

HEREDOPATIA ATÁTICA POLINEURITIFORME

A. SPINA-FRANÇA *

A. ANGHINAH **

L. C. MATTOSINHO-FRANÇA ***

Refsum observou em 1944-1945 os primeiros casos do quadro atualmente designado heredopatia atática polineurítica⁹, cabendo-lhe a individualização dessa entidade, embora Thiebaut e col.¹³, em 1961, tivessem reconhecido os caracteres da doença em caso por eles registrado em 1939.

Segundo Refsum⁹, caracteriza-se a doença por manifestações preponderantemente da esfera neurológica, destacando-se retinite pigmentar atípica com hemeralopia e redução concêntrica dos campos visuais, quadro polineurítico, ataxia, anosmia, alterações pupilares, comprometimento da audição, ictiose cutânea e anomalias esqueléticas. Dissociação proteínocitológica no líquido cefalorraqueano, alterações eletrocardiográficas e quadro histopatológico de neurite intersticial hipertrófica são mencionados entre os achados mais freqüentes nos exames complementares. A doença costuma ter início insidioso e longa evolução, embora a sintomatologia inicial possa ser precipitada por infecções. Em tais ocasiões podem evidenciar-se os sintomas da doença em grupo ou isoladamente. Quando tais episódios ocorrem durante a evolução da moléstia, as modificações do quadro clínico resultantes lembram surtos de exacerbação da doença. É afecção de caráter familiar, com herança de tipo autossômico recessivo.

A doença parece resultar de erro congênito do metabolismo lipídico relacionado a ocorrência anormal no organismo humano de um ácido graxo, o ácido fitânico (ácido 3,7,11,15-tetrametil-hexadecanóico)^{1, 2, 6, 10}, cujo achado no soro é atualmente considerado fundamental para o diagnóstico⁷. Dietas pobres em ácido fitânico levam a que se observe melhoria na evolução de pacientes com a doença⁴.

Em 1967, Nevin e col.⁷ referiam que pouco mais de 40 casos da doença foram registrados na literatura, segundo distribuição geográfica que sugere a possibilidade de serem os pacientes de origem escandinava.

O caso presente é registrado porque apresentava o paciente muitas das características descritas na doença de Refsum. Como não fôsem encontrados nêle alguns dos elementos mais freqüentemente descritos no quadro clínico da doença e não pudessem ter sido completados estudos sôbre seu

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Medicina da Univ. de São Paulo (Prof. A. Tolosa): * Professor assistente e Docente Livre; ** Assistente; *** Médico-Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

metabolismo lipídico, especialmente no que se refere à demonstração da presença ou não do ácido fitânico, preferimos discutir as possíveis interrelações do caso com a heredopatia atática polineuritifforme.

OBSERVAÇÃO

I. E. S. (registro H.C. n.º 791.819) — Paciente branco, do sexo masculino, com 32 anos de idade, procedente do interior do Estado de Minas Gerais e atendido na Clínica Neurológica a partir de janeiro-1966. Nascido a termo, de parto normal, sem passado mórbido de monta, apresentou, aos 17 anos, episódio infeccioso agudo, depois do qual passou a queixar-se de diminuição da acuidade auditiva e de tonturas. Essa sintomatologia permaneceu inalterada até cerca de 6 meses antes de ser atendido. Desde essa ocasião houve agravamento progressivo da hipoacusia e surgiu tendência à queda durante a marcha. Posteriormente passou a apresentar fraqueza nos membros inferiores e nas mãos e a queixar-se de dores em agulhada nas faeces plantares dos pés.

No exame foi encontrada ictiose cutânea que predominava nos membros inferiores e no dorso (Fig. 1). Nada foi verificado de interesse no restante do exame clínico, inclusive no do aparelho cardiovascular. No *exame neurológico foram* evidenciados: ataxia de tipo misto, alterações motoras e sensitivas nos membros e comprometimento de alguns nervos cranianos. A *ataxia* era caracterizada por dificuldade na manutenção da posição ereta e marcha de tipo ebríoso. Com o fechamento dos olhos o quadro se agravava, surgindo oscilações e tendência à queda, bem como desvios na marcha. Essas manifestações não apresentavam direção ou sentido predominante e não sofriam a influência de modificações da posição da cabeça. Havia também incoordenação apendicular, sendo nítida a dismetria nos membros inferiores, nos quais se intensificava quando pesquisada fora de controle visual. O *comprometimento motor* caracterizava-se por diminuição discreta da força muscular nas extremidades dos membros, mais evidente nas dos membros inferiores, nos quais se tornava manifesta (especialmente no direito) mediante o emprego de manobras deficitárias. Tono e trofismo musculares normais. Reflexos miotáticos clônicos profundos presentes e simétricos, sendo vivas as respostas dos reflexos patelar e aquiliano, bilateralmente; dos superficiais, achavam-se abolidos os reflexos cremasterinos. Havia *comprometimento da sensibilidade tátil*, da dolorosa, da palestésica e da segmentar: hipoestesia tátil nas faces palmares das mãos e nas extremidades dos membros inferiores, a partir do terço distal das pernas; hiperalgesia nas faces plantares dos pés; hipopalestesia nos membros inferiores, mais acentuada nas suas porções distais; anartrestesia ao nível dos artelhos. O exame dos nervos cranianos mostrava comprometimento visual caracterizava-se por diminuição bilateral da acuidade, mais acentuada à esquerda; fundos oculares normais; perimetria dos campos visuais normais. O *comprometimento da motricidade ocular* caracterizava-se por déficit do abducente do lado esquerdo e por diminuição do reflexo fotomotor direto da pupila esquerda; diâmetros pupilares, reflexos fotomotores consensuais e de acomodação pupilar, normais. O *comprometimento da audição* era acentuado, havendo hipoacusia bilateral com perda de 80 a 90 db. *Nistagmo* horizontal bilateral, à execução lateral do olhar.

Evolução — O paciente permaneceu sob controle até novembro-1966. Durante esse período não ocorreram modificações do estado clínico.

Estudo da família do paciente — Família de nível cultural baixo, pouco sabendo informar além do que se refere aos avós do paciente, seus pais, irmãos e sobrinhos. Os avós e pais eram brancos e são falecidos não havendo informações precisas sobre a doença que acarretou sua morte. Os pais não eram consanguíneos e tiveram 5 filhos, todos vivos, sendo o paciente o último. O avô paterno tinha pele semelhante à do paciente; dos parentes vivos, um irmão e pelo menos 4 sobrinhos do paciente apresentam também alterações cutâneas semelhantes. Foram examinados dois irmãos do paciente e dois sobrinhos. Apresentavam ictiose cutâ-

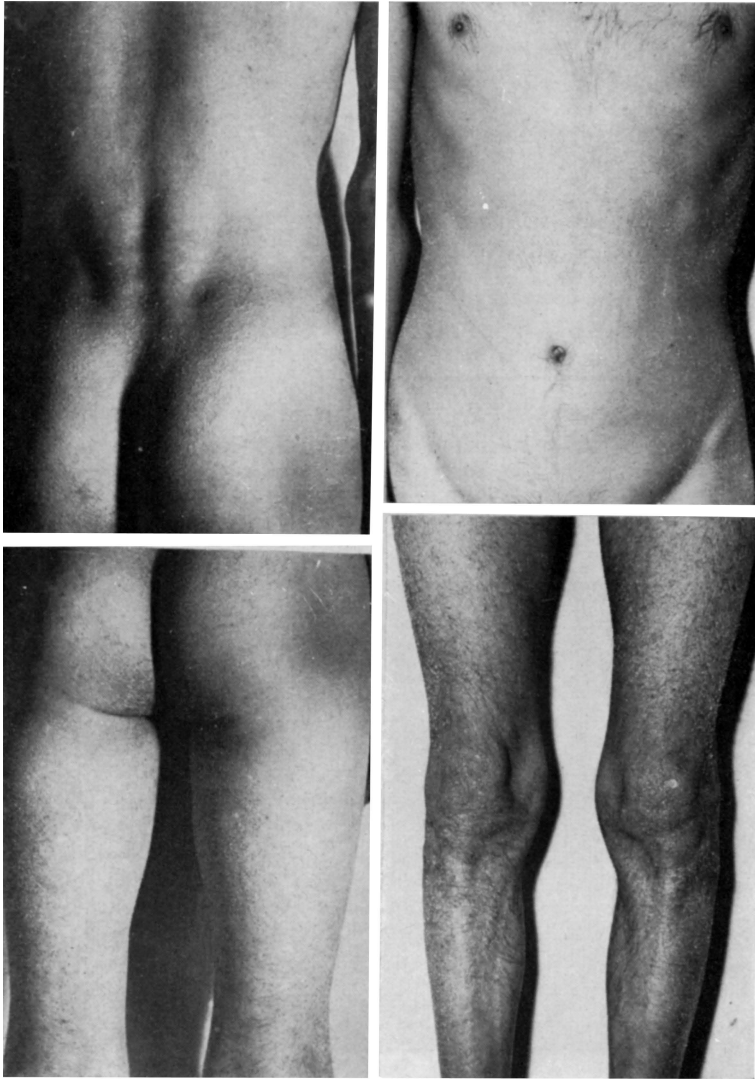
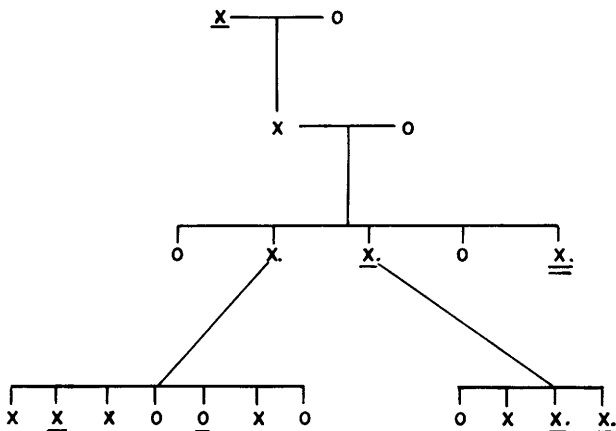


Fig. 1 — Caso I.E.S. — Fotografias do tronco e dos membros inferiores do paciente, mostrando a ictiose cutânea.

nea um dos irmãos e seus dois filhos. Em nenhum deles foram encontrados distúrbios neurológicos (Quadro 1).

Exames complementares — Exames radiológicos — nos pés, hallux valgus bilateralmente (Fig. 2); ossos das mãos, pés, articulações do cotovelo e dos joelhos com desmineralização difusa, sem alterações das interlinhas articulares; crânio normal. *Eletrocardiograma* dentro dos limites normais. *Exame eletromiográfico e eletrodiagnóstico* (músculos tibial anterior direito, gastrocnêmio direito, quadríceps direito e primeiro interósseo dorsal da mão direita) dentro dos limites normais.



Quadro 1 — Família do paciente I.E.S. :(X) masculino; (O) feminino; os parentes com ictiose cutânea acham-se assinalados por grifo e os examinados, por um ponto. O paciente estudado acha-se assinalado por dois gripes e ponto.



Fig. 2 — Caso I.E.S. — Radiografia dos pés do paciente, mostrando hallux valgus, bilateralmente.

Eletrencefalograma: disritmia paroxística nas áreas temporais de ambos os hemisférios, caracterizada por surtos independentes de ondas lentas irregulares, pequenos grupos de ondas hipersíncronas e ondas "sharp". *Reações para sífilis no soro sangüíneo* (r. Wassermann, r. Kahn, r. Kline) negativas. *Exames bioquímicos no soro sangüíneo* * — *Proteinograma* (resultados em g/100 ml): albumina 3,94; globulinas: alfa-1 0,27, alfa-2 0,94, beta 0,98, gama 1,67. *Cobre* 141 micro g/100 ml;

* Os autores agradecem ao Dr. F. B. De Jorge pelas determinações de cobre, enxofre, magnésio e ceruloplasmina.

Enxôfre 1,883 mg/100 ml; *Magnésio* 2,126 mEq/l; *Ceruloplasmina* 39,8 mg/100 ml. *Transaminases* (método de Reitman e Frankel): glutâmico-oxalacética 45 unidades, glutâmico-pirúvica 52 unidades. *Exame do líquido cefalorraqueano*: punção lombar (paciente em decúbito lateral); pressão inicial 15 cm de água; liquor límpido e incolor; 2 células por mm²; proteínas totais 21 mg/100 ml; reações para sífilis (r. Wassermann e r. do VDRL) negativas; reação de fixação do complemento para cisticercose negativa; eletroforese das proteínas (resultados em porcentagem): pré-albumina 2,1; albumina 45,5; globulinas: alfa-1 5,7, alfa-2 11,0, beta 19,1, taú 3,6, gama 13,0. *Exames histopatológicos* — Nervo periférico (ramo maleolar do nervo tibial, obtido mediante biópsia, coloração por hematoxilina-eosina): no sentido longitudinal os fragmentos dos ramusculos nervosos mostram arquitetura aparentemente normal, havendo discreto aumento quantitativo de células de Schwann; os cortes transversais mostram consideráveis alterações arquiteturais, as fibras apresentando calibre muito aumentado, notando-se, em sua periferia, arranjo concêntrico de células de Schwann, por vezes com aspecto imbricado; a mielina apresenta em algumas fibras aspecto vacuolizado; não há reação inflamatória; as arteríolas e vénulas não apresentam alterações histológicas (Fig. 3). Diagnóstico: nervo periférico com alterações compatíveis com o diagnóstico de neurite intersticial hipertrófica. *Biopsia de pele* (face dorsal do antebraço): a epiderme mostra espessamento difuso da camada córnea; em alguns campos nota-se a presença de curtas projeções papilares, recobertas por lâminas de queratina, que fazem saliência na superfície externa; a camada de células granulosas é desenvolvida ao longo de toda a extensão da epiderme; a camada de células malpighianas é focalmente espessada, com alongamento das cristas epiteliais profundas. Derma formado por tecido conjuntivo denso, sem alterações histológicas. Diagnóstico: pele com discreta hiperqueratose epidérmica.

COMENTÁRIOS

Quadro clínico — Richterich e col.¹¹ puseram em destaque o pleomorfismo sintomatológico da doença ao analisarem 37 casos registrados até 1962. Assinalaram um total de 39 sinais e consideraram como não característicos 11 deles por ocorrerem em menos de um terço dos casos; as 28 alterações restantes foram consideradas como mais características, embora não ocorram todas num mesmo caso. Destacam-se entre elas, pela frequência, a polineuropatia periférica de evolução crônica, provocando alterações sensitivo-motoras e predominando nos membros inferiores, a ataxia de tipo misto, o nistagmo, as alterações da sensibilidade profunda de tipo cordonal, a anosmia, o comprometimento da motricidade ocular (especialmente da motricidade ocular intrínseca, provocando miose e perda de reflexos fotomotores), o comprometimento neurogênico da audição chegando até a surdez, as manifestações oculares (hemeralopia, retração concêntrica dos campos visuais, opacificação do cristalino e pigmentação anormal da retina que ocasionalmente assume o aspecto de retinite pigmentar), as manifestações ósseas inespecíficas (espondilite, cifo-escoliose, dedos em martelo, pés cavos e displasias epifisárias) e malformações, como o encurtamento dos ossos do metatarso e/ou do metacarpo, as alterações ictiosiformes da pele, especialmente nos pacientes cuja doença se manifestou na juventude, as manifestações cardiovasculares na maioria dependentes de alterações na condução do estímulo e/ou de comprometimento do miocárdio. Avaliando a evolução da doença, chamaram os autores a atenção para o fato de ser lenta na maioria dos casos, marcada por surtos de agravamento após os quais pode ocorrer

remissão parcial dos sintomas; infecções ou gestação podem desencadear tais surtos. O quadro neurológico se agrava de modo lento e progressivo. Em geral, a morte decorre do comprometimento cardíaco ou de complicações respiratórias.

No caso ora registrado, os sinais próprios à polineuropatia periférica eram discretos; já a ataxia era patente, bem como o nistagmo e o compro-

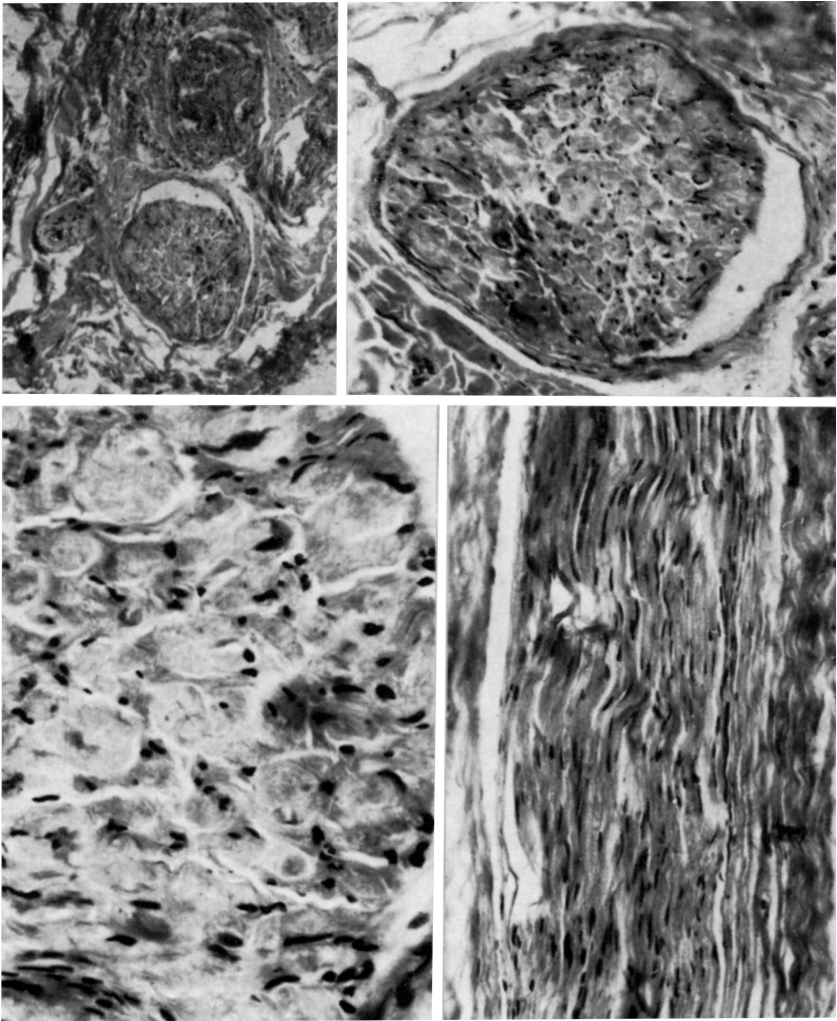


Fig. 3 — Caso I.E.S. Microfotografias de cortes de ramo maleolar do nervo tibial, corados por hematoxilina-eosina. No alto, corte transversal em pequeno e em médio aumento (à esquerda e à direita, respectivamente). Em baixo, corte transversal em maior aumento (à esquerda) e corte longitudinal em médio aumento (à direita). Vide descrições no texto.

metimento da sensibilidade profunda. Havia diminuição da acuidade visual, comprometimento da motricidade ocular intrínseca e extrínseca e da audição. Havia também desmineralização óssea difusa e ocorrência de hallux valgus em ambos os pés. Foram também constatadas alterações cutâneas ictiosiformes. Por outro lado, não foram verificadas alterações cardiovasculares e oculares. A sintomatologia inicial desencadeou-se após episódio infeccioso agudo e os sintomas que surgiram nessa época não regrediram. Um segundo surto de piora ocorreu cerca de 6 meses antes da observação inicial do paciente. Desde então e durante o período em que pôde ser acompanhado não ocorreram novos surtos de piora.

Do ponto de vista do quadro clínico e da evolução da doença, os sinais e sintomas apresentados pelo paciente cujo caso é registrado são idênticos àqueles que são considerados entre os mais comuns na doença. Alterações eletrencefalográficas não são mencionadas como parte do complexo sintomatológico principal da doença; no entanto, Veltema e Verjaal¹⁵ registraram caso no qual havia modificações do eletrencefalograma próximas daquelas descritas no caso presente.

Quadro bioquímico — Segundo a revisão de Richerich e col.¹¹ destacam-se entre estas alterações a dissociação proteino-citológica no LCR e, no sêro, a elevação das concentrações de ácidos graxos, cobre, ácido N. acetil-neuranímico, ceruloplasmina, transaminases, creatinoquinase e deidrogenase láctica, bem como diminuição de colinesterase.

A hiperproteiorraquia que é descrita como um dos dados laboratoriais mais comuns, não foi registrada no caso presente. Não se pode excluir que tal se deva ao fato de o paciente ter sido examinado durante período de estabilização da doença, já que costuma ocorrer aumento de proteiorraquia quando surtos de exacerbação se tornam manifestos¹⁵.

No caso aqui relatado não foi possível fazer dosagem de ácidos graxos totais nem a pesquisa do ácido fitânico, dado considerado de primeira importância no estabelecimento do diagnóstico. No entanto, não se pode excluir que o aumento de enxôfre no sêro esteja na dependência de modificações do metabolismo lipídico. Foi verificado aumento de concentração de cobre, de ceruloplasmina, de transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no sêro. O ácido neuranímico, a fosfocreatinoquinase, a deidrogenase láctica e a colinesterase não foram determinadas. O proteínograma do sêro mostrava aumento de globulina alfa-2 e o fracionamento eletroforético das proteínas do líquido cefalorraqueano não demonstrou alterações. Este último dado confirma resultados já obtidos por outros pesquisadores, como Ashenhurst e col. (citados por Refsum⁹).

Quadro anátomo-patológico — A distribuição das lesões do sistema nervoso central guarda alguma semelhança com as observadas em certas heredodegenerações espinocerebelares, havendo dados que sugerem distúrbios do metabolismo lipídico⁹, lembrando mesmo a ocorrência de tesaurismose sudanófila¹⁴. Tais lesões são encontradas predominantemente na medula e no tronco cerebral. Na medula tem sido verificada atrofia dos funículos posteriores (especialmente do funículo grácil), cujas bainhas de mielina mostram-se pálidas; há também infiltração de células gordurosas e gliose; nos

neurônicos de coluna cinzenta anterior foram assinalados sinais de degeneração retrógrada. Dentre as lesões do tronco cerebral destacam-se: desmielinização nos lemniscos mediais, pedúnculos cerebelares superiores e inferiores, tratos rubrospinais, olivocerebelares e ao redor dos núcleos denteados; alterações degenerativas nas células dos núcleos olivares inferiores, do vago, vestibulares, cocleares, rubro e denteado. A presença de células gordurosas e a ocorrência de gliose também são referidas nesses níveis. As leptomeninges e plexos corioides podem apresentar sobrecarga sudanófila.

Nos nervos periféricos tem sido encontrado quadro de neuropatia intersticial hipertrófica, com espessamento irregular de troncos nervosos devido a aumento local do endoneuro. Alguns cilindroeixos apresentam espessamento e tumefação segmentar e, cutros, atrofia. Há redução das bainhas de mielina que se reduzem, por vêzes, a delgada borda junto ao cilindroeixo, e ocorre proliferação das células de Schwann. Esta última alteração e o aumento do endoneuro levam ao aspecto de bulbos de cebola verificados nas neuropatias intersticiais hipertróficas³. Depósitos sudanófilos podem ser também encontrados após a atrofia da bainha de mielina.

No caso registrado, o quadro de polineuropatia instalara-se recentemente. Mesmo assim a biopsia de ramo maleolar do nervo tibial permitia evidenciar alterações compatíveis com o diagnóstico de neurite intersticial hipertrófica. Não foram encontradas áreas de desmielinização completa nem de atrofia dos cilindroeixos, fato a que talvez possa ser relacionada a normalidade dos exames neuroelétricos praticados. Havia aumento de calibre de fibras e, em algumas delas, a mielina apresentava aspecto vacuolizado; as células de Schwann dispunham-se em arranjo concêntrico, por vêzes assumindo aspecto imbricado.

Quadro familiar — Apenas o paciente estudado apresentava polineuropatia atática nas gerações sôbre as quais puderam ser obtidas informações, fato que o aproxima do caso registrado por Olesen⁸ e considerado por êle como atípico. No caso relatado por êste autor não foram assinaladas as manifestações oculares clássicamente descritas e o quadro polineurítico também era discreto.

A ocorrência da ictiose na família sugere que ela represente um dos "defeitos congêntos menores" descritos como freqüentes em famílias nas quais incidem afecções heredodegenerativas de caráter mais definido, como salientou recentemente Hallgren a propósito da retinite pigmentar⁵. Pela análise da distribuição da ictiose na família do paciente estudado, não se pode excluir herança de tipo autossômico recessivo. Êste tipo de herança é o descrito para a ictiose na doença de Refsum¹⁶. Em certas famílias em que incide a doença de Refsum têm sido assinalados outros defeitos congêntos menores, como seja, a incidência de pés cavos².

As alterações metabólicas da heropatia atática polineurítica vieram reabrir o estudo de numerosas afecções heredo-familiares, especialmente daquelas incluídas no grupo das heredodegenerações espinocerebelares, no sentido de procurar esclarecer as possíveis alterações metabólicas que podem caracterizá-las. Recentemente Rosenberg e Chutorian¹² procuraram

estabelecer interrelações entre a doença de Refsum e outras heredodegenerações, como a atrofia óptica hereditária, a surdez familiar, a neuropatia sensorial hereditária, as doenças de Charcot-Marie-Tooth e de Friedreich, e as demais degenerações espinocerebelares de caráter hereditário. Essas interrelações foram apontadas a propósito do estudo de três pacientes de uma família com degeneração opto-acústica e polineuropatia, quadro que consideraram mais próximo à doença de Charcot-Marie-Tooth que da de Refsum. Os autores consideraram a relação com esta última como menos provável uma vez que, no quadro clínico dos pacientes, não havia ataxia, retinite pigmentar, alterações ósseas e cardíacas e ictiose e, no quadro bioquímico, hiperproteínoorraquia e presença anormal de ácido fitânico.

O caso ora registrado acha-se mais próximo da heredopatia atática polineurítica, pois no quadro clínico só não havia manifestações oculares e cardíacas e, no bioquímico, hiperproteínoorraquia. Não foi possível estudar os ácidos graxos, o que teria facilitado sobremaneira o estudo. Os demais dados clínicos e bioquímicos e histopatológicos que foram evidenciados têm sido descritos na doença de Refsum, fato que aproxima desta última o caso ora estudado.

RESUMO

Registro de caso de paciente com quadro mórbido relacionável ao da heredopatia atática polineurítica (doença de Refsum). O diagnóstico é discutido frente aos aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos encontrados e sua relação com os achados referidos na literatura como próprios a essa moléstia.

SUMMARY

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

The case of a patient with many of the clinical characteristics commonly referred to in Refsum's disease is reported. Ichthyosis was noted in the patient and in other members of the family. Cerebrospinal fluid proteins were normal. Serum copper and caeruloplasmin concentrations were high, as well as transaminases. Histological findings common to neuritis interstitialis hypaertrophica were found on examination of a peripheral nerve segment obtained by biopsy. Studies on the occurrence of phytanic acid could not be carried out. The relationship between the case reported and Refsum's syndrome is discussed.

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER, W. S. — Phytanic acid in Refsum's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:412-416, 1966.
2. BONDUELLE, M.; BOUYGUES, P.; LORMEAU, G.; DELOUX, D.; LAUDAT, P. & WOLF, L. M. — Maladie de Refsum: étude des lipides du sérum et des urines. *Rev. Neurol.* 115:933-942, 1966.

3. CAMMERMEYER, J. — Neuropathological changes in hereditary neuropathies: manifestation of the syndrome heredopathia atactica polyneuritiformis in the presence of interstitial hypertrophic polyneuropathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 15:340-361, 1956.
4. ELDJARN, L.; TRY, K.; STOKKE, O.; MUNTHE-KAAS, A. W.; REFSUM, S.; STEINBERG, D.; AVIGNAN, J. & MIZE, C. — Dietary effects on serum phytanic acid levels and on clinical manifestations in heredopathia atactica polyneuritiformis. *Lancet* i:691-693, 1966.
5. HALLGREN, B. — Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness, with vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetic-statistical study. *Acta psychiat. neurol. Scand.* suppl. 138, 1959.
6. KLÉNK, E. & KAHLKE, W. — Ueber das Vorkommen der 3,7,11,15-tetramethylhexadecansaure (phytansaure) in dem Cholesterin estern und anderen Lipoidfraktionen der Organe bei einem Krankheitsfall unbekanntem Genese (Verdacht auf Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum syndrome). *Hoppe-Seyler Z. Phys. Chem.* 333:133-139, 1963.
7. NEVIN, N. C.; CUMINGS, J. N. & McKEOWN, F. — Refsum's syndrome: heredopathia atactica polyneuritiformis. *Brain* 90(II):419-428, 1967.
8. OLESEN, T. B. — A case of heredopathia atactica polyneuritiformis (morbus Refsum). *Acta psychiat. neurol. scand.* 32:83-88, 1957.
9. REFSUM, S. — Heredopathia atactica polyneuritiformis. *Wld. Neurol.* 1:334-372, 1960.
10. RICHTERICH, R.; van MECHELEN, P. & ROSSI, E. — Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis): an inborn error of lipid metabolism with storage of 3,7,11,15-tetramethyl hexadecanoic acid. *Amer. J. Med.* 39: 230-236, 1965.
11. RICHTERICH, R.; MOSER, H. & ROSSI, E. — Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis): an inborn error of metabolism with storage of 3,7,11,15-tetramethyl hexadecanoic acid. *Humangenetik* 1:322-332, 1965.
12. ROSENBERG, R. N. & CHUTORIAN, A. — Familial optoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology (Minneapolis)* 17:827-832, 1967.
13. THIEBAUT, F.; LEMOYNE, J. & GUILLAMAT, L. — Maladie de Refsum. *Rev. Neurol.* 104:152-154, 1961.
14. Van BOGAERT, L.; MECHELEN, P.; MARTIN, J. J. & GUAZZI, G. C. — Sur la neuropathologie de la maladie de Refsum-Thiébaud. *Rev. Neurol.* 116: 229-240, 1967.
15. VELTEMA, A. N. & VERJAAL, A. — Sur un cas d'hérédoopathie ataxique polyneuritique: maladie de Refsum. *Rev. Neurol.* 104:15-23, 1961.
16. WELLS, R. S. & KERR, C. B. — Genetic classification of ichthyosis. *Arch. Dermat.* 92:1-6, 1965.