

MIELOSES FUNICULARES

CONSIDERAÇÕES A PROPÓSITO DE 110 CASOS

HORACIO MARTINS CANELAS *

A descoberta da vitamina B₁₂ e os conhecimentos atuais sôbre os distúrbios de seu aproveitamento no metabolismo, levariam a pensar que o problema das chamadas mieloses funiculares já estivesse solucionado. Inoportuno seria, pois, um trabalho sôbre esse tema.

Na realidade, considerável é a messe de fatos sôbre a fisiopatologia dessas afecções, hauridos após o estabelecimento da hipótese patogênica de Castle, na base da existência dos fatores (extrínseco e intrínseco) necessários à hemopoese normal. Já se identificou a vitamina B₁₂ (cianocobalamina) ao fator extrínseco; a constituição do fator intrínseco está sendo profundamente investigada e pode-se prever para breve a sua identificação química.

Não obstante, já em 1957, Wintrobe¹⁰¹, cuja autoridade no assunto é de todos reconhecida, afirmava que ainda eram muito superficiais os conhecimentos a respeito do problema geral da anemia perniciosa.

Se tão fortes dúvidas persistem sôbre o aspecto global da questão, que não dizer sôbre sua contraparte neurológica? As incertezas que cercam muitos aspectos do mecanismo das alterações hematológicas se avolumam e se complicam ao encararmos a neuropatia da moléstia de Addison-Biermer.

Em 1952, com base no estudo de 53 casos de mielose funicular, salientamos^{15a} a importância da questão. Embora já alvorecesse a era da vitamina B₁₂, propusemos uma teoria alérgica para explicar a patogenia da lesão nervosa.

Na mesma ocasião, criticamos as denominações "syndrome neuro-anémique", "subacute combined degeneration of the spinal cord" ou "funikulärer Spinalerkrankung", às quais não resistem à crítica, como muitos autores precedentes e subseqüentes assinalaram. Nem mesmo a força da tradição justifica a sua sobrevivência. Propusemos, naquela época, a denominação

Trabalho apresentado à Academia de Medicina de São Paulo.

* Assistente-Docente de Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

“neuropatia desmielinizante aquilica” ou, abreviadamente, “neuraquilia”. Vamos, depois, a designação “neuranacloridria” usada por Lafon e col.⁶³. Julga-la-íamos preferível à que propusemos — pois implica em reconhecer, como fator etiopatogênico fundamental, a falta de ácido clorídrico e não a carência da secreção gástrica global⁹⁸ — não fôsem as dúvidas que nos assaltaram ao rever a moderna literatura sôbre o assunto.

A relativa freqüência das mieloses funiculares entre as afecções medulares seria, de per si, uma justificativa para o presente trabalho, se não bastassem as incógnitas de ordem doutrinária que ainda envolvem o tema.

Baseados em 110 casos de neuropatia característica das mieloses funiculares, acompanhada de alterações hematológicas e/ou distúrbios da secreção clorídrica do estômago, propomo-nos a: 1) situar o conceito atual da afecção através da análise das teorias etiopatogênicas; 2) dar realce a certos aspectos clínicos e a alguns exames complementares para o diagnóstico; 3) avaliar os resultados terapêuticos observados em 44 casos rigorosamente controlados; 4) lançar conclusões que poderão servir para estudos abordando o problema sob novos prismas.

CONCEITO ETIOPATOGENICO ATUAL

Apesar do progresso que a descoberta da cianocobalamina propiciou para o entendimento dos fundamentos da afecção, ainda não há unanimidade de pontos de vista, embora os autores façam, em geral, afirmações peremptórias em defesa de suas idéias.

Assim, Richmond e Davidson⁷⁹ (1958) afirmam: “é quase certo que a deficiência de vitamina B₁₂ é o principal fator na produção da degeneração combinada subaguda da medula”. E consideram os seguintes grupos de mielose funicular, além das neuropatias associadas à anemia perniciosa: 1) a mielose funicular das anemias megaloblásticas nutricionais; 2) a mielose funicular por deficiência de vitamina B₁₂ consequente a carência de fator intrínseco, em casos de operações ou lesões orgânicas da mucosa gástrica; 3) a mielose funicular por deficiência de vitamina B₁₂ ocasionada por distúrbio intestinal (infestação pelo *Diphyllobothrium latum*, alterações estruturais ou funcionais do intestino).

Nas anemias megaloblásticas nutricionais a carência principal é de ácido fólico, o que explicaria a raridade das lesões nervosas. Por outro lado, Wokes¹⁰², estudando um grupo de vegetarianos, verificou, em alguns casos, a existência de típicos sinais de mielose funicular. Badenoch⁷ observou um jovem vegetariano com neuropatia; a biopsia gástrica revelou mucosa normal; o teste com cianocobalamina radioativa indicou absorção normal e o tratamento, apenas com essa vitamina, determinou melhora acentuada das manifestações neurológicas. Pode-se admitir, pois, que, nos vegetarianos, a normalidade do quadro hematológico seja devida à suficiente ingestão de ácido fólico, e que os distúrbios neurológicos porventura observados dependam da deficiência alimentar em vitamina B₁₂.

Após gastrectomias, mesmo parciais, em indivíduos com úlcera gastroduodenal ou câncer gástrico, tem sido observado o desenvolvimento de sinais de mielose funicular^{23,88}. Naish e Capper⁷⁶ verificaram o mesmo fato após gastrenterostomia.

Brandes (1921) e Waterfield e Schackle (1923) — citados por Richmond e Davidson⁷⁹ — foram os primeiros a assinalar o comprometimento medular em casos de carcinoma gástrico. Badenoch e col.⁹ afirmam que, na gastrectomia total, o desenvolvimento de anemia megaloblástica por deficiência de cianocobalamina é quase inevitável se a sobrevida ultrapassar 6 anos; na gastrectomia parcial o fato é ocasional. Em 3 dos casos observados por estes autores, desenvolveu-se mielose funicular, 2 a 17 anos após gastrectomia parcial ou gastrenterostomia; nêles havia aclo-ridria, diminuição da secreção de fator intrínseco, baixa concentração de vitamina B₁₂ no plasma e deficiente absorção de cianocobalamina. Albahary³ refere os casos de Schneider e Carey, Norgaard e Tobiassen, Salus e Reiman e Bastrup-Madsen em que, após gastrectomia parcial, só se manifestaram sinais neurológicos, o que constitui fato paralelo aos resultados experimentais obtidos em animais. MacLean e Sundberg⁶⁸ estudaram 17 casos de anemia megaloblástica após gastrectomia total; em dois dêles desenvolveu-se mielose funicular 3 e 4,5 anos após a operação; saliente-se que, nesses casos, a redução da absorção da vitamina B₁₂ era da mesma magnitude que a verificada na anemia perniciosa. Fatos semelhantes têm sido descritos nas gastrites atróficas dos alcoólatras. Em todos êsses casos, segundo Richmond e Davidson⁷⁹, a falta de fator intrínseco é responsável pelo déficit de absorção da cianocobalamina.

Nas infestações por *Diphyllobothrium latum*, profundamente estudadas por Björkenheim^{12a}, ou nas alterações morfo-funcionais do intestino, também a mielose funicular pode aparecer. As alterações estruturais podem levar a estase intestinal e pululação de bactérias que consomem a vitamina B₁₂ ingerida; tal aconteceu nos casos de Krevans e col.⁶² (diverticulose do jejuno) e de Halsted e col.⁴⁴ (cirurgia de obstrução intestinal), em que havia diminuição da absorção da vitamina B₁₂ radioativa; note-se que, nestes casos, as alterações hematológicas e neurológicas se estabeleceram apesar da normalidade da secreção de ácido clorídrico. Fatos semelhantes ocorreram no caso de Wilkinson¹⁰⁰ (fístula ileocólica espontânea). Richmond e Davidson⁷⁹ apresentaram o estudo clínico-patológico de um caso de mielose funicular em paciente com tuberculose do intestino delgado.

Em um caso de diverticulose do intestino delgado, com esteatorréia, anemia megaloblástica e sinais neurológicos, observado por Badenoch e col.⁹, o exame anátomo-patológico, revisto posteriormente por Oppenheimer e Maloney (adendo ao trabalho de Richmond e Davidson⁷⁹) revelou a existência de processo desmielinizante característico da mielose funicular.

Entre os distúrbios funcionais do intestino, salienta-se a esteatorréia idiopática, responsabilizada pelo aparecimento de mielose funicular em 3:22 casos de Snell, em 2:127 casos de Cooke e em um caso anátomo-clínico de Richmond e Davidson.

O trabalho de Richmond e Davidson⁷⁹ impressiona pelo critério com que o assunto é analisado e pelo rigor crítico com que a literatura é revista. Conclui que a lesão neurológica decorre da deficiência de cianocobalamina.

Vejam, pois, os conhecimentos de que já se dispõe sobre essa vitamina e o ácido fólico. Dada a freqüência com que se associam alterações hematológicas e neurológicas, comecemos por encarar a explicação de seus efeitos em relação à hemopoese, setor em que as pesquisas têm sido mais numerosas.

Ácido fólico e vitamina B₁₂ — O ácido fólico é também denominado pteroilglutâmico. A vitamina B₁₂ contém cobalto ligado a um derivado 2,3-dimetilbenzimidazólico (McIlwain⁷⁰), sendo, na realidade, um complexo composto de quatro frações (a, b, c e d), que se distinguem pela cadeia peptídica; apenas as vitaminas B_{12c} e B_{12d} agem simultaneamente sobre os distúrbios neurológicos e hematológicos (Introzzi⁵³).

Na anemia megaloblástica de Addison-Biermer (anemia perniciosa), na produzida pelo *D. latum*, na das gastrectomias totais, há déficit da absorção de cianocobalamina, sendo pouco eficaz a administração de ácido fólico⁸⁸. Entretanto, Rusznyák e col. (cit. por Watson⁹⁶) observaram que o sôro de pacientes com anemia perniciosa inibe a maturação dos eritroblastos, a qual, porém, é obtida através do ácido fólico, enquanto a vitamina B₁₂ é desprovida desta atividade (Lajtha, cit. por Watson⁹⁶).

Já nas anemias megaloblásticas nutricionais e gravídicas, o ácido pteroilglutâmico (fólico) corrige as alterações hematológicas, enquanto a ação da vitamina B₁₂ é discutível⁸⁸. Parece, pois, que a cianocobalamina e o ácido fólico são agentes catalíticos que atuam em duas vias distintas da hemopoese normal.

A vitamina B₁₂ atua na etapa da síntese do anel pirimidínico do uracil e da citosina; o ácido fólico — através de seu derivado fator citrovorum ou ácido folínico — interviria, a seguir, na formação da timina a partir do uracil. A timina (5-metil-uracil) é uma das bases pirimidínicas do ácido desoxirribonucléico (ADN) e do ácido ribonucléico (ARN). A timidina, porém, é constituinte exclusivo do ADN (Nieweg e col.⁷⁸) e sua síntese, embora dependente do ácido pteroilglutâmico (fólico), é controlada pela atividade coenzimática da vitamina B₁₂. Logo, o ácido pteroilglutâmico está relacionado apenas com a formação do ADN, ao passo que a cianocobalamina participa na síntese deste ácido e também na do ARN.

Por isso, quando falta ácido fólico, a vitamina B₁₂ é inativa. Na deficiência desta última, aquele ácido corrige as alterações hematológicas, utilizando as bases pirimidínicas disponíveis para formar timina. Isto ocasiona um déficit dessas bases para a formação de ARN. Tal não ocorre, porém, se a cianocobalamina for administrada em associação com o ácido fólico.

A interferência do ácido fólico e da vitamina B₁₂ na síntese dos dois tipos de ácidos nucleicos explicaria, segundo Nieweg e col.⁷⁸, o modo de agir de ambos em relação aos setores hematológico e neurológico. Assim, o ácido pteroilglutâmico, pela sua importância na síntese do ADN, estaria ligado ao metabolismo das células com grande capacidade de reprodução, de elevado ritmo cariocinético, como se observa, por exemplo, nos epitélios e na medula óssea. Daí o aparecimento de glossite e anemia megaloblástica na deficiência de ácido fólico.

A vitamina B₁₂ teria importante papel na síntese do ARN, que é especialmente metabolizado no citoplasma e nucléolo, sendo essencial à vida das células perenes, como as nervosas. O déficit de ARN afetaria os longos axônios medulares¹⁰¹, convido aqui lembrar que as fibras nervosas podem representar até 1.000 vezes a massa do pericário⁷⁸.

A timina possui efeito hemopoético, e a timidina, não; ambas são desprovidas de ação sobre a mielose funicular.

Glazer e col.³⁹, estudando a composição da medula óssea de pacientes com anemia megaloblástica, observaram, antes do tratamento com ácido fólico ou vitamina B₁₂, elevação do teor de ARN e uracil em relação ao ADN e timina; as relações ARN/ADN e U/T, assim como a quantidade relativa de timina, eram inferiores ao normal.

Ermala e col.³⁰ cultivaram tecido nervoso (medula) no líquido cefalorraquidiano de indivíduos normais, de portadores de anemia megaloblástica e de pacientes com mielose funicular; este último meio determinou crescimento significativamente menor que os demais. Tal fato levou os autores a admitir a carência de vitamina B₁₂ (ou de ácido ribonucléico) no líquido de pacientes com mielose funicular.

O ácido fólico, em casos de anemia perniciosa, segundo numerosos autores, não age sobre a lesão neurológica; pelo contrário, poderia agravá-la ou provocá-la. Nas demais anemias megaloblásticas esse ácido não apresenta toxicidade para o sistema nervoso^{79,90}. Entretanto, segundo Meyer e col.⁷², o ácido folínico melhora o quadro neurológico.

Para explicar o alegado efeito neurotóxico do ácido pteroilglutâmico na anemia perniciosa, Coob, Pearson e Hastings (cit. por Introzzi⁵³) aventaram a hipótese de que, por decomposição daquele ácido, aparece um derivado de fotofissão extrema-

mente neurotóxico (2-amino-4-hidroxi-6-formilpteridina). Para Vilter e col.⁹⁴, o ácido fólico mobiliza e utiliza as reservas orgânicas de vitamina B₁₂; entretanto, na opinião de Davidson e Girdwood²², êle seria antagonístico de outras vitaminas do complexo B. Em altas doses, êle inibe o fator de crescimento do *Lactobacillus leishmanii* (Hausmann e Mulli⁴¹) e, portanto, se oporia à ação da cianocobalamina. Ross e col.⁸² salientam que o ácido fólico interfere com o metabolismo do ácido l(+)-glutâmico no sistema nervoso. Entretanto, as observações de vários autores^{26,37,41,55} se opõem a êste ponto de vista, demonstrando bons resultados do emprêgo do ácido pteroilglutâmico sôbre as lesões nervosas. Vale recordar que a deficiência de ácido fólico produz paralisia em perus e em frangos; nestes últimos, a administração de vitamina B₁₂ agrava o déficit motor (Jukes⁵⁸).

Fator intrínseco — Admite-se que êste princípio seja elaborado no fundus gástrico e na cárdia⁸⁵. A apoeriteína, substância isolada do suco gástrico humano, que se combina com a vitamina B₁₂, assemelha-se, do ponto de vista físico, ao fator intrínseco, ou hemopoetina de Wilkinson (Ternberg e Eakin, cit. por Scott⁸⁸). A electroforese de misturas de cianocobalamina radioativa + suco gástrico concentrado revelou que a vitamina B₁₂ se liga a um componente que não é uma das principais frações protéicas do suco gástrico e se move em direção do anódio; tal não acontece com a mistura de cianocobalamina radioativa + soluto fisiológico ou sôro (Schilling e Deiss⁸⁷). Por outro lado, Latner e col.⁶⁴ encontraram duas frações do suco gástrico que se comportam como o fator intrínseco; uma delas, no pico anódico, mais ativa, seria de natureza mucoprotéica ou um mucopolissacáride.

Admite-se que o fator intrínseco contido no suco gástrico normal aumente a absorção da vitamina B₁₂, que se efetuará no intestino delgado distal⁷¹. Pela medida da excreção urinária de vitamina B₁₂ ingerida (Schilling⁸⁶) e pela determinação da radioatividade na região hepática após ingestão de vitamina B₁₂-Co⁶⁰ (Glass³⁸) ficou demonstrado que, na anemia perniciosa, a administração oral de fator intrínseco faz reverter ao normal a absorção de cianocobalamina⁴⁶. Na moléstia de Addison-Biermer a excreção de vitamina B₁₂ radioativa é de 93%; na gastrectomia total a cifra é semelhante (87%); a administração associada de fator intrínseco reduz a excreção de cianocobalamina a 38% e 20%, respectivamente (Halsted e col.⁴⁴). A vitamina B₁₂ ingerida em altas doses, porém, é rapidamente absorvida em casos de anemia perniciosa^{20,28}; o fator intrínseco só é necessário para a absorção de pequenas doses de vitamina. Além disso, a absorção não é determinada pela quantidade de fator intrínseco, pois a administração de potentes concentrados dêsse princípio não incrementa o aproveitamento da cianocobalamina. Todos êstes fatos levam a admitir que, além do fator intrínseco, é necessária a existência, no intestino, de um "receptor" intramural da vitamina B₁₂ (Glass³⁸).

A ocorrência de anemia megaloblástica em casos de alterações estruturais do intestino, e a verificação de que o fator intrínseco não favorece, nessas eventualidades, a absorção de vitamina B₁₂ (Halsted e col.⁴⁴), a par dos bons resultados das tetraciclina em tais pacientes, provocando o aumento da absorção, levam a supor que ocorra elevação do consumo da cianocobalamina ingerida; êsse aumento seria devido ao desenvolvimento, no intestino delgado, de germes provindos do cólon e que competiriam com o hospedeiro. Não nos parece aceitável, pois, que, como sugere Watson⁹⁰, o fator intrínseco, combinando-se com o fator extrínseco (vitamina B₁₂), evite o consumo bacteriano da vitamina disponível.

O fator intrínseco também poderia opor-se ao efeito de agentes plasmáticos inibidores da maturação dos eritroblastos¹⁸, cuja existência, entretanto, ainda é posta em dúvida por alguns autores³¹.

Há pesquisadores que admitem uma fonte extragástrica de fator intrínseco; êste princípio é que iria combinar-se com a vitamina B₁₂ administrada por via parenteral, dando origem ao fator hemopoético^{14,66}.

Consigne, finalmente, que Heathcote e Mooney⁴⁸ admitem que o fator intrínseco não existe. A vitamina B₁₂ seria um complexo protéico que, sofrendo um processo

de proteólise no estômago, originaria um complexo peptídico (vitamina B₁₂ "livre") que seria absorvido sob forma dialisável no intestino delgado.

Ácido clorídrico — Convém ainda salientar que acloridria não significa ausência de fator intrínseco. A incidência de acloridria histamino-resistente em pessoas com mais de 50 anos é de 21% (Bloomfield e Poland, e Vanzant e col., cit. por Victor e Lear⁹³). Castle (cit. por Watson⁹⁶) encontrou fator intrínseco em 4 casos de anemia não perniciosa, com acloridria. Jacobs⁵⁴ assinala não ser obrigatório o comprometimento simultâneo das secreções de fator intrínseco e ácido clorídrico na anemia perniciosa; foram descritos casos desta moléstia com normocloridria e redução do fator intrínseco.

O ácido clorídrico intervém decisivamente na transformação do pepsinogênio em pepsina, fermento este que atua sobre quase todos os tipos de proteína, exceto as ceratinas e protaminas²⁴. Além disso, é dotado de poder germicida⁹⁸, inibindo a "colização" da flora do intestino delgado. Finalmente, convém lembrar que o ácido clorídrico facilita a absorção das vitaminas B₁ e B₂ (Jewesbury⁹⁶).

Embora numerosos autores^{27,36,42,63,69,92,93} ainda adotem a teoria de Hurst⁵⁰ (1924-25), de que a acloridria constituiria o ponto de partida para a produção das alterações hematológicas e neurológicas, há trabalhos que demonstram sem qualquer dúvida que a mielose funicular não está obrigatoriamente vinculada ao déficit de secreção clorídrica.

Assim, num dos casos de Richmond e Davidson⁷⁹, com verificação necroscópica, ocorre mielose funicular associada a esteatorréia idiopática, apesar de haver ácido clorídrico no suco gástrico. Zeman e DeLand¹⁰⁴ relataram dois casos, também anátomo-clínicos, de mielose funicular desacompanhada de anemia perniciosa; num deles não havia acloridria histamino-resistente e no outro, embora a prova de Katsch não tivesse sido realizada, a biopsia gástrica havia demonstrado mucosa normal. Furtado³³, tendo analisado o suco gástrico em 88 casos de mieloses funiculares, comprovou a existência de acloridria apenas em 62 (cerca de 70%). Em 5 casos apresentados por Victor e Lear⁹³ havia ácido clorídrico no suco gástrico. Há ainda os casos de mielose funicular na infestação por *D. latum*, revistos por Björkenheim^{12a}, e na anemia hemolítica (Geiger e Fuhrmann³⁴). Nos casos de gastrectomia parcial não há, obrigatoriamente, acloridria. Siurala e Tawast⁸⁹ fizeram comparação estatística entre 71 casos de gastrite atrofica e um grupo controle normal: embora os sinais de lesão medular fossem mais frequentes no grupo com gastrite atrofica, em cerca de metade dos casos com sinais neurológicos havia ácido clorídrico livre no suco gástrico; não houve, também, correlação entre o grau histológico de atrofia gástrica e o quadro neurológico. E, para finalizar: mesmo na anemia perniciosa pode ser demonstrada a existência de secreção ácida, se forem utilizados métodos de dosagem mais sensíveis (Jacobs⁵⁴).

É válido, portanto, o conceito de Richmond e Davidson⁷⁹: "a acloridria não é, necessariamente, uma constante na mielose funicular"*. Mas será

* Portanto, não subsistem razões para a denominação "neuropatia desmielinizante aquilica", que propusemos em 1952, ou para as designações de "neuropatia aquilica" (Boudin e col.¹³) ou "síndrome neuranaclorídrica" (Lafon e col.⁸²). Até que se esclareçam as bases etiopatogênicas desta neuropatia, julgamos preferível a antiga designação de "mielose funicular", proposta por Henneberg (cit. por Austregésilo⁹). Embora insuficiente, por enfocar apenas o setor medular, esta denominação é mais genérica, reconhece a patogenia degenerativa e, conquanto vaga, não acena para uma etiologia não comprovada. Por outro lado, é indubitável que a mielopatia, embora geralmente associada a lesões periféricas, reveste-se de grande importância e constitui o principal característico clínico-patológico da afecção.

a deficiência de vitamina B₁₂ um caráter constante desses casos, como querem esses autores?

Juhasz⁵⁷ salienta que a falta do fator extrínseco é responsável sobretudo pelas desmielinizações puras, como as observadas nos nervos periféricos. Tal conceito harmoniza-se com os resultados do tratamento da mielose funicular pela vitamina B₁₂, segundo as observações de diversos autores^{1, 13, 35, 56, 63}. De regra são notadas melhoras subjetivas das parestesias e dores, das hipoestесias superficiais e dos déficits motores; muito mais refratários à terapêutica são os sinais indicativos de lesão medular, como as manifestações piramidais e os distúrbios da sensibilidade vibratória. Consigne-se ainda que o extrato hepático, em alguns casos (Murphy e Howard⁷⁵), tem-se mostrado superior à vitamina B₁₂ no tratamento das lesões neurológicas.

Segundo Boudin e col.¹³, nas mieloses funiculares há “um distúrbio carencial mais complexo que uma simples avitaminose B₁₂”. Para Spillane⁹⁰ (1955), “ainda não se pode dizer que a degeneração combinada da medula seja devida à deficiência de vitamina B₁₂”.

Victor e Lear⁹⁸ apresentaram dois casos de mielose funicular com acloridria e taxas normais de vitamina B₁₂ no sangue; em outros 5 casos, tanto a secreção de ácido clorídrico como a concentração de cianocobalamina eram normais. Por outro lado, enquanto anemias megaloblásticas podem ser produzidas experimentalmente no porco pela deficiência de ácido fólico e principalmente pela carência de ácido fólico + vitamina B₁₂, ainda não se conseguiu, pela carência de ácido fólico, vitamina B₁₂ ou B₁, provocar lesões nervosas do tipo da mielose funicular (Wintrobe¹⁰¹).

Outro fato para o qual se procura explicação é a falta de correlação entre anemia e mielose funicular; as lesões nervosas são até mais freqüentes nos pacientes com menores alterações hematológicas (Bastrup-Madsen¹⁰). Este autor admite que haja, nestes casos, uma prolongada deficiência de vitamina B₁₂, mas de pequena magnitude, de tal forma que se constitui a lesão do sistema nervoso sem que surjam as alterações sangüneas. Contudo, Chanarin e col.¹⁹, fazendo o clearance plasmático do ácido fólico injetado intravenosamente, verificaram que, mesmo nas anemias megaloblásticas por deficiência de vitamina B₁₂, há carência de ácido pteroilglutâmico. Parece-nos, pois, mais lógico admitir, com Vilter (cit. por Arias e col.¹) e Conley e Krevans²⁰, que nesses casos o suprimento de ácido fólico é suficiente para evitar os distúrbios hematológicos, sendo, porém, incapaz de evitar a desmielinização. Entretanto, como explicar a inexistência de sinais neurológicos perante evidentes alterações hematológicas, na moléstia de Addison-Biermer? Richmond e Davidson⁷⁹ apelam para uma suposta variação individual na suscetibilidade do sistema nervoso à deficiência de cianocobalamina, mas vêem-se constrangidos a formular a hipótese de que uma segunda substância (neuropoetina), além da vitamina B₁₂, estreitamente relacionada com esta vitamina, seja necessária para a integridade do sistema nervoso.

Há, portanto, no mecanismo etiopatogênico da mielose funicular, algo mais que a deficiência de vitamina B₁₂. Vejamos, pois, se a exposição dos distúrbios bioquímicos da anemia perniciosa trará algum esclarecimento.

Há alterações do metabolismo dos *lipides*, com queda do colesterol (especialmente esterificado) e fosfátides do soro e, talvez, também dos *glicides* (Neill e Weaver¹¹).

Quanto ao metabolismo das *proteínas*, são múltiplos os distúrbios já conhecidos: negatividade do balanço do nitrogênio⁷¹; aumento da excreção renal de compostos fenólicos relacionados com a tirosina⁷²; aumento da excreção urinária de nitrogênio amínico, correlacionado estatisticamente com a queda das proteínas totais e especialmente da fração albumina do sangue⁷³; aumento moderado das globulinas α_2 e β (Lafon e col.⁶³); hiper- γ -globulinemia⁵³; presença de uma proteína anormal no soro, β_2 ou γ_1 , em posição correspondente à fração fi (fibrinogênio) do plasma^{34,104}. Também nos gastrectomizados foi verificada elevação das globulinas α_2 , β e γ e diminuição da albumina (Bizerte e Guérin, cit. por Marchettini⁶⁰).

Peters (cit. por Zeman e DeLand¹⁰¹) aventou a hipótese de que, em razão de uma paraproteinemia, poderia alterar-se a permeabilidade da barreira hemoparenquimatosa e franquear-se a passagem, para o sistema nervoso, de produtos tóxicos contidos no sangue. Furtado⁸³ filia-se a essa doutrina.

Weaver e Neill⁹⁷ relataram excreções anormais de aminácidos na anemia perniciosa; em um caso com mielose funicular mas sem alterações hematológicas, encontraram aumento da excreção de taurina. O tratamento com vitamina B₁₂ normalizou o perfil de aminácidos da urina.

Crane e col.²¹ observaram, no estudo de 9 casos de anemia perniciosa, aumento da excreção de taurina e de ácido β -aminoisobutírico. A primeira estaria relacionada com o papel da vitamina B₁₂ no metabolismo da metionina e o segundo interviria na atividade dessa vitamina na síntese da timina e do ácido ribonucléico.

Wintrobe¹⁰¹ chama a atenção para os resultados experimentais em porcos: processos desmielinizantes dos neurônios sensitivos periféricos e dos funículos dorsais podem ser provocados pela deficiência de piridoxina. Este autor salienta a importância da vitamina B₆ no metabolismo do ácido glutâmico e no seu produto de descarboxilação, o ácido γ -aminobutírico (Roberts⁸⁰).

Por outro lado, em camundongos e frangos, a deficiência de ácido pantotênico conduz à desmielinização em nervos periféricos e na medula⁹⁰, tal como a carência de piridoxina. O ácido pantotênico tem as propriedades da coenzima A e atua como catalisador nos processos de acetilação e, portanto, nas reações energéticas e na síntese da acetilcolina⁷⁰.

Cabe aqui recordar que, na anemia perniciosa não tratada, observam-se níveis elevados dos piruvatos sangüíneos, que retornam ao normal após o emprêgo parenteral de vitamina B₁₂. Esse fato poderia, segundo Earl e col.²⁹, relacionar-se com a redução do consumo de oxigênio na anemia perniciosa e na neuropatia que a acompanha (Scheinberg⁸⁵), a qual é proporcional à gravidade das alterações neurológicas e não se correlaciona diretamente com o grau de anemia.

Comprova-se, assim, a existência de uma série de distúrbios do metabolismo protéico. De imediato é-se levado a pensar que a lesão neurológica nesses casos se deva a um fenômeno carencial, embora o fator ou fatores implicados ainda não possam ser identificados.

Roger⁸¹ admite, entretanto, um mecanismo *alérgico* na determinação das alterações nervosas. O sistema retículo-endotelial seria, então, perturbado em sua função hemopoética e em sua função relacionada com o metabolismo dos lípidés, o que condicionaria a desmielinização. Cremos, entretanto, que não é lícito negar base carencial na etiopatogenia da anemia.

A lesão inicial do sistema nervoso (e particularmente da medula) caracteriza-se, do ponto de vista histológico, por edema perivascular, com ampliação das câmaras gliais e dissolução incipiente da bainha de mielina; todavia, não há alterações vasculares nem reação glial. A destruição química da bainha de mielina precede a sua fragmentação, isto é, processa-se sem participação celular⁵⁷. As alterações iniciais se assemelham, de um lado, às produzidas pelas diferentes moléstias tóxicas, e de outro, às encefalomielites desmielinizantes, como por exemplo as pós-vacinais⁵⁷. Sabendo-se da patogenia alérgica destas últimas, não se pode deixar de associar a lesão neurológica às encefalomielites experimentais, determinadas pela formação de anticorpos anti-tecido nervoso, em que o material antigênico seria de natureza

protéica³² (segundo trabalhos mais recentes⁹¹, os proteolípides A e B seriam os fatores encefalitogênicos).

É verdade que as descrições patológicas de lesões agudas das encefalomiélites experimentalmente induzidas em macacos diferem, em muitos aspectos (predomínio do comprometimento cerebral sobre o medular, lesões hemorrágicas com infiltração polimorfonuclear e impregnação de fibrina, presença de eosinófilos e gigantócitos) das demonstradas nas desmielinizações espontâneas do homem⁶¹. Entretanto, há características que aproximam os dois tipos de lesão: a distribuição focal dos processos de desmielinização; a predominância do comprometimento da substância branca, com alterações secundárias da cinzenta; a tendência à localização periventricular; a topografia perivascular dos infiltrados e dos processos de desmielinização; a tendência à confluência das lesões. Contudo, o paralelismo mais evidente consiste na desintegração da bainha de mielina com preservação relativa dos axônios.

As diferenças entre as encefalomiélites experimentais e as desmielinizações humanas podem resultar do caráter agudo da doença produzida no animal ou da resposta espécie-específica aos agentes causadores da encefalomielite alérgica⁶¹.

De fato, o estudo de lesões alérgicas experimentais, realizado 2 a 4 meses após o início dos sintomas (Wolf e col., cit. por Kolb⁶¹), mostrou maior semelhança com os processos desmielinizantes do homem: a inflamação era mínima ou ausente, as células epitelióides tinham desaparecido, os fagócitos eram pouco numerosos e a astrocitose estava em progressão. Além disso, as lesões mais antigas eram constituídas por placas de desmielinização com relativa preservação dos axônios e intensa gliose.

No sentido de aproximar os fatos experimentais das condições clínicas deve-se ainda salientar a frequência da eosinofilia nos pacientes com mielose funicular^{49,57}.

Não pretendemos afirmar a natureza alérgica das lesões neurológicas na mielose funicular, pois nos faltam ainda elementos comprobatórios. Podemos, entretanto, concluir da exposição feita que a neuropatia reconhece etiopatogenia carencial (vitamina B₁₂, piridoxina, ácido pantotênico, por exemplo) e/ou alérgica a frações protéicas anormalmente metabolizadas.

Por conseguinte, utilizando a frase de Richmond e Davidson⁷⁹ relativa à acloridria, podemos dizer que *a deficiência de vitamina B₁₂ não é, necessariamente, uma constante na mielose funicular*. Mas, evidentemente, tanto a acloridria como a carência de cianocobalamina constituem elementos importantes para o diagnóstico da neuropatia. A normalidade destas provas, entretanto, não infirma um diagnóstico fundamentado em dados clínicos seguros.

MATERIAL

Entre os casos examinados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa), selecionamos 100 de mielose funicular com anemia megaloblástica ou verificação necroscópica. Apenas em 4 casos de anemia megaloblástica com comprovação anátomo-patológica da lesão nervosa não foi feito o exame do suco gástrico. Em 3 casos a prova de Katsch-Kalk revelou somente hipocloridria. O conjunto desses 100 casos constitui o grupo 1 (quadro 1).

Em 10 outros casos havia alterações gástricas adquiridas: 1 caso de câncer, 6 casos de gastrectomia parcial e 3 de gastrectomia total. Apenas uma vez foi comprovada anemia macrocítica hiperocrômica. O exame do suco gástrico, praticado em 5 casos, revelou acloridria em 2 e hipocloridria em 3. O conjunto destes 10 casos constitui o grupo 2 (quadro 2).

<i>Caso</i>	<i>Reg. HC</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Côr</i>	<i>Sangue</i>	<i>Mielograma</i>	<i>Katsch</i>	<i>LCR</i>	<i>Sint. medular</i>
1	008244	37	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	DL
2	008255	55	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
3	010643	40	F	B	AMH	Anapl.SV	Acl.	N	DL
4	023360	44	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
5	029525	43	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
6	029577	54	F	P	AMH	—	Acl.	A	D
7	030982	43	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
8	031128	56	F	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
9	035142	35	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
10	056472	56	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
11	068324	57	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
12	071842	55	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
13	073499	42	M	B	AMH	N	Acl.	—	D
14	077163	42	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	DL
15	077708	45	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
16*	082976	50	F	B	—	—	—	—	D
17	085755	46	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
18	087537	55	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
19	088032	41	M	M	AMH	Meg	Hipocl.	N	D
20	090411	35	F	B	N	—	Acl.	N	D
21	092257	59	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
22	093450	53	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
23	095163	49	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
24*	102015	20	M	B	AMH	Meg	—	N	DL
25	102375	46	F	B	AMH	N	Acl.	N	DL
26	107747	69	F	B	AMH	Meg	Acl.	—	DL
27	109499	46	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
28	112257	54	M	B	AMH	N	Acl.	A	DL
29	115113	42	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
30*	119369	40	M	B	AMH	Macr.Norm.	Acl.	N	D
31	125230	63	F	B	AMH	Meg	—	—	DL
32	125444	30	F	P	AMH	Meg	Acl.	N	DL
33*	134348	35	F	B	AMH	Meg	—	—	DL
34	137687	36	F	M	AMH	Meg	Acl.	—	D
35	139352	43	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
36	139411	48	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
37	141626	49	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
38*	144700	47	M	B	AMH	—	—	A	DL
39	144725	50	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
40	151887	55	M	B	AMH	Meg	Hipocl.	N	DL
41	157328	54	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
42	157485	45	M	P	AMH	Meg	Acl.	N	DL
43	158874	45	F	B	AMH	Meg	Acl.	—	DL
44	165964	50	F	M	AMH	Meg	Acl.	—	DL
45	166847	42	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
46	167625	46	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
47	168863	60	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
48	173025	65	F	B	AMH	Meg	—	—	DL
49	177995	28	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
50	179726	68	F	B	AMH	Meg	Acl.	—	DL
51	179828	56	M	♀	AMH	Meg	Acl.	A	DL

Continuação

52	184790	68	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
53	185498	61	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
54	195888	53	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
55	199155	56	M	B	AMH	Macr.Norm.	Acl.	N	D
56	201470	49	F	M	AMH	N	Acl.	N	DL
57	212882	59	F	B	N	—	Acl.	N	D
58	218612	36	F	M	AMH	Hipercel.	Acl.	N	DL
59	221498	56	F	B	ANh	—	Acl.	N	D
60	225522	54	F	B	ANh	Hipercel.	Acl.	N	DL
61	227034	28	M	B	N	N	Acl.	N	DL
62	243141	58	M	B	ANh	—	Acl.	N	DL
63	257602	60	M	B	AMH	N	Acl.	A	D
64	257654	50	M	B	AMH	Hipercel.	Acl.	N	DL
65	265327	42	M	P	AMH	Meg	Acl.	N	D
66	271893	55	M	B	ANh	Hipercel.	Acl.	—	DL
67	276884	46	M	B	ANh	Meg	Acl.	N	DL
68	278693	37	M	M	AMH	Meg	Acl.	N	DL
69	285871	29	F	B	ANh	Meg	Acl.	N	D
70	287204	49	F	B	AMH	N	Acl.	N	D
71	295809	49	F	A	N	N	Acl.	N	DL
72*	298710	50	M	B	ANh	Meg	Acl.	N	D
73	301100	61	M	A	AMH	Meg	Acl.	N	D
74	316122	43	F	B	AMH	Meg	—	N	DL
75	317270	42	M	B	AMH	—	Acl.	—	D
76	324555	63	M	B	ANh	N	Acl.	N	D
77	331359	55	F	B	ANh	Macr.Eritr.	Acl.	N	DL
78	350679	59	M	B	N	—	Acl.	N	DL
79	351422	57	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
80	355209	44	M	B	AMH	Meg	Acl.	N	D
81	360513	56	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
82	369147	26	F	B	AMH	Meg	Hipocl.	—	D
83	386499	49	M	B	ANh	—	Acl.	A	DL
84	396264	35	F	B	AMH	Meg	Acl.	N	DL
85	409342	44	M	B	ANh	Macr.Norm.	Acl.	N	DL
86	409478	48	M	B	ANh	Meg	Acl.	—	DL
87	425773	41	M	B	ANh	N	Acl.	N	D
88	426403	49	M	B	AMH	Hipercel.	Acl.	N	D
89	447245	42	M	B	ANh	—	Acl.	N	DL
90	448285	41	F	B	ANh	N	Acl.	N	DL
91	455931	31	M	B	—	—	Acl.	N	D
92	460422	55	F	B	—	—	Acl.	N	D
93	480358	58	M	B	AMH	Meg	—	—	D
94	483649	52	M	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
95	494643	56	M	B	ANh	N	Acl.	N	DL
96	495831	42	M	B	ANh	—	Acl.	N	DL
97	498017	40	F	B	AMH	Meg	Acl.	—	D
98	507314	59	M	B	—	—	Acl.	N	DL
99	531799	23	M	B	ANh	—	Acl.	N	D
100	542120	76	F	B	ANh	Meg	Acl.	—	D

Quadro 1 — Material clínico: Grupo 1 — pacientes com distúrbios gástricos constitucionais. Legenda: M, masculino; F, feminino; B, branco; P, preto; M (cór), mulato; AMH, anemia macrocítica hiperocrômica; ANh, anemia normocítica hipocrômica; N, normal; Meg, megaloblastose; Hipercel., hiper celular; Macr.Norm., macronormoblastose; Macr.Eritr., macroeritroblastose; Anapl.SV, anaplasia da série vermelha; Acl., acloridria; Hipocl., hipocloridria; A, alterado; D, dorsal; DL, dorsolateral.

* Casos de óbito, com verificação anátomo-patológica.

Caso	Reg. HC	Idade (anos)	Sexo	Côr	Condições gástricas	Intervalo pós-op.	Sangue	Mielograma	Katsch	Sint. medular
101	006747	48	M	B	GP(Ca)	6 meses	AMH	Hipercl.	—	D
102	255057	43	M	B	GP(U.p.)	6 anos	ANh	—	Hipocl.	D
103	359747	24	M	B	Ca(GT ulterlor)	—	ANh	N	Acl.	D
104	421299	49	M	B	GP(U.p.)	2 anos	ANh	Inib.mat.	Acl.	D
105	437479	28	M	B	GP(U.p.)	1 mês	ANh	—	Hipocl.	D
106	438583	20	F	B	GT(E.c.)	2 anos	ANh	—	—	D
107	465108	58	M	M	GT(Ca)	4 meses	ANh	—	—	D
108	506804	65	F	B	GP(U.p.)	14 anos	ANh	N	Hipocl.	DL
109	523732	33	F	B	GP(Ca)	3 meses	ANh	—	—	D
110	528716	38	M	B	GT(Ca)	15 dias	ANh	—	—	D

Quadro 2 — Material clínico: Grupo 2 — pacientes com lesões gástricas adquiridas. Legenda: GP, gastrectomia parcial; GT, gastrectomia total; Ca, câncer; U.p., úlcera péptica; E.c., estenose cáustica; M, masculino; F, feminino; B, branco; M, mulato; AMH, anemia macrocítica hiperocrômica; ANh, anemia microcítica hipocrômica; Hipercl., hiperclorêmica; N, normal; Inib.mat., inibição da maturação; Acl., acloridria; hipocl., hipocloridria; D, dorsal; DL, dorsolateral.

MÉTODOS

O exame neurológico visou particularmente à investigação de sinais denunciativos do comprometimento do sistema nervoso periférico, dos funículos dorsais e dos tratos corticospinais (gráfico 1). Sendo os distúrbios da sensibilidade vibratória extraordinariamente precoces e freqüentes nas mieloses funiculares, dedicamos ao exame da palestesia especial atenção; utilizamos, para isso, seja o diapasão de 256 c/s (para a determinação dos níveis espondílicos de anestesia), seja um palestesímetro simples e capaz de fornecer informes precisos ("Bio-thesiometer", Bio-Medical Instrument Co., Newbury, Ohio, EUA); os limiares assim obtidos foram comparados com os valores normais, referidos em trabalho anterior¹⁵, e submetidos a tratamento estatístico (quadros 6 e 7).

Para avaliação mais objetiva dos resultados terapêuticos, foi aplicada uma tabela¹⁶ adaptada de Alexander⁴, o que nos permitiu obter um cômputo numérico correspondente à gravidade da sintomatologia. Os dados assim obtidos, embora de ordem grosseiramente semiquantitativa, foram submetidos a tratamento pelo teste *t* de Student. Visou-se, com isso, a reduzir a influência do fator pessoal no julgamento dos resultados.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

A incidência da mielose funicular entre os pacientes registrados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de São Paulo foi de 1:25 casos de mielopatia de qualquer natureza e de 0,3% do número total de doentes atendidos. Entre os internados, a freqüência foi de 1,1%. Cumpre, porém, salientar que numerosos casos diagnosticados como mielose funicular deixaram de ser computados neste trabalho devido à omissão de dados indispensáveis, seja no exame clínico, seja nos exames complementares. Somos de opinião que a incidência real da moléstia deverá ser, aproximadamente, 50% superior à aqui registrada.

A moléstia prevaleceu no sexo masculino (60% no grupo 1 e 70% no grupo 2) e nas 5ª e 6ª décadas (em ambos os grupos).

Sintomatologia — O quadro neurológico das mieloses funiculares comporta três síndromes topográficas: periférica, medular e encefálica. A síndrome periférica é representada por parestesias, hipoestesia com distribuição distal, hiperalgesia muscular, depressão do regime dos reflexos profundos e hipotonia muscular. A síndrome medular pode ser subdividida em duas: a) síndrome funicular dorsal, caracterizada pelo predomínio dos distúrbios proprioceptivos, pela ataxia apendicular e pelas alterações do equilíbrio; b) síndrome piramidal, em cuja caracterização consideramos como de maior valor os sinais de libertação, representados pela hiperreflexia, pela hipertonia muscular e pelo sinal de Babinski; os déficits motores, quando de pequena intensidade e desacompanhados dos sinais indicativos de perda da função inibitória do sistema piramidal, devem ser interpretados como dependentes da lesão periférica, especialmente se as demais manifestações neuríticas fôrem de vulto. Na síndrome encefálica incluímos as lesões do nervo óptico e os distúrbios psíquicos.

A sintomatologia neurológica observada em nossos casos está representada no gráfico 1; no quadro 3 comparamos nossos achados com os de outros autores.

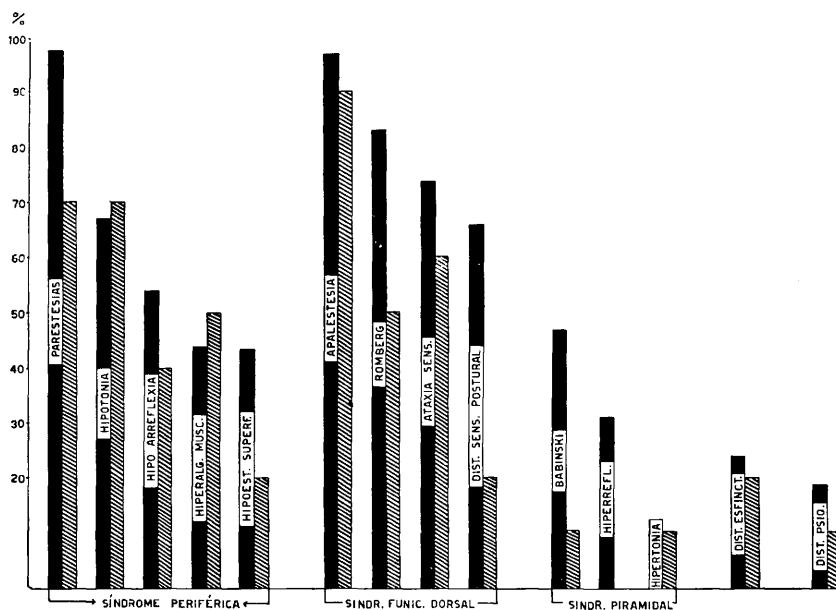


Gráfico 1 — Sintomatologia neurológica nos grupos 1 (em preto) e 2 (em tracejado).

Sintomatologia neurológica	Hamilton e Nixon ¹² (40 casos)	Björkenheim ^{12a} (70 casos)	Hyland e Farquharson ⁵¹ (66 casos)	Woltman ¹⁰² (150 casos)	Goldhammer e col. ¹⁰ (50 casos)	Ahrens ² (178 casos)	Furtado ³³ (100 casos)	Canelas (100 casos - gr. 1)
Apalestesia	87,5	71,4	100,0	82,4	76,0	89,3	73,0	96,9
Dist. sens. postural	45,0	50,0	92,4	60,0	56,0	42,7	—	65,7
Ataxia apendicular	—	44,3	—	55,2	74,0	42,7	46,0	74,5
Sinal de Romberg	—	44,3	—	52,0	62,0	44,4	8,0	83,2*
Sinal de Babinski	—	21,4	57,5	26,4	56,0	—	72,0	46,5
Dist. esfintéricos	15,0	1,4	54,5	12,0	46,0	—	—	24,0

Quadro 3 — Frequência percentual dos principais distúrbios neurológicos, segundo estatísticas de vários autores. *Em 23,6% dos casos apenas havia o sinal de Romberg "sensibilizado".

A sintomatologia medular domina o quadro neurológico. Todos os tratos e fascículos podem ser atingidos, com exceção das fibras endógenas, cuja refratariedade é comparável à das fibras em U nos processos desmielinizantes cerebrais (Juhász⁵⁷). Os funículos dorsais — e nêles particularmente as fibras mais mediais do fascículo grácil — são os mais precocemente atingidos, o que talvez decorra da maior irrigação dos funículos anterolaterais (artérias espinais anteriores⁸¹).

Da análise da sintomatologia ressalta a importância dos distúrbios da sensibilidade vibratória (gráfico 1), que traduzem o comprometimento dos funículos dorsais, e a elevada frequência das parestesias, decorrentes da lesão dos nervos periféricos. Realmente, os estudos histopatológicos demonstram que as lesões medulares e periféricas geralmente coexistem (Richmond e Davidson⁷⁹). O binômio homófono palestesia-parestesia domina no diagnóstico clínico das mieloses funiculares.

Alterações da palestesia foram verificadas em 95 de 98 casos em que o exame pôde ser realizado. Este resultado traduz as informações fornecidas pela pesquisa de rotina com o diapasão de 256 c/s. Em 41 casos do grupo 1 fizemos a determinação do limiar de percepção vibratória (LPV). Verificamos cifras maiores que o limite superior da normalidade* na seguinte proporção: em 39 casos pela pesquisa no hálux e em 35 pelo exame no dedo anular (quadro 4). Portanto, alterações da sensibilidade profunda não são observadas exclusivamente nos membros inferiores — como se acredita geralmente — mas são também ponderáveis nos membros superiores. No grupo 2 a determinação do LPV foi feita em 9 casos (quadro 5) e valores normais foram encontrados, no hálux, apenas em 1 caso, e no anular, em 3.

As médias dos limiares nos dedos anulares e nos háluces foram anormalmente elevadas em ambos os grupos; na tíbia, apenas no grupo 1 a média foi maior que o limite superior da normalidade; no olecrânio as médias conservaram-se dentro do intervalo normal (quadro 6).

Note-se que, comparando as médias nos grupos 1 e 2 (quadro 7) observa-se diferença significativa, particularmente para os LPV na tíbia e no hálux.

Há outros aspectos clínicos que merecem discussão. Assim, na síndrome periférica incluímos a diminuição ou ausência dos reflexos profundos, porquanto as desmielinizações medulares — predominando na região torácica alta — não poderiam explicar a interrupção de arcos reflexos de nível lombossacro. Da mesma forma, a hipotonia foi por nós catalogada como sinal periférico, seguindo, aliás, a opinião de vários autores.

As alterações da sensibilidade vibratória são colocadas na síndrome funicular dorsal, embora se saiba^{15b} que a palestesia não é uma modalidade

* Os limites superiores da normalidade ($\bar{x} + 3s$), determinados em 50 estudantes universitários^{15b}, são os seguintes, referidos em log volt² ou 2 log volt, conforme 1,814; tibias 2,912; olecrânios 3,013.

Nº DO CASO		OLECRANIO		ANULAR		TIBIA		HALUX	
GERAL	GRUPO	D	E	D	E	D	E	D	E
2	1	-	-	2,260	2,144	-	-	3,398	3,398
7	2	-	-	1,806	1,868	-	-	3,398	3,398
9	3	-	-	2,954	2,796	-	-	3,230	2,830
23	4	-	-	1,956	2,322	-	-	3,204	3,182
29	5	-	-	1,982	1,584	-	-	2,328	2,460
33	6	2,684	2,820	2,398	1,964	2,988	3,042	3,132	3,182
37	7	-	-	2,414	2,214	-	-	3,398	3,398
42	8	-	-	2,128	2,234	-	-	3,398	3,398
51	9	2,636	2,544	2,198	2,180	3,398	3,398	3,398	3,398
59	10	-	-	1,612	1,556	-	-	2,106	2,114
64	11	-	-	2,684	2,492	-	-	3,398	3,398
66	12	-	-	2,228	2,008	-	-	3,398	3,398
67	13	-	-	1,936	1,570	-	-	3,398	3,398
68	14	-	-	2,268	2,180	-	-	3,398	3,398
69	15	-	-	1,556	1,556	-	-	2,144	2,122
70	16	-	-	2,268	2,090	-	-	3,398	3,398
71	17	-	-	1,908	1,784	-	-	3,182	3,398
72	18	-	-	1,750	1,750	-	-	2,460	2,186
73	19	-	-	2,274	2,158	-	-	3,144	2,472
77	20	-	-	1,880	1,750	-	-	2,910	3,362
78	21	2,558	2,098	1,690	1,570	3,000	3,334	2,942	3,356
79	22	2,684	2,724	2,082	2,082	3,398	3,398	3,398	3,398
80	23	-	-	2,576	2,972	-	-	3,398	3,398
81	24	-	-	2,194	2,194	-	-	3,398	3,398
82	25	2,510	2,460	2,122	2,000	2,228	2,352	2,796	2,960
83	26	2,090	2,340	1,726	1,640	3,266	2,760	3,398	3,398
84	27	2,322	2,460	2,000	1,806	3,362	3,362	3,398	3,398
86	28	2,408	2,408	1,690	2,000	3,398	3,398	3,398	3,398
87	29	2,602	2,602	2,510	2,644	3,398	3,398	3,398	3,398
88	30	3,246	2,982	3,398	2,684	2,684	3,038	3,398	3,398
89	31	2,724	2,742	2,242	1,928	2,768	3,286	2,894	3,398
90	32	2,408	2,760	2,408	2,082	3,398	3,398	3,398	3,398
91	33	3,306	3,246	3,398	3,306	3,398	3,398	3,398	3,398
92	34	2,742	2,486	2,636	2,380	3,398	3,398	3,398	3,398
93	35	2,954	3,204	3,062	2,924	3,398	3,398	3,398	3,398
94	36	-	-	3,326	2,724	-	-	3,398	3,398
95	37	3,088	3,088	2,796	2,724	3,398	3,398	3,398	3,398
96	38	2,624	2,830	1,806	1,806	3,398	3,398	3,398	3,398
97	39	-	-	2,460	2,460	-	-	2,862	2,862
98	40	2,510	2,510	2,292	2,158	3,398	3,398	3,398	3,398
100	41	-	-	2,724	2,830	-	-	3,398	3,398

Quadro 4 — Limiares de percepção vibratória em 41 casos do grupo 1.

Nº DO CASO		OLECRÂNIO		ANULAR		TIBIA		HALUX	
GERAL	GRUPO	D	E	D	E	D	E	D	E
102	1	-	-	1,828	2,128	-	-	2,420	2,098
103	2	-	-	2,380	2,322	-	-	3,024	3,194
104	3	2,158	2,352	1,680	1,806	3,266	3,160	2,796	2,796
105	4	2,460	2,352	2,352	2,352	2,760	2,510	3,306	3,160
106	5	2,602	2,558	2,228	2,082	2,228	2,228	2,760	2,724
107	6	2,510	2,510	2,082	1,908	2,460	2,460	3,010	2,760
108	7	3,062	2,894	2,082	2,082	2,510	2,644	3,286	2,894
109	8	1,806	2,082	1,750	1,750	1,802	2,624	2,796	2,510
110	9	2,982	2,644	1,750	1,556	2,352	2,082	1,908	1,690

Quadro 5 — Limiares de percepção vibratória em 9 casos do grupo 2.

DADOS ESTATÍSTICOS		OLECRÂNIO		ANULAR		TIBIA		HALUX	
		D	E	D	E	D	E	D	E
GRUPO 1	MEDIA	2,672	2,684	2,283	2,174	3,204	3,253	3,197	3,210
	DESVIO PADRÃO	0,313	0,310	0,478	0,443	0,338	0,467	0,361	0,385
	DIFER. D-E (\pm)		0,119		1,084		0,371		0,016
	MEDIA D + E		2,678		2,228		3,228		3,204
	DESVIO PADRÃO		0,307		0,461		0,402		0,370
GRUPO 2	MEDIA	2,511	2,485	2,015	1,998	2,483	2,530	2,812	2,647
	DESVIO PADRÃO	0,439	0,257	0,271	0,265	0,454	0,345	0,437	0,488
	DIFER. D-E (\pm)		0,146		0,143		0,235		0,802
	MEDIA D + E		2,498		2,007		2,506		2,730
	DESVIO PADRÃO		0,346		0,261		0,389		0,457

Quadro 6 — Limiares de percepção vibratória: valores médios nos grupos 1 e 2.

LOCAL	OLECRÂNIO	ANULAR	TIBIA	HALUX
MEDIA				
Grupo 1	2,678	2,228	3,228	3,204
Grupo 2	2,498	2,007	2,506	2,730
DIFERENÇA (\pm)	1,798	1,960	5,766	4,702
Probabilidade (P)	0,10 P 0,05	0,10 P 0,05	0,001	0,001

Quadro 7 — Comparação das médias dos limiares de percepção vibratória nos grupos 1 e 2.

sensitiva exclusivamente proprioceptiva e que se altera nas lesões periféricas tanto quanto nas centrais. Contudo, a falta de correlação, nesses casos, entre os distúrbios das sensibilidades superficiais e os da parestesia levam a considerar estes últimos como refletindo predominantemente a lesão dos fascículos grácil e cuneiforme.

Queremos ainda uma vez salientar a freqüência com que se observa, nas mieloses funiculares, o que denominamos de "dissociação proprioceptiva", ou seja a existência de acentuadas alterações da sensibilidade vibratória perante discretos ou nulos distúrbios da sensibilidade postural (segmentar ou artrestésica). Êste fato, cuja interpretação tentamos em trabalho anterior^{15b}, foi observado em 30% de nossos casos do grupo 1 e em 70% dos do grupo 2.

Os distúrbios das sensibilidades superficiais costumam assumir a distribuição periférica, em luva e em meia. Entretanto, em 14% de nossos casos a distribuição era do tipo cordonal, sugerindo, portanto, comprometimento dos tratos espinotalâmicos; em mais da metade dêstes casos havia coexistência de sinais piramidais. Ê preciso que se assinale que a raridade dêsse tipo de distribuição da hipoestesia superficial na mielose funicular fêz com que Victor e Lear⁹³ afirmassem que o seu achado deve sugerir ao clínico um outro diagnóstico.

Os sinais "piramidais", de aparecimento relativamente tardio, só se traduzem geralmente pela presença do sinal de Babinski, muitas vêzes unilateral (20,2% de nossos casos do grupo 1). Há eventualidades, entretanto, em que tal é o vulto da lesão dos tratos justapiramidais inibidores que, em lugar da hipotonia e hipo-arreflexia habituais, vamos defrontar-nos com hipertonia e hiperreflexia.

Os distúrbios esfintéricos, particularmente vesicais, revestem em geral o tipo das bexigas insensíveis e hipotônicas, embora os tipos não inibido e reflexo possam também ser encontrados, nos casos de pronunciado comprometimento piramidal.

As alterações psíquicas são extremamente variadas em tipo e intensidade e, segundo os que de perto as estudaram^{24, 84, 85}, independem do grau de anemia, reconhecendo antes uma origem dismetabólica, como as demais manifestações neurológicas.

O exame do gráfico 1 demonstra o paralelismo da sintomatologia neurológica nos grupos 1 e 2, particularmente em relação às síndromes periférica e funicular dorsal. Quanto à síndrome "piramidal", nota-se muito maior gravidade das manifestações no grupo 1.

Exames complementares — Ê desnecessário ressaltar a importância dos exames hematológicos, do mielograma e da dosagem da acidez gástrica.

Ê óbvio, outrossim, o valor da determinação da absorção da vitamina B₁₂ radioativa, o que hoje pode ser feito com relativa facilidade por meio do teste de Schilling (determinação da excreção urinária de cianocobalamina marcada com Co⁶⁰ e administrada por via oral). Entretanto, só recentemente começamos a realizar êsse teste*. No grupo 1 os resultados foram anormais (2 casos) ou no limite inferior da normalidade (2 casos). No

* Estes exames foram gentilmente realizados pelo Dr. José Shnaider, no Instituto de Energia Atômica de São Paulo (Chefe: Dr. Romulo R. Pieroni).

grupo 2 os resultados se mostraram normais em 1 caso, no limite inferior da normalidade em 1 caso e anormais em 2.

O electroencefalograma foi realizado em 8 de nossos casos. Apenas uma vez foi assinalada lentidão difusa do ritmo α e amplitude um pouco maior na região parietoccipital esquerda. Alterações electroencefalográficas caracterizadas por diminuição da voltagem e baixa frequência (3-7 c/s) têm sido descritas na anemia perniciosa^{25, 54, 95}. Análogamente aos distúrbios psíquicos, não mostraram relação com o grau de anemia, apontando para uma base dismetabólica em sua etiologia.

O exame do líquido cefalorraqueano é, em geral, normal. Eventualmente, observa-se discreto aumento da taxa de proteínas totais, devido principalmente a hiperglobulinorraquia. De 73 casos do grupo 1 em que esse exame foi realizado, resultados anormais foram observados apenas em 6 (8,2%) e as alterações consistiram em discreta elevação da taxa de proteínas, com positividade das reações para globulinas. Entretanto, Guizetti e Prott⁴³ encontraram alterações liquóricas em 17% de seus 80 casos. Juhasz⁵⁷ observou-as em 2:8 casos. De 100 casos estudados por Furtado³³, o líquido foi examinado em 68, sendo encontrada hiperproteinorraquia em 6 e pleocitose discreta em 2. Locoge e Cumings⁶⁵ assinalam as maiores cifras de alterações liquóricas: dentre 41 casos de mielose funicular verificaram elevação da taxa de proteínas totais em 20 (48,8%), sendo que, em 12, as reações para globulinas eram positivas; em nenhum caso encontraram modificações da citometria.

TRATAMENTO

Desde a introdução da hepatoterapia por Minot e Murphy⁷³, em 1926, têm sido consideráveis os progressos verificados na terapêutica das anemias megaloblásticas e das mieloses funiculares. Já estudamos o efeito terapêutico do ácido fólico, da timina, do fator citrovorum e da vitamina B₁₂, tendo destacado particularmente os resultados em relação à lesão do sistema nervoso. Cabe apenas referir aqui as controvérsias suscitadas pela administração oral de associações de cianocobalamina + fator intrínseco. A maioria dos autores^{11, 59, 67} consigna o malôgro dessa terapêutica, especialmente em relação às manifestações neurológicas⁴⁸. Nossa experiência nesse particular resume-se a 2 casos, o que invalida qualquer conclusão, embora os resultados tivessem sido favoráveis em ambos.

A precocidade do tratamento é elemento primordial para a obtenção de bons resultados. Hyland e col.⁵², Victor e Lear⁹³ e Bastrup-Madsen¹⁰ salientam que o êxito terapêutico só pode ser obtido se os medicamentos forem empregados até 6 meses após o início dos sintomas.

Convém ainda notar que, em geral, os sintomas e sinais dependentes das lesões periféricas são mais sensíveis à terapêutica, enquanto as manifestações derivadas da lesão medular — e que são as mais incapacitantes — se mostram mais rebeldes.

Nº do caso		Tratamento		Síndrome periférica		Síndrome funic. dorsal		Síndrome piramidal	
Geral	Grupo		Dose	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
2	1	Extr.Hepát.	150-200 U.	44	26	68	74	24	14
3	2	Ac.Fólico	500 mg	30	30	63	63	14	14
5	3	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	8	4	34	12	36	0
7	4	ACTH iv.	390 mg	53	53	69	56	0	0
10	5	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	24	10	22	6	0	0
11	6	Ac.Fólico	0,5 mg	70	70	13	13	0	0
12	7	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	100	17	39	20	0	0
14	8	Ac.Fólico	0,5 mg	12	12	69	24	40	40
15	9	Ac.Fólico	0,5 mg	24	24	113	103	40	40
17	10	Ac.Fólico	0,5 mg	62	62	78	75	36	36
18	11	Ac.Fólico	0,5 mg	110	54	77	35	0	0
19	12	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	132	66	128	75	0	0
23	13	Extr.Hepát.	150-200 U.	38	12	58	10	0	0
29	14	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	22	0	8	8	0	0
37	15	Ac.Fólico	0,5 mg	96	96	66	42	0	0
39	16	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	40	40	148	91	50	50
40	17	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	20	0	102	60	44	0
41	18	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	44	30	104	77	26	10
42	19	Ac.Fólico	0,5 mg	50	18	127	14	56	0
44	20	Extr.Hepát.	150-200 U.	44	44	72	49	36	56
45	21	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	39	39	40	21	0	0
46	22	Vitam.B ₁₂	0,1 mg	38	38	31	31	0	0
49	23	Extr.Hepát.	150-200 U.	12	12	30	24	26	10
51	24	Extr.Hepát.	150-200 U.	28	24	53	50	24	24
52	25	Ac.Fólico	0,5 mg	64	64	85	85	0	0
54	26	Ac.Fólico	0,5 mg	18	14	44	38	14	0
61	27	ACTH iv.	630 mg	52	42	23	16	10	0
64	28	B ₁₂ (oral)	—	39	21	117	61	64	10
65	29	Extr.Hepát.	150-200 U.	54	22	31	16	0	0
67	30	ACTH iv.	252 mg	26	14	74	57	18	14
70	31	ACTH iv.	225 mg	48	32	94	68	0	0
71	32	Vitam.B ₁₂	20 mg	22	18	63	31	44	24
77	33	ACTH iv.	350 mg	84	60	72	38	26	10
78	34	ACTH-gel	2.000 U.	14	14	29	24	60	60
81	35	B ₁₂ (oral) +	Fat.intr.	52	25	43	20	0	0
83	36	Vitam.B ₁₂	25 mg	14	8	42	23	40	40
		ACTH iv.	312 mg						
85	37	Vitam.B ₁₂	39 mg	50	38	60	30	28	18
		ACTH-gel	250 U.						
87	38	ACTH-gel	1.550 U.	105	105	89	73	0	0
89	39	ACTH iv.	300 mg	9	9	18	18	59	55
91	40	ACTH-gel	880 U.	122	87	67	67	0	0
92	41	ACTH iv.	337 mg	66	38	98	98	0	0
95	42	Vitam.B ₁₂	44 mg	120	70	104	53	53	14
		ACTH iv.	287 mg						
96	43	Vitam.B ₁₂	55 mg	44	44	65	35	50	20
		ACTH iv.	275 mg						
98	44	ACTH iv.	250 mg	74	44	35	35	10	0

Quadro 8 — Resultados terapêuticos: avaliação clínica semiquantitativa.

Pudemos controlar, através da avaliação semiquantitativa da sintomatologia neurológica, os resultados terapêuticos em 44 casos do grupo 1 (quadro 8). Muitas vezes foram utilizadas várias séries de tratamentos com drogas diferentes, seja consecutivamente, seja intervaladamente em virtude de recidivas, mas só analisaremos aqui os efeitos obtidos com o primeiro medicamento empregado nesses casos. Além disso, consideraremos apenas os casos em que cada produto foi empregado isoladamente (com exceção da associação ACTH + B₁₂, que foi realizada deliberadamente).

Medicamentos	Nº de casos	Síndrome periférica	Síndrome fun. dorsal	Síndrome piramidal	Total
Extr. hepático . . .	6	36,4	28,5	5,4	27,3
Acido fólico	10	17,2	33,1	35,0	27,5
Vitamina B ₁₂	11	50,1	39,9	58,0	46,3
ACTH	11	23,7	17,7	24,0	21,4
ACTH + B ₁₂	4	29,8	48,0	46,2	41,3

Quadro 9 — Melhora percentual média de acôrdo com a terapêutica.

Pelo exame do quadro 9 verifica-se que o ácido fólico, embora se tivesse mostrado pouco eficaz, atuou favoravelmente sobre a síndrome medular, contrastando neste ponto com o extrato hepático. Trata-se de um fato inesperado em vista dos alegados efeitos neurotóxicos do ácido pteroilglutâmico. A vitamina B₁₂, além de melhores resultados, demonstrou uniformidade de ação sobre as três síndromes.

Em 1953, ainda insatisfeitos com os resultados proporcionados pela vitamina B₁₂ no tratamento da mielose funicular, e baseados na hipótese da natureza alérgica da lesão nervosa, começamos a empregar a adrenocorticotrofina^{17a}. Valíamo-nos, para tanto, dos bons resultados do ACTH em diversas neuropatias desmielinizantes.

Outra razão justificaria, a posteriori, o emprêgo desse hormônio: em um caso de sprue estudado por Glass³⁸, foi verificado que a vitamina B₁₂ radioativa administrada por via oral em associação com o fator intrínseco só era absorvida pelo fígado após o uso de ACTH.

Contudo, a análise de nossos resultados (quadro 9) não ratifica cabalmente essa hipótese. Se é inegável que o ACTH, empregado isoladamente, demonstrou efeito comparável ao do extrato hepático e ao do ácido fólico — o que parece confirmar a existência de um componente alérgico no processo de desmielinização funicular — a sua associação com a vitamina B₁₂ não veio, como seria de esperar, melhorar os resultados do emprêgo isolado da cianocobalamina.

Medicamentos	Extrato hepático	Acido fólico	Vitamina B ₁₂	ACTH	ACTH + B ₁₂
Extr. hepático .	—	0,087	0,765	0,274	0,461
Acido fólico	0,087	—	0,889	0,379	0,506
Vitamina B ₁₂ ..	0,765	0,889	—	1,233	0,172
ACTH	0,274	0,379	1,233	—	0,770
ACTH + Vit.B ₁₂ ..	0,461	0,506	0,172	0,770	—

Quadro 10 — Valores de t relativos às diferenças das médias das melhoras percentuais totais conforme os esquemas terapêuticos (todos os valores não são significantes).

Resta, entretanto, considerar dois fatos de grande importância: 1) o pequeno número de casos não permite conclusões definitivas, como se demonstra no quadro 10, onde se observa que não há diferenças significantes entre as melhoras percentuais médias correspondentes aos vários esquemas terapêuticos; 2) devido à mesma razão não pudemos analisar os resultados em grupos homogêneos quanto à duração da moléstia. Contudo, devemos declarar que os pacientes submetidos a tratamento com a vitamina B₁₂ eram geralmente casos de recidiva ou em fase de nítidas manifestações hêmato-neurológicas, enquanto o grupo submetido a tratamento pelo ACTH ou pela associação deste hormônio à cianocobalamina era constituído por pacientes com quadro eminentemente neurológico, de evolução mais longa. Realmente, a duração média da sintomatologia era de $28,8 \pm 24,7$ meses no grupo tratado com vitamina B₁₂ e de $58,5 \pm 48,3$ meses nos pacientes que só receberam ACTH (quadro 11). Essas médias, porém, não diferem significativamente ($t = 1,723$; $P = 0,1$).

Vitamina B ₁₂	Caso n°	5	10	12	19	29	39	40	41	45	46	
	Duração média ...	48	84	12	24	21	4	18	24	48	6	
ACTH	Caso n°	7	61	67	70	77	78	87	89	91	92	98
	Duração média ...	84	12	14	24	36	53	60	180	36	48	96

Quadro 11 — Duração média (em meses) da sintomatologia neurológica antes da instituição de tratamento com vitamina B₁₂ ou ACTH.

De qualquer forma, ainda não nos podemos considerar satisfeitos com os resultados obtidos na terapêutica das mieloses funiculares. Voltaremos

agora nossas vistas para os promissores resultados das investigações sôbre os distúrbios bioquímicos nas neuropatias degenerativas em geral (Klingman⁶⁰).

RESUMO

O autor, revendo o conceito atual da etiopatogenia das mieloses funiculares, conclui que, na determinação do processo desmielinizante, além da carência de vitamina B₁₂ e da acloridria gástrica, participam outros fatores, carenciais e/ou alérgicos.

Baseado no estudo de 110 casos com lesões gástricas constitucionais (100 casos) ou adquiridas (10 casos), o autor discute o problema do diagnóstico. São consideradas as síndromes periférica, funicular dorsal, "piramidal" e encefálica. É ressaltada a importância do exame da sensibilidade vibratória, particularmente por método quantitativo, que revelou, em elevada percentagem dos casos, distúrbios da parestesia também nas mãos. Entre os exames complementares, é salientado o valor do hemograma, do mielograma, da dosagem da acidez gástrica, da determinação da absorção da vitamina B₁₂ radioativa; são também consideradas as alterações electroencefalográficas e do líquido cefalorraqueano.

Os resultados terapêuticos em 44 casos são avaliados através do estudo semiquantitativo da sintomatologia neurológica. Embora a vitamina B₁₂ tenha proporcionado maiores índices de melhora, os demais medicamentos (extrato hepático, ácido fólico e adrenocorticotropina) também influenciaram favoravelmente o quadro neurológico. Em vista da pequena representação numérica da casuística nos grupos correspondentes aos quatro esquemas terapêuticos, o autor não emite conclusão definitiva. Salienta, porém, que esses resultados demonstram a necessidade de prosseguir nos estudos sôbre a etiopatogenia das mieloses funiculares, no sentido de esclarecer as numerosas incógnitas que ainda perduram.

SUMMARY

Subacute combined degeneration of the spinal cord: an analysis of one hundred and ten cases.

After a review on the present concept of the etiopathogenesis of funicular myelosis (subacute combined degeneration of the spinal cord) the author states the conclusion that in the causation of the demyelinating process, besides the lack of vitamin B₁₂ and gastric achlorhydria, other deficiency or allergic factors take part.

Based on the study of 110 cases with constitutional (100 cases) or acquired (10 cases) gastric lesions, the author discusses the problem of the diagnosis. Peripheral, dorsal funicular, "pyramidal", and encephalic syndromes are considered. The importance of the examination of the vibration

sense, particularly by quantitative methods, is emphasized; in a great percentage of cases, disturbances of this sensation were also disclosed in the upper limbs. Among the laboratory findings, the value of blood count, bone-marrow smear, gastric acidity analysis, and the study of absorption of radioactive vitamin B₁₂ is stressed. Changes in the electroencephalogram and cerebrospinal fluid are also considered.

Therapeutic results in 44 cases are estimated by the semi-quantitative study of the neurological signs. Although vitamin B₁₂ displayed higher degree of improvement, the other drugs (liver extract, folic acid and adrenocorticotropin) have also influenced favorably the neurological manifestations. Owing to the low numerical representation of cases in the groups corresponding to the four schemes of treatment, the author does not state a definite conclusion. But he emphasizes that these results demonstrate the need of further studies on the etiopathogenesis of funicular myelosis, in an attempt to settle the several questions still unsolved.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. F.; TIMBURY, G. C. — Subacute combined degeneration developing during liver therapy. *Brit. M. J.*, 1:833-834 (28 março) 1959.
2. AHRENS, R. S. — Neurological aspects of primary anemia. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, 28:92-111 (julho) 1932.
3. ALBAHARY, C. — Anémie de Biermer et gastrectomie partielle. *Presse Méd.*, 63:23-24 (8 janeiro) 1955.
4. ALEXANDER, L. — New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, 66:253-271 (setembro) 1951.
5. ARIAS, I. M.; APT, L.; POLLYCOVE, M. — Absorption of radioactive vitamin B₁₂ in non-anemic patients with combined-system disease. *New England J. Med.*, 253:1005-1010 (8 dezembro) 1955.
6. AUSTREGESILLO, A. — Mieloses funiculares. *Arq. Brasil. Neurol. e Psiquiat.*, 17:299-319 (setembro-outubro) 1934.
7. BADENOCH, J. — The use of labelled vitamin B₁₂ and gastric biopsy in the investigation of anaemia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 44:426-427, 1954.
8. BADENOCH, J.; BEDFORD, P. D.; EVANS, J. R. — Massive diverticulosis of the small intestine with steatorrhoea and megaloblastic anaemia. *Quart. J. Med.*, 24:321-330 (outubro) 1955.
9. BADENOCH, J.; EVANS, J. R.; RICHARDS, W. C. D.; WITTS, L. J. — Megaloblastic anaemia following partial gastrectomy and gastro-enterostomy. *Brit. J. Haematol.*, 1:339-344, 1955.
10. BAS-TRUP-MADSEN, P. — Non-anaemic neuropathy due to deficiency of anti-pernicious-anaemia principle. *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav.*, supl. 108:35-46, 1956.
11. BERLIN, R.; BERLIN, H.; BRANTE, G.; SJÖBERG, S. G. — Failures in long-term oral treatment of pernicious anemia with B₁₂-intrinsic factor preparations. *Acta Med. Scandinav.*, 161:143-160, 1958.
12. BJÖRKENHEIM, G. — a) Neurological changes in pernicious tapeworm anaemia. *Acta Med. Scandinav.*, supl. 260, 1951. b) Influence of folic acid on the nervous system in pernicious anaemia. Experiences relating to pernicious tapeworm anaemia. *Acta Med. Scandinav.*, 145:406-409, 1953.
13. BOUDIN, G.; BARBIZET, J.; LABET, R. — Les neuropathies achyliques. *Rev. Neurol.*, 91:361-366 (maio) 1954.
14. CALLENDER, S. T.; LAJTHA, L. G. — On the nature of Castle's hemopoietic factor. *Blood*, 6:1234-1239 (dezembro) 1951.
15. CANELAS, H. M. — a) Distúrbios neurológicos nos estados carenciais aquilicos. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 10:1-40 (março) 1952. b) Sensibilidade vibratória: valor semiótico em algumas afecções do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 16:275-352 (dezembro) 1958.
16. CANELAS, H. M.; JAMRA, M. A. — Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B₁₂ no tratamento da anemia perniciosa de Addison-Biermer. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 11:229-246 (setembro) 1953.
17. CANELAS, H. M.; LEVY, J. A. — a) Resultados pre-

- liminares do emprêgo do ACTH nas degenerações combinadas da medula. Arq. Neuro-Psiquiat., 11:253-258 (setembro) 1953. b) Tratamento das neuropatias desmielinizantes aquilicas pelo ACTH. Resultados imediatos e tardios. Arq. Neuro-Psiquiat., 13:296-302 (dezembro) 1955. 18. CASTLE, W. B. — Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anemia. New England J. Med., 249:603-614 (8 outubro) 1953. 19. CHANARIN, I.; MOLLIN, D. L.; ANDERSON, B. B. — The clearance from the plasma of folic acid injected intravenously in normal subjects and patients with megaloblastic anaemia. Brit. J. Haematol., 4:435-446 (outubro) 1958. 20. CONLEY, C. L.; KREVANS, J. R. — New developments in the diagnosis and treatment of pernicious anemia. Ann. Int. Med., 43:758-766 (outubro) 1955. 21. CRANE, C. W.; HAYES, R. A.; De GRUCHY, G. C. — Amino-aciduria accompanying untreated pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. J. Clin. Path., 11:162-164 (março) 1958. 22. DAVIDSON, L. S. P.; GIRDWOOD, R. H. — The imbalance of vitamins with particular reference to folic acid. Lancet, i:360-363 (6 março) 1948. 23. DENNIG, H. — Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Münch. med. Wchnschr., 76:633 (12 abril) 1929. 24. DEULOFEU, V.; MARENZI, A. D. — Química Biológica. Trad. da 7ª ed. argent. por I. V. Mattoso. Guanabara, Rio de Janeiro (DF), 1955, pág. 230. 25. DIEFFENBACH, W. C. L.; BEYERS, M. R.; MEYER, L. M. — The encephalographic and psychologic changes in pernicious anemia. Acta Haematol., 9:201-208, 1953. 26. DOAN, C. A. — Folic acid (synthetic *L. casei* factor), an essential panhematopoietic stimulus. Experimental and clinical studies. Am. J. M. Sc., 212:257-274 (setembro) 1946. 27. DOIG, R. K.; MOTTERAM, R.; ROBERTSON, E. G.; WOOD, I. J. — Early diagnosis of subacute combined degeneration of the cord: value of gastric biopsy. Lancet, ii:836-841 (23 dezembro) 1950. 28. DOSCHERHOLMEN, A.; HAGEN, P. S.; LIU, M.; OLIN, L. — A dual mechanism of vitamin B₁₂ plasma absorption. J. Clin. Investigation, 36:1551-1557, 1957. 29. EARL, C. J.; El HAWARY, M. F. S.; THOMPSON, R. H. S.; WEBSTER, G. R. — Blood-pyruvate levels in subacute combined degeneration of cord. Effect of vitamin B₁₂ therapy. Lancet, i:115-116 (17 janeiro) 1953. 30. ERMALA, P.; SIURALA, M.; SIIMES, L.; REISELL, P. — Cultivation of nervous tissue in the cerebrospinal fluid of patients suffering from megaloblastic anemia with subacute combined degeneration of the spinal cord. Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav., 31:10-19, 1956. 31. FEINMANN, E. L.; SHARP, J.; WILKINSON, J. F. — Observations on the behavior of erythroblasts cultured in normal and pernicious anaemia sera. Brit. M. J., ii:14-18 (5 julho) 1952. 32. FERRARO, A.; ROIZIN, L. — Production of experimental encephalomyelitis with calcium acetate compound extracted from brain tissue. J. Neuropath. A. Exper. Neurol., 10:394-407 (outubro) 1951. 33. FURTADO, D. — études sur la myélose funiculaire. I: Tableau clinique, d'après une centaine d'observations. II: Rôle d'une protéine anormale dans la pathogénie. Rev. Neurol., 90:81-94, 1954. 34. GEIGER, W.; FUHRMANN, W. — Zur Differenzialdiagnose der funikulären Spinalerkrankung. Nervenarzt, 24:290-298, 1953. 35. GELIN, G.; COIRAULT, R.; HAMED, E. B. — Vitamine B₁₂ et syndromes neuro-anémiques. Ann. de Méd., 53:172-216, 1952. 36. GEREB, R. — Die Bedeutung der histaminresistenten Achlorydrie bzw. der Erkrankungen des Magens in der Pathogenese der funikulären Myelose und einiger anderer Nervenkrankheiten. Wien. Ztschr. f. Nervenh., 2:53-76, 1948. 37. GIORDANO, G. — Su di un caso de anemia megaloblastica achilica folico-sensibile. Arch. E. Magliano di Patol. e Clin., 9:541-552 (março-abril) 1954. 38. GLASS, G. B. J. — Biochemistry and physiology of Castle's intrinsic factor and its relationship to the metabolism of vitamin B₁₂. Rev. d'Hématol., 10:137-179, 1955. 39. GLAZER, H. S.; MUELLER, J. F.; JARROLD, T.; SAKURAI, K.; WILL, J. J.; VILTER, R. W. — The effect of vitamin B₁₂ and folic acid on nucleic acid composition of the bone marrow of patients with megaloblastic anemia. J. Lab. a. Clin. Med., 43:905-913 (junho) 1954. 40. GOLDHAMMER, S. M.; BETHELL, F. H.; ISAACS, R.; STURGIS, C. C. — The occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. J.A.M.A., 103:1663-1667 (4 dezembro) 1934. 41. GOLDSMITH, G. A. — The treatment of macrocytic anemia with *Lactobacillus casei* factor (pteroylglutamic acid). J. Lab. a. Clin. Med., 31:1186-1200 (novembro) 1946. 42. GREENFIELD, J. G.; O'FLYNN, E. — Subacute

- combined degeneration and pernicious anemia. *Lancet*, ii:62-63 (8 julho) 1933. 43. GUIZETTI, H. V.; PROTT, R. — Zur Frage der Liquorbefunde bei funikulärer Spinalerkrankung. *Klin. Wchnschr.*, ii:1206-1207 (28 agosto) 1937. 44. HALSTED, J. A.; GASSTER, M.; DRENICK, E. J. — Absorption of radioactive vitamin B₁₂ after total gastrectomy. Relation to macrocytic anemia and to the site of origin of Castle's intrinsic factor. *New England J. Med.*, 251:161-168 (29 julho) 1954. 45. HAMILTON, A. S.; NIXON, C. E. — Sensory changes in the subacute combined degeneration of pernicious anemia. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 6:1-31 (julho) 1921. 46. HANLON, D. G.; DODGE, Jr., H. W.; SIEKERT, R. G. — Tumors of the spinal cord. Occurrence in patients with pernicious anemia and subacute combined sclerosis. *J.A.M.A.*, 162:707-709 (20 outubro) 1956. 47. HAUSMANN, K.; MULLI, K. — Untersuchungen über den Stoffwechsel der Folsäure und des Citrovorum-Faktors. *Acta Haematol.*, 7:1-16, 1952. 48. HEATHCOTE, J. G.; MOONEW, F. S. — The oral treatment of pernicious anaemia. A new approach. *Lancet*, i:982-987 (10 maio) 1958. 49. HICKLING, R. A. — Chronic non-leukaemic myelosis. *Quart. J. Med.*, 6: 253-275 (julho) 1937. 50. HURST, A. F. — a) Addison's (pernicious) anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brit. M. J.*, i:93-100 (19 janeiro) 1924. b) Addison's anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Lancet*, i:1212-1213 (6 junho) 1925. 51. HYLAND, H. H.; 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. 52. HYLAND, H. H.; WATTS, G. O.; FARQUHARSON, R. F. — The course of subacute combined degeneration of the spinal cord. *Canad. M. A. J.*, 65:295-302 (outubro) 1951. 53. INTROZZI, P. — Aspetti attuali clinici, eziopatogenetici e terapeutici dell'anemia perniciosa. *Policlinico, sez. prat.*, 59:505-540 (21 abril) 1952. 54. JACOBS, A. — Acid secretion by the stomach in pernicious anaemia. *Brit. J. Haematol.*, 4:465-469 (outubro) 1958. 55. JAMRA, M. A.; CANELAS, H. M.; 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. 56. JEVESBURY, E. C. — Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anemia. *Lancet*, ii:307-312 (14 agosto) 1954. 57. JUHASZ, P. — Étude anatomique de 16 cas de syndrome neuro-anémique. *Rev. Neurol.*, 81:25-43, 1949. 58. JUKES, T. H. — Folic acid, vitamin B₁₂ and related compounds in metabolism of the nervous system. *Res. Publ. A. Res. Nerv. a. Ment. Dis.*, 32:184-186, 1953. 59. KILLANDER, A. — Reduced effect of heterologous intrinsic factor. *Lancet*, i:1041 (18 maio) 1957. 60. KLINGMAN, W. O. — Treatment of heredo-degenerative disorders. A continuing challenge to Neurology. *Neurology*, 8:633-639 (agosto) 1958. 61. KOLB, L. C. — The relationship of the demyelinating diseases to allergic encephalomyelitis. *Medicine*, 29: 99-121 (maio) 1950. 62. KREVANS, J. R.; CONLEY, C. L.; SACHS, M. — Influence of certain diseases on the absorption of vitamin B₁₂ from the gastrointestinal tract. *J. Clin. Investigation*, 33:949-950 (junho) 1954. 63. LAFON, R.; PAGES, P.; LABAUGE, R.; TEMPLE, J. P. — Le syndrome neuro-anachlorhydrique. A propos de 31 observations. *Rev. Neurol.*, 91:321-329, 1954. 64. LATNER, A. L.; UNGLEY, C. C.; COX, E. V.; McEVOY-BOWE, R.; RAINE, L. — Electrophoresis of human gastric juice in relation to Castle's intrinsic factor. *Brit. M. J.*, i:467-473 (28 fevereiro) 1953. 65. LOCOGE, M.; CUMINGS, J. N. — Cerebrospinal fluid in various diseases. *Brit. M. J.*, i:618-620 (15 março) 1958. 66. LONDON, I. M. — Discussão do trabalho de Jukes⁵⁸, pág. 186-187. 67. LOWENSTEIN, L.; BRUNTON, L.; SHAPIRO, L.; De LEEUW, N.; DUFRESNE, M. — Maintenance therapy of pernicious anemia with oral administration of intrinsic factor and vitamin B₁₂. *Canad. M. A. J.*, 77:923-930 (1 novembro) 1957. 68. MacLEAN, L. D.; SUNDBERG, D. — Incidence of megaloblastic anemia after total gastrectomy. *New England J. Med.*, 254:885-893 (10 maio) 1956. 69. MARCHETTINI, F. — Alterazioni neuropsichiche in 12 pazienti resecati gastrici. *Riv. Sper. Freniat.*, 79:681-687, 1955. 70. McILWAIN, H. — Biochemistry and the Central Nervous System. J. & A. Churchill, Londres 1955. 71. McINTYRE, P. A.; SACHS, M. V.; KREVANS, J. R.; CONLEY, C. L. — Patho-

genesis and treatment of macrocytic anemia. Arch. Int. Med., 98:541-549 (novembro) 1956. 72. MEYER, L. M.; BRAHIN, C. M.; SAWITSKY, A. — Treatment of pernicious anemia with citrovorum factor. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 76:86-90 (janeiro) 1951. 73. MINOT, G. R.; MURPHY, W. P. — Treatment of pernicious anemia by a special diet. J.A.M.A., 87:470-476 (14 agosto) 1926. 74. MIRSKY, I. A.; FUTTERMAN, P.; BROH-KAHN, R. H. — The quantitative measurement of vibratory perception in subjects with and without diabetes mellitus. J. Lab. a. Clin. Med., 41:221-235 (fevereiro) 1953. 75. MURPHY, W. P.; HOWARD, I. — A comparison of the effect of vitamin B₁₂ with that of liver extract in the treatment of pernicious anemia during relapse and for maintenance. New England J. Med., 247:838-840 (27 novembro) 1952. 76. NAISH, J.; CAPPER, W. M. — Intestinal cul-de-sac phenomena in man. Lancet, ii:597-600 (19 setembro) 1953. 77. NEILL, D. W.; WEAVER, J. A. — Amino-acid and proteins metabolism in pernicious anaemia. Brit. J. Haematol., 4:447-456 (outubro) 1958. 78. NIEWEG, H. O.; FABER, J. G.; De VRIES, J. A.; KROESE, W. F. S. — The relationship of vitamin B₁₂ and folic acid in megaloblastic anemias. J. Lab. a. Clin. Med., 44:118-132 (julho) 1954. 79. RICHMOND, J.; DAVIDSON, S. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in non-Addisonian megaloblastic anaemia. Quart. J. Med., 27:517-531 (outubro) 1958. 80. ROBERTS, S. R. — Formation and utilization of γ -aminobutyric acid in brain. In Korey, S. R.; Nurnberger, J. I.: Neurochemistry. Hoeber-Harper, Nova York, 1956, págs. 11-26. 81. ROGER, H. — Les syndromes neuro-anémiques. Marseille Méd., 91: 473-490, 1954. 82. ROSS, J. F.; BELDING, H.; PAEGEL, B. L. — The development and progression of subacute combined degeneration of the spinal cord in patients with pernicious anemia treated with synthetic pteroylglutamic (folic) acid. Blood, 3:68-90 (janeiro) 1948. 83. ROWLANDS, R. A.; SIMPSON, S. L. — Addisonian anaemia following gastrectomy and gastrojejunostomy. Lancet, ii:1202-1209 (3 dezembro) 1932. 84. SAMSON, D. C.; SWISHER, S. N.; CHRISTIAN, R. M.; ENGEL, G. L. — Cerebral metabolic disturbances and delirium in pernicious anemia. Clinical and electroencephalographic studies. Arch. Int. Med., 90:4-14 (julho) 1952. 85. SCHEINBERG, P. — Cerebral blood flow and metabolism in pernicious anemia. Blood, 6:213-227 (março) 1951. 86. SCHILLING, R. F. — A new test for intrinsic factor activity. J. Lab. a. Clin. Med., 42:946-947 (dezembro) 1953. 87. SCHILLING, R. F.; DEISS, W. P. — Intrinsic factor studies. I: Paper electrophoresis of mixture of gastric juice and radioactive vitamin B₁₂. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 83: 506-509 (julho) 1953. 88. SCOTT, R. B. — Discussion on the pathogenesis and treatment of the megaloblastic anaemias. Proc. Roy. Soc. Med., 43:953-957 (dezembro) 1950. 89. SIURALA, M.; TAWAST, M. — Neurological changes in idiopathic atrophic gastritis. Ann. Med. Int. Fenniae, 44:13-24, 1955. 90. SPILLANE, J. D. — Nutritional disorders of the nervous system. In Elliot, K. A. V.; Page, I. V.; Quastel, J. H.: Neurochemistry. Thomas, Springfield, 1955, págs. 785-806. 91. TAL, C.; OLITSKY, P. K. — The chemical nature of cephalitogenic proteolipides A and B. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 81:590-593 (dezembro) 1952. 92. UNGLEY, C. C.; SUZMAN, M. M. — Subacute combined degeneration of the cord: symptomatology and effects of liver therapy. Brain, 52:271-294 (setembro) 1929. 93. VICTOR, M.; LEAR, A. A. — Subacute combined degeneration of the spinal cord. Current concepts of the disease process. Value of serum vitamin B₁₂ determinations in clarifying some of the common clinical problems. Am. J. Med., 20:896-911 (junho) 1956. 94. VILTER, R. W.; HERRIGAN, D.; MUELLER, J. F.; JARROLD, T.; VILTER, C. F.; HAWKINS, V.; SEAMAN, A. — Studies on the relationship of vitamin B₁₂, folic acid, thymine, uracil, and methyl group donors in persons with pernicious anemia and related megaloblastic anemias. Blood, 5:695-717 (agosto) 1950. 95. WALTON, J. N.; KILOH, L. G.; OSSELTON, J. W.; FARRAL, J. — The electroencephalogram in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the cord. EEG a. Clin. Neurophysiol., 6:45-64 (fevereiro) 1954. 96. WATSON, G. M. — Discussion on the pathogenesis and treatment of the megaloblastic anaemias. Proc. Roy. Soc. Med., 43:957-960 (dezembro) 1950. 97. WEAVER, J. A.; NEILL, D. W. — Amino-aciduria in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the cord. Lancet, i:1212-1213 (12 junho) 1954. 98. WEINBERG, F. S. — Achylia gastrica:

keystone in the development and eradication of macrocytic achylic anemia (pernicious anemia, Addison-Biermer). *Am. J. Digest. Dis.*, 18:351-362 (dezembro) 1951. 99. WEISSBERG, J.; McGAVACK, T. H.; VOGEL, M.; KENIGSBURG, S. — The effect of folic acid on the central nervous system of normal subjects and subjects with anemia other than pernicious anemia. *Blood*, 5:148-154 (fevereiro) 1950. 100. WILKINSON, R. W. — Subacute combined degeneration of the spinal cord with megaloblastic anemia due to spontaneous ileocolic fistula. *Lancet*, 1:74-75 (8 janeiro) 1955. 101. WINTROBE, M. M. — The search for an experimental counterpart of pernicious anemia. *Arch. Int. Med.*, 100:862-869, 1957. 102. WOKES, F. — Anaemia and vitamin B₁₂ dietary deficiency. *Proc. Nutr. Soc.*, 15:134-141, 1956. 103. WOLTMAN, H. W. — The nervous system in pernicious anemia: an analysis of one hundred and fifty cases. *Am. J. M. Sc.*, 157:400-409 (março) 1919. 104. ZEMAN, W.; DeLAND, F. H. — Contribution to the pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord. Report of two cases. *Am. J. Clin. Path.*, 28:515-523 (novembro) 1957.

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