

## DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS NOS ESTADOS CARENIAIS AQUÍLICOS

HORACIO M. CANELAS \*

O componente neurológico dos estados carenciais aquílicos, particularmente da moléstia de Addison-Biermer, tem suscitado discussões, especialmente quanto à etiopatogenia, que tem sido profundamente investigada, quer do ponto de vista clínico-patológico, quer do experimental; a profusão de teorias é, evidentemente, reflexo da incerteza que subsiste até hoje. Esta questão tem sido, ultimamente, de certo modo relegada a um segundo plano na patologia nervosa e os trabalhos mais recentes têm tratado, quase que exclusivamente, da terapêutica das lesões nervosas, através do emprêgo de drogas que visam, precipuamente, corrigir as desordens hematológicas. Se é inegável que a ação desses medicamentos — de alguma eficácia no tratamento das lesões medulares e encefálicas — está relacionada à etiopatogenia do processo neural, não é menos certo que as manifestações hematológicas e neurológicas desses estados, embora ligadas à mesma causa primitiva, diferem quanto ao mecanismo fisiopatológico. Ainda é sustentável a teoria de Hurst<sup>1</sup> sobre a existência de dois fatores, hemático e neural, independentes na origem e no modo de ação.

A falta de correlação estrita entre os sinais da série sangüínea e os distúrbios neurológicos, é atestada por fatos de vária ordem. Em primeiro lugar, a lesão nervosa não é decorrência direta do grau de anemia; são numerosas, na literatura, as referências a casos de degeneração combinada da medula, ou mesmo de síndromes encefálicas, desacompanhadas de anemia. Além disto, tem sido verificado que os benefícios do tratamento sobre a lesão neural não são paralelos aos efeitos hematológicos. Assim, há casos em que a normalização das condições sangüíneas não se acompanha de qualquer modificação na sintomatologia nervosa, que, por vêzes, chega a agravar-se. Por outro lado, podem-se obter melhoras neurológicas sem que ocorra uma evolução hemática correspondente<sup>2</sup>.

Estes fatos têm contribuído para abalar a teoria da patogenia isquêmica da lesão do sistema nervoso. Parece-nos mais admissível que esta provenha de uma ação tóxica, não se devendo desprezar as idéias de Hurst<sup>1</sup>;

---

\* Assistente de Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

contudo, tratando-se de moléstia cujo característico anátomo-patológico é a dismielinização, é estranho que o papel da alergia não tenha merecido maior atenção por parte dos que se dedicaram ao assunto.

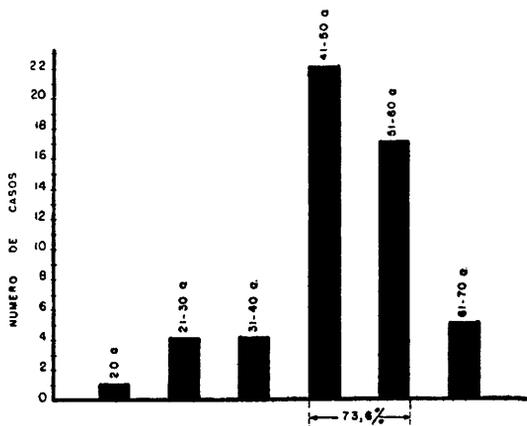
Mas, não é somente no setor da etiopatogenia que o capítulo das mieloses funiculares permanece eivado de incertezas; também ainda há divergências quanto à nomenclatura, à sintomatologia e à fisiopatologia de algumas de suas manifestações clínicas. Colocando de novo em foco êstes problemas, visamos contribuir para o esclarecimento de algumas das dúvidas existentes, especialmente no setor etiopatogênico, donde decorrerão novas possibilidades terapêuticas visando diretamente a lesão nervosa.

Deixaremos de referir o histórico do assunto, bem como a riquíssima sinonímia da moléstia, pontos que podem ser amplamente elucidados em outras fontes. Quanto à nomenclatura da síndrome nervosa dos estados carenciais aquílicos, temos adotado, geralmente, a denominação proposta pelos franceses, de síndrome neuranêmica, ou simplesmente neuranemia. Esta designação tem a virtude de refletir o caráter universal da lesão nervosa, que tanto pode afetar os nervos periféricos, como a medula e o próprio encéfalo. Esta denominação, contudo, encerra dois erros básicos: 1) ela nasceu da idéia de que qualquer tipo de anemia é capaz de produzir a degeneração combinada da medula, o que, segundo as verificações histopatológicas de Weil e Davison<sup>3</sup>, não corresponde à realidade; 2) ela sugere a associação constante entre o quadro neurológico e a anemia, o que também está longe de constituir uma verdade. Julgamos que seria mais correta a denominação *neuropatia dismielinizante aquílica*, que reflete o caráter universal das lesões (periféricas, medulares e encefálicas), seus fundamentos histopatológicos e o relêvo das desordens da secreção gástrica na sua etiopatogenia. Abreviadamente, poderíamos, com vantagem, substituir o termo neuranemia, por *neuraquilia*. As *neuraquílias* poderiam estar, ou não, associadas à anemia.

Assim entendida e assim limitada, a afecção é relativamente rara no conjunto das neuropatias, entre nós. Receberam o diagnóstico genérico de neuranemia 97 entre 13.500 pacientes examinados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de São Paulo. Entretanto, se dêsse conjunto selecionarmos apenas os casos de lesão neurológica característica, em pacientes aquílicos ou com megaloblastose, portadores ou não de anemia com caracteres biermerianos, podemos apenas computar 53 casos (0,39%). Dêstes, 20 foram internados, de modo que a frequência de verdadeiros casos de *neuraquilia* entre os 1.580 internados no Serviço de Neurologia (entre janeiro de 1945 e dezembro de 1951), como era de esperar, supera a do Ambulatório (1,27%). Portanto, do primitivo total de 97 casos de Ambulatório, afastamos 44, pelos seguintes motivos: a) 24 por não ter sido realizado mielograma e/ou prova de Katch-Kalk; b) 13 porque a análise do suco gástrico forneceu resultados normais; c) 7 por não ter sido completo o exame neurológico.

Dos 53 pacientes com neuraquia, 31 pertenciam ao sexo masculino (58,5%) e 22 ao sexo feminino; 47 eram brancos, 3 pretos e 3 mulatos. A distribuição por grupos etários vem referida no gráfico 1.

Gráfico 1 — Distribuição, por grupos etários, de nossos 53 casos de neuraquia.



A baixa incidência da neuraquia não constitui, de modo algum, justificativa para que não se chame a atenção para a moléstia, pois que, alertados sobre os elementos fundamentais — clínicos e laboratoriais — do diagnóstico, poderão os neurologistas e clínicos gerais esclarecer a etiologia de muitos casos com a precocidade necessária e suficiente para o sucesso da terapêutica, bem como apurar o diagnóstico de mielopatias até então de causa indeterminada. Convém, pois, referir desde já que a existência da tríade constituída por parestesias, desordens da sensibilidade vibratória e aquilia gástrica, deve imediatamente orientar o diagnóstico no sentido de um estado carencial, principalmente a moléstia de Addison-Biermer; não devemos esperar que se constituam as paraplegias e que se declarem as ataxias, para firmar o diagnóstico, porquanto, nessas condições, já estará irremediavelmente perdida grande porção do sistema nervoso.

#### SINTOMATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

A sintomatologia da neuraquia pode ser dividida, para maior clareza expositiva, em três ordens de sintomas: neuríticos, medulares e encefálicos. A propósito de cada uma das síndromes topográficas faremos breve descrição dos aspectos histopatológicos.

1) *Síndrome neurítica* — Embora pareça estranho, há autores que negam a existência de lesões do neurônio periférico na neuraquia, e atri-

buem ao comprometimento do neuraxe sintomas e sinais geralmente considerados como pertencentes ao domínio neurítico.

Assim, Hyland e Farquharson<sup>4</sup> afirmam que as parestesias observadas nos casos de anemia perniciosa sem outros sinais neurológicos, poderão provir de um estado carencial avitaminótico, mas, quando se instalam as lesões do sistema nervoso central, as disestesias se tornam mais intensas, com aspectos diversos das primeiras, chegando a interferir na realização dos movimentos delicados das mãos e se acompanham de hipoestesia superficial, assemelhando-se às que têm sido descritas na esclerose em placas. Quanto à sede da lesão responsável pelas parestesias, Hyland e Farquharson chegam a admitir que possam decorrer da poliomielite lateral, observada por alguns autores na moléstia de Addison-Biermer. Afirmam mais que, geralmente, essas desordens subjetivas não se acompanham de outros sinais de lesão neurítica. Discordamos desta opinião, pois, entre 52 casos em que havia parestesias, observamos, em 19 (36,5%), a concomitância de hipoestesia superficial com distribuição de tipo neurítico e, em 12 (23,1%), a associação de hiperalgesia muscular nas panturrilhas; apenas em 5 casos (9,6%) a hipoestesia assumiu o caráter central (distribuição cordonal). Björkenheim<sup>5</sup> verificou a existência de hipoestesia superficial em 39% e de hiperalgesia muscular em 8% de 70 casos de anemia perniciosa criptogenética com sintomas neurológicos, e considera que os processos degenerativos periféricos constituem aspecto essencial da moléstia. Moura Campos<sup>6</sup>, ao comentar um caso de neuoraquia comprovado anátomo-patologicamente, referiu a existência de sintomas “de ordem dos nervos periféricos (dores à pressão das panturrilhas)”, cuja associação aos sinais medulares justificaria a denominação de neuromielose dada a essa moléstia.

Outros autores argumentam com a falta de atrofia musculares na maioria dos casos de neuoraquia e, paralelamente, com a ausência de alterações elétricas. E' bem verdade que as amiotrofias não sóem ocorrer em tais eventualidades, mas há referências à sua existência. Atrofias musculares em segmentos distais foram observadas por Eisenlohr<sup>7</sup>, Kroll<sup>8</sup> e Stone<sup>9</sup>. Russel e col.<sup>10</sup> referiram a existência das mesmas no estágio terminal da moléstia, acompanhadas de inexcitabilidade farádica. De Jong<sup>11</sup> assinalou sintomatologia polineurítica em um caso em que havia, também, degeneração combinada da medula. Förster e col.<sup>12</sup> descreveram três casos de paralisias periféricas e mielose funicular, admitindo a origem nuclear das mesmas. Goldhammer e col.<sup>13</sup> encontraram atrofia musculares em 24% de seus casos. Em nosso material, por duas vèzes (casos 2 e 48), foram verificadas alterações da eletro-excitabilidade.

No domínio dos nervos cranianos também têm sido verificadas lesões. Assim, Simons e col.<sup>14</sup> atribuíam a lesões neuríticas os distúrbios tróficos da língua (glossite). Desordens do auditivo também têm sido assinaladas<sup>15</sup>. Russel e col.<sup>10</sup> observaram paralisia facial e laríngea. Putnam e

Taylor<sup>16</sup> descreveram disartria e disfagia num de seus casos. Em um de nossos pacientes (caso 18) verificamos uma diplegia facial.

Além dos fatos clínicos demonstrativos do comprometimento do sistema nervoso periférico nas neuraquílias, há estudos histológicos de vários autores que, ao contrário de Nonne<sup>17</sup> e Bodechtel<sup>18</sup>, puderam comprovar a existência de lesões neuríticas. Assim, Scheer e Koek<sup>19</sup> certificaram, pela biópsia, a existência de dismielinização de nervos periféricos, mais intensa nas porções distais. Observações semelhantes foram referidas por Foster<sup>20</sup> e Greenfield e Carmichael<sup>21</sup>. Hamilton e Nixon<sup>22</sup> encontraram lesões nítidas dos nervos periféricos em 6 de 7 casos examinados pelo método de Marchi. Riser e Sorel<sup>23</sup> encontraram lesões degenerativas da bainha de mielina dos nervos periféricos, estando poupados os axônios; o mesmo aspecto histológico foi verificado por Schaeffer e Vialard<sup>24</sup>. Entretanto, Mathieu<sup>15</sup> encontrou também lesões dos neuritos.

Lesões das células das colunas ventrais da medula já haviam sido descritas em 1896, por Boedeker e Juliusberger<sup>25</sup> e, posteriormente, por Johnson<sup>26</sup> e Dana<sup>27</sup>. Para Taylor<sup>28</sup>, porém, essas lesões eram devidas às más condições nutritivas, não constituindo fenômeno degenerativo. Lesões das células radiculares foram observadas também por Medea<sup>29</sup> e Ossenkopp<sup>30</sup>. Hassin<sup>31</sup>, embora não tenha encontrado lesões poliomiélicas, atribuiu seu aparecimento à degeneração retrógrada; da mesma forma, Stone<sup>9</sup>, que encontrou lesões crônicas nos cornos anteriores da região cérvico-torácica, atribuiu-as a uma radiculite anterior tóxica, com degeneração retrógrada. Em um de seus casos, Mathieu<sup>15</sup> verificou lesões das células dos gânglios raqueanos.

Em resumo, constituem elementos da síndrome neurítica as parestesias, as hipoestésias superficiais com distribuição distal e as hiperalgesias musculares. Enquadram-se ainda nesse conjunto as dores de que a maioria dos neuraquílicos se queixa (e que revestem o tipo das lombalgias), as atrofia musculares e as paralisias de nervos cranianos.

2) *Síndrome medular* — Constitui, sem dúvida, o contingente mais freqüente e mais conhecido da sintomatologia das neuraquílias. Compõe-se, fundamentalmente, de duas ordens de manifestações: fenômenos piramidais (lesão dos tractos corticospinais) e proprioceptivos, quer inconscientes (lesão dos tractos espinocerebelares), quer, especialmente, conscientes (lesão dos funículos dorsais). É digno de menção particular, porém, o fato de que a lesão mostra, nesses sistemas, uma preferência topográfica especial. Assim, dos tractos corticospinais, o mais freqüentemente acometido é o lateral; nos funículos dorsais, as lesões preponderam nas fibras mediais, isto é, no fascículo grácil e parte interna do fascículo cuneiforme<sup>32</sup>. Foi assinalado o comprometimento dos tractos espinocerebelares, atribuído, por alguns<sup>33</sup>, à interrupção de fibras destes feixes nos focos de degeneração primitiva situados nos funículos laterais. São poupadas as fibras de associação; quanto ao tracto de Lissauer, só raramente tem sido verificada a sua lesão<sup>22</sup>. No sentido longitudinal, as lesões localizam-se preferentemente na região cervical inferior e terço superior da região torácica. O limite rostral em que foram encontradas degenerações da via piramidal não ultrapassa a zona de decussação, no bulbo<sup>34</sup>.

CASO	REG.H.C.	SEXO	IDADE	COR	HEMOGRAMA	MIELOGRAMA	KATGE-KALK	QUADRO NEUROLÓGICO
1	008244	M	37	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
2	029677	F	54	P	AMH	-	Aquilia	Dorsal
3	030982	M	40	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
4	031127	F	55	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
5	056472	M	56	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
6	077168	M	42	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
7	085755	F	46	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
8	087637	M	55	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
9	088032	M	41	M	AMH	Meg	Hipocl.	Dorsal
10	077708	F	45	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
11	071842	M	55	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
12	073499	M	42	B	AMH	Norm	Aquilia	Dorsal
13	107747	F	69	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
14	112257	M	54	B	AMH	Norm	Aquilia	Dorsolateral
15*	102015	M	20	B	AMH	Meg	-	Dorsolateral
16	023350	M	44	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
17	115113	M	42	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
18	093450	M	53	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
19	029525	M	43	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
20	092257	M	59	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
21	109499	M	46	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
22	012530	F	63	B	AMH	Meg	-	Dorsolateral
23	113687	F	36	M	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
24	159552	M	43	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
25	139411	F	48	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
26	141626	M	49	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
27*	144700	M	47	B	AMH	-	-	Dorsolateral
28	144725	F	50	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
29	151887	M	55	B	AMH	Meg	Hipocl.	Dorsolateral
30	157328	F	54	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
31	166847	M	42	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
32	168874	F	45	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
33	167725	F	48	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
34	173025	F	55	B	AMH	Meg	-	Dorsolateral
35	090411	F	35	B	Norm	-	Aquilia	Dorsal
36	185498	M	61	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
37	237360	F	28	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
38	179726	F	08	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
39	157435	M	45	P	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
40	179828	M	56	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
41	063324	M	57	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
42	184790	M	55	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsal
43	195888	F	53	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
44	168845	M	60	B	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
45	056972	F	49	M	AMH	Norm.	Aquilia	Dorsolateral
46	227034	M	28	B	Norm	Norm	Aquilia	Dorsolateral
47*	119389	M	40	B	AMH	Maor.N	Aquilia	Dorsal
48	102375	F	46	B	AMH	Norm	Aquilia	Dorsolateral
49*	108024	F	50	B	-	-	-	Dorsal
50	199155	M	56	B	AMH	Maor.N	Aquilia	Dorsal
51	125444	F	30	P	AMH	Meg	Aquilia	Dorsolateral
52	220169	M	26	B	Norm	-	Hipocl.	Dorsolateral
53	212882	F	59	B	Norm	-	Aquilia	Dorsal

Quadro I — Sexo: *M*, masculino; *F*, feminino. Côr: *B*, branco; *P*, preto; *M*, mulato. Hemograma: *AMH*, anemia macrocítica hiperocrômica; *Norm*, normal. Mielograma: *Meg*, megaloblastose; *Maor.N*, macronormoblastose; *Norm*, normal. \* Pacientes falecidos, nos quais o exame necroscópico comprovou a existência de lesões características do sistema nervoso.

Apesar da denominação usual de degeneração combinada (dorsolateral) da medula, raro é ver-se, nas neuropatias dismielinizantes aquilicas, o acometimento equivalente das vias motoras e sensitivas; é muito mais frequente o predomínio da sintomatologia dependente da lesão dos fascículos gracil e cuneiforme<sup>35</sup>. Em certos casos têm sido observadas lesões limitadas a um daqueles sistemas<sup>36</sup>; é excepcional, porém, a sintomatologia piramidal desacompanhada de desordens proprioceptivas. Pelo contrário, a manifestação exclusiva destas últimas é bastante comum, constituindo-se então a síndrome das fibras radiculares longas (Déjerine<sup>32</sup>) ou, segundo Austregésilo<sup>37</sup>, a verdadeira síndrome de Lichtheim. Woltman e Heck<sup>38</sup> observaram o comprometimento isolado dos funículos dorsais em 75% dos casos; Björkenheim<sup>5</sup>, em 65%; Goldhammer e col.<sup>13</sup>, em 48,5%. Nós verificamos êste fato em 22 casos (41,5%). Consideramos como casos de síndrome dorsal pura aquêles em que, aos sinais cordonais posteriores não se associava qualquer manifestação de ordem piramidal (deficitária ou de libertação); contudo, se admitirmos que a abolição dos reflexos profundos decorra, nas neuraquílias, do comprometimento dos nervos periféricos ou dos neurônios intercalares dos arcos reflexos, é possível que, nos casos em que havia arreflexia osteotendinosa, pudessem estar lesados os tractos corticospinais sem que tal fato se traduzisse por sinais de libertação, em vista da interrupção das vias eferoras terminais. Se adotarmos êsse critério e considerarmos como casos de lesão funicular dorsal pura apenas os pacientes com sinais cordonais posteriores, sem sinais piramidais e com reflexos osteotendinosos normais, podemos registrar apenas 6 casos (3, 8, 20, 25, 35 e 50). A forma paraplégica espástica descrita por Russel e col.<sup>10</sup> não só é mais rara, como parece representar um estágio mais avançado da moléstia. Segundo Greenfield e O'Flynn<sup>39</sup>, nos casos em início os sintomas são atribuíveis apenas à lesão dos funículos dorsais; os estudos histopatológicos, por sua vez, indicam que aí as lesões são mais antigas, como atestam a intensidade da dismielinização e o grau de gliose: "Esta topografia da lesão precoce sugere que a afecção medular pode existir antes que qualquer sintoma neurológico se manifeste, exceto as alterações das sensibilidades vibratória e segmentar"<sup>39</sup>.

Caracteriza, pois, a degeneração medular, o acometimento dos tractos longos, fato para o qual várias hipóteses foram aventadas: um processo abiotrófico dêesses sistemas; a maior vulnerabilidade dos mesmos aos agentes tóxicos, em vista de serem mais recentes onto e filogeneticamente, com mielinização mais tardia (conceito êste, portanto, puramente jacksoniano); melhor irrigação fornecida pela artéria espinal anterior ao funículo ventral; segundo Edinger<sup>40</sup>, maior desgaste que sofrem, habitualmente, as vias mais ativas.

As lesões atingem, quase que exclusivamente, a substância branca. Segundo Roger e Olmer<sup>34</sup>, há dois tipos de lesões: 1) *Lesões segmentares primitivas*, nas quais é característico o aspecto vacuolar ou esponjoso (Spielmeyer). Êstes vacúolos, ora isolados, ora confluentes, dispõem-se às vêzes em tórno dos vasos, ou-

tras vèzes estão dêles afastados; contudo, os "Lückenfelder" não são específicos da degeneração combinada da moléstia de Addison-Biermer (Henneberg). A bainha de mielina é precocemente afetada, apresentando tais vacúolos, que podem ser de variado tamanho; a mielina desintegrada se cora pelo Marchi em amarelo mais pálido que a mielina normal. Ulteriormente, a mielina se fragmenta, sendo absorvida por macrófagos, alguns dos quais dão a reação característica pelo Sudan ("Gitterzellen"); estas células granulosas transportam os detritos para as bainhas perivasculares. As vèzes, no interior das paredes vasculares e nos elementos endoteliais, permanecem finas granulações lipóidicas em relação com os processos de absorção dos produtos eliminados (Bertrand e Ferraro<sup>41</sup>). Quanto aos cilindros-eixo, surge inicialmente um entumescimento neurolítico das fibras nervosas, seguindo-se liqüefação e formação de vacúolos que crescem progressivamente; as células gliais penetram no axônio e absorvem seus destroços. Nos casos de evolução rápida, há pronunciado edema das regiões atingidas, com abundantes "Gitterzellen" em tórno dos vasos<sup>45</sup>. Além dêsses processos, existem escleroses, de topografia não sistematizada, substituindo as partes vacuolizadas; em alguns pontos, observa-se uma zona central de esclerose glial, envolta por uma zona vacuolar onde a reação substitutiva é quase nula. Nos casos agudos, encontra-se, sobretudo, o aspecto vacuolar; nos crônicos, predomina a gliose. Os vasos sangüíneos apresentam reação linfoplasmocitária; Henneberg encontrou os vasos espessados, com degeneração hialina da adventícia e da média, o que também foi observado por outros autores germânicos. Todavia, as lesões vasculares são secundárias, pois existem muitos focos recentes independentes dos vasos. 2) *Degenerações secundárias*, observadas principalmente nos funículos dorsais e laterais. Alguns autores admitem que as degenerações sistematizadas não sejam sempre precedidas por imagens do tipo vacuolar; já Russel e col.<sup>10</sup> haviam assinalado que as lesões piramidais ao nível cervical alto não estavam em relação com a pobreza das lesões primitivas aí sediadas.

As lesões da substância cinzenta são raras e menos evidentes. Já vimos que podem ocorrer nas células das colunas ventrais. As alterações poliomiélicas, segundo Orton e Bender<sup>42</sup>, predominam na coluna intermediolateral, onde parece ocorrer uma destruição seletiva, com degeneração atrófica ou esclerótica, apresentando-se a glia muito mais densa que nas lesões da substância branca. Quanto à coluna dorsal, têm sido observadas lesões das células da coluna de Clarke, o que alguns atribuem, como vimos, à degeneração retrógrada das fibras espinocerebelares dorsais, comprometidas ao cruzarem os focos degenerativos primários localizados ao nível dos tractos corticospinais laterais<sup>33</sup>.

A sintomatologia medular, como vimos, é dominada pelas manifestações dependentes da lesão dos funículos dorsais. Por outro lado, admitindo-se que as vias relacionadas com a sensibilidade segmentar trafeguem pelas porções laterais dos cordões posteriores (fascículo cuneiforme<sup>43</sup>) ou que, segundo Petrén<sup>44</sup>, sigam também pelos tractos espinocerebelares, é lícito esperar que o seu comprometimento ocorra mais tardia e menos intensamente que o da sensibilidade vibratória, que transita justamente pelo fascículo grácil.

E' realmente o que se observa na clínica. Já Déjerine<sup>45</sup> assinalara a importância das alterações da palestesia. Podem ser consideradas como o sinal mais comum entre os que traduzem a lesão medular. Sua frequência é sobrepujada apenas pela das parestesias, que, como vimos, significam lesão neurítica (gráfico 2). Laruelle e Massion-Verniory<sup>46</sup> assinalaram que os distúrbios da sensibilidade vibratória podem existir sem qual-

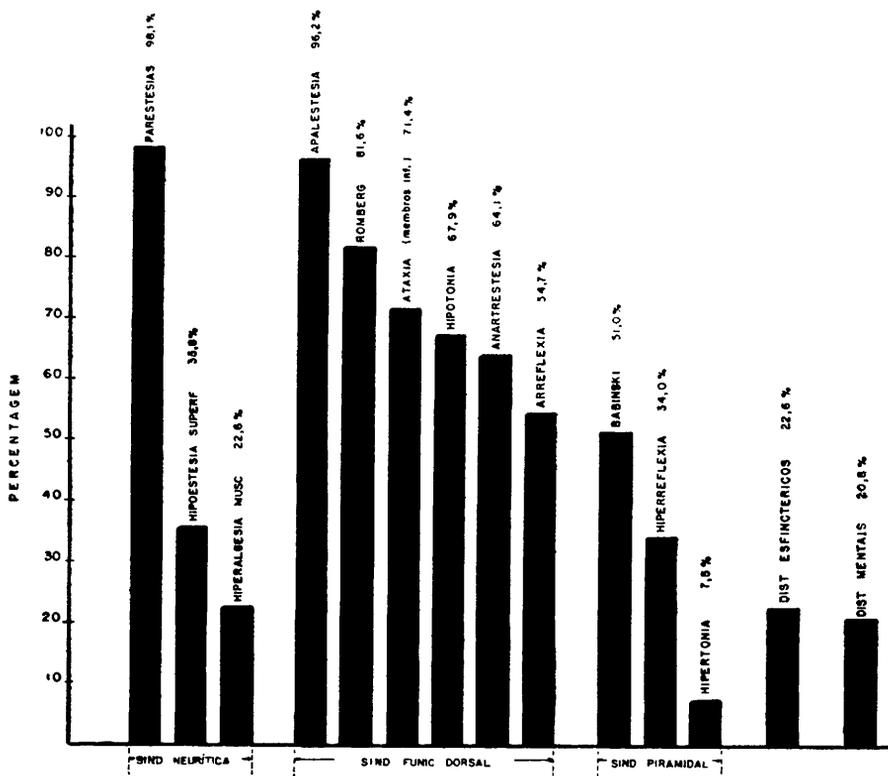


Gráfico 2 — Frequência dos principais sintomas e sinais neurológicos em 53 casos de neuraquilia.

quer outro sinal neurológico. Em 61 de 178 casos estudados por Ahrens<sup>47</sup>, as desordens da palestesia nos artelhos constituíam o único sinal neurológico objetivo; nós, porém, só verificamos êste fato em um paciente (caso 3). É relativamente freqüente, nesses casos incipientes, o que se podia denominar de dissociação proprioceptiva, isto é, a existência de evidentes desordens da palestesia a par de normalidade da artrestesia. Woltman<sup>48</sup>, utilizando um diapasão de 256 dv/s, observou essa dissociação em 4,3% dos casos, porém Hamilton e Nixon<sup>22</sup>, entre 10 casos minuciosamente observados, verificaram êsse fato em 3 (30%). Em nosso material de 53 casos, encontramos dissociação proprioceptiva em 16 (30,2%). Em nenhum caso observamos alterações da sensibilidade segmentar coexistindo com normopalestesia. Esta característica semiótica, além de explicável pela particular topografia da lesão nos funículos dorsais, como vimos atrás, pode também ser interpretada, do ponto de vista fisiológico, pela hipótese de que, sendo muito delicados e de alta freqüência os estímulos produzidos pelo diapasão, exijam maior integridade das fibras nervosas do que

os estímulos mais grosseiros necessários à apreciação postural. Isto é corroborado pelo fato de que as freqüências mais baixas (32 a 64 dv/s) podem ser percebidas em níveis onde o diapasão de 256 dv/s já não é sentido <sup>49</sup>.

O estudo acurado da palestesia, além de constituir um elemento de suma importância para o diagnóstico precoce, representa também um meio valioso para o julgamento clínico da evolução da moléstia sob a ação das várias terapêuticas. Na prática, o exame da palestesia pode ser feito com um diapasão de média freqüência, sendo particularmente útil o de 256 dv/s. Segundo nossa experiência <sup>2, 49</sup>, a determinação dos níveis raqueanos de palestesia é de grande utilidade e proporciona dados objetivos para o estudo evolutivo dos casos. Com finalidade científica, dois processos principais têm sido utilizados: 1) a medida do tempo de percepção das vibrações produzidas por um diapasão comum ou do tipo Symms; 2) a determinação do limiar de percepção, por meio de aparelhos elétricos, dentre os quais tivemos ocasião de utilizar um tipo \* que julgamos muito útil e digno de confiança, e pelo qual, empregando vibrações com freqüência constante, pode-se variar a amplitude, que é medida por intermédio de um voltímetro. Para encerrar esta questão, convém que se esteja precavido na avaliação dos resultados do exame da sensibilidade vibratória em indivíduos idosos, porquanto, segundo Pearson <sup>50</sup>, acima dos 50 anos decresce essa sensibilidade nas extremidades dos membros.

Entre as outras manifestações decorrentes da lesão dos funículos dorsais avulta, pela freqüência, a ataxia dinâmica apendicular, que é, em geral, de tipo sensitivo puro, visto que as desordens cerebelares, quando presentes, são discretas. A ataxia estática axial acompanha paralelamente a incoordenação cinética; em geral, os autores não fazem distinção expressa entre o sinal de Romberg simples e o sensibilizado, o que, evidentemente, interferirá nos dados estatísticos; nós encontramos o sinal de Romberg simples em 60,5% dos casos, enquanto que o sensibilizado foi observado em 21,1%. Segundo a opinião geral, outra consequência da lesão das vias proprioceptivas é a hiporreflexia ou mesmo a abolição dos reflexos osteotendinosos. A hipotonia, elemento nem sempre de fácil evidênciação, obedece à mesma fisiopatologia.

Tôda a série de distúrbios conseqüentes à lesão dos funículos dorsais predomina, em geral e com grande intensidade, nos membros inferiores. Todavia, utilizando métodos semiológicos rigorosos, poderão ser encontrados discretos distúrbios nos membros superiores. Assim, em um caso não incluído na presente série, por pertencer à clínica particular (A. C. R. A. L., 40 anos, sexo feminino, branca, portadora de paraparesia crural ataxo-espasmódica, aquílica, sem anemia), o exame da sensibilidade vibratória com o diapasão de 256 dv/s não revelava alteração, quer nos membros

---

\* "Bio-thesiometer", Bio-Medical Instrument Co., Chagrin Falls, Ohio, E.U.A.

inferiores, quer nos superiores. Utilizando, porém, o palestesiómetro já referido, verificamos os seguintes limiars: hálux direito  $16,20 \pm 1,31$ ; hálux esquerdo  $14,30 \pm 0,67$ ; anular direito  $25,20 \pm 1,50$ ; anular esquerdo  $13,60 \pm 1,14$ . Em outro paciente (caso 40), no qual também não se notavam, nos membros superiores, alterações da palestesia mediante a pesquisa com o diapasão usual, encontramos os seguintes limiars: anular direito  $9,20 \pm 0,45$ ; anular esquerdo  $13,80 \pm 0,84$ . Estes limiars são significativamente maiores que os normais \* (hálux direito  $7,99 \pm 1,75$ ; hálux esquerdo  $7,06 \pm 1,51$ ; anular direito  $4,85 \pm 0,96$ ; anular esquerdo  $4,57 \pm 0,85$ ).

Sinais neurológicos	Hamilton e Nixon <sup>22</sup> (40 casos)	Björkenheim <sup>5</sup> (70 casos*)	Hyland e Farquharson <sup>4</sup> (66 casos)	Woltman <sup>48</sup> (150 casos)	Goldhammer e col. <sup>13</sup> (50 casos)	Mills (45 casos)	Ahrens <sup>47</sup> (178 casos)	Nós (53 casos)
Apalestesia .....	87,5	71,4	100,0	82,4	76,0	93,3	89,3	96,2
Anartrestesia .....	45,0	50,0	92,4	60,0	56,0	—	42,7	64,1
Ataxia .....	—	44,3	—	55,2	74,0	—	42,7	71,4**
Romberg .....	—	44,3	—	52,0	62,0	—	44,4	60,5***
Babinski .....	—	21,4	57,5	26,4	56,0	20,0	—	51,0
Esfincteres .....	15,0	1,4	54,5	12,0	46,0	6,5	—	22,6

Quadro 1 — Frequência percentual dos principais distúrbios neurológicos, segundo estatísticas de vários autores. \* Excluídos 11 casos sem sinais neurológicos; \*\* excluídos 5 casos em que a pesquisa ficou prejudicada; \*\*\* excluídos 16 casos em que a pesquisa ficou prejudicada.

O outro componente do quadro medular — a síndrome piramidal — constitui-se subsequente. Em geral, nos casos recentes, o déficit é discreto e os sinais de libertação estão ausentes, ou se limitam ao sinal de Babinski, muitas vezes unilateral. Raramente o déficit atinge os membros superiores. Em nosso material, os sinais de libertação do sistema arquicínético só foram evidenciados em 34% dos casos. Quanto ao sinal de Babinski — único elemento de certeza da lesão piramidal nos casos de flacidez — foi por nós verificado bilateralmente em 30,2% dos casos, e unilateralmente em 20,8%. Não vimos referência, na literatura, à incidência dos sinais de Rossolimo e Mendel-Bechterew nos pés, que, em nosso material, ocorreram apenas na frequência de 7,5%.

\* Valores obtidos através do exame de 50 universitários.

A propósito da síndrome piramidal convém lembrar que, em casos graves de degeneração combinada da medula, pode-se constituir uma paraplegia em flexão (três casos de Hyland e Farquharson<sup>4</sup> e os casos de De Jong<sup>11</sup>, Riser e Sorel<sup>23</sup> e Hall e Hirsch<sup>51</sup>). Como se sabe, alguns interpretam essa condição como indicativa de lesão do tracto vestibulospinal, o que significaria extensa lesão da medula, pois também o funículo ventral ficaria comprometido; no caso de Riser e Sorel<sup>23</sup> só foi verificada degeneração do funículo lateral, porém Hall e Hirsch<sup>51</sup> encontraram muito discreta lesão no cordão anterior.

Outros sinais decorrentes da lesão medular são os distúrbios esfíntéricos, que variam segundo se trate de um quadro espástico ou flácido. Nos casos graves, pode-se instalar uma síndrome de secção transversa, com desordens tróficas intensas; observamos escaras de decúbito em três pacientes (casos 38, 44 e 47).

3) *Síndrome encefálica* — Enquadramos neste item os distúrbios psíquicos e as lesões do nervo óptico.

Os distúrbios mentais, embora constituam ocorrência rara nas neuraquílias, podem assumir grande relêvo na sintomatologia. Deixando de lado pequenos déficits da atenção, associação ideativa, capacidade pragmática, que podem estar ligados mais às condições de depauperamento geral do que a verdadeiras lesões cerebrais, tem sido registrada, na vigência da moléstia de Addison-Biermer, a ocorrência de psicoses, ora de tipo depressivo, ora com agitação, alucinações e mesmo delírios persecutórios. Segundo Lurie<sup>52</sup>, essas psicoses são do tipo tóxico-orgânico e o delírio em geral é vago, não sistematizado, frouxo.

O reconhecimento do quadro mental da moléstia de Addison-Biermer já tinha sido feito por Pickett<sup>53</sup> (1904), que descreveu a existência de desorientação auto e alopsíquica, alucinações, delírios persecutórios, manifestações estas também assinaladas, depois, por Barrett<sup>54</sup>. Goldhammer e col.<sup>13</sup> encontraram distúrbios psíquicos em 64% de 50 casos especialmente estudados, tendo verificado o aparecimento de ilusões ou alucinações em 18% de 364 casos. Em nosso material observamos 11 casos (20,8%); apenas um deles apresentava agitação, alucinações e delírios, enquanto que os demais eram portadores de formas depressivas. Em alguns desses casos (10, 11, 39 e 42) foi feito o eletrencefalograma, que revelou a presença de ondas lentas difusas, as quais desapareceram totalmente após o tratamento.

Fato que merece menção e para o qual Langdon<sup>55</sup> já chamara a atenção, é o aparecimento tardio das desordens hematológicas em alguns desses casos, o que foi comprovado ulteriormente por Warburg e Jorgensen<sup>56</sup>, Lurie<sup>52</sup> e McAlpine<sup>57</sup>. Este último destaca o fato de que Ford-Robertson<sup>58</sup> verificara a incidência de 12% de casos de aquilia num inquérito praticado em psicopatas.

Perante a experiência clínica geral julgamos, pois, descabida a opinião de Osgood<sup>59</sup>, que julga casual a associação de psicoses aos demais sintomas das neuraquilias. Contra êste modo de ver depõem, ainda, o pronto desaparecimento dos sintomas mentais pela terapêutica adequada e, especialmente, os dados histopatológicos.

Lesões encefálicas foram encontradas por Woltman<sup>60</sup> em 7 casos; em um destes, apesar de os sintomas terem surgido nos dias imediatamente precedentes ao óbito, as lesões eram marcadas. Lurie<sup>52</sup> estudou 4 casos nos quais encontrou lesões encefálicas. Paviot e Dechaume<sup>61</sup> e Lhermitte e col.<sup>62</sup> também notaram a existência de lesões encefálicas. Estas são semelhantes às encontradas na medula, podendo ser classificadas em difusas e focais. As primeiras são pouco precisas, constituídas por alterações das células neuronais, modificações da bainha de mielina e do axônio. Nas lesões focais, Paviot e Dechaume<sup>61</sup> descrevem: a) hemorragias microscópicas, com degeneração hialina das paredes dos pequenos vasos e necrose da substância nervosa, que fica separada do tecido normal por uma coroa de glóbulos vermelhos, havendo ocasional reação neuróglia; b) processos de rareação sem hemorragia, já descritos por Wohlwill e Ferraro, e constituídos por zonas claras perivasculares, repletas de cavidades semelhantes aos vacúolos encontrados na medula, conferindo aspecto espumoso aos cortes. Há desintegração da mielina e alterações dos cilindros-eixos, podendo ocorrer proliferação da glia. Algumas dessas lesões foram também observadas na substância cinzenta, em torno das células piramidais por exemplo, que se apresentavam com aspectos variando entre a normalidade e a desintegração completa, com degeneração secundária dos axônios; em torno pode haver satellitose e neuroniofagia. Os focos de degeneração podem ter ou não relação com os vasos.

No grupo da sintomatologia encefálica devem ser incluídas as alterações observadas na retina e nervos ópticos. A papilite e a atrofia óptica já haviam sido assinaladas por Bastianelli<sup>63</sup>, Russel e col.<sup>10</sup> e Dereux<sup>64</sup>. Cohen<sup>65</sup> encontrou edema e hemorragia da retina, trombose da artéria ou da veia central da retina, coriorretinite, hemorragias do nervo óptico.

As alterações dos campos visuais foram estudadas minuciosamente por Benham<sup>66</sup>. São muito raras, tendo sido revistas por Turner<sup>67</sup>, que foi o primeiro a comentar os defeitos dos campos visuais em portadores de anemia perniciosa. Em geral, só excepcionalmente tem sido notada retração concêntrica, sendo normais os campos periféricos; porém, só nos casos de Turner<sup>67</sup> e Traquair<sup>68</sup> foram investigados com rigor os campos centrais, sendo verificados defeitos situados entre o ponto de fixação do olhar e o ponto cego. Benham<sup>66</sup>, em 112 casos de anemia, encontrou 5 atrofias ópticas, tendo podido pesquisar os campos visuais em 3 casos; os campos periféricos variaram desde a normalidade até a grande retração; os campos centrais mostraram sempre escotomas bilaterais e centroceais, sem desproporção para as côres.

A atrofia óptica pode preceder<sup>67</sup> o aparecimento de sinais de lesões situadas em outros pontos do neuraxe, ou mesmo as alterações hematológicas<sup>65</sup>. Os casos suspeitos de neurite óptica retrobulbar merecem, pois, que se faça a análise do suco gástrico e um exame neurológico acurado, visando particularmente a sensibilidade vibratória.

## ETIOPATOGENIA

Antes de iniciarmos êste capítulo, é necessário destacar a importância fundamental do fator constitucional e da acloridria e falta de secreção gástrica no quadro clínico e na etiopatogenia da moléstia de Addison-Biermer.

*Fator constitucional* — E', em geral, admitida a base heredofamiliar da moléstia de Addison-Biermer, sôbre a qual repousa o estabelecimento da aquilia, fator etiopatogênico primário e que condiciona, com tôda a probabilidade, a fragilidade do terreno em que se irão desenvolver as lesões dismielinizantes.

Davidson e Gulland<sup>69</sup> consideram a neuraquilia uma diátese constitucional, tendo assinalado a importância geral do fator hereditário na gênese das moléstias do sistema nervoso. Segundo Piney<sup>70</sup>, trata-se de abiotrofia hereditária que compromete justamente aquelas vias mais longas e, portanto, mais vulneráveis e de desenvolvimento e mielinização mais delicados; a êste propósito, porém, convém assinalar que essas lesões são apenas secundárias a processos primários não sistematizados.

São relativamente raros os relatos de casos em que o caráter heredo-familiar da degeneração medular pôde ser demonstrado. Dorst<sup>71</sup> estudou uma família em que 5 membros sofriam de anemia perniciosa e 4 outros apresentavam distúrbios da secreção gástrica; nessa mesma família, estudada através de três gerações, havia uma mulher neuranêmica, cujas três filhas haviam falecido com a mesma moléstia, sendo que o filho apresentara apenas o quadro hematológico. Maclachan e Kline<sup>72</sup> verificaram a ocorrência de anemia perniciosa em quatro gerações: 4 pacientes estavam vivos e sofriam dessa moléstia, 7 viviam e apresentavam anemia de tipo secundário e 7 haviam morrido com anemia perniciosa; na terceira geração havia 4 casos de possível mielose funicular.

Schwarz e Todd<sup>73</sup> estudaram dois casos de lesão dorsolateral da medula, com acloridria, sem ascendentes ou descendentes portadores de moléstia semelhante, nos quais o interêsse principal era o fato de serem gêmeos idênticos, com positividade dos testes de monozigotismo. Um dêles apresentou distúrbios psíquicos; em ambos a sintomatologia iniciou-se no fim da quinta década, sendo normal o quadro sangüíneo.

Hurst<sup>74</sup>, Johanessohn<sup>74</sup>, Meulengracht<sup>75</sup>, Tscherning<sup>76</sup>, Liepelt<sup>77</sup> e Ungley e Suzman<sup>78</sup> referiram casos de neuraquilia em mais de um membro da mesma família. Na revisão da literatura sôbre os casos heredo-familiaes de anemia perniciosa, efetuada por Wilkinson e Brockbank<sup>79</sup>, pode-se comprovar a raridade dos casos de lesão nervosa.

Ranson Jr. e Reback<sup>80</sup> relataram um caso de lesão combinada da medula, com evolução rápida e grave, em um homem de 24 anos, cujo tio paterno e mãe sofriam de anemia perniciosa. Êstes autores admitem que a transmissão se faça em idades progressivamente mais precoces nas gera-

ções sucessivas. O mesmo fato foi por nós salientado num caso de grave lesão medular, com evolução aguda, em um jovem cujo pai também sofria de neuroaquilia<sup>81</sup>.

Há, contudo, autores que não emprestam valor à hereditariedade no determinismo da neuroaquilia. McGowen<sup>82</sup> assinala a baixa freqüência dos casos com caráter heredofamiliar e os considera como exceções casuais em indivíduos com hábitos e alimentação semelhantes e expostos às mesmas causas eficientes. E' esta uma opinião isolada, contra a qual depõem os casos antes referidos, particularmente os de Schwarz e Tood<sup>73</sup> (neuroaquilia em gêmeos monozigotos) e os que demonstram a maior gravidade da síndrome em descendentes de neuroaquílicos<sup>80, 81</sup>, evidenciando assim a influência decisiva da vulnerabilidade constitucional do terreno.

Pensam Schwarz e Todd<sup>73</sup> que o fato da proporção de mieloses fúnculares com base heredofamiliar ser muito inferior à freqüência de anemia perniciosa sem lesão nervosa e também com caráter constitucional, pode corroborar a hipótese de existirem dois fatores etiopatogênicos distintos, hemático e neural.

*Aquilia* — Faz parte integrante e obrigatória do quadro clínico. E' manifestação primária<sup>83</sup> e não resultado da moléstia. Constitui fator predisponente, que precede as alterações sangüíneas e nervosas. Riley<sup>84</sup> observou um caso de anemia perniciosa em que a aquilia pré-existiu durante 25 anos; intervalos aquílicos pré-anêmicos de 20, 10 e 8 anos também são por êle relatados. Sturtevant<sup>85</sup> também referiu um caso em que êsse período foi de 14 anos.

De acôrdo com Hurst<sup>1b</sup>, a aquilia, ou tem base constitucional (às vêzes familiar) ou então é adquirida (operações gástricas, gastrite alcoólica, tumores do estômago).

O caráter constitucional da aquilia gástrica foi assinalado por Levine e Ladd<sup>86</sup> em 9 casos. Dorst<sup>71</sup> estudou 11 casos de uma família com anemia perniciosa e com hipo ou acloridria, considerando esta última como fator essencial para o desenvolvimento da moléstia de Addison-Biermer. Êste mesmo autor relata que 3,5% da população apresenta aquilia, cifra muito superior à da incidência da anemia perniciosa; contudo, é provável que muitos casos de anemia perniciosa e especialmente de neuroaquilia sem anemia passem despercebidos, sendo ainda importante assinalar que a aquilia é apenas fator predisponente.

No homem<sup>87</sup>, o fator intrínseco é elaborado principalmente na região fúndica do estômago. Em conexão com êste fato, está a existência de casos de carcinomas<sup>88</sup> e mesmo tumores benignos<sup>89</sup> do estômago, e de outras condições gastrointestinais, nos quais tem sido encontrado o quadro clínico (hêmato-neurológico) da moléstia de Addison-Biermer. E' admissível, também, que a extirpação cirúrgica dessa região acarrete, pela supressão da secreção gástrica, condições favoráveis ao desenvolvimento dessa

moléstia. Com efeito, já Deganello<sup>90</sup> (1900) observara o aparecimento de anemia perniciosa após uma gastrectomia total. Beebe e Meneely<sup>91</sup> registraram um caso em que, seis anos após uma gastrectomia total, surgiram parestesias e desenvolveu-se uma anemia macrocítica. Petri e col.<sup>92</sup> demonstraram a existência de alterações patológicas no sistema nervoso periférico e central de leitões totalmente gastrectomizados; entretanto, a administração de suco gástrico prevenia a lesão medular<sup>93</sup>. Meyer e col.<sup>94</sup> reuniram 54 casos de anemia perniciosa pós-gastrectomia total relatados na literatura, muitos com nítidos fenômenos nervosos; a natureza biermeriana desses quadros foi também comprovada pelo efeito favorável do tratamento anti-anemia perniciosa. Meyer e col. relataram um caso próprio pormenorizadamente estudado, em que a anemia perniciosa surgira 5 anos após a operação. A hipótese de coincidência entre a intervenção e essa moléstia é, segundo Bloomfield e Pollard<sup>95</sup>, estatisticamente improvável.

Estudando a relação etiológica da aquilia gástrica com a lesão medular, Vanderhoof<sup>96</sup> examinou 451 pacientes com acloridria (10,5% de 4.281 análises consecutivas), verificando a existência de sinais de lesão dorso-lateral da medula em 29. Em favor do papel etiopatogênico da aquilia, seja favorecendo a produção de toxinas bacterianas (Hurst<sup>1</sup>), seja interferindo através de modificações da flora intestinal no metabolismo dos pacientes (teorias carenciais e alérgica), estão os numerosos relatos de aquilia associada ao quadro medular típico, com normalidade hematológica<sup>23, 39, 84, 85, 86, 97</sup>. Palmer e Porter<sup>97r</sup> verificaram ausência de fator anti-anêmico intrínseco na secreção gástrica de um indivíduo com leucomielose sem distúrbios sangüíneos; observações contrárias foram feitas por Salus e Reimann<sup>98</sup>, como veremos adiante.

É importante assinalar que, em 20 de 45 casos de neuiraquia comprovados pela necrópsia, Greenfield e O'Flynn<sup>39</sup> registraram uma eritrocitometria de 3 a 4 milhões por mm<sup>3</sup>, sendo que, em 11 casos, era superior a 4 milhões. Isaacs e col.<sup>99</sup> referem que 3 doentes de anemia perniciosa vieram a apresentar sintomas neurológicos no decurso do tratamento e depois que o número de hemácias alcançou a cifra de 5 milhões. Goldhammer e col.<sup>13</sup> também observaram que a lesão nervosa pode preceder a anemia, pois, em 72 de seus casos (19,6%), a contagem de eritrócitos forneceu valores maiores que 4 milhões e, em 17 casos, maiores que 5 milhões, por ocasião da internação. Apenas em 76,9% dos casos de Levine e Ladd<sup>80</sup> o hemograma era típico. Em 25 casos observados por Hyland e Farquharson<sup>4</sup>, os sintomas nervosos precederam os distúrbios hematológicos. Björkenheim<sup>5</sup> afirma que não é raro manifestarem-se os sinais neurológicos anos antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma de anemia. O mesmo fato foi assinalado em relação à síndrome psíquica e ao comprometimento dos nervos ópticos. Entre nossos 53 casos estão incluídos 4 pacientes (casos 35, 46, 52, 53) com manifestações neurológicas características da lesão dorso-lateral ou simplesmente dos funículos dorsais, e porta-

dores de aquilia gástrica, porém sem alterações hematológicas, sendo que nunca se haviam submetido a tratamento anti-anêmico.

Partindo da idéia de que a aquilia é o fator primário, surgiram várias teorias etiopatogênicas, no sentido de explicar a constituição das lesões nervosas. Entre elas se destacam as teorias toxinfeciosa, carenciais e alérgica.

1) *Teoria toxinfeciosa* — Era admitida especialmente pelos ingleses e repousa sobre dois fatos: a) o desaparecimento da função germicida do estômago nos neuraqúlicos, devido à acloridria; b) a possibilidade de germes, normalmente acantonados nas vias digestivas superiores, franquearem a região gástrica e multiplicarem-se no intestino, dando origem a toxinas que, absorvidas e introduzidas na corrente sangüínea, iriam agredir os órgãos hematopoiéticos (hemotoxinas) e nervosos (neurotoxinas). Hurst<sup>1</sup>, que retomou as primitivas idéias de Hunter<sup>100</sup>, ressaltava o papel desempenhado pelas infecções dentárias e da faringe no desencadeamento dos quadros hematológico e nervoso. É compreensível que, mesmo que não sejam elaboradas por germes provindos da cavidade orofaríngea, possam produzir-se toxinas deletérias pelo desenvolvimento de germes do próprio intestino, livres da ação do ácido clorídrico.

Na flora intestinal vários microorganismos têm sido incriminados como responsáveis pela produção de toxinas: estreptococos, *Escherichia coli*, *Bacilo welchii*, *Monilia psilosis* e outros fungos<sup>101</sup>. Hunter<sup>100</sup> verificara a presença de *Streptococcus longus* em 100% dos pacientes com anemia perniciosa; Knott<sup>102</sup> isolou um estreptococo hemolítico do duodeno de biermerianos, germe este que não existe nesse segmento em indivíduos normais e mesmo nos casos de acloridria simples. Kuttner<sup>103</sup> encontrou, em 90% de 45 casos de anemia perniciosa, proliferação de colibacilos e enterococos.

2) *Teorias carenciais* — Para outros autores<sup>104</sup>, a lesão nervosa teria sua explicação num mecanismo exclusivamente carencial, pois lesões do neuraxe semelhantes às da neuraqúlia ocorrem em diversas avitaminoses. Assim, Castle e col.<sup>105</sup> afirmam que a sintomatologia de certos pacientes com espru não pode ser clinicamente distinguida dos casos de anemia perniciosa. Woltman e Heck<sup>38</sup>, em extensa revisão sobre o espru, encontraram 20 casos com sinais neurológicos; em 11 os sintomas eram semelhantes aos da neuraqúlia (acroparestesias, hiporreflexia, desordens da parestesia e artrestesia) e desapareceram após tratamento intensivo com extrato hepático. É oportuno lembrar que tem sido verificada a presença de aquilia tanto no espru<sup>105, 106</sup> como na pelagra<sup>107</sup>. Nesta, embora o quadro clínico possa assemelhar-se ao da neuraqúlia, diferem as lesões medulares, porém a confusão se torna maior naqueles casos em que é deficiente a secreção gástrica ou nos que se seguem a operações sobre o estômago<sup>108</sup>.

Há também numerosa casuística no sentido de demonstrar que o alcoolismo crônico pode determinar degenerações combinadas da medula<sup>109</sup>, seja pela avitaminose que provoca, seja pela gastrite. Wohlwill e Modes descreveram lesões nervosas semelhantes às da mielose funicular em casos de escorbuto<sup>110</sup>, porém essas verificações não foram confirmadas e Woltman e Heck<sup>38</sup> julgam que, nos casos desses autores, não é possível afastar completamente a associação de anemia perniciosa. Hughes e col. e Mellanby produziram degeneração da mielina em animais alimentados com dieta carente em vitamina A, porém rica em cereais<sup>111</sup>; segundo Mellanby<sup>112</sup>, estes cereais conteriam um fator tóxico (toxamina) lesivo ao sistema nervoso. Resultados semelhantes obtiveram Biester e Murray<sup>113</sup>. Zimmermann e col.<sup>114</sup> demonstraram alterações da bainha de mielina dos nervos periféricos e dismielinizações nos funículos dorsais, estando os tractos piramidais muito pouco lesados, depois de um déficit prolongado em vitamina A. Suzman e col.<sup>115</sup>, porém, pelo mesmo processo e trabalhando com cães, apenas verificaram o aparecimento de anemia, lesões cutâneas, anorexia e alterações na concentração dos lipóides sanguíneos. Grinker e Kandel<sup>116</sup>, após estudos experimentais, decidiram que a deficiência prolongada de vitaminas A, B<sub>1</sub> e complexo B não provoca o aparecimento de alterações definidas do sistema nervoso.

As observações de Grinker e Kandel contrariavam também as de Zimmermann e Burack<sup>117</sup>, que haviam observado lesões dismielinizantes, acompanhadas de gliose, após o déficit de vitamina B<sub>2</sub>. Prickett<sup>118</sup> e Crane-Lillie e Rhoads<sup>119</sup> também obtiveram o mesmo resultado pelo emprêgo de dietas carentes no complexo B. Wintrobe e col.<sup>120</sup>, utilizando dieta contendo tiamina e riboflavina, mas deficiente em outros elementos do complexo B, obtiveram, em leitões, degenerações dos neurônios sensitivos periféricos, inclusive das células ganglionares e seus axônios nos cordões posteriores, com desintegração da bainha de mielina e neuritos, havendo gliose muito discreta; nada observaram nos funículos anterolaterais. Moura Campos e col.<sup>121</sup> não notaram o desenvolvimento de lesões nervosas em ratos alimentados com dieta deficiente em vitamina B. Da mesma forma que Grinker e Kandel, Eveleth e Biester<sup>122</sup>, empregando, em porcos, dietas carentes em vitaminas A e B<sub>1</sub>, chegaram à conclusão de que elas não são responsáveis pela desintegração mielínica na medula e nervos periféricos.

Apesar desses resultados, Lehoczy<sup>123</sup> dá grande importância ao metabolismo dos hidrocarbonados para a nutrição do sistema nervoso; são consumidos na substância nervosa pela introdução de ácido pirúvico, mas só em presença de vitamina B<sub>3</sub> sob a forma fosforilada, isto é, a cocarboxilase. O tecido vivo é capaz de fosforilar a vitamina B<sub>3</sub>. Nos casos de afecção degenerativa, a vitamina B<sub>3</sub> pura não é útil; os extratos hepáticos, que contêm fósforo, podem-na fosforilar. Experiências de Tauber<sup>124</sup> provaram que o suco duodenal normal também é importante fator na produção da cocarboxilase. Sinclair<sup>125</sup> demonstrou, *in vitro*, a destruição da vitamina B<sub>3</sub> pelos sucos gástrico e duodenal de pacientes com acloridria.

Recentemente, a teoria da etiopatogenia carencial da moléstia de Addison-Biermer foi reforçada pelo descobrimento do ácido fólico e, especialmente, da vitamina B<sub>12</sub>. Assim, Castle<sup>126</sup> considera essa moléstia como resultado de uma deficiência, principalmente de vitamina B<sub>12</sub>, que se deve predominantemente à falta de secreção gástrica, decorrente de predisposição hereditária, da senescência ou de moléstia local ou extirpação de grande parte do estômago. Nos casos de dietas deficientes ou de moléstias intestinais, especialmente quando a secreção gástrica não está significativamente alterada, surgem anemias macrocíticas, em que há déficit, não de vitamina B<sub>12</sub>, mas de ácido fólico. Também a deficiência em vitamina C restringe a formação de ácido folínico. Os três fatores (vitamina B<sub>12</sub>, ácidos fólico e folínico) são indispensáveis, aparentemente, para a normalidade da hematopoiese.

A secreção gástrica normal ou a administração de mucosa gástrica de porco protege a vitamina B<sub>12</sub> contra a destruição pela flora intestinal dos pacientes com anemia perniciosa<sup>126</sup>. Retornamos, neste ponto, ao conceito etiopatogênico de Hurst<sup>1</sup>, que deve ser, porém, atualizado. Realmente, através de estudos bacteriológicos de material colhido no intestino delgado, realizados entre nós<sup>127</sup> somente uma vez foi isolado o bacilo láctico com certeza e, assim mesmo, havia raros bacilos Gram-negativos do grupo coli-aerógenos. Interpretando êstes resultados, Jamra<sup>127</sup> julga “mais razoável acreditar na infecção ascendente, pois a flora encontrada na anemia perniciosa é igual à normalmente existente em níveis mais baixos e difere completamente do quadro típico de infecção descendente com estreptococos normalmente habitantes da cavidade oral, descrito por van der Reis em casos que, ao contrário, se acompanhavam de anemia hipocrômica”. Concordam com êste ponto de vista as experiências de Lichtman e col.<sup>128</sup>, que verificaram o aparecimento de crise reticulocitária, melhora da hematimetria e da taxa de hemoglobina em pacientes com anemia perniciosa aos quais administraram pequenas doses de vitamina B<sub>12</sub> por via oral, associadas a aureomicina e estreptomícina. Êstes resultados foram correlacionados às experiências de Cameron e col.<sup>129</sup> que, segregando uma alça intestinal, verificaram modificações da flora intestinal originadas por uma diminuição de microorganismos sintetizantes de vitamina B<sub>12</sub> ou pelo aumento de germes que se nutrem com essa vitamina. Foi verificado que a *E. coli*, in vitro, remove a vitamina B<sub>12</sub> das soluções<sup>130</sup>. Ora, a estreptomícina reduz os organismos coliformes e promove o crescimento de outros microorganismos que produzem vitamina B<sub>12</sub> em grande quantidade<sup>131</sup>.

*Dislipidoses* — Correlatos aos casos de carência vitamínica, estão aqueles em que mieloses funiculares se associaram a moléstias endócrinas, como Basedow, diabete, moléstia de Addison<sup>133</sup>. Aliás, Delhaye e van Boogaert<sup>133a</sup>, a propósito de um caso de degeneração combinada da medula, com lesões em outras porções do neuraxe, hipófise e suprarenal, assina-

lam o papel desta última na regulação do metabolismo lipóidico do organismo.

Já Bremer<sup>134</sup> considerava a lesão nervosa da moléstia de Addison-Biermer como resultado de distúrbio no metabolismo dos lipóides. São conhecidas as alterações das taxas sanguíneas de colesterol e fosfolípidos observadas nesses pacientes<sup>135</sup>; Brage<sup>136</sup> encontrou aumento do teor de fosfolípidos e colesterol também no líquido cefalorraqueano.

Salus e Reimann<sup>98</sup> verificaram a presença do fator intrínseco de Castle em 5 pacientes que apresentavam neuraquia sem anemia, ao passo que esse princípio faltava em 7 casos com sinais neurológicos, aquilia e anemia; concluíram que a presença do fator intrínseco não previne a lesão nervosa, mas só se relaciona com as alterações hematológicas, tendo proposto o termo homogêneo para o fator hematopoiético e neurógeno para o agente neurotrófico. Baserga<sup>137</sup> julga que este agente (também denominado neuropoietina por Shaha<sup>138</sup>) seja uma substância lipóidica especial.

O estudo histopatológico da medula nos casos de neuraquia mostra que as alterações da mielina são primitivas, constituindo-se vacúolos cheios de gorduras neutras; só ulteriormente se processa a degeneração dos axônios. Segundo Paviot e Dechaume<sup>61</sup>, a mielina é uma formação lipóidica, vasto mitocôndrio do neurito, necessitando, para sua integridade, não só do axônio, como também da bainha de Schwann (nervos periféricos) ou da oligodendróglia (neuraxe). Estes últimos elementos participam na elaboração de lipóides destinados a se transformarem em mielina. A micróglia, assimilada por alguns ao sistema retículo-endotelial, interviria na fagocitose dos lipóides desintegrados e na dismielinização. Levaditi<sup>139</sup> divide as leuconeuraxites em um tipo lipolítico, devido à proliferação da micróglia, e outro lipotrófico, em que o distúrbio se deve à incapacidade da oligodendróglia em elaborar a mielina.

3) *Teoria alérgica* — A hipótese de que a lesão nervosa dos estados aquílicos decorra de uma reação alérgica não é nova, porém, pouca atenção tem merecido dos que se dedicaram à questão. Hallervorden<sup>140</sup> enquadrou as mieloses funiculares entre as moléstias dismielinizantes exógenas, inespecíficas. Ferraro<sup>141</sup> colocou-as entre as moléstias primitivamente dismielinizantes do sistema nervoso, com lesões esparsas, variedade carencial. Em moléstias infecciosas crônicas, especialmente na tuberculose<sup>142</sup>, tem sido observada a degeneração do fascículo grácil. Paviot e Dechaume<sup>61</sup> encontraram lesões medulares do tipo da neuraquia em um caso de tuberculose crônica; consideraram os distúrbios apresentados pelo seu paciente como “manifestação de uma anafilaxia crônica desencadeada por descargas tóxicas provenientes dos focos caseosos encistados”.

Knud Faber<sup>139</sup> admitia que a falta de ácido clorídrico ocasionasse distúrbios no metabolismo das proteínas, que passariam insuficientemente desintegradas através da mucosa intestinal anormal, desencadeando uma série

de choques tóxicos sucessivos, condicionando assim um estado de anafilaxia crônica.

Em notáveis trabalhos experimentais, Ferraro e col.<sup>143</sup> demonstraram que encefalomielites dismielinizantes podem ser produzidas por injeções de emulsões de cérebro, que determinariam a formação de anticorpos anticérebro; procurando determinar a natureza do alergeno responsável, chegaram à conclusão que os constituintes protéicos parecem ser os mais ativos na produção de dismielinização. Segundo esses autores, é possível que “frações análogas que se desenvolvem no tracto-gastrointestinal no decurso do processo digestivo possam constituir um antígeno capaz de provocar a encefalomielite alérgica”. Estes fatos constituem como que uma confirmação experimental das idéias de Knud Faber sobre a etiopatogenia da lesão nervosa dos estados aquílicos.

Os aspectos histopatológicos da mielose funicular — particularmente a existência de vacúolos gordurosos, a escassez de fenômenos inflamatórios e a parca reação glial, a pseudo-sistematização das lesões primitivas, as alterações vasculares — são elementos que condizem com a teoria alérgica.

Vejamos, pois, o processo patológico das moléstias dismielinizantes. De acôrdo com Pette<sup>144</sup>, as alterações iniciais são sempre vasculares, de tipo mais funcional que anatômico e, portanto, reversíveis, o que se reflete clinicamente, entre outros fatos, pela tendência às remissões. Estas alterações vasculares podem ser enquadradas no conceito de inflamação serosa, de Rössle, e consistem em dilatações dos capilares e pré-capilares, discontinuidade de suas paredes, exsudação serosa com caracteres de edema inflamatório; a bainha de mielina apenas se entumescce. Mas, se persiste o fator patogênico, provavelmente pela ação de enzimas lipoidolíticas, as alterações iniciais da bainha de mielina se agravam e tornam-se irreversíveis, com degeneração gordurosa; os resíduos desta degeneração são recolhidos em células granulosas (Gitterzellen), permanecem livres, ou, ainda, migram para as paredes vasculares, constituindo manguitos mais ou menos infiltrados de elementos inflamatórios. A conservação, pelo menos primitiva, do axônio, constitui uma prerrogativa do processo dismielinizante; isso não impede, porém, que, com a evolução do processo, também os neuritos sejam destruídos, com certo grau de degeneração secundária. A gliose reativa, por proliferação da astróglia e aparecimento de células granulosas de origem miocróglia, nem sempre apresenta intensidade e distribuição tais que delimitem nítidos focos escleróticos; as manifestações gliais regressivas variam muito de um caso para outro. As alterações celulares da substância cinzenta são secundárias e, até certo ponto, reversíveis

Quanto à etiologia das moléstias dismielinizantes, segundo Porta<sup>145</sup>, não há qualquer prova da gênese infecciosa. Trata-se de uma forma de reação comum a agentes causais diversos, freqüentemente por mecanismo alérgico (Ferraro). Nos animais, lesões de tipo dismielinizante foram provocadas por toxinas (produzidas por fungos, *Clostridium tetani*), substâncias lipoidolíticas (saponina, vinilamina, bile), cianeto de potássio, emulsões de tecido nervoso. Nos estudos experimentais com emulsões de cérebro foram observados, em geral, focos em relação com os vasos, mas também se notaram zonas sem conexão vascular, com alterações parciais da mielina (entumescimento, fragmentação) e modificações difusas da micróglia.

Há, portanto, grande semelhança histopatológica entre as lesões nervosas dos estados aquílicos e as que caracterizam em geral as demais afecções dismielinizantes, em cuja gênese a alergia desempenha papel fundamental. À luz dos fatos recentemente estabelecidos (Castle<sup>126</sup>), a anemia perniciosa deve ser considerada como moléstia carencial, dependente primariamente de distúrbios da secreção gástrica; a aquilia, constitucional ou adquirida, condicionaria modificação da flora intestinal no sentido ascendente, de que resultaria deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, que, segundo parece, pode ser considerada como constituindo pelo menos o fator hemógeno. Quanto ao agente responsável pela lesão nervosa, o alergeno poderia ser constituído, de acordo com as idéias de Knud Faber e as experiências de Ferraro e col.<sup>143</sup>, pelas proteínas insuficientemente desintegradas no processo digestivo, devido às desordens primárias do tracto gastrointestinal. Tendo em comum, pois, na etiopatogenia, apenas estas desordens, representadas em primeiro plano pela aquilia gástrica, a anemia e a mielose divergiriam nas fases ulteriores: a anemia teria base estritamente carencial; a mielose teria fundo alérgico. Assim se explicaria a relativa precariedade da terapêutica anti-anemia perniciosa (hepatoterapia, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>) na maioria dos casos de degeneração combinada da medula. Parte das melhoras que se podem observar decorrem, provavelmente, da modificação das condições nutritivas gerais.

4) Outras teorias: a) *Teoria tóxica* — Winkelman e Davison<sup>101</sup> dividem em dois grupos os adeptos desta teoria: de um lado o grupo liderado por Nonne, Shimazono e Spielmeyer, para o qual agentes tóxicos alcançam o sistema nervoso pela via sangüínea, porém atuariam primeiramente sobre as paredes vasculares e iriam afetar secundariamente o parênquima nervoso, agredindo as bainhas de mielina, os axônios e a neurógliã<sup>146</sup>; Gänsölen<sup>147</sup> assinalou a constância das lesões dos capilares na anemia perniciosa, bem como a intensa ação do extrato hepático sobre essas estruturas, mesmo na ausência da referida moléstia. O outro grupo, encabeçado por Henneberg<sup>148</sup>, não dá importância ao papel dos vasos; a toxina atacaria diretamente o tecido nervoso, isto é, as bainhas de mielina, onde provocaria os conhecidos fenômenos desintegrativos.

A toxidez do sangue em portadores de anemia perniciosa foi demonstrada farmacologicamente<sup>149</sup>. Autores finlandeses admitem que, em certos casos, a anemia perniciosa se origine da libertação de uma endotoxina pela morte do *Bothriocephalus latus*; essa toxina foi estudada quimicamente e parece consistir em um éster colesterólico do ácido oléico<sup>101</sup>. Nonne e Eisenlohr descreveram um quadro hematológico semelhante ao da anemia biermeriana, em doentes com *Tenia saginata*<sup>101</sup>.

Fatos recentemente relatados por Lajtha<sup>150</sup> revelam que existe realmente um componente tóxico interferindo na hematogênese. Este autor verificou que existe, no soro sangüíneo e no líquido cefalorraqueano de por-

tadores de anemia perniciosa, um fator que inibe a maturação dos megalo-blastos da medula óssea. Surpreendente foi a verificação desse autor de que, *in vitro*, o ácido fólico e o extrato hepático sobrepujam o efeito inibidor desse fator, enquanto que a vitamina B<sub>12</sub> não exerce qualquer influência.

b) *Teoria isquêmica* — Há autores que procuram explicar a degeneração medular pela pobreza da irrigação dos tecidos. Osler e McCrae<sup>151</sup>, embora adeptos da teoria tóxica, assinalaram que são lesados os tractos de fibras mais longas, que devem necessitar de irrigação mais ativa; já vimos, porém, que esta explicação não é a única para a particular topografia das lesões medulares. McGowen<sup>82</sup> é partidário da teoria isquêmica, que teria a virtude de explicar, também, a acloridria e mesmo as lesões hepáticas tardias. Para Pepper<sup>152</sup>, os macrócitos teriam dificuldade em atravessar os capilares do sistema nervoso.

Kattwinkle e col.<sup>70</sup> consideram que os pontos em que se inicia a degeneração medular têm sua topografia determinada pela distribuição vascular, sendo resultado da lesão dos linfáticos perivasculares. McAlpine<sup>57</sup> assinalou a distribuição periférica das lesões medulares, o que sugeria relação com o modo de distribuição das arteríolas. Nonne e Fründ<sup>153</sup> atribuíam o foco piramidal a distúrbios isquêmicos no território de distribuição das artérias laterais da medula, enquanto que a lesão cordonal posterior seria devida a insuficiência da artéria espinal dorsal, que irriga particularmente o fascículo grácil, ponto de eleição da degeneração. Contudo, Bastianelli<sup>63</sup> e Williamson<sup>64</sup> já haviam demonstrado que todo o funículo lateral é irrigado por um sistema arterial uniforme, coronário, não sendo possível distinguir territórios ventral e dorsal.

Contra a teoria isquêmica, porém, mais do que tudo, falam as verificações histopatológicas de Weil e Davison<sup>3</sup>, que estudaram as alterações medulares em vários tipos de anemia, concluindo que a verdadeira degeneração subaguda dorsolateral só é encontrada na anemia perniciosa e nas anemias hemolíticas, como a produzida pelo *B. latus*. Além disso, é desnecessário acentuar mais uma vez a falta de correlação entre a lesão nervosa e o grau de anemia.

c) *Teoria neurovegetativa* — Em alguns casos de neuranemia têm sido encontradas lesões de centros autônomos. Assim, nos casos de Paviot e Dechaume<sup>61</sup> e de Lhermitte e col.<sup>62</sup> foram verificadas lesões hipotalâmicas, o que sugere, segundo esses autores, a participação desses centros na evolução da moléstia. Orton e Bender<sup>42</sup> destacaram a intensidade e o caráter provavelmente primário das lesões das células da coluna intermedialateral da medula, nos casos de neuraquia; admitem que essas lesões poderiam ocasionar alterações vasomotoras e secretoras responsáveis pelos distúrbios da absorção alimentar.

## TRATAMENTO

De modo geral, os métodos até hoje utilizados no tratamento dos estados carenciais aquílicos, particularmente da moléstia de Addison-Biermer, visam especificamente a anemia, enquanto que os efeitos sôbre a síndrome nervosa parecem constituir observações acessórias ou secundárias. Nada mais errado, entretanto. Já vimos que não há relação entre o grau de anemia e a lesão nervosa; ainda mais, são numerosos os relatos de casos de síndrome medular ou encefálica, associada a aquilia (portanto, neuroaquilias), nos quais não se manifestaram as alterações hematológicas. Neste trabalho, por conseguinte, após referirmos os principais processos terapêuticos adotados, chamaremos a atenção para formas de tratamento da lesão nervosa, que melhor condigam com sua etiopatogenia.

Para os adeptos da teoria toxinfeciosa, tinha grande importância a administração de ácido clorídrico em doses elevadas: Hurst<sup>1</sup> recomendava 4 g de HCl em 125 ml de água açucarada, em cada refeição; dava também grande importância à extirpação de focos sépticos do orofaringe. Baseados nessas idéias, Dixon e col.<sup>154</sup> praticaram a ileostomia em 6 casos de anemia perniciosa, com a finalidade de evitar que as toxinas intestinais fôsem absorvidas no cólon, o qual era irrigado diâriamente com sôro fisiológico; em um caso obtiveram melhora hêmato-neurológica.

O tratamento eficiente da anemia perniciosa iniciou-se com a hepatoterapia, proposta em 1926 por Minot e Murphy<sup>155</sup>, que notaram, nos primeiros casos tratados, ser excepcional o desenvolvimento de sintomas nervosos. Richardson<sup>156</sup> referiu que, naqueles casos assintomáticos neurológicamente, depois de iniciado o tratamento não surgiram distúrbios nervosos. Hyland e Farquharson<sup>4</sup> observaram melhoras da síndrome nervosa, em mais da metade dos casos. Entretanto, Brewer e col.<sup>157</sup> relataram agravação da mielopatia durante o tratamento e Cohen<sup>158</sup> e Isaacs e col.<sup>99</sup> referiram o aparecimento de sinais neurológicos após a hepatoterapia ter provocado a normalização das condições sangüíneas. Em 5 dos 11 casos de Needles<sup>159</sup>, a ingestão de fígado foi incapaz de evitar o aparecimento dos sinais neurológicos.

Também o uso do extrato hepático parenteral forneceu resultados discordantes. Strauss e col.<sup>160</sup> obtiveram estacionamento da moléstia em 26 casos; a lesão nervosa não se manifestou em 80 casos de anemia perniciosa tratados durante o período médio de três anos. Em trabalho ulterior, Strauss e col.<sup>161</sup> confirmaram êsses resultados em mais 64 casos. Baker e col.<sup>97e</sup> verificaram melhoras em mais de 50% de 39 casos tratados durante mais de seis meses. Importante é o trabalho de Goldhammer e col.<sup>13</sup>, que observaram melhora dos *sintomas* em 49% dos casos, enquanto que os *sinais* só melhoraram em 2%, mantendo-se estacionários em 83% e chegando a piorar em 15%. Sintomatologia neuropsíquica pode-se desenvolver ou progredir durante tratamento suficiente para manter o sangue em níveis normais<sup>97d, e</sup>. Grinker e Kandel<sup>162</sup> afirmam preempôriamente que

“a hepatoterapia não é eficaz na melhora ou prevenção da degeneração do sistema nervoso central que complica a anemia perniciosa”; os sintomas mentais dependentes da anemia são curados; os sinais periféricos são aliviados; porém, os sinais piramidais e os distúrbios proprioceptivos, que verdadeiramente traduzem a lesão medular, pouco se modificam. Esses autores chegam a dizer que a hepatoterapia, prolongando a vida dos pacientes, provoca aumento do contingente de síndromes neurológicas.

São escassíssimas, na literatura, as verificações anátomo-patológicas dos resultados da hepatoterapia. Hyland e Farquharson<sup>4</sup>, num doente de neu-  
raquia que faleceu por moléstia intercorrente, só observaram a existência de gliose, sem sinais de regeneração da bainha de mielina ou dos axônios. Achados semelhantes foram os de Davison<sup>163</sup>, em 7 casos tratados com fígado, porém, dez anos após<sup>164</sup>, em uma época em que a hepatoterapia já era melhor conduzida, Davison verificou que, em 10 casos, os processos patológicos das bainhas de mielina e dos axônios eram menos intensos que nos casos não tratados ou deficientemente cuidados, ao passo que a reação glial era muito nítida naqueles.

Ungley<sup>165</sup> empregou dieta de cérebro de boi e observou que, embora sua potência fôsse, hematologicamente, igual a um têrço da do fígado<sup>166</sup> os efeitos neurológicos eram muito superiores; assim, em 9 casos, obteve melhoras em 6, a despeito de, em alguns, ter ocorrido piora do quadro sangüíneo. Lehoczky<sup>123</sup> empregou a vitamina B<sub>1</sub> e o trifosfato de adenosina no tratamento de mielopatias degenerativas não especificadas, obtendo ótimos resultados.

Antes de nos referirmos aos processos terapêuticos mais recentes, convém assinalar que as variações na avaliação dos resultados devem decorrer dos diferentes critérios adotados pelos autores. Já Goldhammer e col.<sup>13</sup>, como vimos, distinguem entre sintomas e sinais neurológicos. Needles<sup>159</sup> enumera os seguintes cuidados na avaliação dos resultados: 1) afastar os fenômenos neuríticos; 2) a força muscular, a marcha e a coordenação dos movimentos dependem muito do estado geral; 3) têm valor apenas o estado dos reflexos, as sensibilidades superficial, artrestésica e vibratória, e o estado dos esfínteres. O desaparecimento de parestesias não deve ser considerado como indicando melhora da lesão medular. Hyland e Farquharson<sup>4</sup> examinaram detidamente o evoluer dos sintomas e sinais sob influência da hepatoterapia, referindo as seguintes proporções de benefícios: parestesia, 17%; artrestesia, 50%; força muscular, 100%. Estes autores acentuam que as alterações dos reflexos não se relacionam, como quer Needles, com a gravidade da lesão; a hiperreflexia não se alterou, enquanto que a arreflexia se beneficiou em maior percentagem; o reflexo cutaneo-plantar só se normalizou nos casos de lesão recente. Björkenheim<sup>5</sup> ressalta também que os piores resultados terapêuticos foram observados no tocante ao estado dos reflexos e à sensibilidade vibratória. Grinker e Kandel<sup>162</sup> ainda fazem ver que o reaparecimento dos reflexos osteotendinosos pode significar piora da lesão piramidal, com estacionamento do compro-

metimento dos funículos dorsais; a regressão da hiperreflexia, pelo contrário, pode evidenciar a agravação dêste último e estabilização da lesão dos tractos corticospinais; dão grande valor ao sinal de Babinski e aos distúrbios proprioceptivos.

Estamos inteiramente de acôrdo com Grinker e Kandel e, em nossos casos, elegemos a *pesquisa da sensibilidade vibratória para índice de avaliação dos efeitos terapêuticos*. As desordens da palestesia refletem a principal lesão medular e não só sua incidência prepondera entre a dos demais sinais medulares, como oferecem a valiosa possibilidade da apreciação quantitativa, seja pela determinação dos níveis espondílicos, seja por meio de vibradores elétricos.

Utilizando o primeiro processo, estudamos o efeito do ácido fólico (50 mg duas vèzes por semana) em 7 casos de neuraquilia<sup>49</sup>. Verificamos melhoras nítidas em 2 casos, moderadas em 3 e estacionamento em 2. Resultados relativamente satisfatórios foram obtidos com o emprêgo dessa droga em outra série de 10 pacientes<sup>2a</sup>. Nossas observações discordam, porém, das dos autores americanos, que, em geral, julgam o ácido pteroilglutâmico ineficaz e, mesmo, capaz de agravar a lesão nervosa pré-existente ou facilitar o seu desenvolvimento.

Com o advento da vitamina B<sub>12</sub> novas esperanças surgiram. Revendo-se a literatura, contudo, verifica-se que os resultados, conquanto superiores aos dos precedentes métodos de tratamento, não são tão satisfatórios como se esperava. São excelentes os resultados em relação à síndrome periférica e à coordenação cinética; os reflexos osteotendinosos em geral não se alteram; os distúrbios da palestesia mostram-se altamente resistentes à vitamina B<sub>12</sub>. Êsses resultados também foram verificados em 10 casos por nós acompanhados<sup>2b</sup>; efeitos altamente satisfatórios foram obtidos em relação aos sinais piramidais deficitários, à síndrome periférica e aos distúrbios da artrestesia; foram menos beneficiados pela terapêutica os sinais piramidais de libertação, a ataxia, o regime de hiporreflexia e as desordens da sensibilidade vibratória. Um estudo comparativo preliminar<sup>2a</sup> entre os efeitos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, nesses 10 casos, revelou como resultado global que esta última teve ação benéfica e superior à do ácido fólico e extrato hepático; êste revelou-se menos eficaz que o ácido pteroilglutâmico.

Um processo terapêutico que visa diretamente a lesão nervosa foi preconizado por Tranchesi<sup>167</sup>, em 1941: a tiaminoterapia intra-raqueana. Pupo e col.<sup>168</sup> realizaram essa forma de tratamento em 2 casos de neuraquilia, sem verificarem reações desfavoráveis e obtendo bons resultados, particularmente em relação à síndrome neurítica, à fôrça muscular, ataxia e reflexos. Êsse modo de tratamento merece, sem dúvida, experimentação em maior escala, para que possa ser definitivamente julgado o seu valor.

Considerando-se, porém, a patogenia dismielinizante da neuraquilia e o papel que nela desempenha a alergia, é imperioso que se tentem novas

terapêuticas. Se admitirmos, como sugerem as observações experimentais de Ferraro e col.<sup>141</sup>, que os alérgenos decorram de distúrbios do metabolismo protéico, é provável que as modificações da flora intestinal, decorrentes da acloridria, desempenhem papel importante, como acontece em relação à patogenia das desordens hematológicas. Merece ser estudada a ação de drogas que, como a aureomicina e especialmente a estreptomina, atuam decisivamente sobre esses microorganismos. O emprêgo do ácido clorídrico deve ser estimulado; não devemos esquecer ainda os resultados experimentais de dismielinizações medulares produzidas pela carência de vitamina A e complexo B.

Considerando-se especificamente a teoria alérgica, convém lembrar que Ferraro e col.<sup>141</sup> obtiveram bons resultados, em cobaias, por intermédio da dessensibilização com injeções de emulsão de cérebro normal. Verificaram, mais, que os constituintes protéicos são os responsáveis por este efeito protetor. Parecem estar assim lançados os fundamentos do tratamento profilático da degeneração nervosa nos casos de anemia perniciosa sem sintomas nervosos.

Atualmente e até que possam ser aplicados na clínica os métodos utilizados na experimentação, pode ser tentado o tratamento preventivo por meio das drogas anti-histamínicas, que já se têm revelado eficazes em relação a moléstias dismielinizantes pós-eruptivas<sup>169</sup>. Quanto ao tratamento curativo, devemos lembrar que resultados grandemente animadores foram obtidos na esclerose múltipla<sup>170, 171a</sup>, bem como na neurite óptica que a acompanha<sup>170</sup>, por meio do emprêgo do hormônio hipofisário adrenocorticotrópico (ACTH) em doses variáveis de 25 a 150 mg por dia, geralmente em dois períodos quinzenais. Segundo Glaeser<sup>170b</sup>, o ACTH atua: a) interferindo com as reações imunológicas anormais que se processam no sistema nervoso central; b) suprimindo as respostas do tecido conectivo do neuraxe; c) determinando reações relacionadas secundariamente com as profundas alterações metabólicas que em tais casos ocorrem, especialmente no tocante ao potássio e glicídes. Contudo, devemos consignar que Trolle e Fog<sup>171b</sup> e Shy e McEachern<sup>172</sup> obtiveram resultados nulos na esclerose em placas e na esclerose lateral amiotrófica.

Por fim, lembremos que de maneira semelhante ao ACTH atua a aminopterina, considerada como supressora da reatividade dos tecidos; entretanto, não o faz por intermédio da supra-renal e sim através de interferência direta no metabolismo celular<sup>173</sup>. É oportuno frisar que a aminopterina é tóxica, porém este efeito é inibido pelo ácido folínico, que, como vimos, é um dos fatores importantes na etiopatogenia da anemia perniciosa.

#### RESUMO

Apesar da extensa literatura sobre o componente neurológico dos estados carenciais aquilicos, particularmente da moléstia de Addison-Biermer,

ainda subsistem incertezas, mormente quanto à etiopatogenia, o que se reflete na precariedade dos resultados neurológicos obtidos pelo emprêgo das várias terapêuticas, que são dirigidas precipuamente contra as alterações hematológicas. Entretanto, não existe paralelismo clínico ou etiopatogênico entre a síndrome nervosa e a anemia, nem esta última é elemento obrigatório do quadro clínico; por outro lado, as desordens da secreção gástrica constituem, realmente, um caráter fundamental da moléstia. O autor propõe, por isso, que se substitua a denominação neuranemia, por neuropatia dismielinizante aquílica (neuraquilia).

Com base no estudo de 53 casos de mielose funicular, associada a aquilia gástrica e/ou megaloblastose (inclusive 4 casos sem anemia), que são comparados com outras casuísticas estrangeiras, o autor discute a sintomatologia das neuraquílias, dividindo-a em três síndromes: neurítica, medular e encefálica. A primeira é principalmente constituída por parestesias (98,1% dos casos pessoais), hipoestesia superficial com distribuição periférica e hiperalgesia muscular. Na síndrome medular é destacada a importância das desordens da sensibilidade vibratória (96,2% dos casos), sendo referidos seus fundamentos anátomo-fisiopatológicos; é assinalada a incidência relativamente alta (30,2%) da dissociação entre as sensibilidades vibratória e segmentar. Entre as síndromes encefálicas são estudadas, além das alterações psíquicas, as neuropatias ópticas. A propósito de cada síndrome são apresentados os caracteres histopatológicos essenciais.

Na questão da etiopatogenia, é preliminarmente destacado o papel do fator constitucional e da aquilia. São abordadas as teorias toxinfeciosa (Hurst), carencial (avitaminoses A e B e dislipidoses) e alérgica, além de outras (tóxica, isquêmica e neurovegetativa). O autor encarece a importância da teoria alérgica, fundamentada nos trabalhos de Ferraro e colaboradores sobre as encefalomielopatias dismielinizantes experimentais. A etiopatogenia dos estados carenciais aquílicos, segundo os conhecimentos atuais, pode ser assim enunciada: tendo em comum os distúrbios gastrointestinais, representados em primeiro plano pela aquilia gástrica, a anemia e a mielose divergiriam nas fases patogênicas ulteriores. A anemia teria base estritamente carencial (falta de vitamina B<sub>12</sub>); a mielose teria fundo alérgico (sendo os alergenos constituídos pelas proteínas insuficientemente desintegradas no tubo digestivo).

Após referência aos processos clássicos de tratamento da moléstia de Addison-Biermer, o autor chama a atenção para o modo de se avaliar a evolução do quadro neurológico. As modificações dos reflexos cutaneoplantares e, principalmente da palestesia, são elementos dignos de confiança; as melhoras das parestesias, da marcha e da energia contrátil muscular não significam, obrigatoriamente, um benefício da terapêutica sobre as lesões do neuraxe, mas podem representar, apenas, a melhora do estado geral; as modificações dos reflexos osteotendinosos (aumento ou diminuição da intensidade da resposta) podem mesmo indicar a agravação da lesão medular.

Por fim, são analisados os processos terapêuticos mais recentes (ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>) que, como a hepatoterapia, visam principalmente as desordens sangüíneas e só acessoriamente os distúrbios nervosos. O tratamento específico destes últimos não tem merecido a devida atenção, podendo-se apenas referir, entre os processos terapêuticos com essa finalidade, a tiaminoterapia intra-raqueana e a administração de vitaminas A e B. O autor sugere que, devido à base possivelmente alérgica das dismielinizações, sejam experimentados os anti-histamínicos (tratamento profilático) e o hormônio adrenocorticotrópico (tratamento curativo) nos casos de neu-raqüilia.

## SUMMARY

*Neurologic changes in achylic deficiency diseases*

Notwithstanding the extensive studies on the nervous syndrome of the achylic deficiency conditions, particularly in Addison-Biermer's disease, its etiopathogeny still remains obscure; that is probably one of the reasons of the inefficient results of the available therapeutic procedures, which are mainly aimed at the hematologic changes. However, there is no clinical and etiopathogenic parallelism between the nervous syndrome and the anemia, neither is the latter a necessary feature of the clinical picture. On the other hand, disturbances of gastric secretion represent a fundamental aspect of the condition. Hence, the writer's suggestion to denominate the condition achylic demyelinating neuropathy (neuro-achyilia), instead of neuro-anemia.

Based on the study of 53 cases of funicular myelosis associated to gastric achyilia and/or megaloblastosis (including 4 cases without anemia), which are compared to those reported in the literature, the writer discusses the symptomatology of the neuro-achylias, symptoms being classified as neuritic, spinal and encephalic. The first ones are especially represented by paresthesias (98.1 per cent of the presented cases), superficial hyposthesia with peripheral distribution and muscular tenderness. In discussing the spinal syndrome, the importance of the disturbances of vibration sense (96.2 per cent of the cases) is stressed, the anatomo-physiopathology of which is considered. The frequency of the dissociation between vibration and position senses (30.2 per cent) is emphasized. In the encephalic syndrome, the mental and optic disturbances are discussed. The histopathology of each syndrome is briefly reviewed.

In the discussion of the etiopathogeny, the rôle of the constitutional factor and achyilia is emphasized. Reference is made to the toxi-infectious (Hurst), deficiency (avitaminosis A and B, and dyslipoidosis) and allergic theories, as well as to the toxic, ischemic and autonomic concepts. The importance of the allergic theory, as indicated by the studies of Ferraro, co-workers and others on the experimental demyelinating encephalomyelitis,

is stressed. The etiopathogeny of the achylic deficiency diseases, according to present knowledge, can be shortly stated as follows: anemia and myelosis have in common gastrointestinal disturbances (especially gastric achylia) but diverge in the subsequent pathogenic stages. The anemia has a strictly deficiency basis (lack of vitamin B<sub>12</sub>); allergy is the ground of myelosis (the allergens being the insufficiently disintegrated proteins of the gastrointestinal tract).

The classic therapeutic procedures of Addison-Biermer's disease are reviewed and attention is drawn to the manner of evaluating the changes in the nervous conditions. The changes in the plantar reflexes and especially those of pallesthesia, are reliable criteria; improvement of paresthesias, gait and muscle power does not always mean a therapeutic effect on the neural lesion, but might only indicate improvement of general conditions; changes of the deep reflexes, on the other hand, may even be an evidence of aggravation of the disease.

Finally, the writer discusses the newer therapeutic procedures (folic acid and vitamin B<sub>12</sub>), which, like liver therapy, are mainly related to the blood changes, and only secondarily to the nervous syndrome. The specific treatment of the latter has not received the proper attention yet, and one can only refer, among therapeutic procedures with this purpose, intrathecal thiaminotherapy, and the use of vitamins A and B. The writer suggests that, in view of the possible allergic ground of the demyelinations, anti-histaminic drugs (prophylaxis) and adrenocorticotropic hormone (curative treatment) be tried in cases of neuro-achylia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Hurst, A. F. — *a)* Addison's (pernicious) anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brit. M. J.*, 1:93-100 (19 janeiro) 1924. *b)* Addison's anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Lancet*, 1:1212-1213 (6 junho) 1925. *c)* La dégénérescence combinée sub-aiguë de la moelle et ses rapports avec l'anémie pernicieuse, l'anachlorhydrie et les intoxications intestinales. *Ann. de Méd.*, 24:5-23 (junho) 1928.
2. Canelas, H. M. e Jamra, M. A. — *a)* Estudo comparativo da ação da vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico e extrato hepático no tratamento da anemia perniciosa e da síndrome nervosa da moléstia de Addison-Biermer. *Arq. de Clin.*, 12:184-191 (março) 1951. *b)* Action de la vitamine B<sub>12</sub> sur les syndromes hématologique et neurologique de l'anémie pernicieuse. *Sang*, 1951 (em impressão).
3. Weil, A. e Davison, Ch. — Changes in the spinal cord in anemia: a clinico-microscopic study. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 22:966-996 (novembro) 1929.
4. Hyland, H. H. e Farquharson, R. F. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. Results of treatment in seventy-four consecutive cases with certain clinical observations. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 36:1166-1205 (dezembro) 1936.
5. Björkenheim, G. — Neurological changes in pernicious tapeworm anaemia. *Acta Med. Scandinav.*, suplemento 260, 1951.

6. Moura Campos, C. — Alguns aspectos das formas neuro-anêmicas da anemia perniciosa. *Rev. Méd. Bras.*, **18**:313-334 (março) 1945.
7. Eisenlohr, C. — Über primäre Atrophie der Magen und Darmschleimbaut und deren Beziehung zu schwerer Anämie und Rückenmarkserkrankung. *Deutsch. med. Wchnschr.*, **18**:1105-1107, 1892. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
8. Kroll, M. — Zur Lehre von der funikulären Myelitis. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **106**:282-311, 1926. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
9. Stone, T. T. — Subacute combined degeneration of the spinal cord with chronic changes in the anterior horns of the cervico-dorsal region. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, **73**:41-54 (janeiro) 1931.
10. Russel, J. S. R., Batten, R. E. e Collier, J. — Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain*, **23**:39-110, 1900.
11. De Jong, H. — Un cas de sclérose combinée dans l'anémie pernicieuse avec polynévrite, présentant les symptômes d'une "paraplégie des vieillards". *Acta Psychiat. et Neurol.*, **2**:105-117, 1927. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
12. Förster, O., Hofheinz, G. e Guttmann, L. — Nucleare Lähmungen bei anämischen funikulären Spinalerkrankungen und ihre Bedeutung. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **147**:161-168, 1933. Cit. por Hyland e Farquharson<sup>4</sup>.
13. Goldhammer, S. M., Bethell, F. H., Isaacs, R. e Sturgis, C. C. — The occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. *J. A.M.A.*, **103**:1663-1667 (4 dezembro) 1934.
14. Simons, A., Zádor, J. e Bielchowsky, M. — Neurologische Beiträge zur perniziöser Anämie. *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **52**:664-667, 1929.
15. Mathieu, P. — Étude Clinique et Anatomo-pathologique des Syndromes Neuro-anémiques. Octave Doin, Paris, 1925.
16. Putnam, J. J. e Taylor, E. W. — Diffuse degeneration of the spinal cord. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, **23**:1, 1901. Cit. por Mathieu<sup>15</sup>, pág. 32.
17. Nonne, M. — Cit. por Roger e Olmer<sup>34</sup>, pág. 34.
18. Bodechtel, G. — Zur Histopathologie der funikulären Spinalerkrankung mit besonderer Berücksichtigung der bei perniziöser Anämie zusehenden Grosshirnveränderungen. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **137**:104-167, 1931. Cit. por Jamra<sup>127</sup>, pág. 161.
19. Scheer, W. M. e Koek, H. C. — Peripheral nerve lesions in cases of pernicious anemia. *Acta Psychiat. et Neurol.*, **13**:61-92, 1938. Cit. por Jamra<sup>127</sup>, pág. 161.
20. Foster, D. B. — Degeneration of peripheral nerves in pernicious anemia. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **54**:102-109 (agosto) 1945.
21. Greenfield J. G. e Carmichael, E. A. — The peripheral nerves in health and disease. *Brain*, **58**:483-491 (dezembro) 1935.
22. Hamilton, A. S. e Nixon, Ch. E. — Sensory changes in the subacute combined degeneration of pernicious anemia. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **6**: 1-31 (julho) 1921.
23. Riser e Sorel, R. — Syndrome neuro-anémique; signes neurologiques précédant l'anémie; pas d'étiologie connue. *Rev. Neurol.*, **50**:286-290 (julho) 1928.
24. Schaeffer, H. e Vialard — Sclérose combinée subaiguë de la moelle sans anémie. *Paris Méd.*, **73**:301-305 (5 outubro) 1929.

25. Boedeker, J. e Juliusberger, O. — Demonstration von Rückenmarksveränderungen bei tödlicher Anämie. *Zentralbl. f. Nervenh.*, 7:315-318, 1896. Cit. por Stone<sup>9</sup>.
26. Johnson, E. G. — Cas d'anémie pernicieuse avec altérations des cordons postérieurs de la moelle épinière. *Nord. med. Ark.*, 8:1-20, 1897. Cit. por Stone<sup>9</sup>.
27. Dana, C. L. — Subacute ataxic paraplegia and combined sclerosis, a form of spinal disease associated with lethal anemia and toxemia. *M. Rec.*, 55: 897-902 (24 junho) 1899. Cit. por Stone<sup>9</sup>.
28. Taylor, J. — A case of subacute combined sclerosis with profound anemia. *Brain*, 27:27, 1904. Cit. por Stone<sup>9</sup>.
29. Medea, E. — Contributo allo studio della affezioni combinate e pseudo-combinate del midollo spinale. *Riv. Cient. Prat. d. Osp. Magg. di Milano*, 5:306-325, 1910.
30. Ossenkopp, G. — Atypischen funikuläre Myelitis mit Psykose bei chronischem alkoholismus. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 117-119:350-370, 1931.
31. Hassin, G. B. — Histopathological findings in two cases of subacute (combined) cord degeneration. *M. Rec.*, 91:885-890 (26 maio) 1917.
32. Déjerine, J. — Le syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 75:554-556 (13 dezembro) 1913.
33. Ottonello, P. — Contributo alla delimitazione clinica ed anatomo-patologica della degenerazione combinata subacuta del midollo spinale. *Riv. di Patol. Nerv. e Ment.*, 37:671-740 (maio-junho) 1931.
34. Roger, H. e Olmer, J. — Les Syndromes Neuro-hématiques. Masson et Cie., Paris, 1936.
35. Cadwalader, W. B. — Diagnosis of subacute combined sclerosis of the spinal cord associated with severe anemia. *J.A.M.A.*, 66:2035 (17 junho) 1916.
36. a) Jumentí, J. — Le syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs. *Rev. Neurol.*, 37:432-441 (abril) 1922. b) Henneberg, R. — Atypischen Formen der funikulären Myelitis. *Klin. Wchnschr.*, 3:970-975 (27 maio) 1924. c) Schilling, V. — Weitere Beobachtungen bei der Lebertherapie der Anämie perniziöse, am 80 Fällen und über die Ursache von Misserfolgen und Todesfällen. *Deutsch. med. Wchnschr.*, 55:1701-1704 (11 outubro) 1929. d) Spiller, W. G. — Primary degeneration of the pyramidal tracts; a study of eight cases with necropsy. *Univ. Pennsylvania Bull.*, 1905. Citados por Ottonello<sup>33</sup>.
37. Austregésilo, A. — Mieloses funiculares. *Arq. Bras. Neurol. e Psiquiat.*, 17: 299-319 (setembro-outubro) 1934.
38. Woltman, H. W. e Heck, F. J. — Funicular degeneration of the spinal cord without pernicious anemia. Neurological aspects of sprue, non-tropical sprue and idiopathic steatorrhea. *Arch. Int. Med.*, 60:272-300 (agosto) 1937.
39. Greenfield, J. G. e O'Flynn, E. — Subacute combined degeneration and pernicious anemia. *Lancet*, 225:62-63 (8 julho) 1933.
40. Cit. por Roger e Olmer<sup>34</sup>, pág. 79.
41. Bertrand, I. e Ferraro, A. — Contributo alla conoscenza dell'anatomia patologica della degenerazione subacuta combinata del midollo spinale. *Cervello*, 4:1-26, 1924. Cit. por Roger e Olmer<sup>34</sup>, pág. 64.
42. Orton, S. T. e Bender, L. — Lesions in the lateral horns of the spinal cord in acrodynia, pellagra and pernicious anemia. *Bull. Neurol. Inst. New York*, 1:506-531 (novembro) 1931.

43. a) Putnam, T. J. — Myelotomy of the commissure. Arch. Neurol. a. Psychiat., **32**:1189-1193 (dezembro) 1934. b) Weinstein, E. A. e Bender, M. B. — Dissociation of deep sensibility at different levels of the central nervous system. Arch. Neurol. a. Psychiat., **43**:488-497 (março) 1940.
44. Petrén, K. — Bidrag till Kännedomen om Ryggmärgsförändringor vid perniciös Anämie. Nord. Med. Ark., **6**:1-80, 1896. Cit. por Mathieu<sup>15</sup>.
45. a) Déjerine, J., Déjerine, A. e Mouzon, J. — Contribution à l'étude du syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs. Rev. Neurol., **29**:382-388 (maio-junho) 1915. b) Déjerine, J. e Jumentié, J. — Un cas de syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs, suivi d'autopsie. Rev. Neurol., **27**:271-273 (fevereiro) 1914.
46. Laruelle, L. e Massion-Verniory, L. — L'abolition précoce du sens vibratoire au diapason au stade parsthésique du syndrome neuro-anémique de Biermer. Rev. Neurol., **63**:222-224 (fevereiro) 1935.
47. Ahrens, R. S. — Neurological aspects of primary anemia. Arch. Neurol. a. Psychiat., **28**:92-111 (julho) 1932.
48. Woltman, H. W. — The nervous symptoms in pernicious anemia; an analysis of one hundred and fifty cases. Am. J. M. Sc., **157**:400-409 (março) 1919.
49. Jamra, M. A., Canelas, H. M. e Bittencourt, J. M. T. — O ácido fólico no tratamento da síndrome nervosa da anemia perniciosa. Estudo do comportamento da sensibilidade vibratória. Arq. Neuro-Psiquiat., **6**:301-333 (dezembro) 1948.
50. Pearson, G. H. J. — Effect of age on vibratory sensibility. Arch. Neurol. a. Psychiat., **20**:482-496 (setembro) 1928.
51. Hall, G. W. e Hirsch, E. F. — Paraplegia in flexion with subacute combined degeneration of the cord. Arch. Neurol. a. Psychiat., **23**:257-264 (fevereiro) 1930.
52. Lurie, L. A. — Pernicious anemia with mental symptoms. Observations on the varying extent and probable duration of central nervous system lesions in four autopsied cases. Arch. Neurol. a. Psychiat., **2**:67-100 (julho) 1919.
53. Pickett, W. — Mental symptoms associated with pernicious anemia. Am. J. M. Sc., **127**:1032-1036 (junho) 1904.
54. Barrett, A. M. — Mental disorders and cerebral lesions associated with pernicious anemia. Am. J. Insanity, **69**:1063, 1913.
55. Langdon, F. W. — Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anemia. J.A.M.A., **45**:1635-1638, 1905.
56. Warburg, E. J. e Jorgensen, S. — Psychoses and neurastheniae associated with achylia gastrica and megalocytosis and relation between this syndrome and pernicious anemia. Acta Med. Scandinav., **70**:193-215, 1929.
57. McAlpine, D. — Nervous and mental aspects of pernicious anemia. Lancet, **217**:643-647 (28 setembro) 1929.
58. Ford-Robertson, W. M. — Gastro-intestinal infection from oral sepsis in mental disorder. Brit. M. J., **1**:956 (25 maio) 1929.
59. Osgood, C. W. — Mental changes associated with pernicious anemia. J. A.M.A., **104**:2155-2157 (15 junho) 1935.
60. Woltman, H. W. — Brain changes associated with pernicious anemia. Arch. Int. Med., **21**:791-843 (junho) 1918.
61. Paviot, J. e Dechaume, J. — Syndrome neuro-anémique avec lésion diencephalique et tuberculose pulmonaire scléro-caséuse enkystée. Le probleme

- pathogénique des syndromes neuro-anémiques et la question des centres nerveux egulateurs de l'hématopoïèse. *J. Méd. de Lyon*, 14:33-52 (20 janeiro) 1933.
62. Lhermitte, J., Worms e Ajuriaguerra — Syndrome neuro-anémico e alterações diencefálicas infundíbulo-tubérianas. *Rev. Neurol.*, 61:948-952 (junho) 1934.
  63. Bastianelli, G. — Le sclerosi combinati del midollo spinale nelle anemie perniciose. *Bull. d. Reale Acad. Med. di Roma*, 22:197-244, 1896-1897. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
  64. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
  65. Cohen, H. — Optic atrophy as the presenting sign in pernicious anemia. *Lancet*, 231:1202-1203 (21 novembro) 1936.
  66. Benham, G. H. H. — The visual field defects in subacute combined degeneration of the spinal cord. *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.*, 14:40-46 (fevereiro) 1951.
  68. Traquair, H. M. — *An Introduction to Clinical Perimetry*, ed. 5. Londres, 1946. Cit. por Benham<sup>66</sup>.
  69. Davidson, L. S. P. e Gulland, G. L. — *Pernicious Anemia*. Mosby, St. Louis, 1930. Cit. por McGowen<sup>82</sup>.
  70. Cit. por McGowen<sup>82</sup>.
  71. Dorst, S. E. — Familial pernicious anemia. A discussion of an unusual group of cases with a consideration of achlorhydria as the dominant etiologic factor. *Am. J. M. Sc.*, 172:173-185 (agosto) 1926.
  72. Maclachlan, W. W. G. e Kline, F. M. — The occurrence of anemia in four generations. *Am. J. M. Sc.*, 172:533-543 (outubro) 1926.
  73. Schwarz, G. A. e Todd, J. C. — Subacute combined degeneration of the spinal cord occurring in identical twins. *Am. J. M. Sc.*, 214:94-99 (julho) 1947.
  74. Johanessohn, F. — Perniziöse Anämie bei zwei Brüdern. *Deutsch. med. Wehnschr.*, 51:1953-1954 (20 novembro) 1925. Cit. por Ranson Jr. e Reback<sup>80</sup>.
  75. Meulengracht, E. — The hereditary factor in pernicious anemia. *Am. J. M. Sc.*, 169:177-195 (fevereiro) 1925.
  76. Tscherning, R. — Biemersche Anämie bei drei Geschwistern. *Deutsch. med. Wehnschr.*, 52:707 (23 abril) 1926. Cit. por Wilson, S. A. K. *in* *Neurology*, vol. 2. Williams a. Wilkins Co., Baltimore, 1940, pág. 1342.
  77. Liepelt, A. — Über familiäre Spinalerkrankung bei familiärer Biermerscher Anämie. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 90:201-209, 1926. Cit. por Wilson, S. A. K. *in* *Neurology*, vol. 2. Williams a. Wilkins Co., Baltimore, 1940, pág. 1342.
  78. Ungley, C. C. e Suzman, M. M. — Subacute combined degeneration of the cord; symptomatology and effects of liver therapy. *Brain*, 52:271-294 (setembro) 1929.
  79. Wilkinson, J. P. e Brockbank, W. — The importance of familial achlorhydria in the aetiology of pernicious anemia. *Quart. J. Med.*, 24:219-238 (janeiro) 1931.
  80. Ranson Jr., S. W. e Reback, S. — A case of subacute combined degeneration of the spinal cord with interesting hereditary features. *Ann. Int. Med.*, 17:738-744 (outubro) 1942.
  81. Canelas, H. M., Jamra, M. A. e Aidar, O. — Síndrome neuranêmica. Discussão de um caso com caráter familiar e evolução aguda, em jovem. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 7:57-67 (março) 1949.

82. McGowen, J. P. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in primary anemia of the fowl: its pathogenesis and that of associate lesions. *Brit. M. J.*, 2:204-208 (9 agosto) 1930.
83. Faber, K. — Om anämiske Tilstande ved Achylia gastrica. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1:958-962, 1913. Cit. por Dorst<sup>71</sup>.
84. Riley, W. H. — Achlorhydria preceding pernicious anemia. *J.A.M.A.*, 85:1908 (12 dezembro) 1925.
85. Sturtevant, M. — Achlorhydria preceding pernicious anemia. *J.A.M.A.*, 85:1638-1639 (21 novembro) 1925.
86. Levine, S. A. e Ladd, W. S. — Pernicious anemia. A clinical study of one hundred and fifty consecutive cases with special reference to gastric acidity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 32:254-266 (agosto) 1921.
87. Ingelfinger, F. J. — The late effects of total and subtotal gastrectomy. *New England J. Med.*, 231:321-327 (31 agosto) 1944.
88. a) Garvey, J. L. e Stern, L. D. — Combined sclerosis of the spinal cord and carcinoma of the stomach. *Am. J. M. Sc.*, 168:847-852 (dezembro) 1924. b) Fisher, J. A. — Zur Frage der Myelosen nach Tuberkulose und Carcinoma. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 134:300-305, 1934. Cit. por Woltman e Heck<sup>38</sup>. c) Lubarsch, O. — Über Rückenmarksveränderungen bei Carcinomatösen. *Ztschr. f. klin. Med.*, 31:389-415, 1897. Cit. por Woltman e Heck<sup>38</sup>.
89. Balfour, D. C. e Henderson, E. F. — Benign tumors of the stomach. *Ann. Surg.*, 85:354-359 (março) 1927.
90. Cit. por Dreyfus, C. — Les anémies dites "agastriques". Contribution à l'étude du rôle du tube digestif dans la maladie de Biermer. *Paris Méd.*, 85:84-91 (23 julho) 1932.
91. Beebe, R. T. e Meneely, J. K. — Pernicious anemia following gastrectomy. *New York St. J. Med.*, 49:2437-2438 (15 outubro) 1949.
92. Petri, S., Nörsgaard, F. e Bing, J. — Pathological changes produced by gastrectomy in young swine. *Am. J. M. Sc.*, 195:717-722 (junho) 1938.
93. Nörsgaard, F. — *Compt. rend. III Congr. Internat. Neurol.*, 1939, pág. 943. Cit. por Leheczky<sup>123</sup>.
94. Meyer, K. A., Schwartz, S. O. e Weisman, L. H. — Pernicious anemia following total gastrectomy. *Arch. Surg.*, 42:18-24 (janeiro) 1941.
95. Bloomfield, A. L. e Polland, W. S. — Fate of people with unexplained gastric acidity; follow up study. *J. Clin. Investigation*, 14:321-324 (maio) 1935.
96. Vanderhoof, D. — The etiologic relation of achylia gastrica to combined sclerosis of the spinal cord. The relief of symptoms following adequate hydrochloride acid therapy. *Arch. Int. Med.*, 32:958-971 (dezembro) 1923.
97. a) Dickey, L. B. e McKinley, J. C. — Subacute combined degeneration of the spinal cord, without pernicious anemia. Report of two cases with autopsy findings. *Journal-Lancet*, 45:331-334 (18 julho) 1925. b) Allen, I. M. — Subacute combined degeneration of the spinal cord without anemia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 22:177-178 (8 novembro) 1928. c) Thomas, A., Schaeffer, H. e Amyot, R. — Sclérose combinée subaiguë de la moelle sans anémie, ni cachéxie. *Rev. Neurol.*, 52:561-566 (novembro) 1929. d) Smithburn, K. C. e Zerfas, L. G. — The neural symptoms and signs in pernicious anemia. The effect of liver extract. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, 25:1100-1110 (maio) 1931. e) Baker, B. M., Bordley III, J. e Longcope, W. T. — The effect of liver therapy on the neurologic manifestations of pernicious anemia. *Am. J. M. Sc.*, 184:1-24 (julho) 1932. f) Robinson, G. W. e Shelton, P. — Pernicious anemia with neurologic symptoms and normal blood picture. *J. Missouri M. A.*, 31:25-27, 1934. Cit. por Murphy<sup>97j</sup>. g) Palmer, W. L. e Porter, R. T. — Combined cord degeneration without

- anemia: a case report with studies bearing upon the intrinsic factor of Castle. *J. Clin. Investigation*, **15**:343-352, 1936. *h*) Suh, T. H. e Merritt, H. H. — Combined system disease without obvious evidence of pernicious (macrocytic) anemia: eight cases, one autopsy. *Am. J. M. Sc.*, **196**:57-66 (julho) 1938.
- i*) Bleecker, P. B. — Preanemic subacute combined degeneration of the spinal cord. *Mississippi Doctor*, **20**:83-85, 1942. Cit. por Murphy <sup>97</sup>*j*). *j*) Murphy, J. P. — Subacute combined degeneration of the spinal cord and cauda equina neuritis without anemia. *Dis. Nerv. Syst.*, **8**:181-183 (junho) 1947.
98. Salus, F. e Reimann, F. — Das Castlesche Ferment und die funikulären Spinalerkrankung; ein Beitrag zur Pathogenese des nervösen Krankheitssyndrome. VI: Untersuchungen zur Lebenswirkung bei der Anämie perniciosa. *Klin. Wchnschr.*, **13**:986-990 (7 julho) 1934. Cit. por Woltman e Heck <sup>38</sup>.
99. Isaacs, R., Sturgis, C. C. e Smith, M. — Treatment of pernicious anemia. *J.A.M.A.*, **91**:1687-1689 (1 dezembro) 1928.
100. Hunter, W. — Pernicious Anemia: its Pathology, Septic Origin, Symptoms, Diagnosis and Treatment. Griffin and Co., Londres, 1901. Cit. por Winkelman e Davison <sup>101</sup>.
101. Winkelman, N. W. e Davison, Ch. — Subacute combined degeneration of the spinal cord: a study of the underlying pathologic process. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **29**:317-331 (fevereiro) 1933.
102. Cit. por Hurst <sup>1b</sup>.
103. Cit. por Dreyfus, *in ref.*<sup>90</sup>.
104. *a*) West, R. — Pernicious anemia as a deficiency disease. *Ann. Int. Med.*, **3**:122-136 (agosto) 1929. *b*) Gildea, E. F., Kattwinkel, E. E. e Castle, W. B. — Experimental combined system disease. *New England J. Med.*, **202**:523-527 (13 março) 1930.
105. Castle, W. B., Rhoads, C. P., Lawson, H. A. e Payne, G. C. — Etiology and treatment of sprue. Observations on patients in Puerto Rico and subsequent experiments in animals. *Arch. Int. Med.*, **56**:627-699 (outubro) 1935.
106. Mackie, F. P. e Fairley, N. H. — Morbid anatomy of sprue. *Indian J. M. Res.*, **16**:799-826 (janeiro) 1929.
107. *a*) Denton, J. — Study of tissue changes in experimental black tongue of dogs compared with similar changes in pellagra. *Am. J. Pathol.*, **4**:341-352 (julho) 1928. *b*) Lynch, K. M. — Intestine of pellagra. *Internat. Clin.*, **3**:130-134 (setembro) 1930.
108. *a*) Simpson, S. L. — Secondary pellagra. *Quart. J. Med.*, **4**:191-201, 1935. *b*) Bean, W. B., Spies, T. O. e Blankenhorn, M. A. — Secondary pellagra. *Medicine*, **23**:1-77, 1944.
109. Nonne, M. — Über Myelitis intrafunicularis und über kombinierte Strangerkrankung bei Alcoholismus chronicus. Kasuistik zur hämorrhagischen Diathese beim chronischen Alcoholismus. *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, **20**:497-528, 1906. Cit. por Woltman e Heck <sup>38</sup>.
110. *a*) Wohlwill, F. — Zum Kapitel der pathologischen anatomischen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei perniziöser Anämie. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, **68-69**:438-480, 1921. *b*) Modes, U. — Zur Ätiologie der funikulären Myelitis. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **78**:291-299, 1922. Citados por Woltman e Heck <sup>38</sup>.
111. *a*) Hughes, J. S., Lienhardt, H. F. e Aubel, C. E. — Nerve degeneration resulting from avitaminosis A. *J. Nutrition*, **2**:183-186, 1929. *b*) Mellanby, E. — Vitamins and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brit. M. J.*, **1**:409 (7 março) 1931.
112. Mellanby, E. — Lecture on relation of diet to health and disease; some recent investigation. *Brit. M. J.*, **1**:677-681 (12 abril) 1930.

113. Biester, H. E. e Murray, Ch. — Posterior paralysis in young pigs. Iowa Vet., **4**:5, 1933. Cit. por Eveleth e Biester<sup>122</sup>.
114. Zimmermann, H. M. — Lesions of the nervous system in vitamin deficiency. I: Rats on a diet low in vitamin A. J. Exper. Med., **57**:215-228 (fevereiro) 1933.
115. Suzman, M. M., Muller, G. L. e Ungley, C. C. — An attempt to produce spinal cord degeneration in dogs fed with a high cereal diet deficient in vitamin A. The incidental development of anemia, skin lesions, anorexia and changes in the concentration of blood lipoids. Am. J. Physiol., **101**: 529-544 (agosto) 1932.
116. Grinker, R. R. e Kandel, E. — Experimental vitamin (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and B complex) deficiency. Histologic changes in the central nervous system. Arch. Neurol. e Psychiat., **30**:1287-1294 (dezembro) 1933.
117. Zimmermann, H. M. e Burack, E. — Lesions of the nervous system resulting from deficiency of the vitamin B complex. Arch. Pathol., **13**:207-232, 1932.
118. Prickett, C. O. — The effect of a deficiency of vitamin B<sub>1</sub> upon the central and peripheral nervous systems of the rat. Am. J. Pathol., **107**:459-470 (fevereiro) 1934.
119. Crane-Lillie, M. e Rhoads, C. P. — Pathology of the central nervous system in canine black tongue. Arch. Pathol., **18**:459-472 (outubro) 1934.
120. Wintrobe, M. M., Mitchell, D. M. e Kolb, L. C. — Sensory neuron degeneration in vitamin deficiency. Degeneration of the posterior columns of the spinal cord, peripheral nerves and dorsal roots ganglion cells in young pigs fed a diet containing thiamin (B<sub>1</sub>) and riboflavin but otherwise deficient in vitamin B complex. J. Exper. Med., **68**:207-219 (agosto) 1938.
121. Moura Campos, C., Campos, F. A. e Maffei, W. E. — Avitaminose B experimental. An. Fac. Med. Univ. de São Paulo, **11**:9-26, 1935.
122. Eveleth, D. F. e Biester, H. E. — The significance of myelin sheath degeneration and its relation to incoordination. Am. J. Pathol., **13**:257-266 (março) 1937.
123. Lehoczky, T. — The effect of adenosintriphosphate and B<sub>1</sub> vitamin in degenerative spinal cord diseases. Acta Med. Scandinav., **114**:521-528, 1943.
124. Tauber, H. — The interaction of vitamin B<sub>1</sub> in enzymic reactions. J. Biol. Chem., **123**:499-506 (abril) 1938.
125. Sinclair, H. M. — Estimation of vitamin B<sub>1</sub> in blood. Biochem. J., **32**: 2185-2199 (dezembro) 1938.
126. Castle, W. B. — Present status of the etiology of pernicious anemia. Ann. Int. Med., **34**:1093-1106 (maio) 1951.
127. Jamra, M. A. — Anemia Perniciosa. Hematologia e Clínica. Tese de docência. Empr. Gráf. Rev. dos Tribunais, São Paulo, 1947, págs. 184-185.
128. Lichtman, H., Ginsberg, V. e Watson, J. — Therapeutic effect of aureomycin in pernicious anemia. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., **74**:884-888 (agosto) 1950.
129. Cameron, D. G., Watson, G. M. e Witts, L. J. — The experimental production of macrocytic anemia by operations in the intestinal tract. Blood, **4**:803-815 (julho) 1949.
130. Davis, B. D. e Mingioli, E. S. — Mutants of *Escherichia coli* requiring methionine or vitamin B<sub>12</sub>. J. Bacteriol., **60**:17-28 (julho) 1950.
131. a) Smith, D. G. e Robinson, H. J. — The influence of streptomycin and streptothricin on the intestinal flora of mice. J. Bacteriol., **50**:613-621 (dezembro) 1945. b) McGinnis, J., Stephenson, E. L., Levadie, B. T., Carver, J. S., Garibaldi, J. A., Ijichi, K., Snell, W. S. e Lewis, J. C. — Abstr. Am. Chem. Soc. Meet., setembro 1949, pág. 42. Cit. por Lichtman e col.<sup>128</sup>.

132. a) Schilling, E. — Ein Fall von Myelitis funicularis bei Basedowscher Krankheit. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, **91**:296-299 (maio) 1926. b) Schilling, V. — Die Zunahme der Anaemia perniciosa. *Med. Klin.*, **23**:427 (25 março) 1927. c) Kunos, I. — Über die Ätiologie der funikulären Myelitiden. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, **22**:29-42 (1 dezembro) 1931. Citados por Delhay e van Bogaert<sup>133a</sup>.
133. a) Delhaye, A. e van Bogaert, L. — Les myélites funiculaires en dehors de l'anémie pernicieuse. I: Une paraplégie en flexion au cours d'un syndrome endocrinien et hépatique avec mélan-épidermie. *Ann. de Méd.*, **34**:42-68 (junho) 1933. b) Delbeke, R. e van Bogaert, L. — Les myélites funiculaires en dehors de l'anémie pernicieuse. II: Une paraplégie à type de compression au cours d'un ictère hemolytique. *Ann. de Méd.*, **34**:382-397 (novembro) 1933.
134. Bremer, F. W. — Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. *Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh.*, **41**:143-201, 1931.
135. Canelas, H. M. — Fósforo inorgânico e lipóides humorais na neuranemia. *Arp. Neuro-Psiquiat.*, **8**:249-256 (setembro) 1950.
136. Brage, D. — Patogenia de la degeneración neural en la anemia perniciosa. *Semana Méd.*, **55**:106-111 (15 julho) 1948.
137. Baserga, A. — Contributo clinico allo studio delle sindrome nervose dell'anemia perniciosa. *Haematologica*, **17**:603-644, 1936.
138. Shaha, A. N. — Neuropoietin principle in gastric secretion. The aetiology of central nervous symptoms in pernicious anemia. *Indian M. Gaz.*, **74**:692-697 (novembro) 1939.
139. Cit. por Paviot e Dechaume<sup>61</sup>.
140. Hallervorden, J. — Die zentralen Entmarkungskrankheiten. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, **150**:201-239, 1940.
141. Ferraro, A. — Primary demyelinating processes of the central nervous system. An attempt at unification and classification. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **37**:1100-1160 (maio) 1937.
142. Duncan, D. — Incidence of mild degrees of atrophy in the fasciculus gracilis. *Arch. Pathol.*, **26**:664-675 (setembro) 1938.
143. Ferraro, A., Roizin, L. e Cazzullo, C. L. — Experimental studies in allergic encephalomyelitis. Prevention and production. Note III. *J. Neuro-pathol. a. Exper. Neurol.*, **9**:18-28 (janeiro) 1950.
144. Pette — Die akute entzündliche Krankheiten des Nervensystems. G. Thieme, Leipzig, 1940. Cit. por Porta<sup>145</sup>.
145. Porta, V. — Malattie demielinizanti del sistema nervoso. *Sist. Nerv.*, **1**:53-67 (junho-julho) 1949.
146. a) Nonne, M. — Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. *Arch. f. Psychiat.*, **25**:421, 1893. b) Nonne, M. — Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe lethaler Anämien beobachteten Spinalerkrankungen. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, **6**:313, 1895. c) Shimazono, J. — Über das Verhalten der zentralen und der peripheren Nervensubstanz bei verschiedener Verfügtungen und Ernährungsstörungen. *Arch. f. Psychiat.*, **53**:972, 1914. d) Spielmeyer, W. — Pseudosystemerkrankungen des Rückenmarks nach Stovain-anaesthesia. *Neurol. Centralbl.*, **28**:69, 1909. Citados por Winkelman e Davison<sup>101</sup>.
147. Gänsslen, M. — Die Behandlung der perniziösen Anämie mit minimalen Cam-polondosen. *Med. Klin.*, **32**:533-536 (17 abril) 1936. Cit. por Baserga<sup>137</sup>.

148. Henneberg, R. — Die funikuläre Myelitis und die anämische fokale Leucomyelitis. In Lewandowsky: Handbuch der Neurologie, J. Springer, Berlin, 1911, vol. 2. Cit. por Woltman e Heck<sup>38</sup>.
149. a) Macht, D. I. — A phytopharmacological study of pernicious anemia. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., **29**:461-469 (outubro) 1926. b) Macht, D. I. e Anderson, W. T. — Clinical and experimental studies on phototherapy in pernicious anemia. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., **34**:365-389 (dezembro) 1928. c) Seyderhelm, R. — Über die perniziöse Anämie der Pferde. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol., **58**:285-318, 1914. Cit. por Woltman e Heck<sup>38</sup>.
150. Lajtha, L. G. — An inhibitory factor in pernicious anemia serum. Clin. Sc., **9**:287-297 (agosto) 1950.
151. Osler, W. e McCrae, T. — Modern Medicine. Lea and Febiger, Filadélfia, vol. 7, 1910. Cit. por McGowen<sup>82</sup>.
152. Pepper, O. H. P. — Nota de rodapé in Ahrens<sup>47</sup>.
153. Nonne, M. e Fründ — Klinische und anatomische Untersuchungen von sechs Fällen von Pseudosystemerkrankung des Rückenmarks. Kritik der Lehre von der Systemerkrankung des Rückenmarks. Deutsch. Ztschr. f. Nervenhe., **35**: 102-140, 1908. Cit. por Ottonello<sup>33</sup>.
154. Dixon, C. F., Burns, J. G. e Giffin, H. A. — Pernicious anemia following ileostomy. J.A.M.A., **85**:17-20 (4 junho) 1925.
155. Minot, G. R. e Murphy, W. P. — a) Treatment of pernicious anemia by a special diet. J.A.M.A., **87**:470-476 (14 agosto) 1926. b) A diet rich in liver in the treatment of pernicious anemia. A study of one hundred and five cases. J.A.M.A., **89**:759-766 (3 setembro) 1927.
156. Richardson, W. — Pernicious anemia. Results of treatment with liver or its derivatives in 67 cases. New England J. Med., **200**:540-545 (14 março) 1929.
157. Brewer, H. F., Wells, A. Q. e Fraser, F. R. — Treatment of pernicious anemia by liver. Brit. M. J., **1**:165-168 (4 fevereiro) 1928.
158. Cohen, A. E. — Subacute combined sclerosis progressive during remission of pernicious anemia. J.A.M.A., **90**:1787 (2 junho) 1928.
159. Needles, W. — Neurologic complication of pernicious anemia. Arch. Neurol. a. Psychiat., **26**:346-358 (agosto) 1931.
160. Strauss, M. B., Solomon, P., Schneider, A. J. e Patek, A. J. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. The complete arrest of the lesion with parenteral liver therapy. J.A.M.A., **104**: 1587-1592 (4 maio) 1935.
161. Strauss, M. B., Solomon, P. e Fox, H. J. — Combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia; results of seven year's experience with parenteral liver therapy. New England J. Med., **222**:373-375 (7 março) 1940.
162. Grinker, R. R. e Kandel, E. — Pernicious anemia. Results of treatment of the neurologic complications. Arch. Int. Med., **54**:851-871 (dezembro) 1934.
163. Davison, Ch. — Subacute combined degeneration of the cord. Changes following liver therapy. A histopathologic study. Arch. Neurol. a. Psychiat., **26**:1195-1219 (dezembro) 1931.
164. Davison, Ch. — Effect of liver therapy on pathways of spinal cord in subacute combined degeneration. Arch. Int. Med., **67**:473-488 (março) 1941.
165. Ungley, C. C. — Effect of brain diet in subacute degeneration of the cord. Lancet, **222**:227-230 (30 janeiro) 1932.
166. Ungley, C. C. — Effect of brain diet in pernicious anemia. Lancet, **221**: 63-67 (11 julho) 1931.

167. Tranchesi, B. — Síndrome digestivo-neuro-anêmica. Tese de docência. Empr. Gráf. Rev. dos Tribunais, São Paulo, 1941.
168. Pupo, P. P., Giorgi, D., Dourado, J. V. e Rato, O. — Tiaminoterapia intra-raqueana nas síndromes neuranêmicas. Arq. Neuro-Psiquiat., 6:234-240 (setembro) 1948.
169. Lefèvre, A. B., Valente, M. I. e Wronski, H. — Moléstias dismielinizantes do sistema nervoso. Resumo na Rev. Paulista de Med., 39:553-554 (dezembro) 1951.
170. a) Randt, C. T., Traeger, C. H. e Merritt, H. H. — A clinical study of the effect of ACTH on chronic neurologic disorders in seven patients. Proc. I Clin. ACTH Conf., 1:595-602, 1950. b) Glaeser, G. H., Merritt, H. H. e Traeger, C. H. — The effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on multiple sclerosis: a preliminary note. Proc. I Clin. ACTH Conf., 2:141-145, 1951. c) Forsham, P. H., McLean, J. M. e Glaeser, G. H. — Idem: Discussão. Proc. I Clin. ACTH Conf., 2:145-147, 1951.
171. a) Jönsson, B., von Reis, G. e Sahlgren, E. — Experience of ACTH and cortisone treatment in some organic neurological cases. Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav., supl. 74, 1951, pág. 60-63. b) Trolle, E. e Fog, T. — Idem: Discussão. Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav., supl. 74, 1951, pág. 63-64.
172. Shy, G. M. e McEachern, D. — Further studies of the effects of cortisone and ACTH on neurological disorders. Brain, 74:354-362 (setembro) 1951.
173. Gubner, R. — Therapeutic suppression of tissue reactivity. I: Comparison of the effects of cortisone and aminopterin. Am. J. M. Sc., 221:169-175 (fevereiro) 1951.

*Clínica Neurológica — Hospital das Clínicas — São Paulo.*