente em casos de câncer e independentemente da extensão mecanismo da deficiente absorção de vitamina B₁₂ nos pacientes submetidos a gasda ressecção²¹.

A análise da sintomatologia neurológica global (quadro 2) e dos distúrbios da sensibilidade vibratória (quadro 3) revela que não há diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de pacientes.

Caso	Síndrome periférica					Síndrome funicular dorsal					Síndrome piramidal		
	Par	Htn	Arflx	Hgs	Hsup	EE	ED	Atx	Spost	Svibr	Defmo	Hrefl	Bab
1	0	0	0	7	10	5	5	8	10	9	4	14	20
2	4	0	0	14	10	0	0	0	0	5	4	0	20
3	8	4	10	8	8	5	0	4	0	8	0	0	10
4	4	0	0	10	10	15	10	10	20	6	0	48	20
5	10	0	0	20	20	40	—	10	20	20	46	34	20
6	10	4	30	14	0	10	0	4	0	1	0	0	0
7	10	0	0	0	4	15	5	4	0	0	4	20	20
8	10	0	0	10	0	15	0	10	0	6	0	5	0
9	20	0	0	0	0	0	0	4	0	2	0	0	0
10	0	8	15	0	4	15	10	8	25	20	8	0	10
11	0	8	0	0	0	0	0	4	0	5	0	0	0
12	10	7	0	—	10	35	—	10	20	6	30	0	20
13	10	0	0	0	0	5	0	8	0	1	4	0	20
13	20	8	14	4	10	15	10	14	35	19	20	0	0
15	0	8	0	10	0	5	0	0	0	1	30	0	0
16	0	0	20	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0

Quadro 2 — Resultados da avaliação semiquantitativa da sintomatologia neurológica. Legendas: Par, parestesias; Htn, hipotonia; Arflx, arreflexia; Hgs, hiperalgesia muscular; Hsup, hipoestesia superficial; EE, equilíbrio estático; ED, equilíbrio dinâmico; Atx, ataxia apendicular; Spost, sensibilidade postural; Svibr, sensibilidade vibratória; Defmo, déficit motor; Hrefl, hiperreflexia; Bab, sinal de Babinski.

Caso	Anular		Olecrânio		Hálux		Tíbia	
	D	E	D	E	D	E	D	E
1	2,602	2,408	2,724	2,644	3,398	3,398	3,204	2,954
2	1,908	1,806	2,460	2,292	3,398	3,112	3,010	3,398
3	2,352	2,352	2,796	2,602	3,398	3,398	3,246	3,010
4	1,690	1,556	2,228	2,158	3,398	3,398	2,954	2,894
5	2,602	2,460	3,204	3,204	3,398	3,398	3,398	3,398
6	2,082	2,082	2,684	2,724	3,398	3,398	3,398	3,398
7	1,690	1,556	2,082	2,000	3,398	2,982	3,088	2,684
8	2,352	2,158	2,862	2,760	2,954	3,362	3,306	3,112
9	2,352	2,352	2,460	2,352	3,306	3,160	2,760	2,510
10	2,292	2,228	2,408	2,644	3,398	3,398	3,398	3,398
11	2,082	1,908	2,510	2,510	3,010	2,760	2,460	2,460
12	1,806	1,806	2,624	2,830	3,398	3,398	3,398	3,398
13	2,082	2,082	3,062	2,894	3,286	2,894	2,510	2,644
14	2,760	2,292	2,982	2,460	3,398	3,398	3,398	3,398
15	1,750	1,750	1,806	2,082	2,796	2,510	1,802	2,624
16	1,908	2,000	3,010	2,684	3,398	3,398	3,160	3,204

Quadro 3 — Limiares (log volt?) da sensibilidade vibratória.

	Caso	Síndrome	Síndrome	Síndrome	Total
		periférica	funicular dorsal	piramidal	
Grupo 1	1	17	37	38	92
	2	28	5	24	57
	4	24	61	68	153
	5	50	90	100	240
	7	14	24	44	82
	8	20	31	5	56
	11	8	9	0	17
	15	18	6	30	54
	Totais	179	263	309	751
Grupo 2	3	38	17	10	65
	6	58	15	0	73
	9	20	6	0	26
	10	27	78	18	123
	12	27	71	50	148
	13	10	14	24	48
	14	56	93	20	169
	16	20	11	0	31
	Totais	256	305	122	683

Quadro 4 — Resultados da avaliação semiquantitativa da sintomatologia neurológica nos grupos 1 e 2 (subtotais computados com os valores do quadro 2).

O estudo do tipo da sintomatologia neurológica nos dois grupos (quadro 4, gráficos 1 e 2) revelou predomínio dos sinais piramidais no grupo 1 (com deficiente absorção de vitamina B₁₂) e da síndrome periférica no grupo 2 (com absorção normal).

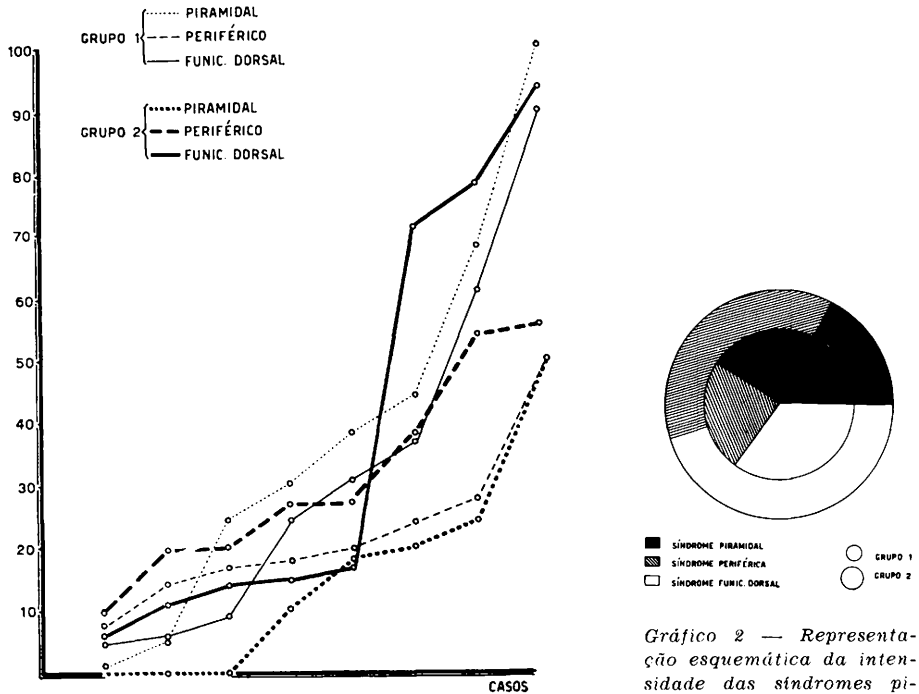


Gráfico 1 — Esquema da sintomatologia neurológica (síndromes piramidal, periférica e funicular dorsal) em cada caso dos grupos 1 (traços finos) e 2 (traços fortes), de acordo com as cifras individuais lançadas no quadro 4.

Gráfico 2 — Representação esquemática da intensidade das síndromes piramidal, periférica e funicular dorsal nos grupos 1 (círculo menor) e 2 (círculo maior), de acordo com os cálculos totais lançados no quadro 4.

COMENTARIOS

Em que pesem as opiniões de Mollin e Ross²³ e de Richmond e Davidson²⁸, há numerosos trabalhos^{2, 6, 13, 18, 19, 20, 24, 31, 33, 35} demonstrando que a deficiência de vitamina B₁₂ não é, necessariamente, uma constante na mieiose funicular.

A cianocobalamina ingerida é absorvida no ileo graças à ação do fator intrínseco elaborado pela mucosa gástrica, que a ela se liga formando um complexo. Seria necessária a existência, na parede intestinal, de um aceitador com afinidade pelo pólo FI do complexo FI-B₁₂ (Abels e col.¹).

Os linfáticos não desempenham papel na absorção da vitamina B₁₂ (Taylor e French³²). A vitamina segue pelo sistema porta, sendo verificados

os níveis máximos no plasma após algumas horas; este retardo é devido, entre outros fatores, à necessidade de prévia saturação dos tecidos³² e à existência de um armazenamento temporário na parede entérica¹¹. O FI estaria relacionado, não só à absorção intestinal, como ao transporte da vitamina B₁₂ até o fígado¹⁶.

Como a vitamina B₁₂ injetada é eficaz no tratamento de doentes com anemia perniciosa ou submetidos a gastrectomia total, o FI circulante não é indispensável para a utilização da vitamina pelos tecidos. A única demonstração de FI circulante, aliás, consiste na presença de anticorpos anti-FI no sangue de pacientes com anemia perniciosa refratários à mucosa gástrica de porco¹⁵.

Há, entretanto, casos de deficiente absorção de vitamina B₁₂, não corrigida pelo uso de FI. Outras substâncias (glúcides, lípides e vitaminas lipossolúveis) também costumam ser mal absorvidas, nesses casos^{14a}. Déficit de absorção de ácido fólico também foi verificado em um grupo semelhante de pacientes⁹. No material estudado por Goldsmith e col.^{14a}, o emprêgo de ácido fólico proporcionou resultados clínicos e hematológicos iguais aos obtidos com a vitamina B₁₂.

A síndrome de má absorção intestinal é atribuída a um defeito congênito do metabolismo^{14a}. Alguns pacientes teriam deficiência da proteína plasmática que se fixa à cianocobalamina; o FI estimularia esta ligação com as proteínas do sangue e dos tecidos, mas seria necessário um cofator para que estas reações se processassem^{14a}. Com efeito, há pacientes com absorção normal de vitamina B₁₂, porém, com níveis baixos dessa amina no sangue; nessas eventualidades a vitamina seria rapidamente excretada, talvez por déficit do cofator mencionado. Tal foi observado, por exemplo, na esclerose múltipla²⁶.

Há, por fim, formas de vitamina B₁₂ absorvíveis na ausência de fator intrínseco²⁷.

Dentre os fatores que interferem na absorção da vitamina B₁₂ cumpre ressaltar os hormônios do córtex supra-renal. A hipofisectomia e a adrenalectomia reduzem a absorção de cianocobalamina, que é corrigida, respectivamente, pelo ACTH ou cortisona³⁶. A deficiência de piridoxina, ocasionando atrofia córtico-adrenal, leva também a um déficit de absorção da vitamina B₁₂ (Yeh e Chow³⁶). Convém recordar que, em porcos, carência idêntica determina desmielinização dos nervos periféricos e dos funículos dorsais³⁵.

O estudo das concentrações de vitamina B₁₂ alguns dias após repetidas injeções mostra que o cérebro é um dos órgãos com menor teor¹⁰. Entretanto, Whipple (cit. por Wangenstein³⁴) verificou que, a longo prazo, a maior quantidade de cianocobalamina é armazenada no coração, seguindo-se-lhe o cérebro. Aqui, a maior parte da vitamina B₁₂ intracelular é encontrada nas mitocôndrias²⁷.

A participação da vitamina B₁₂ na síntese dos ácidos ribonucléico (ARN) e desoxirribonucléico (ADN) é geralmente aceita^{17, 25}. Contudo, Bolinder e Reichard⁵ verificaram que a cianocobalamina, embora necessária para a metilação do uracil, não é imprescindível para as reações ligadas à síntese do ADN.

A importância do papel da vitamina B₁₂ na síntese do ARN decorre de que este ácido é principalmente metabolizado no citoplasma e nucléolo, sendo essencial à vida das células perenes; sua deficiência afetaria os longos axônios medulares³⁵. Evidentemente, não se pode concluir daí que o déficit de vitamina B₁₂ conduza necessariamente à degeneração dessas fibras. Muito menos se poderá correlacionar, por esta via de raciocínio, a degeneração primária do status spongiosus medular, com a carência de cianocobalamina. Não compete, entretanto, abordar aqui o problema geral da etiopatogenia da mielose funicular, já analisado em trabalho anterior^{7b}.

Os resultados por nós obtidos no presente estudo parecem demonstrar que a deficiente absorção de vitamina B₁₂ não constitui fator obrigatório para o desenvolvimento de lesões nervosas do tipo das da mielose funicular. As características dos pacientes no grupo 2 (com deficiência da secreção cloridropéptica e com absorção normal de vitamina B₁₂) se superpõem às de dois dos casos de Victor e Lear³³.

Infelizmente, não pudemos determinar concomitantemente, nesses pacientes, a concentração plasmática de vitamina B₁₂. Por conseguinte, não podemos descartar definitivamente a hipótese de que, como foi verificado na esclerose múltipla²⁶, a vitamina absorvida não seja aproveitada, o que, como vimos, poderia decorrer, ou de um déficit congênito da proteína que a ela se combina, ou da deficiência de um cofator intermediário dessa reação.

Salientemos que, no grupo 2, com absorção normal de vitamina B₁₂, o quadro neurológico poderia ser atribuído à lesão predominante dos nervos periféricos (dela decorrendo, inclusive, os acentuados distúrbios proprioceptivos) e que, portanto, faltaria o selo medular para certificar o diagnóstico de mielose funicular. Entretanto, a análise individual dos casos revela que há pacientes com indiscutíveis sinais piramidais no grupo 2, assim como, no grupo 1, existem casos em que eles não ocorreram. Cremos, pois, que não é lícito infirmar o diagnóstico de mielose funicular nos casos do grupo 2, tomando por base exclusivamente os resultados médios do conjunto.

A diversidade qualitativa da sintomatologia neurológica nos dois grupos (gráficos 1 e 2) leva a supor, por outro lado, que a vitamina B₁₂ seria mais importante para a integridade dos longos axônios corticospinais que para a dos nervos periféricos e das fibras do funículo dorsal. Esta hipótese se harmonizaria com o papel da vitamina B₁₂ na síntese do ARN, já mencionado.

Em conclusão: nossos resultados não corroboram a hipótese de correlação direta entre deficiente absorção de vitamina B₁₂ e o processo desmielinizante do tipo verificado nas mieloses funiculares.

RESUMO

Os autores estudam a absorção intestinal da vitamina B₁₂ (teste de Schilling) em 16 casos com sintomatologia neurológica característica de mielose funicular, com deficiência da secreção cloridropéptica de origem constitucional ou adquirida (pós-gastrectomia).

Não foi verificada correlação entre a absorção de vitamina B₁₂, de um lado, e a intensidade da sintomatologia neurológica global ou dos distúrbios da sensibilidade vibratória. Entretanto, nos pacientes com deficiente absorção predominou a síndrome piramidal; no grupo com absorção normal prevaleceu a síndrome periférica, relativamente aos sinais de lesão dos tratos corticospinais.

SUMMARY

Vitamin B₁₂ absorption in the funicular myelosis: study of radiocyanocobalamin absorption in 16 cases

The authors study the vitamin B₁₂ absorption (Schilling test) in 16 cases with neurological symptoms of subacute combined degeneration of the spinal cord and with constitutional or acquired (post-gastrectomy) gastric achlorhydria or hypochlorhydria.

No correlation was evidenced between vitamin B₁₂ absorption and the degree of the neurological symptomatology as a whole, or the disorders of the vibration sense. In the patients with deficient absorption pyramidal signs have prevailed; in the group with normal absorption peripheral signs showed predominance over the signs of damage of the corticospinal tracts.

REFERENCIAS

1. ABELS, J.; VEGTER, J. J. M.; WOLDRING, M. G.; JANS, J. H.; NIEWEG, H. O. — The physiologic mechanism of vitamin B₁₂ absorption. *Acta Med. Scandinav.*, 165:105-113, 1959.
2. ADAMS, J. F.; TIMBURY, G. C. — Subacute combined degeneration developing during liver therapy. *Brit. M. J.*, i:833-834 (28 março) 1959.
3. ALEXANDER, L. — New concept of critical steps in the course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *A. M. A. Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 66:253-271 (setembro) 1951.
4. BJÖRKENHEIM, G. — Neurological changes in pernicious tapeworm anaemia. *Acta Med. Scandinav.*, suppl. 260, 1951.
5. BOLINDER, A.; REICHARD, P. — The biosynthesis of deoxyribonucleic acid by the chick embryo. III: The influence of vitamin B₁₂ deficiency. *J. Biol.*

- Chem., 234:2723-2727 (outubro) 1959. 6. BOUDIN, G.; BARBIZET, J.; LABET, R. — Les neuropathies achyliques. *Rev. Neurol.*, 91:361-366 (maio) 1954. 7. CANELAS, H. M. — a) Sensibilidade vibratória: valor semiótico em algumas afecções do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 16:275-352 (dezembro) 1958. b) Mieloses funiculares: considerações a propósito de 110 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 18:105-132 (junho) 1960. 8. CANELAS, H. M.; JAMRA, M. A. — Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B₁₂ no tratamento da anemia perniciosa de Addison-Biermer. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 11: 229-246 (setembro) 1953. 9. CHANARIN, I.; MOLLIN, D. L.; ANDERSON, B. B. — The clearance from the plasma of folic acid injected intravenously in normal subjects and patients with megaloblastic anaemia. *Brit. J. Haematol.*, 4:435-446 (outubro) 1958. 10. COOPERMAN, J. M.; LUHBY, A. L.; TELLER, D. N.; MARLEY, J. F. — Distributions of radioactive and nonradioactive vitamin B₁₂ in the dog. *J. Biol. Chem.*, 235:191-194 (janeiro) 1960. 11. DOSCHERHOLMEN, A.; HAGEN, P. S. — Delay of absorption of radiolabeled cyanocobalamin in the intestinal wall in the presence of intrinsic factor. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 54:434-439 (setembro) 1959. 12. GEIGER, W.; FUHRMANN, W. — Zur Differentialdiagnose der funikulären Spinalerkrankung. *Nervenarzt*, 24:290-298, 1953. 13. GELIN, G.; COIRAULT, R.; HAMED, E. B. — Vitamine B₁₂ et syndromes neuro-anémiques. *Ann. de Méd.*, 53: 172-216, 1952. 14. GOLDSMITH, G. A.; HUNTER, F. M.; PREVATT, A. L.; UNGLAUB, W. B. — a) Vitamin B₁₂ and the malabsorption syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 32:453-464 (outubro) 1959. b) Discussão do trabalho anterior^{14a}. *Am. J. Gastroenterol.*, 32:466 (outubro) 1959. 15. GRÄSBECK, R.; RUMBERG, L.; SIMONS, K. — Intrinsic factor and radiovitamin B₁₂ excretion in rats. *Acta Physiol. Scandinav.*, 47:370-374, 1959. 16. HERBERT, V. — Studies on the role of intrinsic factor in vitamin B₁₂ absorption, transport, and storage. *Am. J. Clin. Nutr.*, 7:433-443 (julho-agosto) 1959. 17. INTROZZI, P. — Aspetti attuali clinici, eziopatogenici e terapeutici dell'anemia perniciosa. *Policlinico, sez. prat.*, 59:505-540 (21 abril) 1952. 18. JEWESBURY, E. C. — Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anaemia. *Lancet*, ii:307-312 (14 agosto) 1954. 19. JUHASZ, P. — Étude anatomique de 16 cas de syndrome neuro-anémique. *Rev. Neurol.*, 81:25-43, 1949. 20. LAFON, R.; PAGES, P.; LABAUGE, R.; TEMPLE, J. P. — Le syndrome neuro-anachlorhydrique. A propos de 31 observations. *Rev. Neurol.*, 91:321-329, 1954. 21. LOUS, P.; SCHWARTZ, M. — The absorption of vitamin B₁₂ following partial gastrectomy. *Acta Med. Scandinav.*, 164:407-417, 1959. 22. MIRSKY, I. A.; FUTTERMAN, P.; BROH-KAHN, R. H. — The quantitative measurement of vibratory perception in subjects with and without diabetes mellitus. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 41:221-235 (fevereiro) 1953. 23. MOLLIN, D. L.; ROSS, G. I. M. — Vitamin B₁₂ deficiency in the megaloblastic anaemia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 47:428-431, 1954. 24. MURPHY, W. P.; HOWARD, I. — A comparison of the effect of vitamin B₁₂ with that of liver extract in the treatment of pernicious anaemia during relapse and for maintenance. *New England J. Med.*, 247:838-840 (27 novembro) 1952. 25. NIEWEG, H. O.; FABER, J. G.; De VRIES, J. A.; KROESE, W. F. S. — The relationship of vitamin B₁₂ and folic acid in megaloblastic anemias. *J. Lab. a. Clin. Med.* 44:118-132 (julho) 1954. 26. O'CONNOR, J. S.; DAVIS, R. L.; LANGWORTHY, O. R.; CHOW, B. F. — Vitamin B₁₂ metabolism and multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 103:180-183 (janeiro) 1960. 27. REIZENSTEIN, P. — Vitamin B₁₂ metabolism. *Acta Med. Scandinav.*, 165, supl. 347:1-31, 1959. 28. RICHMOND, J.; DAVIDSON, S. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in non-Addisonian megaloblastic anaemia. *Quart. J. Med.*, 27:517-531 (outubro) 1958. 29. SCHILLING, R. F. — A new test for intrinsic factor activity. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 42:946-947 (dezembro) 1953. 30. SIURALA, M.; TAWAST, M. — Neurological changes in idiopathic atrophic gastritis. *Ann. Med. Int. Fenniae*, 44:13-24, 1955. 31. SPILLANE, J. D. — Nutritional disorders of the nervous system. In Elliot, K. A. V.; Page, I. V.; Quastel, J. H.: *Neurochemistry*. Thomas, Springfield, 1955, págs. 785-806. 32. TAYLOR, K. B.; FRENCH, J. E. — The role of the lymphatics in the intestinal absorption of vitamin B₁₂ in the rat.

Quart. J. Exper. Physiol., 45:72-76 (janeiro) 1960. 33. VICTOR, M.; LEAR, A. A. — Subacute combined degeneration of the spinal cord. Current concepts of the disease process. Value of serum vitamin B₁₂ determinations in clarifying some of the common clinical problems. Am. J. Med., 20:896-911 (junho) 1956. 34. WANGENSTEEN, O. H. — Discussão do trabalho de Goldsmith e col.¹⁴⁸. Am. J. Gastroenterol., 32: 464-465 (outubro) 1959. 35. WINTROBE, M. M. — The search for an experimental counterpart of pernicious anemia. Arch. Int. Med., 100:862-869, 1957. 36. YEH, S. D. J.; CHOW, B. F. — Vitamin B₁₂ absorption in pyridoxine-deficient rats. Am. J. Clin. Nutr., 7:426-432 (julho-agosto) 1959. 37. ZEMAN, W.; DeLAND, F. H. — Contribution to the pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord. Report of two cases. Am. J. Clin. Path., 28:515-523 (novembro) 1957.

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