

Contribuição ao estudo das doenças hereditárias

(Com 15 figuras no texto)

por

Ernani Martins da Silva

A existência de um fator hereditário na patogenia da anemia drepanocítica foi apontada por EMMEL (1) ao estudar o 3.^o caso registrado na literatura. HUCK (3) ampliaram os conhecimentos sobre esse caráter heredo familiar, ao descreverem em uma mesma família indivíduos com anemia e outros apresentando como única alteração a propriedade de siclisação da hemátia. Estes indivíduos são denominados siclêmicos.

O siclêmico é identificável logo ao nascer pela prova extremamente simples da siclemia. Somente nos siclêmicos instala-se a doença de evolução crônica e quadros clínico e anátomo-patológico característicos. Apenas em alguns dos siclêmicos (1:40) se verifica a doença. A condição de siclêmico é transmitida hereditariamente. Desses fatos se deduz que a relação entre os casos de anemia falciforme ocorridos em gerações por vezes muito afastadas (fenômeno denominado "skipping" (salteamento de gerações), pelos autores de língua inglesa) é mantida através dos siclêmicos. Portanto, esses indivíduos podem ser considerados de comportamento semelhante ao do portador de germen das doenças infectuosas; são indivíduos "potencialmente doentes" ou "portadores aparentemente sãos de caráter patogênico". Não se conhecem os fatores responsáveis pela passagem da condição de "potencial" (siclêmico) para a de doente (anêmico). Foi sugerido, por isso, o recenseamento e exames periódicos dos siclêmicos para desta maneira se tentar surpreender as fases inciais da doença e, possivelmente, determinar os fatores patogênicos em jogo (4).

Na extensa literatura sobre doenças hereditárias consultada (5 a 10) verifica-se ser geralmente aceito que, excetuando as deformidades congênitas, só com o aparecimento dos primeiros sintomas da doença são identificados os

(*) Trabalho da Seção de Hematologia, auxiliada por benemerência do Dr. Guilherme Guinle.

(*) Recebido para publicação a 11 de Junho de 1945.

indivíduos herdeiros de condição mórbida. Em tôdas essas doenças existe, sem dúvida, uma fase de latência, ou seja, o período decorrido até a manifestação dos primeiros sinais clínicos. A identificação desses indivíduos nesta fase de latência, como acontece com os siclêmicos, seria de grande alcance prático e permitiria o seu recenseamento. Exames periódicos desses indivíduos poderiam trazer conhecimentos sobre os fatores responsáveis pela instalação da doença.

Êsses fatos nos sugeriam o presente trabalho que é uma coletânea bibliográfica comparando conhecimentos sobre anemia falciforme e dados apresentados na literatura de algumas doenças hereditárias. É, portanto, um mero trabalho de revisão e discussão de conhecimentos visando a possibilidade de identificar os indivíduos portadores de caráter patogênico hereditário na fase de latência.

DOENÇAS DO SISTEMA HEMATICO

Foi feita inicialmente revisão de três doenças hemáticas que apresentam aspectos hematológicos semelhantes: anemia de alvocitos, icterícia hemolítica e anemia ovalocítica.

ANEMIA ERITROBLÁSTICA DE COOLEY, ANEMIA DO MEDITERRÂNEO, OU ANEMIA DE HEMÁTIAS EM ALVO

O caráter heredo-familiar da anemia eritroblástica de COOLEY, anemia do Mediterrâneo, doença do Mediterrâneo ou talassemia foi demonstrado em 1938 por CAMINOPETROS (11). Êste autor verificou a presença numa mesma família de indivíduos anêmicos apresentando o sangue com notável aumento de resistência à hemólise e indivíduos também com esta característica como única alteração do quadro hemático. A êsses indivíduos deu CAMINOPETROS a denominação de "sains en apparence".

Das conclusões desse autor retiramos os seguintes trechos:

"Aux caractères déjà connus de la maladie (l'érythroblastose, faciès mongolien, altérations osseuses), doit s'ajouter l'augmentation de la résistance des globules rouges; pour nous, ce symptôme est si essentiel à l'anémie érythroblastique qu'il permet à lui seul de reconnaître la maladie hémolytique familiale".

"L'examen de la résistance des globules rouges, constitue une méthode sûre pour trouver, parmi des membres des familles des malades, les porteurs de la maladie apparemment sains, et par ce fait, permet la prise de mesures de prophylaxie sociale".

As observações de CAMINOPETROS foram confirmadas por DAMESHEK (12), WINTROBE (13) e SMITH (14).

DAMESHEK ampliou os conhecimentos sobre o quadro clínico dessa doença mostrando que a anemia eritroblástica de COOLEY, a anemia do Mediterrâneo e a anemia de hemátias em alvo são uma só entidade mórbida com manifestações de intensidade diferente conforme a época em que se instala: na criança, anemia progressiva com eritroblastose, hemátias em alvo e ovalocitos e rapidamente mortal; no adolescente e adulto, a percentagem de eritroblastos é insignificante predominando as hemátias em alvo e ovalocitos, sendo a evolução benígna e de caráter crônico. Em ambos os casos há aumento notável da resistência do sangue à hemólise. 'Esse fato está relacionado com a presença das hemátias em alvo (leptocitos) que são um tipo de hemátias hiper-resistentes à hemólise e pela primeira vez descritas por BARRETT (15).

São de DAMESHEK as seguintes conclusões :

The fundamental unity of the various target cell syndromes, including Cooley's Anemia. From study of these cases it is possible to arrange in a descending scale, beginning with the out-spoken and well-known although rare Cooley's anemia. Various more frequently encountered hereditary syndromes which present as their common denominator a reduction in the hemoglobin level, hypochromia, abnormalities of the red cells including the presence of target cells, oval cells, stippled cells, increased hypotonic resistance and complete refractoriness to iron therapy. At the lower end of the scale are individuals without anemia or evidence of their abnormality but showing increased numbers of target or oval cells". E acrescenta: "This arrangement of the various syndromes indicates possible relationship among them. That this probable is indicated by the following: 1) Certain simblings and both parents of the cases of Cooley's anemia studied showed the hematologic changes of mild Mediterranean target cell syndromes, usually hypochromic polycythemia. 2) The various groups merged into each other by insensible transitions. 3) Individuals of the same families occasionally showed the same variations as were noted in the groups. These considerations indicate that Cooley's anemia is probably the most severe manifestation of an hereditary disorder occurring in people of Mediterranean origin and in which target cells and increased hypotonic resistance are prominent features".

Sobre a questão hereditária, assim conclue :

"In the families in which one of the milder syndromes was present, the heritance was present as a simple dominant mechanism, occurring through either parent".

Comparando conhecimentos sobre a anemia falciforme e a anemia de hemácias em alvo diz:

"An outstanding hematologic feature in a case of sickle cell anemia is the presence of large numbers of target-cells. In fact, target cells are frequently more conspicuous in a stained preparation than are sickle cells. Sickle cell anemia, although hemolytic is almost always accompanied with increased hypotonic resistance of the red cells, particularly in the "minimal" phase. As with the Mediterranean target-oval cell disease, various gradations in the broad syndrome of sickle cell anemia may be discriminated, ranging from (a) the mild "sickle cell trait" brought out only in fresh preparations to (b) hypochromic anemia with many target cells and only occasional sickled cells to (c) hypochromic anemia with splenomegaly, icterus and frequently cardiac systolic murmurs, and finally to (d) the outspoken sickle cell anemia with marked sickling in the peripheral blood, reticulocytosis, stippling, target ovals and nucleated red cells. In such cases nucleated red cells may be so abundant that the designation "erythroblastic anemia" may be as applicable as in Cooley's anemia. All of these features parallel closely those of the various Mediterranean syndrome. Since the thin target cell is found in both conditions, and since ovalocytosis, elliptocytosis and meniscocytosis (sickling) may also be indicative of increased thinness, it is possible that the two types of syndromes are closely related. Viewed in this light, various transition forms between the two conditions may be expected".

Em resumo, é possível afirmar: os nossos conhecimentos sobre o caráter hereditário da anemia de hemácias em alvo (compreendendo a forma eritroblástica da criança e a não eritroblástica do adulto e adolescente) são:

1) A transmissão se faz através de indivíduos doentes ou dos "aparentemente são". Estes são identificados pela pesquisa de hemácias em alvo e a verificação de resistência globulas à hemólise.

2) Esse caráter patogênico é geneticamente dominante.

3) Em alguns desses indivíduos se instala a doença.

4) O fator que determina a passagem do indivíduo "aparentemente são" à condição de anêmico é ainda ignorado.

Reproduzimos o pedigree de uma das famílias estudadas por CAMINOPE-TROS em que êstes fatos são bem evidentes :

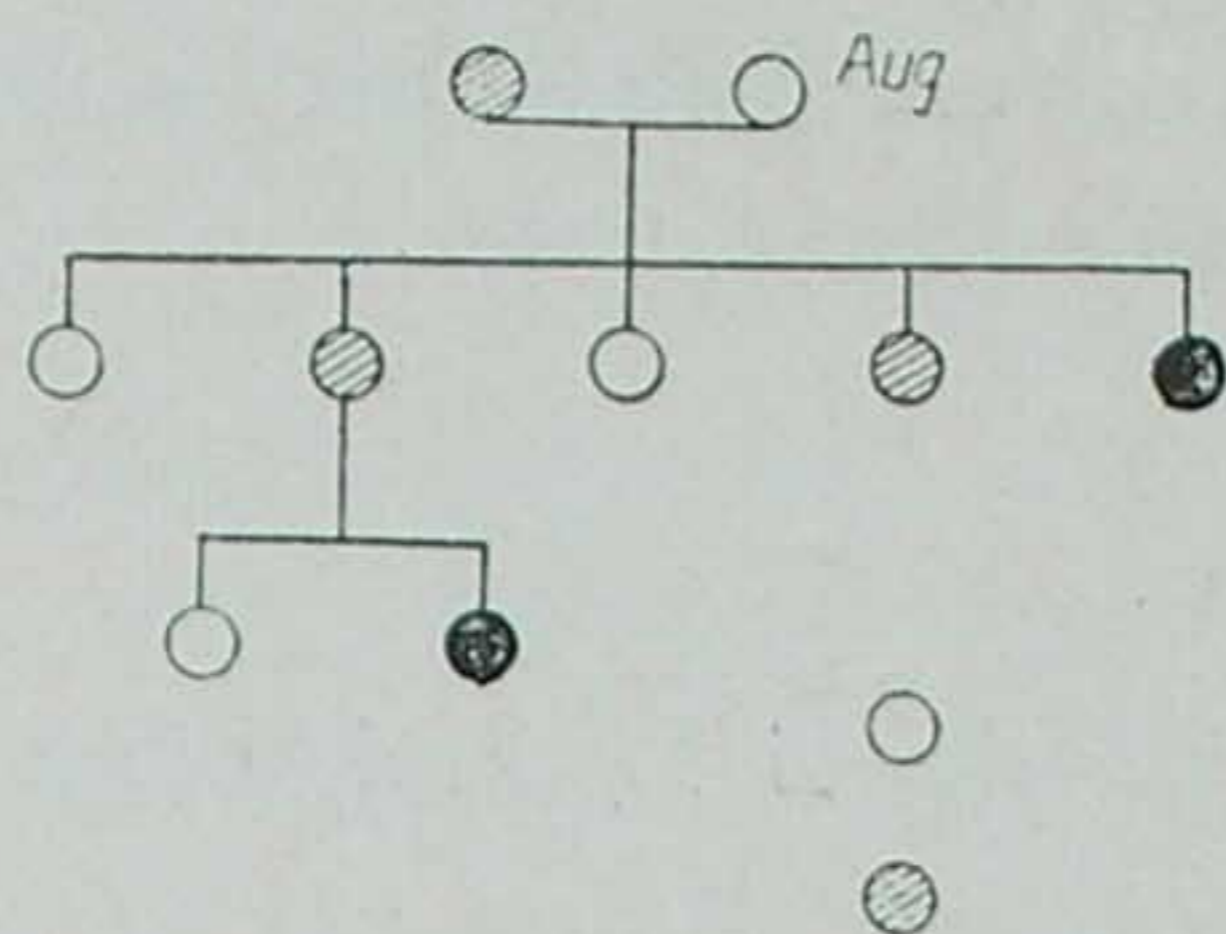


FIG. 1

Comparando êsses conhecimentos com o que está assentado para a anemia falciforme pode-se concluir: o comportamento dos "portadores sãos" na anemia de hemátias em alvo — para os quais propomos a denominação de alcovitêmicos — é semelhante ao do ciclêmico.

E' necessário verificar, se as características hemáticas que apresentam são também observadas no recém-nascido, como a siclisação.

Tivemos oportunidade de estudar o quadro hemático de um caso típico desta doença em criança e constatar no sangue de um dos seus ascendentes (a genitora) a presença de hemátias em alvo e aumento de resistência à hemólise, embora a taxa de hemoglobina estivesse normal (11,80 gr por 100cm³ de sangue).

ICTERÍCIA HEMOLITICA HEREDO FAMILIAR

Nesta doença o caráter hereditário e familiar foi reconhecido desde o trabalho original de MINKOWSKI (16) que descreveu 8 casos em 3 gerações de uma mesma família.

GAENSSLEN e COL. (17) estudaram cêrca de 120 casos e suas conclusões são muito importantes para o conhecimento da transmissão hereditária.

Êsses autores assinalaram a existência de "scheinbar gesunder Uebertraeger" cuja identificação foi feita por apresentarem leve anisocitose e diminuição de resistência globular.

Transcrevemos trechos das conclusões dêsses autores, chamando especialmente a atenção para a divisão em três grupos de formas clônicas:

"Ausgedehnte Stammbaumforschungen zeigten uns, dass sich die haemolytische Konstitution durch die verschiedenen weitverzweigten Generationen in allen unter den ausschlaggebenden Faktoren des Krankheitsbildes moegli-

chen Variationen fortvererbt. Die bisher nur an Begleitsymptome (Ikterus, Anaemie) geknuepfte Bezeichnung der Krankheit erscheint nicht umfassend genug, um all die Spielarten dieser Konstitutionsanomalie mit ihren im Wandel der Zeiten Wechselnden Uebergaengen vom Gesunden zum Kranken genuegend zu kennzeichnen. Die von uns beobachteten Erscheinungsformen lassen sich etwa folgen dermassen zusammenfassen:

1. Vollbilder.
2. Kompensierte Faelle.
 - a) ohne Anaemie (35%, dabei 5% mit einer kompensatorischen Polyglogulie).
 - b) ohne Ikterus (40%).
 - c) ohne Milztumor (30%).
 - d) ohne Resistenzverminderung (10%), sowie die durch Kombination dieser Formen moeglichen Varianten.
3. ganz leichte Formen der haemolytischen Konstitution, die nur einen Hauch der Krankheit zeigen, (dieselbe aber nachweislich vererben).

Nur eingehende und wiederholte Untersuchungen dieser scheinbar gesunden Uebertraeger fuehren zur Feststellung geringfuegiger Abweichungen (leichte Aniso-Mikrocytose, Resistenzverminderung, Bilirubinaemie, Urobilinogenurie). Fuer ihre Erkennung ist neben familiaerem Auftreten die Kopplung mit anderen Konstitutionsanomalien wegleitend.

Die auf dem gesicherten Boden der Familienforschung gesammelten Erfahrungen duerften auch bei Einzelfaellen, wo die Untersuchungsmoeglichkeit von Anghoeringen fehlt, zu Analogieschluessen berechtigen.

Wir moechten auch heute die Annahme eines sog erworbenen haemolytischen Ikterus ablehnen, da wir in solchen Faellen die Traeger einer haemolytischen Konstitution sehen, die durch irgendeinen Stoss (Infektionen, Lebensbedingungen usw.) aus ihrer Kompensation herausgeworfen wurden.

Das Kernsympton der Krankheit sehen wir in dem gesteigerten Blutzerfall. Die Ursache dafuer ist die angeborene Minderwertigkeit der Erythrocyten (N a e g e l i), die in der nach Form und Qualitaet ganz regellosen Produktion zum Ausdruck kommt.

Die Krankheit zeigt einen dominanten Erbgang; nur in wenigen Faellen wird diese Dominanz durch das Auftreten von leichten haemolytischen Konstitutionen verschleiert.

Ausser den allgemein bekannten Symptomen des klinischen Bildes der Krankheit moechten wir besonders hervorheben: die braunrote Farbe des

Urins mit seinem Sedimentum lateritium als Zeichen erhoehten Zellzerfalls und vermehrter Harnsaeureausscheidung, die Neigung zu Blutungen, Schweissen und Hauterkrankungen.

Starke Schwankungen in der Milzgroesse und Resistenzverminderung sind bemerkenswert.

Bei unseren Entscheidungen geben wir der Blutuntersuchung den Wor-rang ueber die koerperliche Untersuchung. Als wichtigstes Zeichen erscheint uns die bei saemtlichen Beobachtungen festgestellte Aniso-Mikrocytose, wobei bald die Mikrocytose, bald die Anisocytose vorherrscht, was durch ganze Fa-milien sich verfolgen laesst. Nur in den extremsten Faellen scheinen alle Zellen von diesen Veraenderungen betroffen, waehrend in den leichteren sich deutliche Anklaenge an die Norm zeigen.

Die abnorme Gestaltung der Erythrocyten betrachten wir als die Ursache der Resistenz-Verminderung, die mit dem grade der Aniso-Mikrocytose eine weitgehende Ubereinstimmung zeigt; damit scheint auch das Auftreten von Abschnuerungsformen an den Erythrocyte in Zusammenhang zu stehen".

E' claro que êsses autores orientavam-se pela escola constitucionalista como se depreende do próprio título do trabalho — "Die haemolytische Kons-titution" —. Os casos sem anemia e sem icterícia reunidos sob a designação de "compensados" e muito especialmente os do 3.º grupo de formas clínicas, nada mais representam que os "portadores são de um caráter patogênico" sendo extremamente significativa a expressão empregada e sua definição de "formas leves de constituição hemolítica, que apenas apresentam um discreto sinal da doença mas a transmitem provadamente". Aliás, pela leitura do texto e apresentação dos casos verifica-se que os indivíduos considerados no 3.º grupo apresentavam dois dos sinais hematológicos característicos da doença: aniso-microcitose (certamente, esferocitose) e diminuição de resistência à he-mólise.

Uma semelhança de comportamento entre os indivíduos que "apresentam um leve sinal da doença, mas a transmitem provadamente" os siclêmicos e os alvocitêmicos é verificada comparando os pedigrees dessas três afecções do sistema hemático.

Reproduzimos os pedigrees do trabalho de GAENSSLEN em que se eviden-ciam êsses fatos.

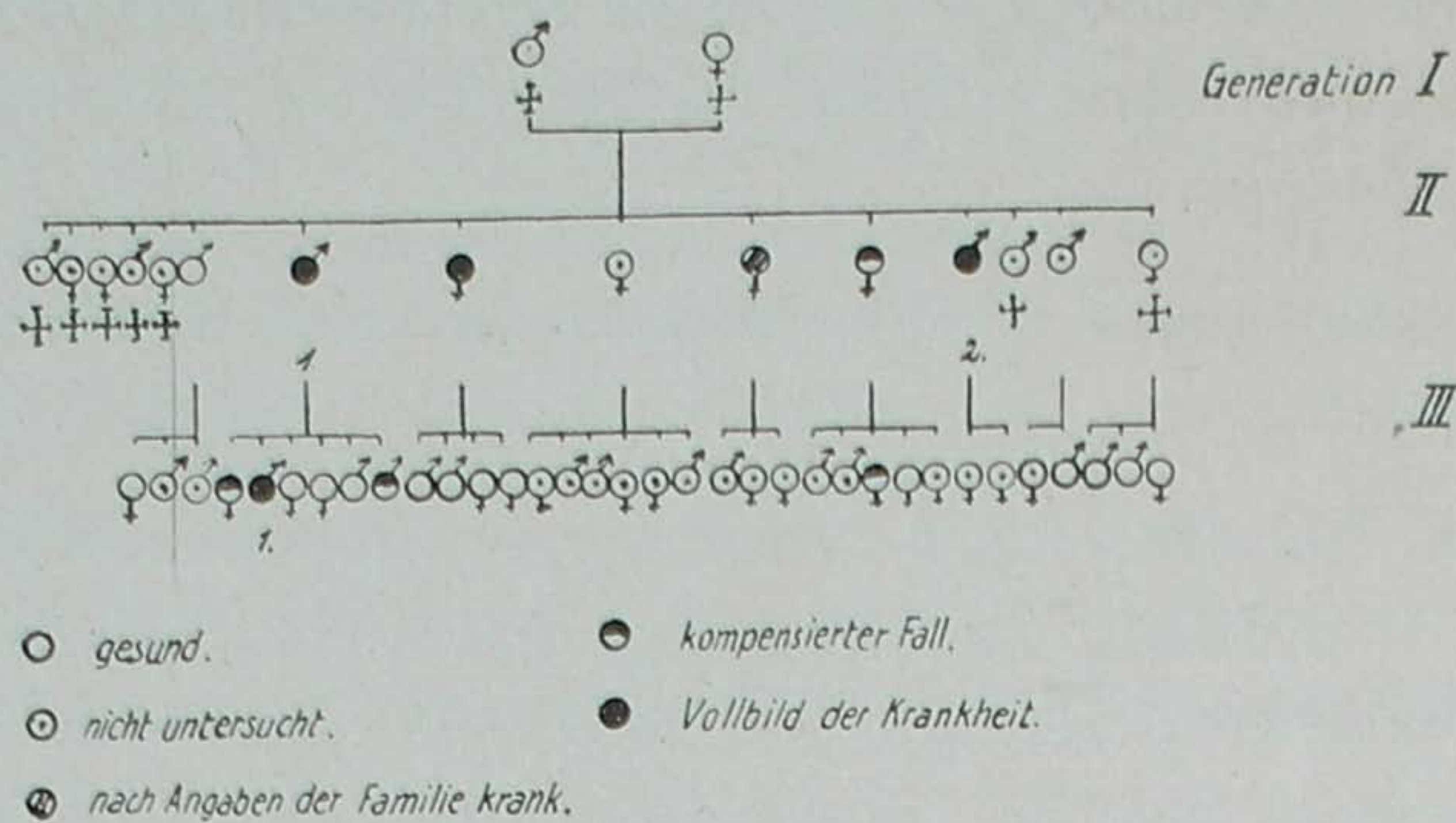


FIG. 2

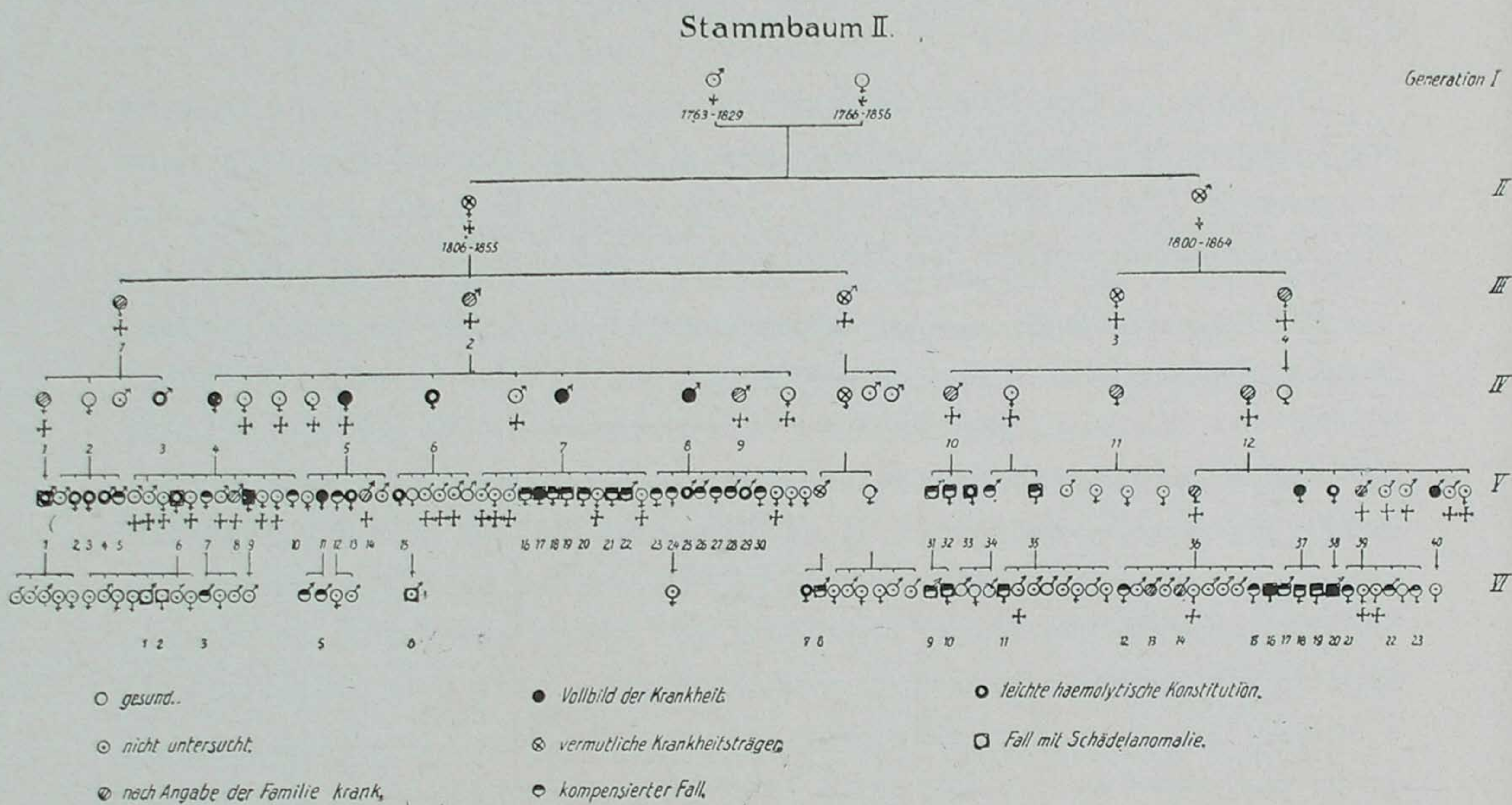


FIG. 3

Outros autores confirmaram as verificações de GAENSSLEN e COL. dando, contudo, interpretação diversa às observações feitas ou atribuindo maior importância a outros sinais clínicos; concordam, porém, quanto a presença de microesferocitos e a diminuição da resistência à hemólise como sinais hematológicos característicos desta doença e a existência, em famílias com casos indiscutíveis da doença, de indivíduos apresentando apenas estes dois sinais patológicos como alteração do quadro hemático.

Contribuição apreciável quanto ao caráter hereditário foi trazida por DEBRÉ e COL. (18) que estudaram 14 famílias observadas durante longo período de tempo. Afirmam que a doença deve ser classificada como do tipo mendeliano dominante e chamam a atenção para o fato de que a transmissão nunca se faz de um indivíduo sã para seus descendentes. Apresentamos os pedigrees mais demonstrativos do trabalho dêstes últimos autores:

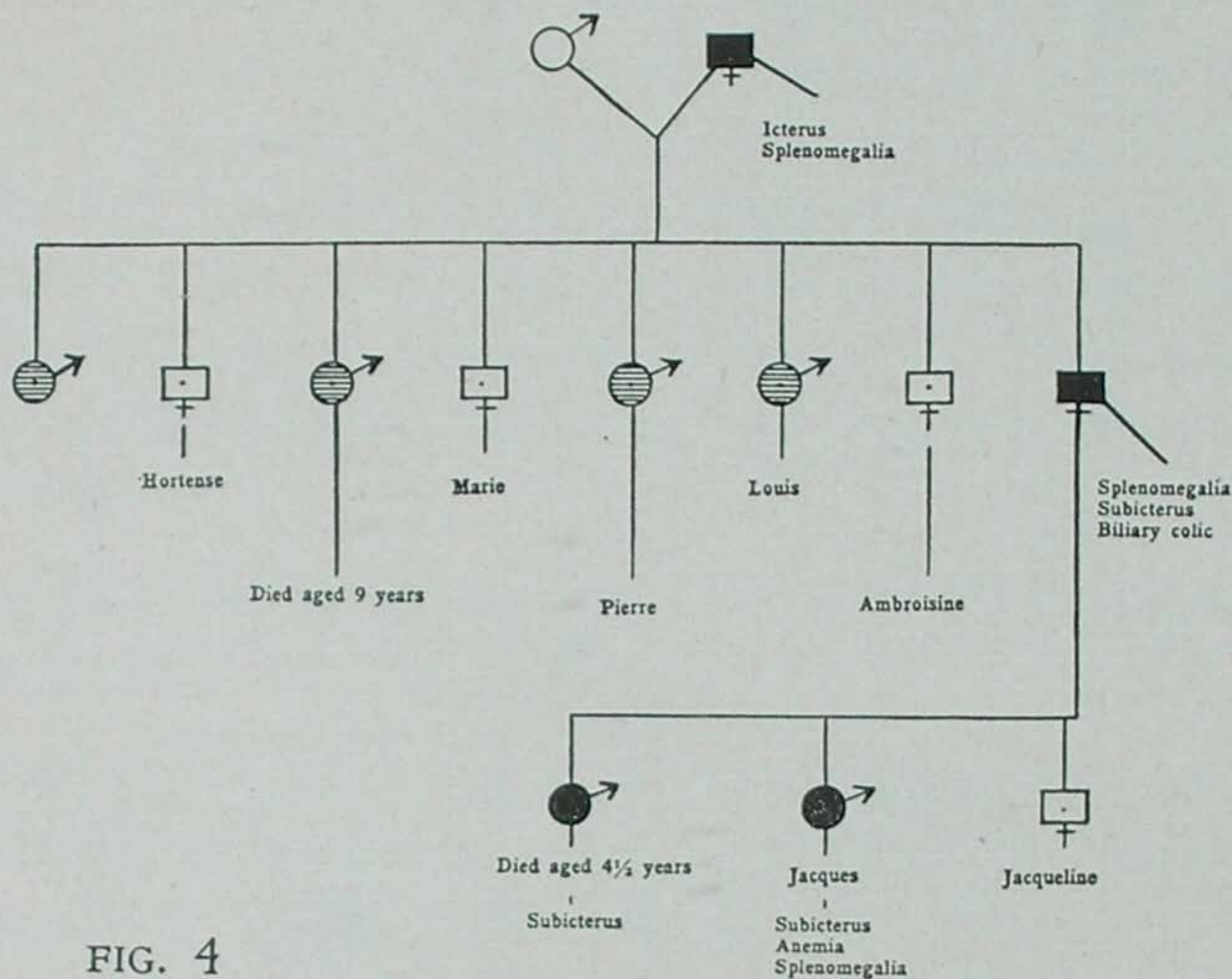


FIG. 4

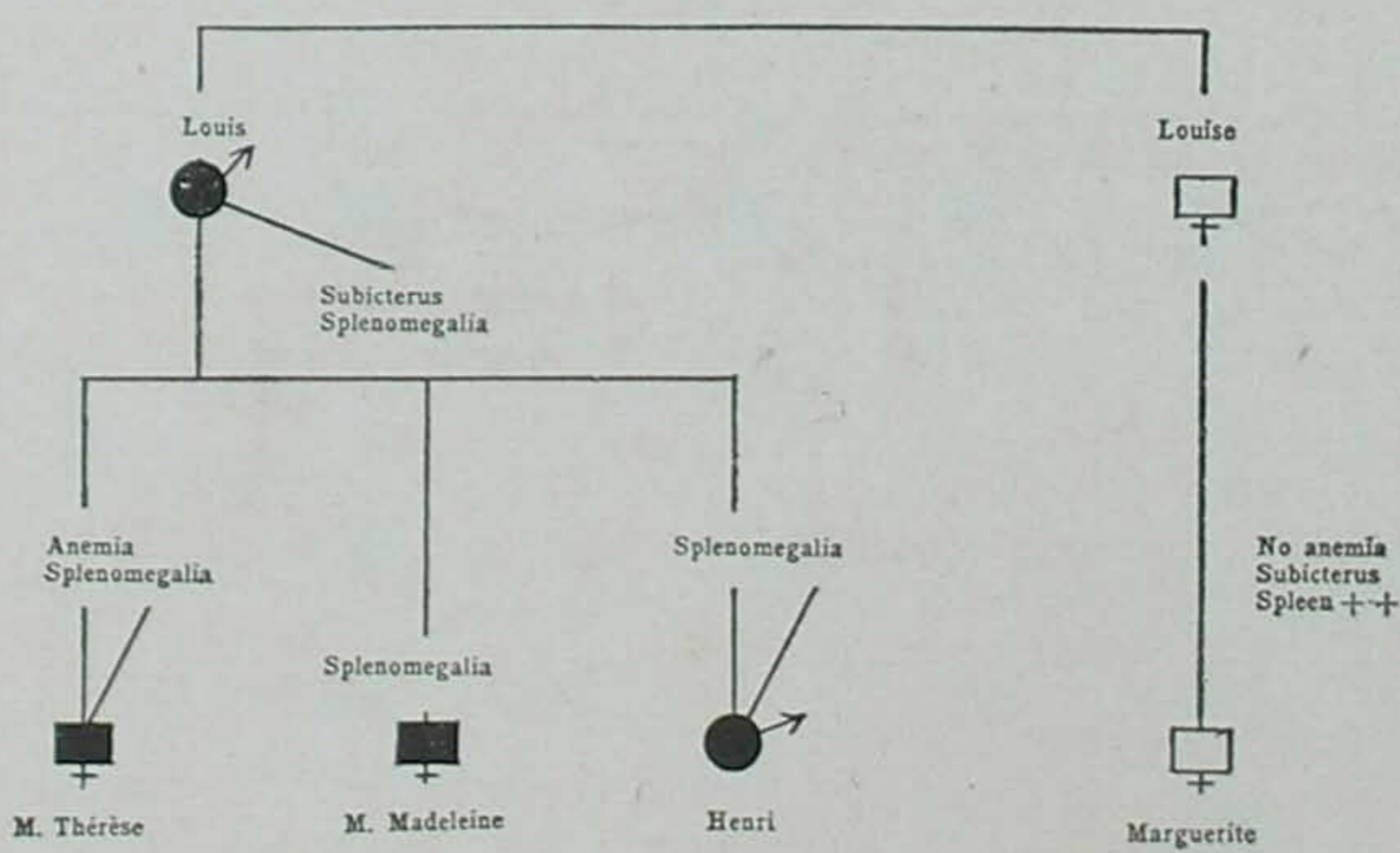


FIG. 5

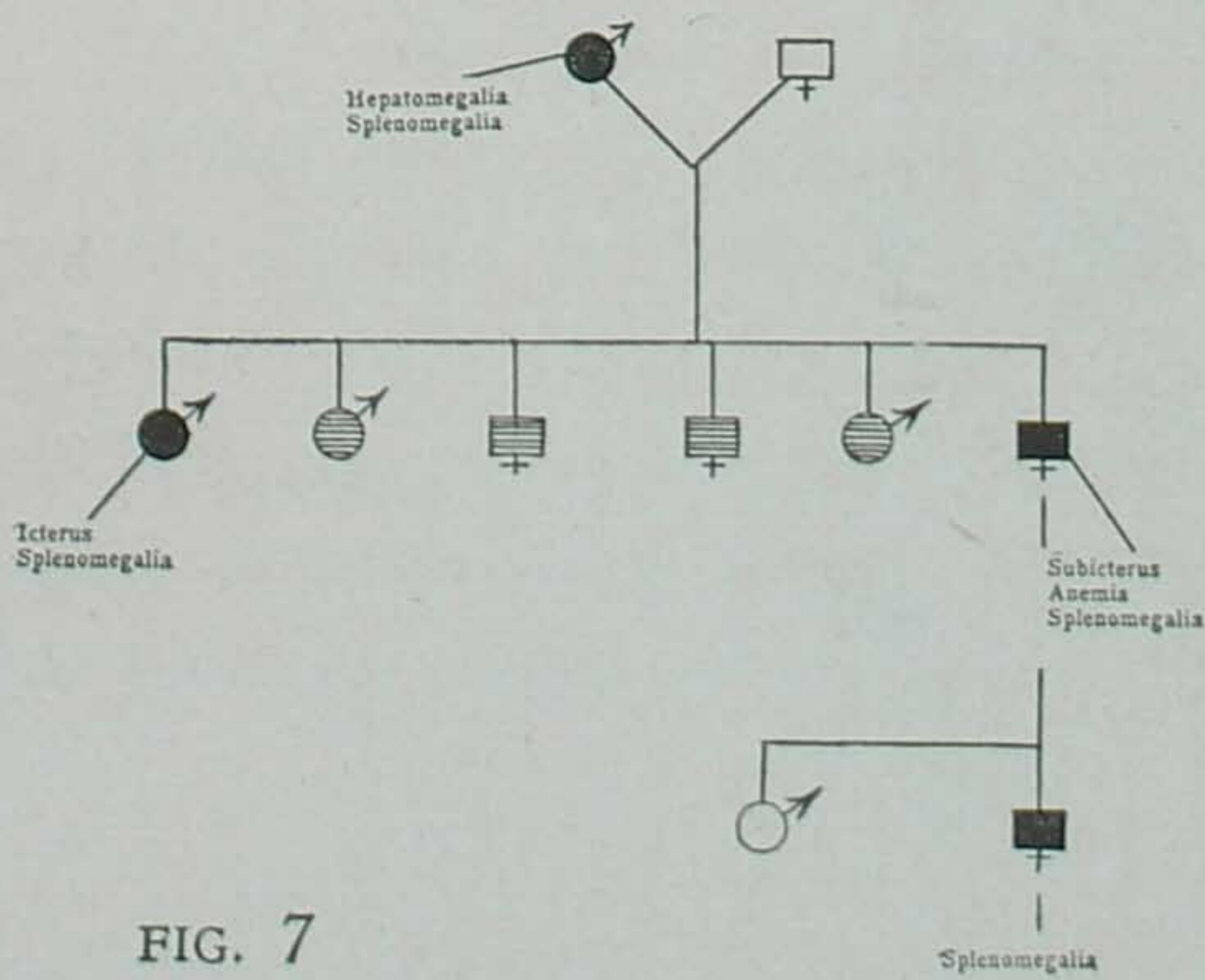


FIG. 7

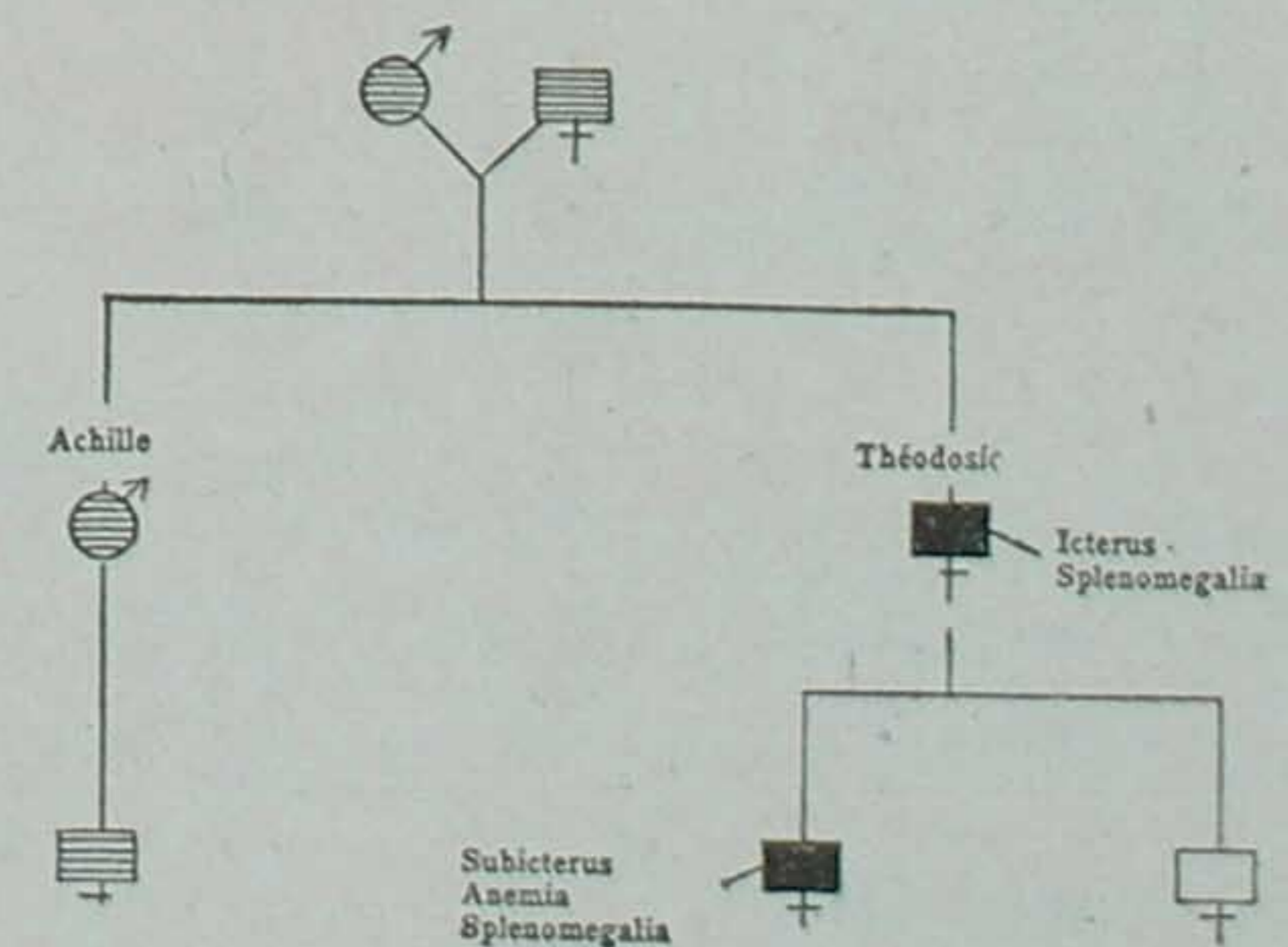


FIG. 6

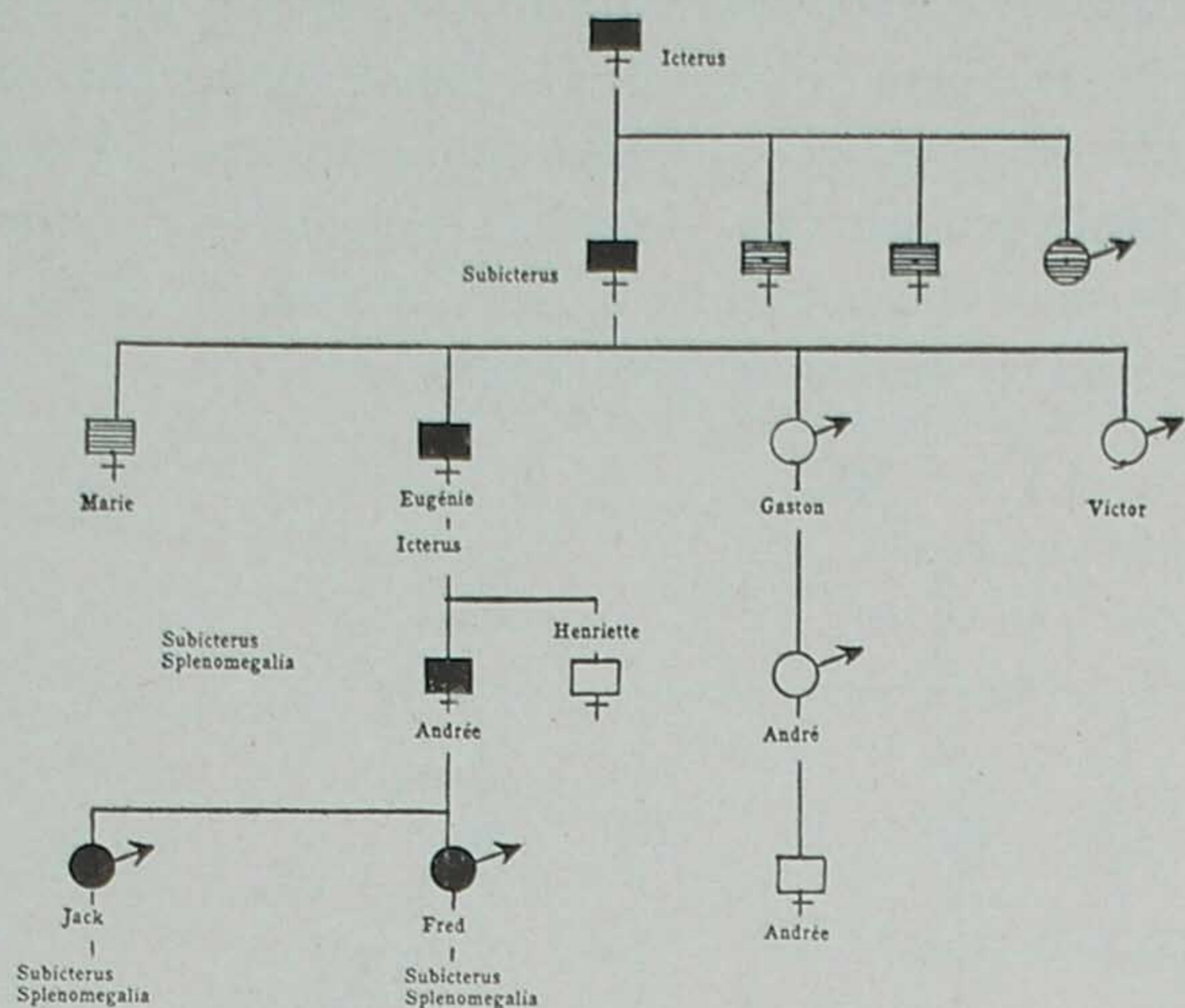


FIG. 8

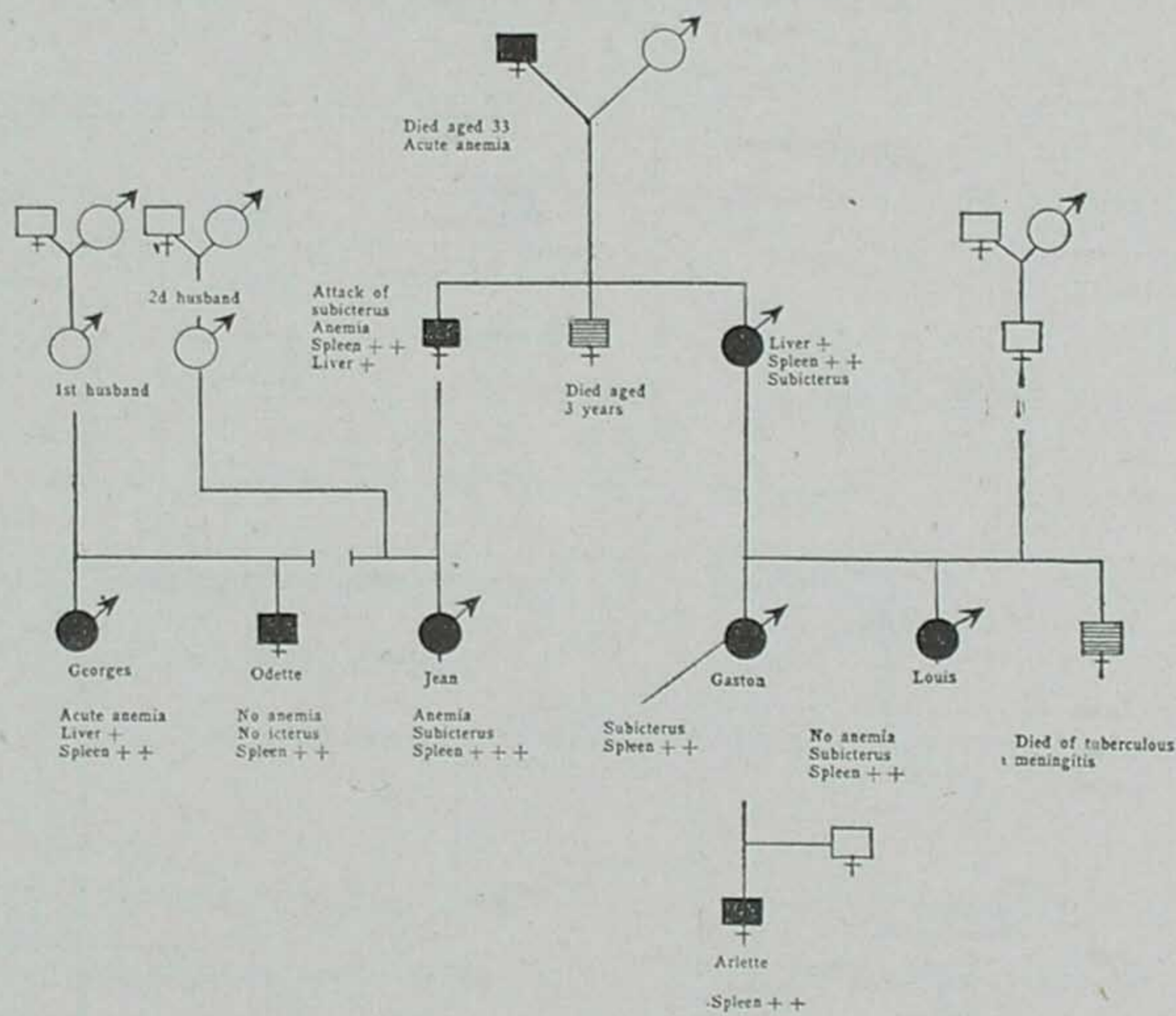


FIG. 9

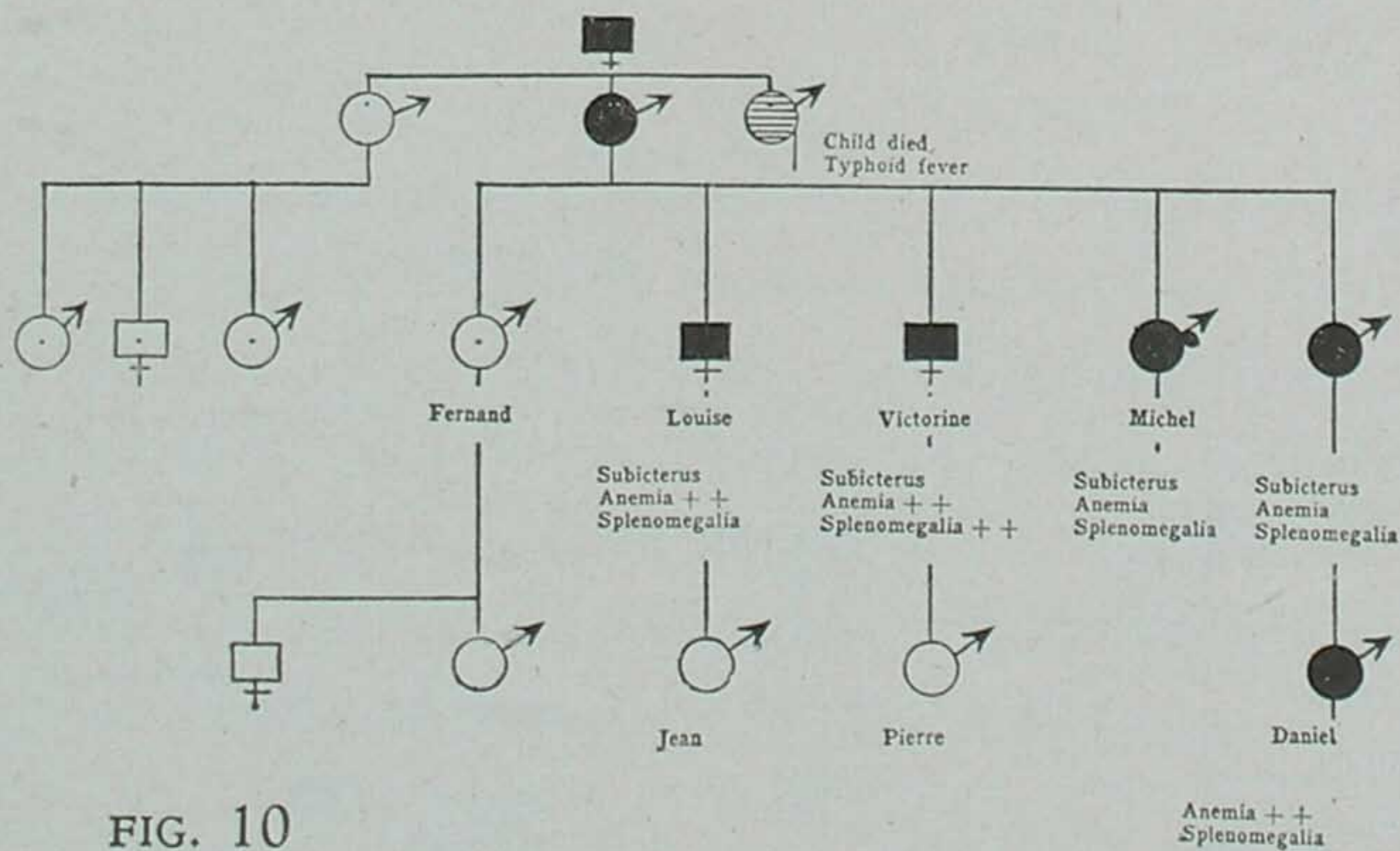


FIG. 10

Devemos recordar que a esplenectomia — o único tratamento desta doença — faz desaparecer as crises periódicas de hemólise, característica importante da evolução clínica. Após a esplenectomia o indivíduo volta à condição de “portador são”: as cifras hemáticas se normalizam, mas persistem a presença de esferocitos e a diminuição de resistência à hemólise.

Uma documentação importante sobre o caráter hereditário destas alterações morfológica e qualitativa da hemátia é devida à HAWKSLEY (19). Este autor constatou em criança pertencente a família com casos positivos a presença de esferocitos e diminuição de resistência à hemólise, 36 horas após o nascimento e pôde verificar, 34 dias depois, o quadro completo de icterícia. Esse achado significa ser o caráter de “portador são” identificáveis logo ao nascer e que, em alguns destes indivíduos, *com segurança*, o quadro completo da doença se estabelece.

Sintetizando os conhecimentos sobre o caráter hereditário na icterícia hemolítica, pode-se afirmar :

- a) a transmissão se faz por meio de indivíduos doentes ou dos “aparentemente são” ou “portadores são” identificáveis por apresentarem o sangue com microesferocitos e diminuição de resistência à hemólise;
- b) esse caráter é geneticamente dominante;
- c) a doença só se instala em alguns dos “portadores são”; e
- d) a esplenectomia faz o doente voltar à condição de “portador são”.

Podemos concluir, por conseqüência, que a icterícia hemolítica heredo familiar apresenta características hereditárias em tudo semelhantes àquelas assinaladas na anemia falciforme e na anemia de hemátias em alvo.

Seria muito interessante verificar a influência da esplenectomia sobre a transmissão da doença.

ANEMIA OVALOCÍTICA

Anemia ovalocítica é entidade móbida muito rara e caracteriza-se por anemia do tipo do tipo hemolítico em indivíduos que herdaram hemátias em sua maioria de forma oval.

A condição de ovalocitêmico é transmitida como caráter dominante, segundo WYANDT, BANCROFT e WINSHIP (20) e apenas alguns indivíduos com essa anomalia desenvolvem anemia do tipo hemolítico, como assinalou MASON

(21). O fator ou fatores desencadeantes da anemia são desconhecidos. Por consequência, o ovalocitêmico se comporta como siclêmico.

Na tabela 6 reunimos êsses dados:

TABELA 6

DOENÇAS	TESTE IDENTIFICADOR "PORTADOR SÃO"	DENOMINAÇÃO "PORTADOR SÃO"	TIPO HERANÇA DO CARATER DE "PORTADOR SÃO"	INCIDENCIA DOENÇA	GRUPO ETNICO OU POPULAÇÕES MAIOR INCIDENCIA
Anemia falciforme	siclização	siclêmico.	dominante.	1:40 dos siclêmicos.	negroide e seus mestiços.
Anemia de alvocitos	resistência globular e pesquisa alvocitos.	alvocitêmico.	idem	alguns dos alvocitêmicos.	populações Mediterrâneo
Icterícia hemolítica.	resistência globular e pesquisa esferocitos.	esferocitêmico.	idem	maioria dos esferocitêmicos.	não há.
Anemia ovalocítica.	pesquisa ovalocitos.	ovalocitêmico	idem	alguns dos ovalocitêmicos	não há.

x Segundo Diggs, Ahmann e Bibb (Ann. Int. Med., 7:769, 1933).

Pela documentação apresentada pode-se concluir: no grupo de doenças hemáticas compreendido pela anemia falciforme, anemia de alvocitos, icterícia hemolítica e anemia ovalocítica a transmissão hereditária se faz por meio de indivíduos doentes ou de indivíduos "aparentemente sãos" ou "portadores sãos" identificáveis *logo ao nascer*, certamente, na anemia falciforme e na icterícia hemolítica, e, muito provavelmente, nas anemias de alvocitos e ovalocitos; só nos "portadores sãos" se instala a doença por fator e mecanismo desconhecidos; na icterícia hemolítica o tratamento cirúrgico adequado faz o doente retornar à condição de "portador".

Das afecções do sistema hemático estudamos ainda anemia perniciosa de BIERMER e pseudoemofilia ou trombopatia constitucional.

ANEMIA PERNICIOSA DE BIERMER

Em 1891 KLEIN descreveu a anemia perniciosa em 4 membros de uma família. O caráter hereditário foi confirmado posteriormente por BRAMWELL (22), CACCINI (23) e outros, passando a ser considerado como fator importante na patogenia da doença.

Desde cedo se procurou relacionar a acloridria — um dos sinais clínicos mais importantes — com o caráter hereditário.

MEULENGRACHT (24) assim descreve e comenta suas observações em uma família de doentes de anemia perniciosa em que êste aspecto é discutido:

“One family the author has been able to investigate thoroughly. It shows most clearly the difficulties met with in distinguishing between healthy and diseased members. On an ordinary pedigree diagram the matter looks perfectly simple: Diseased members are black and healthy ones white. A close investigation puts a different complexion upon the matter. In the family in question 2 brothers had died from pernicious anemia. Immediately after the death of 1 of these the son was examined by me. He looked and felt perfectly healthy; without a trace of anemia, but examination shows the following: Hemoglobin, 98 per cent; erythrocytes, 3,900.00 per c. mm.; index, 1.25. Films showed a typical megalocytic picture, and the average diameter of the corpuscles was increased to 8.8μ . There was a leukopenia, bilirubinemia and urobilinuria, a slight platelet deficiency, a gastric achylia and the characteristic periodic glossitis. In spite of the 98 per cent hemoglobin the patient had classical pernicious anemia, which was fully confirmed by subsequent events. This patient was discovered in the well-known initial stage of the disease, but except for a painstaking examination would have been classified as healthy.

A further investigation of this family shows the interesting fact that not less than 6 individuals beside the 3 cases of frank pernicious anemia suffered from gastric achylia (shaded in the diagram). Of these 6, 4 (marked xx in the diagram) also had the typical glossitis. This important symptom, characteristic of both the prodromal and of the fully developed cases, has too often been neglected.

Concerning 1 of these 4 achylia-glossitis cases, it is recorded that a later examination a few years before this death showed a slight anemia of megalocytic type, so that the examining specialist suspected an incipient pernicious anemia. The question arises: Which of these members shall we classify as healthy and which as diseased? The frank pernicious anemias are clear enough, but what about the 6 others? Are they incipient cases, which would have developed into frank pernicious anemia, are they “larval” cases arrested at a prodromal stage, or are they cases with vicarious symptoms arising from the same genes, possibly in other combinations?

The answer to these questions will probably eventually be given by further observations of this and other similar families. The finding of achylia and glossitis in families with pernicious anemia may be of great significance in studying the pathogenesis of the disease. At present we must admit that the distinction between the presence and absence of the disease in this, as in other maladies, is at times uncertain.

The late appearance of pernicious anemia, the difficulties of diagnosis and the possible influence of external conditions make it impossible to get histories as adequate as in diseases which are manifest at birth".

DORST (25) depois de rever os conhecimentos e teorias sobre a hereditariedade nessa doença e apresentar casos observados assim discutiu o assunto, também frisando a importância da acloridria na sua patogenia:

"From the work of the various investigators in this field whose conclusions have been briefly summarized in the earlier part of this paper, and on the basis of our own experience specially in the unusual family group here reported, we conceive that the achlorhydria of Addison's anemia is the factor essential for the development of the disease and that it is often congenital. When the normal gastric secretions are absent, their germicidal function is consequently lacking, and there follow the development of a low grade bacterial flora in the upper gastrointestinal tract. The toxins elaborated by these organisms over a sufficient period of time are the direct cause of the changes which we recognize clinically as pernicious anemia.

We wish to emphasize that the development of this theory is not due to the work of any one investigator, but to each of various workers who have approached the problem from widely different directions. To Hunter, however, belongs the credit for the fundamental conception and to Hurst the credit for correlating with Hunter's idea the additional data which have accumulated in the last two decades.

Though we believe that achlorhydria is usually congenital, nevertheless it is conceivable that it may be acquired. Thus achlorhydria may follow massive resection of the stomach such as is now frequently performed. It is conceivable in view of this theory that some years later the patient might develop Addison's anemia, and, in fact, we know that this does happen. Similarly dogs whose stomachs have been removed develop a blood picture which is typical of anemia, though up to now this evidence remains suggestive rather than conclusive. In the unusual family group here reported a mother and four children have died of the disease and among six other members of the family whom we have had the opportunity to examine, only two had a normal gastric secretion; two had a complete achlorhydria and two had a very marked hypochlorhydria, closely approaching an achlorhydria. None of these later cases, which ranged in age from nineteen to fifty-four years, showed an abnormal blood picture. We know those members of the family who died of the disease had an achlorhydria therefore in a group of eleven individuals in one family we find that nine had lack of acid in the gastric secretions and five of these developed pernicious anemia".

Dois dos pedigrees apresentados por MEULENGRACHT e DORST são muito significativos e por isso os reproduzimos:

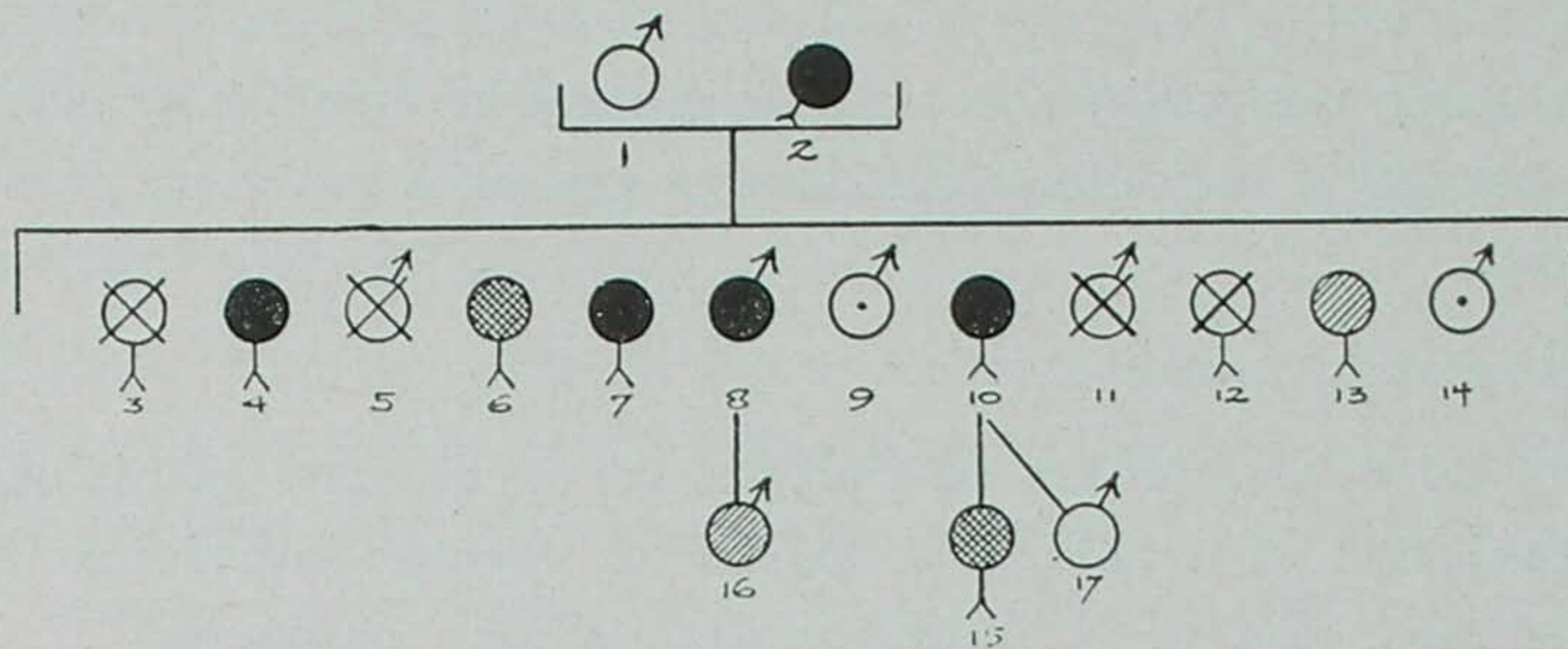


FIG. 11

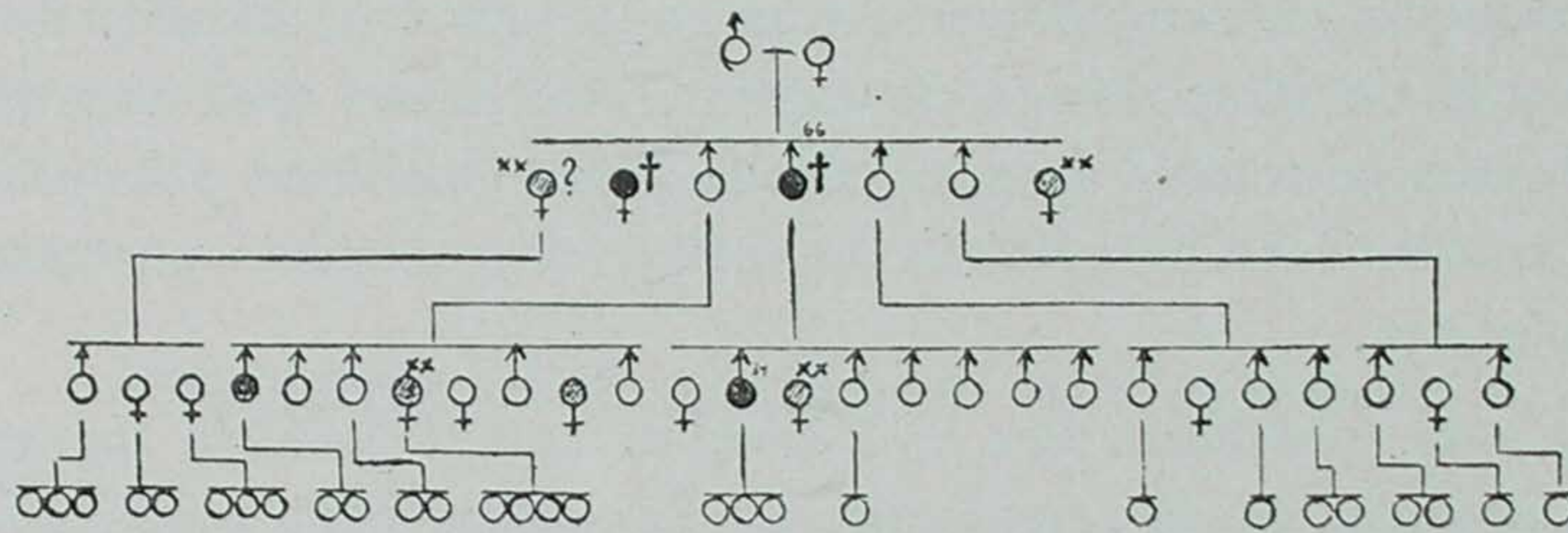


FIG. 6.—Pernicious anemia, achylia and glossitis in a family observed by the author.
●, pernicious anemia; ▨, gastrie achylia; xx, glossitis.

FIG. 12

ASKEY (26) em importante trabalho estudou e reviu o problema da transmissão hereditária da doença, trazendo apreciável contribuição à questão de reconhecimento dos herdeiros da condição patológica ainda na fase de latência. Verificou entre 61 indivíduos pertencentes a famílias com casos da doença, 10 (16%) com anacidez gástrica pela prova da histamina. 4 destes indivíduos se apresentaram posteriormente com anemia perniciosa; 2 com anemia hipocrômica idiopática e 2 outros, que se não submeteram à prova, também adoeceram de anemia perniciosa. Este autor considera os parentes de doentes com anemia perniciosa que apresentam anacidez como casos “potenciais” e aconselha o uso sistemático da hepatoterapia como medida preventiva. Estas observações demonstram com segurança que a anacidez é sinal clínico precoce e transmitido hereditariamente. Confirmam as verificações de ROZENDAAL e WASHBURN (29) que assinalaram acloridria 2 a 21 anos antes de instalada a anemia.

A descrição de casos em gêmeos (26 e 27) constitue importante prova da existência de fator hereditário na patogenia da anemia perniciosa. THOMAS (27) verificou a doença em dois irmãos gêmeos. A doença se manifestou em ambos aos 61 anos de idade; residiam em locais diferentes e estavam sepa-

rados há 16 anos. Estas observações afastam a hipótese da influência de fatores externos no desencadeamento da doença, sendo, portanto, muito significativas.

STAMOS (28) assinalou em uma série de 645 casos não selecionados 51 (7.9%) revelando a incidência da doença em uma ou mais pessoas de uma mesma família.

Estas observações indicam:

a) Entre os descendentes de portadores de anemia perniciosa foram observados indivíduos com acloridria gástrica. Nestes indivíduos a doença se instala e, portanto, podem ser considerados casos "potenciais".

b) Pela hepatoterapia os doentes de anemia perniciosa voltam à condição de "potencial", à semelhança do que acontece aos doentes de icterícia hemolítica heredo-familiar depois de esplenectomizados, uma vez que a hepatoterapia não corrige a falta de secreção de ácido clorídrico pelo estômago (29).

c) A transmissão hereditária do caráter de acloridria gástrica é provavelmente dominante.

Verifica-se, portanto, que o indivíduo com acloridria na anemia perniciosa tem comportamento semelhante ao do siclêmico na anemia falciforme.

Interessante seria verificar a incidência da acloridria gástrica entre os descendentes de indivíduos com anemia perniciosa sob regime de hepatoterapia.

PSEUDO-HEMOFILIA OU TROMBOPATIA CONSTITUCIONAL

E' doença muito rara devendo-se o estudo e demonstração do seu caráter heredo familiar a WILLBRAND e JUERGENS (30) que verificaram a presença numa mesma família de indivíduos, com forma benigna ("leicht krank") ao lado de indivíduos doentes ("schwer krank").

No pedigree que reproduzimos verifica-se a transmissão da doença pelos indivíduos que apresentam a forma benigna.

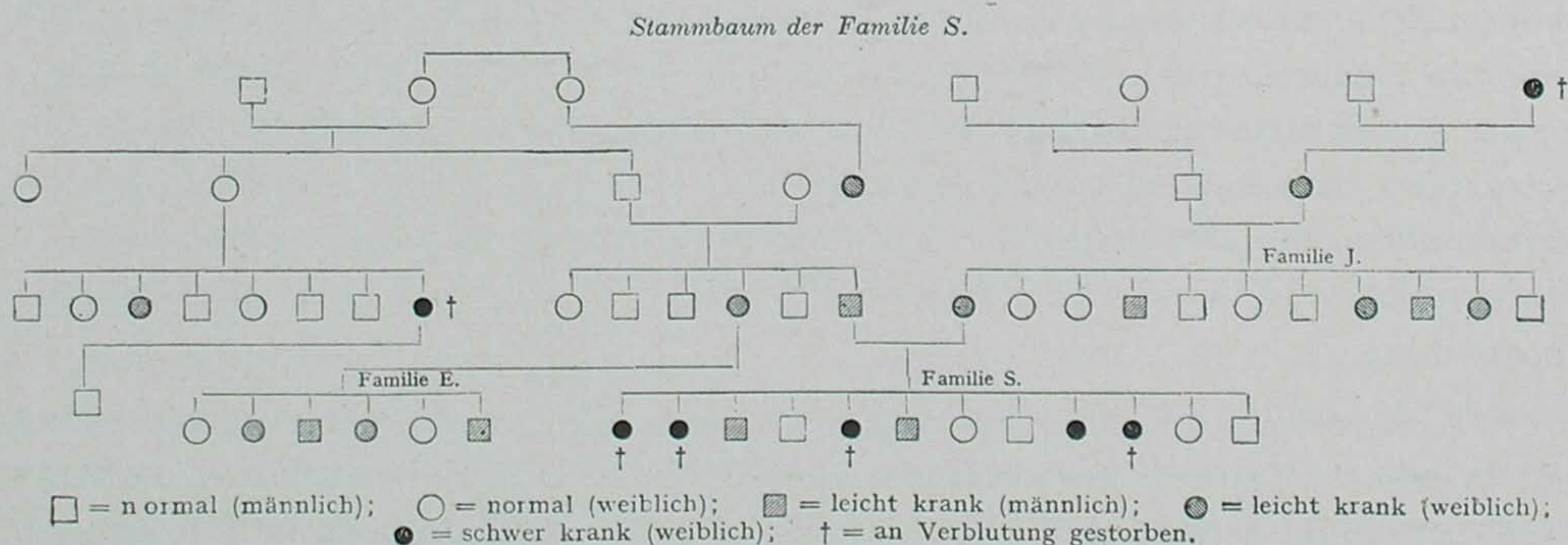


FIG. 13

Deduz-se desse pedigree: *possivelmente*, os indivíduos que têm a forma benigna são os portadores do caráter patogênico havendo apenas divergências de interpretação, à semelhança da observação feita quando comentamos os resultados de GAENSSLEN e colaboradores no estudo da icterícia hemolítica heredo familiar. É muito justa a apreciação feita por QUICK (31) sobre a época de aparecimento da doença :

"The disease may present at birth, but no studies have been made to distinguish it from the hypoprothrombinemia of the newborn. Usually it develops during infancy, but sometimes only appears at puberty or even later. There is of course the likelihood that the disease may be latent and become active at any time of life".

É muito possível, portanto, considerar também esta doença, como de mecanismo de transmissão hereditária muito semelhante ao da anemia falciforme, sendo os indivíduos portadores da "forma benigna" de comportamento idêntico ao siclêmico.

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO

Das doenças do sistema nervosa foi feita revisão da distrofia miotônica (compreendendo a doença de THOMSEN e a paramiotonia), da doença de FRIEDREICH e da doença de CHARCOT-MARIE.

DISTROFIA MIOTÔNICA

NISSEM (32) estudando sua própria árvore genealógica a que pertencia na qualidade de sobrinho-neto de THOMSEN, verificou a existência de indivíduos "levemente" ao lado de outros "fortemente" miotônicos. Ambos transmitiam a doença a seus descendentes, sendo, portanto, um caráter patogênico geneticamente dominante.

Revedo o problema da transmissão hereditária, MAAS e PATERSON (33) verificaram que ela se faz com um caráter dominante através de indivíduos doentes e de outros "aparentemente são", portadores de formas frustas em que se verificam em grau muito leve alguns dos sinais clínicos da doença.

São as seguintes suas conclusões:

"PROBLEM OF TRANSMISSION THROUGH UNAFFECTED PERSONS"

"It has been held that where a disease is transmitted as a dominant, persons who are themselves unaffected cannot transmit the disease. Others, however, have maintained that such a disease could in fact skip a generation.

A. BIEMOND (1928) for example, relying on a pedigree published by Heringham, maintained that a generation was skipped in a family affected by Charcot-Marie-Tooth's Disease.

O. MAAS (1937) collected instances leading one to suspect that this might occur in dystrophia myotonic. The evidence, however was inconclusive. Recently we examined one of Dr. A. FEILING's patients (Fam. N.º 71), whose children, as well as a sister and her daughter, were affected by definite signs of the disease, while the man himself had only a longish, face, wasted temporal muscles, doubtful facial weakness and doubtful myotonia in his tongue and quadriceps. Again, a case of Mr. E. WOLFF (Fam. N.º 89) showed unmistakable signs of the disease, while her father, aged 56, and her mother, aged 54, felt perfectly healthy. Neurological examination revealed nothing abnormal either in the father or in the mother, until Mr. Wolff found a mild but typical cataract on slit-lamp examination of the mother.

It appears, therefore, that while the manifestation of the disease may be very slight in a carrier, transmission of dystrophia myotonica through completely unaffected individuals has been very doubtful up to the present, and should not be assumed without electrical examination of the muscles and slit-lamp examination of the lens".

Mais adiante assim se expressa sobre os casos suspeitos :

"THE SIGNIFICANCE OF "SUSPICIOUS" CASES"

When we examined a series of members of myotonic families, we found that a large proportion of those who did not show the typical syndrome were distinguishable from the completely normal by certain symptoms, such as abnormally weak grip, absent reflexes or some degree of mechanical myotonia. An apathetic myotonic facies with slight ptosis and wasting of temporals of asymmetric wasting of the sternomastoids were also common".

Por conseqüência, verificam-se aqui fatos já assinalados nas outras doenças heredo-familiares revistas: a transmissão se faz ou por indivíduos doentes ou pelos que apresentam em grau moderado alguns dos sinais clínicos da afecção.

Portanto, os "casos suspeitos" tem comportamento idêntico ao dos "portadores são" das doenças hemáticas revistas.

DOENÇA DE FRIEDREICH E DOENÇA DE CHARCOT-MARIE

DAVIDENKOV (34), revendo os aspectos genéticos em neuropatologia, aborda a questão de indivíduos de família com casos dessas doenças portadores apenas de alguns e leves sinais da afecção.

Transcrevemos alguns trechos desse trabalho :

"VI. MILDLY AFFECTED RELATIVES"

Our speculations have been based on two kinds of facts:

In the first place many affections of the nervous system are found to be attended by an abundance of dysplasiae which also frequently occur in relatives of the patients who are seemingly neurologically sound. The frequency of dysplasiae in the relatives has been found to be far greater than might have been expected. This could perhaps be regarded as an indication of the presence in an inhibited form of the same gene that determined the developed dysplasiae. Similar dysplasiae are polymorphous, but by no means specific so that they exclude the possibility of differential diagnosis. For instance: among the relatives of patients affected with Friedreich's ataxia we not infrequently find people who are perfectly sound in every other respect and yet have *pedis excavati*, in a very mild form, or some anomaly of the tendon reflexes. At the same time anomalies which are phenotypically indistinguishable from the former are found to occur in the relatives of patients suffering from either Charcot-Marie's amyotrophy or syringomyelia, not to mention that a large number of excavated feet and cases of congenital weakness of tendon reflexes are observed to occur among the population outside any connection with family ataxia, Charcot-Marie's amyotrophy or any other diseases".

Aqui também cabe a mesma observação feita a propósito da distrofia mio-tônica: os indivíduos que apresentam alguns dos sintomas da doença em forma leve (os "mildly affected relatives") são de comportamento, quanto ao ponto de vista hereditário, semelhante ao siclêmico.

EPILEPSIA

Interessante constatação foi feita por LENNOX & COLABORADORES (35) em 1939. Por meio de traçados electro-encefalográficos verificaram que a disritmia é hereditária nesta doença. Concluem estes autores: "We believe this evidence indicates that the dysrhythmia of epilepsy is inheritable and that such a dysrhythmia when demonstrable may represent a predisposition to epilepsy or some allied disorder. These observations should be of practical value in the prophylaxis and eugenics of epilepsy and should assist the physician in tracing

the descent of epilepsy and in advising patients and their relatives about marriage".

Foram, portanto, observados indivíduos de comportamento semelhante ao síclêmico.

DOENÇAS DA PELE

DOENÇAS DE DARIER

Mencionaremos apenas as observações de SIMENS (36) sobre keratosis follicularis ou doença de DARIER.

Observa-se no pedigree da família estudada por êsse autor a existência de indivíduos com as "formas completas" e outros que apresentam apenas "manifestações parciais". A transmissão hereditária se faz também, quer por intermédio do portador de formas benignas, quer pelos que apresentam o quadro completo da doença.

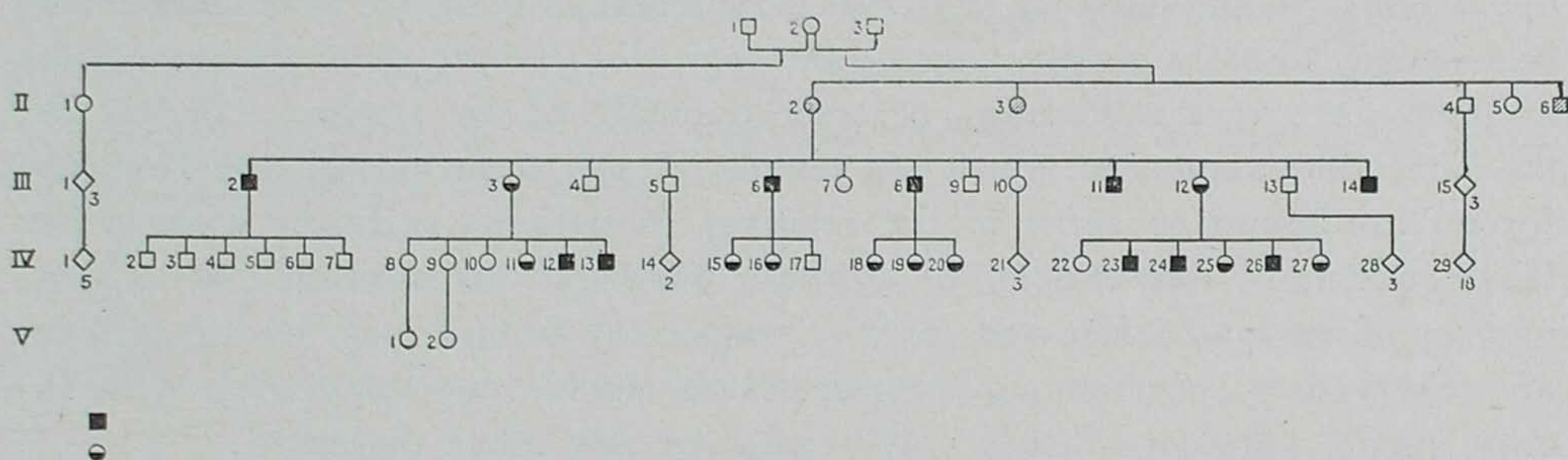


FIG. 14

Por analogia com o que foi assinalado para outras doenças os portadores destas "formas parciais" têm comportamento idêntico ao dos "portadores sãos" ou os "mildly affected relatives" das doenças estudadas.

ANOMALIAS DE DESENVOLVIMENTO DO ESQUELETO

BRAQUIDACTILIA

Apresentaremos apenas o resultado de observações de MOHR e WRIEDT (37) sobre braquidactilia e reunidas no pedigree que reproduzimos, assinalando-se a transmissão hereditária por intermédio de indivíduos que apresentam a anomalia completamente manifesta e outros que a apresentam apenas em grau "tão insignificante sômente identificáveis por medidas comparativas".

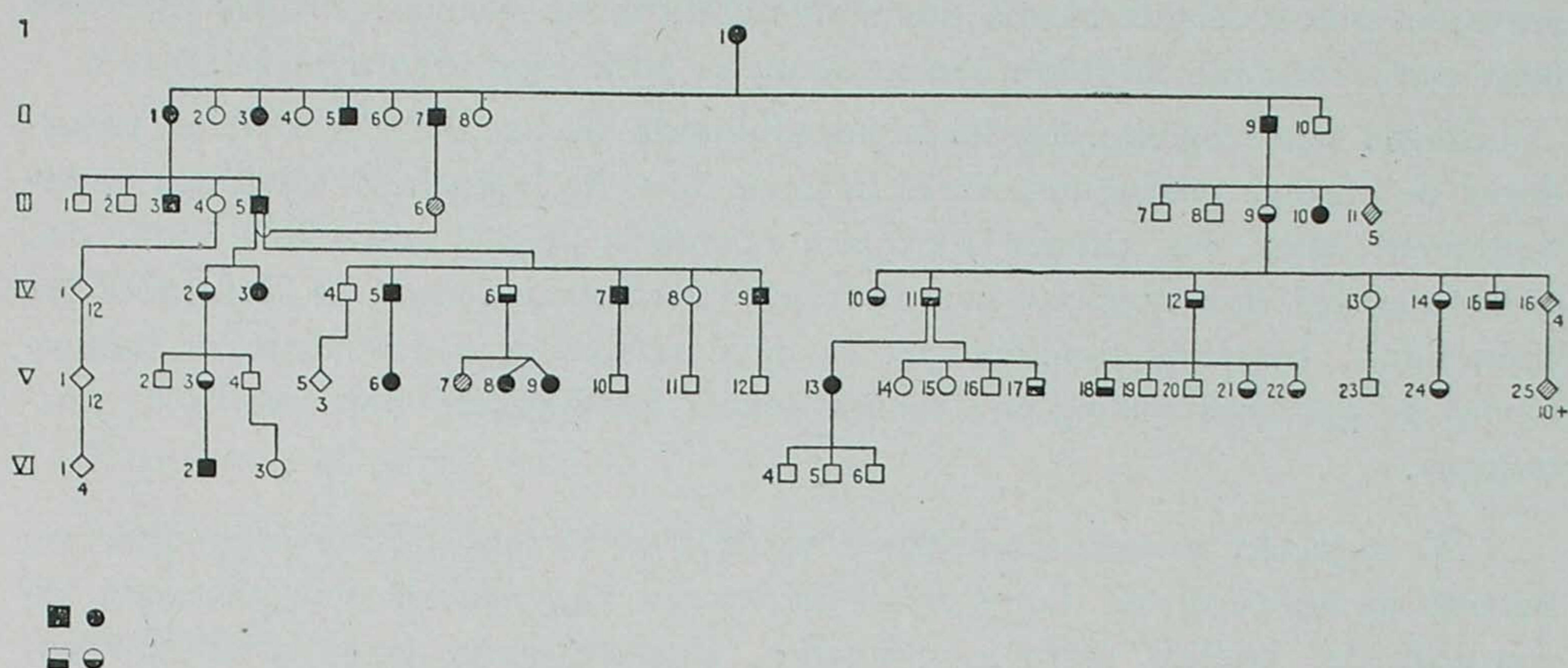


FIG. 15

Neste caso os portadores de grau insignificante da anomalia podem ser considerados de comportamento semelhante ao dos "portadores sãos" das outras doenças citadas.

CANCER

CÂNCER GÁSTRICO

Também no câncer gástrico um fator hereditário tem sido considerado como provável.

Em 1937, LEVIN e KUCHUR (38) verificaram a incidência de indivíduos com acloridria em famílias de portadores de câncer gástrico. Os indivíduos aclorídricos seriam os "portadores sãos" à semelhança do que se verifica nas demais doenças citadas. Esta verificação sugere outras observações sobre o comportamento dos indivíduos aquilicos na transmissão hereditária da doença.

AGRADECIMENTO — Agradeço ao Dr. W. O. Cruz a crítica e revisão deste trabalho.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Em revisão de conhecimentos sobre doenças hereditárias foi verificada em várias dessas heredopatias (anemia de hemátias em alvo, icterícia hemolítica heredo-familiar, anemia ovalocítica, anemia perniciosa de BIERMER, trombopatia constitucional, distrofia miotônica — compreendendo a doença de TNOMSEN e paramiotonia —, doença de FRIEDREICH, doença de CHARCOT-MARIE, epilepsia, keratosis follicularis ou doença de DARIER, braquidactilia, e câncer gástrico) a existência de indivíduos de comportamento semelhante ao ciclêmico na anemia drepanocítica. Tais indivíduos são identificáveis por apre-

sentarem precocemente algum dos sinais clínicos da doença. Provas especiais para cada entidade mórbida são necessárias para essa identificação.

Essas verificações indicam a possibilidade de se identificarem os portadores de caráter patogênico hereditário na fase de latência (indivíduos "aparentemente sãos" ou "carrier") e que a existência de tais indivíduos é uma das características das doenças hereditárias, talvez excetuadas, as deformidades congênitas. Sugerem também que se deve relacionar o fenômeno de salteamento de gerações (skipping) na incidência das heredopatias com êsses portadores.

E' sugerido o recenseamento e exames periódicos dêsses indivíduos no sentido da aquisição de dados sôbre os fatores responsáveis pela passagem da condição de "latente" para a de doente. Possivelmente, êsses conhecimentos forneceriam as bases de eventual profilaxia das doenças acima mencionadas. Na anemia perniciosa a hepatoterapia, como aconselha ASKEY, deve ser aplicada aos aclorídricos, como medida preventiva.

SUMMARY

The author has reviewed papers about heredity diseases and verified that in some of them (target-cell anemia, hereditary hemolytic jaundice, ovalocytic anemia, Biermer's pernicious anemia, constitutional thrombopathia, dystrophia myotonica (Thomsen's disease and paramyotonia), Friedreich's disease, Charcot-Marie's disease, epilepsy, keratosis follicularis or Darier's disease, brachydactyly and gastric cancer) have been described individuals whose behavior with reference to heredity is very similar to the sickle cell in sickle-cell anemia. These individuals by means of special proofs are identified because they present very early (in some cases congenital) some of the clinical signs of the disease.

These observations shows: a) that it is possible to identify the heirs of a pathological condition before the development of the disease and consequently, also the carriers; b) that the presence of identifiable carriers is a characteristic of hereditary diseases, perhaps excepting congenital anomalies. They also suggest that the skipping phenomenon should be related with the carriers.

It is suggested a census and periodical examinations of these individuals with a view to get some data about the factors responsible for the development of the disease. Perhaps these data might contribute to establish the basis of eventual prophylactic measures against the above mentioned diseases. In Biermer's pernicious anemia the hepatherapy should be applied to the individuals with gastric achlorhydria, as it was advised by Askey, as a preventive.

BIBLIOGRAFIA

1. EMMEL, V. E.
1917. A study of erythrocytes in a case of severe anemia with sickle shaped red blood corpuscles.
Arch. Int. Med. 20 : 586.
2. HUCK, J. G.
1923. Sickle cell anemia.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 34 : 335.
3. TALIAFERRO, W. H. & HUCK, J. G.
1923. The inheritance of sickle-cell anemia in man.
Genetics, 8 : 594.
4. DA SILVA, E. M.
1945. Estudos sobre índice de siclêmia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 42 : 315.
5. BAUER, E. & AL.
1931. Human heredity.
New York, The MacMillan Company.
6. ROBERTS, J. A. F.
1940. An introduction to Medical Genetics.
Londres, Oxford Univ. Press.
7. SHULL, A. F.
1938. Heredity.
New York, McGraw-Hill Book Company, Inc. 3.^a Ed.
8. WADDINGTON, C. H.
1939. An Introduction to Modern Genetics.
New York, The MacMillan Company.
9. STURTEVANT, A. H. & BEADLE, G. H.
1940. An Introduction to genitics.
Philadelphia, W. B. Saunders Co.
10. RAYMOND, P.
1905. L'Hérédité morbide.
Paris, Vigot Frères. Ed.
11. CAMINOPETROS, J.
1938. Recherches sur l'anemie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée Orientale — Premier mémoire : étude nosologique. Ann. de Médecine 43 : 27 e 2e mémoire : Étude anthropologique, etiologique et pathogenique. La transmission héréditaire de la maladie. Ann. de Médecine 43 : 104.
12. DAMESHEK, W.
1943. Familial Mediterranean Target-Oval Cell Syndromes.
Am. J. Med. Sci. 205 : 643.

13. WINTROBE, M. M.
1944. Clinical Hematology.
Philadelphia, Lea & Febiger, pg. 459.
14. SMITH, C. H.
1940. The anemias of early infancy.
J. of Ped. 16 : 375.
1942. Mediterranean (Cooley's) anemia in a youth of nineteen years observed since early childhood.
J. of Ped. 20 : 370.
15. BARRET, A. M.
1938. Special form of erythrocyte possessing increased resistance to hipotonic saline.
J. Path. & Bact. 46 : 603.
16. MINHOWSKI, O.
1900. Verhandl. d. Kong. f. inn. Med. 18 : 316.
17. GAENSSLEN, M., Zipperlen, E. & Schuez, E.
1925. Die Haemolytische Konstitution, Deut. Arch. f. Klin. Med., 146 : 43.
18. DEBRÉ, R., Lamy, M., Sée G. & Schrameck, E.
1938. Congenital and Familial Hemolytic Disease in Children.
Am. J. Dis. of Child. 56 : 1189.
19. HAWKSLEY, J. C.
1934. Acholuric Family Jaundice in an Infant.
Proc. Roy. Soc. Med. 27 : 942.
20. WYANDT, H., Bancroft, P. M. & Winship, T. O.
Elliptic Erythrocytes in Man.
Arch. Int. Med. 68 : 1043.
21. MASON, V. S.
1938. Ovalocytosis, In Downey, H. Handbook of Hematology New York 3 : 2351.
22. BRAMWELL, B.
1899. Anemia and some of the diseases of the blood-forming organs and ductless Glands, (cit. in 24).
23. CACCINI, V.
1900. Sémaine méd. 20 : 345.
24. MEULENGRACHT, E.
1925. The heredity factor in pernicious anemia.
Am. J. Med. Sci. 169 : 177.
25. DORST, S. E.
1926. Familial Pernicious Anemia.
Am. J. Med. Sci. 172 : 173.

26. ASKEY, J. M.
1940. Prevention of Pernicious Anemia : Recongnition of the latent stage in Relatives. *Ann. Int. Med.* 14 : 593.
27. THOMAS, J. C. in Vaugham, J. M.
"The Anemia". Oxford Univ. Press, 2.^a edição, p. 96..
28. STAMOS, H. F.
1940. Heredity in pernicious anemia.
Am. J. Med. Sci. 200 : 586.
29. ROZENDAAL, H. M. and Washburn, R. N.
1938. Gastric secretion in cases of pernicious anemia.
Ann. Int. Med. 11 : 1834.
30. VON WILLEBRAND, E. A. & Juergens, R.
1933. Ueber eine neue Bluterkrankheit, die Konstitutionelle Thrombopathie.
Klin. Wochnschr. 12 : 414.
31. QUICK, A. J.
1942. *The hemorrhagic Diseases and Physiology of Hemostasis*, Baltimore, pg. 171.
32. NISSEN, K.
1923. Beitrage zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit.
Zeits. f. Klin. Med. 97 : 58.
33. MAAS, O. & Peterson, A. S.
1943. Genetic and familial aspects of dystrophia myotonica. *Brain* 66 : 55.
34. DAVIDENKOV, S.
1940. Problems set by clinical neuropathology to be solved by genetics.
J. of Heredity, 31 : 55.
35. LENNÓX, W. G., GIBBS, E. L. & GIBBS, F. A.
1939. The inheritance of epilepsy as revealed by the electroencephalograph. *J. A. M. A.*, 111 : 1002.
36. SIMENS, H. W.
1925. Keratosis Follicularis Spinulosa com Ophiasi.
Arch. f. Rassen-und Gells., 17 : 47, apud. Roberts, J. A. F., *An introduction to Medical Genetics* Londres, 1940, pg. 119.
37. MOHR, O. L. & WRIEDT, C.
1919. *Carnegie Inst. of Washington*, Publ. 295, apud. Roberts, J. A. F. op. cit. pg. 87.
38. LEVIN, A. E. & Kuchur, B. A.
1937. An investigation of the relatives of patients with gastric cancer. *Lancet* 1:204.