

# CONSIDERAÇÕES SOBRE AS HEREDO-DEGENERAÇÕES ESPINHO-CEREBELARES

A PROPOSITO DE DOIS CASOS DE HEREDO-ATAXIA  
CEREBELAR DE PIÈRE MARIE EM DUAS IRMÁS \*

HENRIQUE SAM MINDLIN \*\*

E

ROBERTO MELARAGNO FILHO \*\*\*

Entre as afecções hereditarias e familiares do sistema nervoso destacam-se, por sua maior freqüencia e importância, a moléstia de Friedreich (1861), a heredo-ataxia cerebelar de Pièrre Marie (1893) e a paraplegia espástica de Strümpell (1893).

O problema dessas afecções familiares apresenta certos aspéctos interessantes que, ainda hoje, constituem campo aberto à discussão entre os neuropatologistas. Antes de relatar os casos clínicos por nós observados, estudaremos as questões ligadas à etiopatogenia e ao conceito, unicista ou pluralista, das heredo-degenerações espinho-cerebelares. Dispensamos a descrição dos quadros sintomatológicos dessas moléstias, pois que os mesmos são sobejamente conhecidos.

Constituem essas afecções diferentes entidades nosológicas ou representam apenas formas diversas de um mesmo grupo de moléstias hereditarias do sistema nervoso e dependentes tão somente da variabilidade na localização das lesões? Divergências existem ainda a esse respeito, dividindo-se os autores entre os que aceitam o conceito unicista e os que continuam a considerar cada uma das afecções indicadas como individualidade nosológica autonoma.

Ayala (1) e Strümpell (2) em seus tratados, seguem a opinião de Bing o qual considera a heredo-ataxia cerebelar como uma sub-especie frequente e relativamente característica da moléstia de Friedreich. Do mesmo modo, Walshe (3) considera em conjunto as heredo-ataxias,

---

\* Trabalho apresentado à Secção de Neuropsiquiatria da Associação Paulista de Medicina, em 5 de Dezembro de 1942, acompanhado de filme cinematográfico.

\*\* Livre-Docente de Neurologia na Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo.

\*\*\* Assistente voluntario do Serviço de Neurologia da Universidade de S. Paulo.

(1) Ayala, G. — Medicina Interna. Vol. V, 2.<sup>a</sup> ed. — Turim, 1936

(2) Strümpell, A. e Seyfarth, C. — Trattato di Patologia Speciale Medica e Terapia. Vol. II, Parte II. Trad. Ital. 1936.

(3) Walshe, F. M. R. — Diseases of the Nervous System. 1940.

descrevendo como padrão mais frequente a moléstia de Friedreich. Fumarola (4) também não aceita uma distinção entre as ataxias de Friedreich e de Pièrre Marie, considerando-as como simples variedades sintomáticas do mesmo processo mórbido, devidas à diversidade de extensão, de intensidade e de evolução das lesões.

Barraquer Ferré (5), pelo contrario, acha que até não serem solucionados os problemas etiopatogenicos dessas enfermidades hereditarias, devemos nos guiar pelos sintomas clínicos e pelos dados anatomo-patológicos, podendo-se portanto descrever separadamente, como entidades independentes, a moléstia de Friedreich, a ataxia de Pièrre Marie e a paraplegia espástica de Strümpell.

Purves-Stewart (6) considera, igualmente, a ataxia cerebelar de Marie como uma entidade diferente da ataxia de Friedreich, admitindo haver na primeira uma degeneração parenquimatosa primaria, não da medula espinhal — como na moléstia de Friedreich — mas no cerebeo. Hassin (7), baseado principalmente em dados histo-patológicos, aceita a dualidade dessas ataxias, admitindo que as lesões cerebelares encontradas por diversos pesquisadores na moléstia de Friedreich, seriam acidentais ou secundarias a lesões medulares. Pelo contrario, na ataxia de Marie, as lesões primitivas estariam no rombencéfalo e, apenas nos casos de longa duração, poder-se-iam combinar com lesões medulares semelhantes às encontradas na moléstia de Friedreich. Alem disso, na ataxia de Marie, as degenerações atingem as celulas ganglionares das olivas bulbares e dos nucleos arcifórmes e pontinos, com degeneração secundaria dos pendunculos cerebelares médios; na moléstia de Friedreich, não são essas células que se apresentam alteradas, mas as vias espinocerebelares e, posteriormente, os feixes piramidais. Desse modo, segundo Hassin, a heredo-ataxia de Pièrre-Marie seria uma moléstia primitivamente nuclear e a moléstia de Friedreich se caracterizaria por uma lesão primaria das vias cerebelares.

Apezar dessas diversas opiniões discordantes, hodiernamente, a grande maioria dos neurologistas e neuropatologistas admite, após o trabalho fundamental de Marinesco e colaboradores (8), a teoria unicista, englobando em um unico grupo, as diversas moléstias familiares medulo-cerebelares. Esses autores consideram os argumentos em favor

---

(4) Fumarola, G. — Doenças do Sistema Nervoso. Trad. port. 1938.

(5) Barraquer Ferré — Tratado de Enfermidades Nerviosas. 1936.

(6) Purves-Stewart, J. — The Diagnosis of Nervous Diseases. Londres, 1938.

(7) Hassin, G. — "Friedreich's ataxia. A histo-pathologic study. (Diferenciacion from Marie's ataxia)". Arch. of Neurol. and Psych. 39-1:116-130 (Jan.) 1938.

(8) Marinesco, G., Manicattide, M. e Jonesco-Sisesti — "Essai de regroupement des Maladies familiales de la Moelle". Revue Neurologique. Maio, 1934.

da concepção unicista muito poderosos e numerosos. Vejamos, em resumo, quais são esses argumentos: a) Nas três afecções principais, de Marie, de Friedreich e de Strümpell, a sintomatologia é constituída por sinais piramidais, sinais cerebelares, perturbações tróficas, perturbações sensitivas e fenomenos supramedulares (sinais bulbares, sinais oculares e desordens psíquicas). Cada um desses sinais entra, em intensidade maior ou menor, no quadro sintomatológico destas três afecções; b) É classico considerar-se a doença de Friedreich como própria da infância enquanto que as primeiras manifestações da heredo-ataxia de Pièrre Marie sóem aparecer entre os 20 e 30 anos. Todavia, os casos clínicos de exceção são tão numerosos que essa lei tem valôr muito relativo; c) Já foram relatadas formas de transição. Esses casos, aliás, são muito mais numerosos que as fórmulas puras de qualquer das três afecções que estamos considerando. Dois anos após a descrição classica de Pièrre Marie, Londe (9) já considerava a ataxia de Pièrre Marie e a doença de Friedreich como manifestações de um mesmo processo mórbido. Essa opinião teve no estrangeiro repercussão muito maior que em França, devido ao prestigio da autoridade de Pièrre Marie em sua patria; d) Existem casos nos quais uma forma mais ou menos pura de qualquer destas afecções, por acrescimo de novos sintomas, tem seu aspécto clínico modificado, passando a se enquadrar em outro tipo. A este proposito, Paul Van Gehuchten (10) estudando a paraplegia espástica familiar, conclue: “não se pode traçar para estes grupos limites bem definidos, de modo que o caso de paraplegia espástica que inicialmente parecia puro, mereceu ser classificado, posteriormente, entre as formas complexas, pelo aparecimento de sinais cerebelares e sintomas de esclerose em placas”. Vários autores, tais como Menzel e Soderberg (11) notaram a evolução da moléstia de Friedreich para a de Pièrre-Marie, ao passo que outros observaram o inverso, isto é, a evolução da segunda para a primeira; e) Ainda a favor da concepção unicista, depoem as observações feitas por varios outros pesquisadores (12) em familias nas quais existem os diversos tipos dessas moléstias.

O estudo anatômico, como já vimos, é a base em que se fundamentam os adeptos da concepção pluralista. Todavia, segundo Marinesco, a anatomia patológica, envez de infirmar, confirma o conceito unicista. Assim, em relação à paraplegia espasmódica familiar, nota Marinesco, após cuidadosa revisão bibliográfica, que em nenhum caso a lesão histológica se limitava ao sistema piramidal. Mesmo no caso relatado por Strümpell, o exame histopatológico revelou, além das alterações do sistema piramidal, lesões do feixe cerebelar diréto. Em geral são encontradas, nesta

---

(9) Londe — “Hérédo-ataxie cérébelleuse” — Tése de Paris, 1895. Cit. por Marinesco, loc. cit.

(10) Cit. por Marinesco, loc. cit.

(11 e 12) Cit. por Marinesco, loc. cit.

afecção, ao lado das lesões das vias piramidais, o comprometimento dos feixes cerebelares diréto e cruzado e, mesmo, lesões de cordão posterior, principalmente do feixe de Goll. Na doença de Friedreich, variando apenas na intensidade, os mesmos sistemas são lesados. Às vezes, como consequência do comprometimento das vias espinho-cerebelares, ha uma atrofia secundaria do cerebello (Marinesco e Trétiacoff). Na heredo-ataxia de Marie, embora possa haver lesões dos outros sistemas enumerados, predomina o comprometimento das vias espinho-cerebelares. Al-guns (Fraser, Nonne, Miura e Hassin) consideram como lesões iniciais e predominantes as alterações cerebelares admitindo que, apenas secundariamente, haveria o comprometimento dos diversos sistemas da medula. Seria essa uma diferença com a doença de Friedreich em que as lesões, primitivamente medulares, determinariam posteriormente atrofias cerebelares. Todavia, muitos outros autores (Sanger Brown, Klippel, Durante, entre outros) admitem que a evolução das lesões da ataxia de Pierre Marie também possa se dar no sentido cerebelipeto. Marinesco e seus colaboradores admitem a possibilidade de ambos os grupos estarem com a razão, isto é, consideram que as lesões podem se iniciar tanto no cerebello quanto na medula. A fragilidade do argumento anatomo-patológico como base na distinção entre as doenças de Friedreich e de Marie se evidencia na observação de Mathieu e Bertrand (13) na qual o exame clínico levou os autores ao diagnóstico de heredo-ataxia de Pierre Marie e o estudo necroscópico revelou a presença de lesões próprias da doença de Friedreich.

Embóra não aceita por todos os neurologistas e neuro-patologistas, parece ser mais plausível a concepção unicista dessas afecções familiares cuja lesão se situa predominantemente na medula. Guillain e Mollaret (14), adotando a teoria unicista, consideram, na moléstia descrita por Friedreich, a combinação de dois síndromos principais: o cerebello e o do cordão posterior, além de um síndrome acessório: o piramidal. Na heredo-ataxia, os dois síndromos principais são o cerebello e o piramidal podendo se associar discreto síndrome cordonal posterior. Finalmente, na paraplegia espástica familiar, ao síndrome piramidal pode se associar discreto síndrome cerebello (formas pura e piramido-cerebello).

Baseados nessa doutrina unicista e considerando as lesões como cerebelipetas, Guillain e Mollaret propõem para este grupo de afecções a denominação de heredo-degeneração espinho-cerebello. Austregésilo (15), não admitindo a progressão cerebelipeta, mas sim a cerebelífuga das le-

---

(13) Cit. por Marinesco, loc. cit.

(14) Guillain, G. e Mollaret, P. — "Considerations cliniques et physiologiques sur la Maladie de Friedreich. L'héredo-dégénération spino-cérébelleuse". La Presse Médicale, Set. 1933, pg. 1417.

(15) Cit. por Mello, A. R. — "Heredo-degeneração cerebello-espinhal". Arch. Brasileiros de Medicina, XXXII, 4-1942.

sões, propõe a modificação dessa denominação para a de heredo-degeneração cerebello-espínhal.

#### PATOGENIA

Admitindo a unidade dessas afecções familiares, deveremos aceitar para todas as suas formas, a mesma patogenia. Podemos, portanto, entender para a heredo-ataxia de Marié e para a paraplegia de Strümpell, as diversas teorias patogénicas propostas para explicar a moléstia de Friedreich.

Dejerine e Letulle (16), em 1890, admitiam que a esclerose dos cordões posteriores, lesão fundamental da moléstia de Friedreich, apresenta uma morfologia especial, *esclerose en tourbillon*, que não se encontraria em qualquer outro tipo de esclerose medular. Todavia, esse tipo de esclerose, ao contrario do que foi julgado inicialmente, não é específico, podendo também se encontrar em lesões tabéticas muito antigas. Posteriormente, embora reconhecendo a possibilidade da comprovação de tal tipo de esclerose em outras afecções do sistema nervoso, Dejerine e Thomas (17) afirmaram que esta esclerose nunca alcança, em outras moléstias, a mesma intensidade que na doença de Friedreich.

A *esclerose en tourbillon* é unicamente devida a uma reação da neuroglia, não dependendo de qualquer lesão vascular. A dificuldade estaria em saber si este processo é primitivo ou consequência de uma perturbação do desenvolvimento. A teoria da perturbação do desenvolvimento, sustentada, entre outros, por Newton Pitt (18), admite que os feixes afetados são os mais tardiamente mielinizados. Dejerine e Thomas, porem, objetam que os feixes piramidais, mielinizados mais tardiamente que os feixes posteriores, são menos afetados que estes, na doença de Friedreich. Por outro lado, é discutível, também, a teoria da esclerose neuróglia primitiva. Todavia parece ser mais aceitável que a degeneração seja o fenómeno primitivo e que a esclerose seja secundária.

Qual seria, porem, o agente nocivo, "primum movens", que favoreceria o aparecimento dessa degeneração? Haveria, sobre um terreno constitucionalmente predisposto, uma concorrência de fatores toxi-infecciosos? Raymond (19) criou o termo de *degenerescencia fisiológica prematura*, por admitir a influência de múltiplos fatores fisiológicos e patológicos, na genese de alterações em certos sistemas já constitucionalmente meioprágicos. No mesmo sentido, Gowers (20) expressou o

---

(16) Cit. por Spota, B. B. — Enfermedad de Friedreich. Tesis de Profesorado. Buenos Aires, 1940.

(17) Dejerine, J. e Thomas, A. — Malattie del Midollo Spinale, 1911.

(18) Cit. por Dejerine e Thomas, loc. cit.

(19 e 20) Cit. por Spota, loc. cit.

conceito de *abiotrofia*. Ambos acreditavam que, sobre um ectoderma constitucionalmente debil, seria suficiente a ação de um fatôr externo para a genese dessas moléstias hereditárias.

Muito interessante, a respeito da patogenia das afecções em apreço, é a teoria aventada pelo neuropatologista russo Rabinowitsch (21) que atribue as lesões observadas no neuro-eixo à inferioridade constitucional, não do ectoderma, mas do mesoderma. Realmente, os argumentos de que lança mão o investigador russo são muito ponderáveis e plausíveis. Nas moléstias de que cuidamos, principalmente na forma descrita por Friedreich, são constantes as alterações dos derivados mesodérmicos. Essas alterações seriam manifestações fenotípicas de uma debilidade genotípica do mesoderma.

É impossível, na opinião de Rabinowitsch, que o sistema nervoso, formado por um tecido muito diferenciado e sensível, possa ser compatível, quando lesado, com uma boa capacidade funcional por muitos anos, como sóe acontecer na forma descrita por Marie. Não admite, por este motivo, um comprometimento primário do sistema nervoso. A defesa do sistema nervoso é realizada por uma barreira hemato-encefálica constituída pela glia e pelo ependima, ambas de origem ectodérmica, e pelos vasos e meninges, de origem mesodérmica. Pois bem, admitindo-se a debilidade primária do mesoderma, explica-se a lesão dessa barreira e a conseqüente permeabilização a toxinas, bactérias e outros agentes nocivos e, por outro lado, compreende-se a ausencia de reações vasculares no quadro anatomo-patológico dessas afecções. Plenamente em favor desta teoria patogênica de Rabinowitsch, está a observação de Model (22) de que as lesões medulares se localizam de preferéncia nas zonas espinhais periféricas, enquanto que as zonas mais centrais estão integras, por estar intácta a barreira ependimária, formação ectodérmica.

Segundo Hertwig (23), embriogeneticamente, a nutrição do ectoderma é provista pelo mesoderma e, conseqüentemente, a insuficiência primária desse folheto embrionario póde determinar a hipogénese de certos setôres do sistema nervoso central. Teríamos, portanto, no sistema nervoso setôres ou zonas de resistencia diminuída e sobre as quais podem agir fatôres toxi-infecciosos, desencadeantes da afecção.

Explicam-se perfeitamente, pela teoria de Rabinowitsch, a concomitancia de alterações esqueléticas (pé varo-equino, escoliôses, etc.), de malformações congenitas do coração, da aorta, dos musculos, etc. Adiantando-nos ao proprio autôr dessa doutrina patogênica, poderíamos incluir no mesmo grupo de afecções, as miopatías deuterio e protopáticas, considerando também estas como conseqüencias de uma inferioridade cons-

(21) Rabinowitsch — Zeits. f. Neurol. u. Psych., t. 122, p. 462.

(22) Cit. por Castex, Mariano — "Sobre etiopatogenia en la Enfermedad de Friedreich". La Prensa Medica Argentina, 12, Set., 30, 1932.

(23) Cit. por Castex, loc. cit.

tucional do folheto mesodérmico do embrião. Realmente, compulsando a literatura, encontramos casos de associação de degenerações espinho-cerebelares com miopatias.

Na forma de ataxia descrita por Pièrre Marie, as perturbações tróficas são mais raras que na doença de Friedreich para cuja patogenia, precisamente, Rabinowitsch formulou a hipótese que expuzemos. No caso de nossas pacientes, como veremos, não havia qualquer perturbação dos derivados do mesoderma, pelo menos revelavel ao exame clínico.

Si nossos casos são pobres de alterações dos órgãos de origem mesodérmica, a pesquisa bibliográfica revela grande numero de observações com associação de sintomas nervosos característicos a perturbações do desenvolvimento mesodérmico. Entre nós, Valente (24) apresentou o caso de uma afecção familiar, classificando-o como uma transição entre a doença de Friedreich e a de Pièrre Marie, associada com distrofia congênita e anomalia do desenvolvimento do coração. Este caso, considerado à luz da teoria de Rabinowitsch, apresenta, como é obvio, particular interesse. Castex (25) e Soto Romay (26) considerando as lesões nervosas que costumam aparecer na anemia perniciosa, na pelagra e em certas avitaminoses clínicas e experimentais e que lembram até certo ponto as alterações anatômicas do sistema nervoso que se encontram nas afecções familiares, recomendam para o tratamento destas ultimas (mais precisamente no tratamento da doença de Friedreich) a hepatoterapia e a vitaminoterapia.

### OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

OBSERVAÇÃO I — Cec. Fer., 35 anos, sexo feminino, solteira, lavradora, brasileira, residente em São Roque, internada na 3.<sup>a</sup> Enfermaria de Medicina de Mulheres da Sta. Casa de S. Paulo. — Relata que ha 7 anos appareceram dôres generalizadas que, no inicio, eram de intensidade moderada mas que foram se exacerbando. Eram dôres continuas e profundas dando a impressão de se localizarem nos ossos. Concomitantemente, sentia dôres de cabeça, nos dentes, nos ouvidos e no estomago que se intensificavam durante a noite. Essas dôres por vezes regrediam, reaparecendo depois com as mesmas características.

Ha cerca de 2 anos e meio as dôres diminuíram de intensidade até desaparecerem completamente, iniciando-se, então, perturbações do equilibrio e fraqueza nas pernas. A paciente não conseguia mais subir ou descer escadas pois perdia o equilibrio e caía. Sua marcha assumio o caracter da marcha ebriosa, sendo obrigada a olhar firme para a frente, na direção em que

(24) Valente, A. — "Transição entre a moléstia de Friedreich e a heredo-ataxia cerebelar; distrofia congenita e anomalia do desenvolvimento do coração. Rev. Neur. e Psiq. de São Paulo, 4:63-74 (Abril-Junho) 1938.

(25) Castex, M. — loc. cit.

(26) Soto Romay, R. — "Contribución al estudio y tratamiento de las enfermedades heredo-familiares a predominio medular". La Semana Medica. 17:897-911 (Abril, 28) 1938.

seguia; caía todas as vezes que tentava andar olhando para os lados. Ao ficar de pé, na posição erecta, não conseguia se equilibrar bem: o seu corpo balançava de um lado para outro, até cair. Surgiram também tremores que se manifestavam quando tentava executar movimentos mais ou menos delicados, como vestir-se, pentear-se ou mesmo ao tentar alcançar um objeto. Conta ainda que frequentemente acorda à noite com a sensação de ter perdido a noção da posição de um de seus braços (geralmente o direito), de modo que para o encontrar é obrigada a procura-lo com a outra mão. Tal fato nunca se deu com os membros inferiores.

Durante toda sua vida, a paciente teve incontinência urinária que, em certos periodos, se acentuava. Excepcionalmente apresentava incontinência de fézes. De um ano para cá, a urina tornou-se solta, apenas percebendo que a havia emitido quando se sentia molhada. Data dessa mesma época o início de incontinência retal, sentindo que exonerava mas não conseguindo evitar a emissão de fézes. Enquanto a incontinência vesical tornou-se diaria e constante, a incontinência retal se processava com maior raridade. Aos poucos as perturbações esfíntéricas foram melhorando, estando hoje quasi que desaparecidas.

De 2 anos para cá, vem sentindo fraqueza na vista, não podendo ficar ao sól, pois a luz solar acarreta grande dôr e ardência nos olhos. Desde que se instalou a falta de equilibrio, a fala se tornou difficil, tendo a impressão de modificação da voz e de que as palavras, articuladas com maior esforço do que antes, lhe saem mais confusas. Notou, também certa difficuldade na deglutição de alimentos líquidos, com os quais frequentemente se engasga, sem haver regorgitamento pelo nariz. Os alimentos sólidos são deglutidos normalmente. A mastigação sempre foi normal.

Nada sabe informar sobre as condições de seu nascimento. Também não sabe precisar a idade com que começou a andar. Entre as moléstias comuns da infancia, relata sarampo, varicéla e tosse comprida. Aos 3 anos de idade, teve ataques que foram atribuidos a vermes. Com a idade de 9 anos, teve febre tifóide. Por duas vezes contraiu malária, sendo tratada por farmacêuticos. Nega reumatismo ou coréia. Nega partos ou abortos. Menarca aos 17 anos, com ciclos catameniais proio-hipermenorrágicos. Trabalha na lavoura, sempre descalça. Não é etilista, nem tabagista. Alimentava-se relativamente bem.

Seu pai (A. R.) (vide figura 1) faleceu aos 42 anos de idade e sofria de moléstia nervosa que a paciente compara à sua. Diz ela que seu progenitor tinha força nas pernas e que, em pleno periodo de estado de doença, conseguia mexer as pernas, mas não podia andar porque perdia o equilibrio e caía. Também ao seu pae, quando fazia um movimento como o de levar o alimento à boca, sobrevinham tremores intensos que o impediam de se alimentar sózinho. O avô paterno (D. F.) morreu de moléstia nervosa semelhante à de seu progenitor e à sua. Sua mãe está viva e é sadia. Não sabe relatar se houve abortos para o lado materno. Tem 8 irmãos vivos e 4 falecidos, estes últimos mortos na primeira infância de causas que não sabe informar. Dos oito irmãos vivos, seis (5 irmãos e 1 irmã) são fortes, todos casados e tendo filhos sadios. Dos irmãos restantes, uma irmã, I. F. R., é a paciente a que se refere nossa segunda observação. Outro irmão, R. F., também é doente. Conta 33 anos, é casado, tendo 3 filhos, todos sadios. Adoeceu aos 28 anos, tendo a moléstia se iniciado com um surto febril e com dôres terebrantes nos membros inferiores. Terminado o surto febril, ficou com falta de equilibrio, fraqueza nas pernas e impossibilidade de falar, a não ser de modo incompreensivel. A paciente relata que todos seus irmãos,

mesmo aqueles que posteriormente vieram a apresentar a moléstia, começaram a andar em tempo normal.

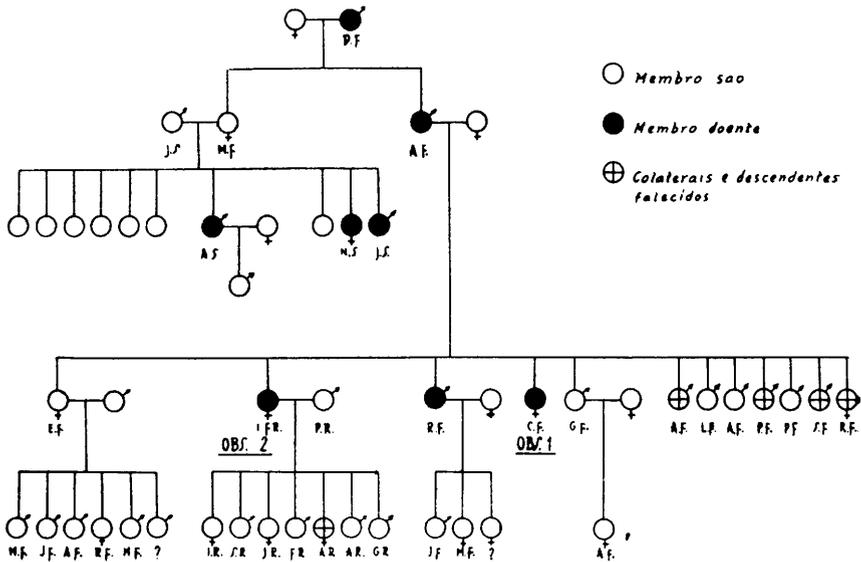


FIG. 1 — Arvore genealógica mostrando os casos de doença em 4 gerações. Notar que a moléstia se manifesta, em geral, em idade adulta ou proxima, de sorte que não se pode afirmar que os descendentes da 5.<sup>a</sup> geração, todos de menor idade, estejam definitivamente indenes.

Um seu primo, A. S., filho de uma tia paterna (M. S.) — esta sadia — apresenta também uma doença parecida. Tem 35 anos e ha cêrca de 4 anos começou a apresentar falta de equilibrio, alem de perurbações mentais. Está atualmente internado no Hospital de Juqueri. Esse paciente casou e teve um filho normal. Uma prima, (N. S.), irmã do enfermo referido acima, sofre de moléstia semelhante, caracterizada, além da falta de equilibrio, por perturbações da fala. Finalmente, no mais jovem irmão desses dois primos enfermos (J. S.), com 25 anos, estão surgindo sinais da moléstia, constantes principalmente de progressiva falta de equilibrio.

*Exame fisico:* Mulher aparentando a idade de 40 anos, de tipo longilineo. Facies acromegalóide. Pele, tecido celular subcutâneo, musculatura e arcabouço osseo, nada apresentam digno de menção. Não são palpaveis gânglios linfáticos cervicais, epitrocleanos e inguinais. Pressão arterial 125 - 70 mm. Hg. Nada digno de nota para o lado dos aparelhos respiratório e circulatório. O cxame do abdomen, igualmente, nada revelou digno de menção.

*Exame neurológico:* A paciente, em relação ao seu gráu de cultura, apresenta intelligência normal, sabendo ler e escrever. Perfeita orientação auto e alopsíquica. Não apresenta perturbações psíquicas da percepção ou da atenção. Bôa memoria, tanto para os fatos remotos quanto para os recentes. Normais a afetividade e associação de idéias.



e da espiral entre duas paralelas. A estes distúrbios junta-se nítida disdiadocinesia. Ausência de bradicinesia. Tremor intencional durante a realização de qualquer movimento, tanto com os membros superiores como com os inferiores. Palavra monotona e escandida, sendo emitida com certa dificuldade. Os "tests" de palavras denotam ligeiro deficit na articulação das consoantes labiais. A doente sente dificuldade na deglutição de líquidos, com os quais por vezes se engasga. Mímica e mastigação normais. Ligeira hipertonía muscular: pela inspeção, palpação, movimentação passiva e balanço passivo das articulações, notamos discreto aumento do tonus em todos os membros, principalmente nos inferiores.

Reflexos médio-plantar, aquileu e patelar, todos vivos de ambos os lados: à pesquisa do patelar obtém-se como resposta, bilateralmente, trepidações epileptóides e sinreflexias. Reflexo dos adutores da coxa presente e vivo de ambos os lados. Reflexo contro-lateral dos adutores de Pierre Marie ausente de ambos os lados. Reflexo médio-púbico de Guillain-Alajouanine: presentes ambas as respostas, com predomínio da resposta crural sobre a abdominal. Reflexo médio-esternal de Guillain-Alajouanine: nítida contração do músculo grande-peitoral de ambos os lados. Reflexos estilo-radial, cubito-pronador, bicipital, tricipital e olecraniano também se apresentam vivos e de igual intensidade em ambos os lados. Não obtivemos resposta pela pesquisa dos reflexos espondilêus. Reflexos masseterino, oro-orbicular, naso-palpebral e de Mac Carthy, todos presentes e vivos.

Ausente o reflexo cutâneo-plantar. Ausente o sinal de Babinski. Pelas manobras de Schäfer, Gordon e Oppenheim, também não obtivemos o sinal de Babinski. Mesmo após a sensibiliação pela marcha prolongada, esse sinal não foi obtido. Em nenhum dos lados obtivemos o sinal de Rossolimo ou o de Mendel-Bechterew. Reflexos cutâneo-abdominais normais à direita; à esquerda o reflexo superior se acha presente, o médio inconstante e o inferior abolido. Reflexos cutâneo-hipotenar e palmo-mentoneiro não foram obtidos. Reflexos corneo-palpebrais presentes de ambos os lados. Reflexo oculo-palpebral presente e normal.

Não obtivemos reflexos tónicos cervicais de Magnus-Klein e reflexos de postura, tanto nos membros superiores como nos inferiores. Nítido clono de ambas as rótulas; à esquerda é mais persistente que à direita. Não obtivemos clono do pé, da mão ou do masseter. Não existem sincinesias e automatismos.

Olfacção e gustacção normais. Normais todas as formas de sensibilidade conciente tanto superficiais como profundas. Não existem perturbações tróficas e vaso-motoras. Não existem paralisias ou anestesias por lesão de nervos cranianos.

*Exame neuro-ocular:* normais a estática óculo-palpebral e a motricidade extrínseca. Pupilas em midriase média, reacções lentas à luz e à acomodação. Meios normais. Palidez incompleta dos discos papilares. Acuidade visual: A.O. dedos 3 ms. (D. Prado).

*Exame oto-rino-laringo-neurológico:* Face, boca, língua, palato mole, faringe e laringe, nada digno de nota apresentam para o lado da motricidade, sensibilidade e sensorio. Audição no limiar da normalidade em ambos os lados. Ausência de nistagmo espontâneo ou de posição. Prova calórica fria: 15 cc. a 19° e cabeça 60° atrás. O.D.: praticamente sem latencia, nistagmo horizontal para o lado oposto, em resalto nítido, aritmico, intenso, atáxico durante 2'06". Inclinação da cabeça e tronco para o lado excitado. Desvio para fóra do braço direito. Sensação vertiginosa rotatória quasi que ausente. O.E.: sem latencia, nistagmo horizontal para o lado oposto, durante 2'15", com as mes-

mas características anteriores, sem a sensação vertiginosa. Prova calórica quente: 15 cc. a 45° e cabeça 60° atrás. O.D.: após 6", nistagmo horizontal para o mesmo lado, durante 1'45", atáxico, em resalto, sem qualquer reação vertiginosa ou motora. O.E.: após 7", idem, idem 1'55". Idem idem Prova rotatória: 10 voltas em 20" e cabeça 30° à frente. Da D. para a E. post-nistag. para a D. durante 60", lento para surgir, horizontal, atáxico, em resalto. Reações desproporcionadas, pobres, praticamente ausentes. Da E. para a D. post-nistag. para a E. durante 58", idem, idem, idem. Conclusões: Predomina, no quadro apresentado pela paciente, a alteração do equilíbrio do tipo cerebelar. Não existe sintoma motor, sensitivo ou sensorial para o lado dos últimos pares cranianos. Interessante é o comportamento de ambos os vestibulos à pesquisa instrumental. Tanto à prova calórica quanto à rotatória, as respostas foram normais quantitativa e qualitativamente: 1) o tempo de batimento do nistagmo encontra-se prolongado de ambos os lados; 2) desproporção entre o batimento prolongado do nistagmo provocado e a ausência de reação vertiginosa rotatória ou fenômenos vaso-motores gerais; 3) resposta nistagmica atípica, pois obtivemos um nistagmo em resalto, arritmico, verdadeiro nistagmo atáxico. Conclue-se, que falta ao sistema vestibular o controle cerebelar (Rezende Barbosa).

*Reação de Wassermann no sangue:* negativa (H. Cerruti).

*Exame do liquido céfalo-raquidiano:* Punção sub-occipital em decubito lateral. Pressão inicial 15 (manometro de Claude). Liquor limpido e incolor; citologia, 0,6 células por mm<sup>3</sup>; proteínas totais, 0,10 grs. por litro; r. Pandy negativa; r. benjoin coloidal, 00000.00000.00000.0; r. Takata-Ara, negativa; r. Wassermann, negativa com 1 cc. (O. Lange).

*Exame hematológico:* Glóbulos vermelhos — 4.520.000 por mm<sup>3</sup>. Glóbulos brancos — 10.800 por mm<sup>3</sup>. Hemoglobina — 90%. Valor globular — 1,0. Hemossedimentação — 7 mms. por hora. Contagem específica: Neutrófilos (Mielocitos 0%, Metamielocitos 0%, Bastonetes 11%, Segmentados 40%) Eosinófilos 12%, Basófilos 0%, Linfocitos 28%, Monocitos 9%. Observações: glóbulos vermelhos, nada digno de nota. Glóbulos brancos: leucocitose com desvio para a esquerda dos neutrófilos, eosinofilia, linfo e monocitose (S. Book)

*Metabolismo basal:* (Proc. Boullitte, eudiometro de Plantefol): Metabolismo basal aumento de 8%. (Samuel Ribeiro).

*Sumula:* Trata-se de uma paciente de 35 anos de idade que gozava de boa saúde até há 7 anos, época em que apareceram dores generalizadas que persistiram por dois anos. Há 5 anos, à medida que essas dores regrediam, foi se instalando uma falta de equilíbrio, mórmente durante a marcha. Concomitantemente, apareceram outros sintomas: perturbação da fala, tremores, diminuição de acuidade visual, distúrbios da deglutição. Desde a infância a continência esfinctérica não era perfeita; com o estabelecimento da moléstia atual as perturbações do esfincter vesical se exacerbaram. Sem importancia são os antecedentes pessoais. Pelo contrario, são de capital interesse os antecedentes familiares, pois revelam em numerosos parentes da linha paterna, uma moléstia semelhante. O exame neurológico demonstrou, em primeira plana, nítido quadro cerebelar bilateral. Secundariamente, existe discreto síndrome deficitario e de libertação piramidal, principalmente nos membros inferiores. As sensibilidades concientes, inclusive a profunda, estão perfeitadas. O exame neuro-ocular demonstrou uma atrofia incompleta das papilas. Verificou-se pelo exame neuro-oto-rino-laringológico, uma libertação do sistema vestibular ao controle cerebelar.

Quando examinamos a doente a que se refere a observação acima julgamos de seus antecedentes familiares unicamente pelas suas informações, para admitir como semelhantes à sua, a afecção nervosa apresentada por alguns de seus parentes. Este critério era justificado devido ao quadro típico da afecção da nossa doente, aliado à coerência de suas informações, localizando todos os parentes afetados na mesma linhagem.

Todavia, com o fim de nos certificar sobre o diagnóstico de heredo-ataxia cerebelar de Pièrre Marie pelo menos em mais um membro da família, um de nós locomoveu-se até Descampado (Est. de S. Paulo), para examinar a paciente I.F.R. (Obs. 2), irmã da doente C.F. (Obs. 1).

Incluimos também na Obs. 2 os resultados do exame neurológico que tivemos oportunidade de realizar em todos os filhos da paciente I.F.R. Evidentemente esta nossa Obs. 2, realizada longe dos centros médicos, é forçosamente muito mais incompleta que a Obs. 1 e desacompanhada de qualquer exame complementar paraclínico.

**OBSERVAÇÃO II** — I. F. R., 36 anos, casada, branca, brasileira, lavradora. Queixa-se de falta de equilíbrio, perturbações da fala e da deglutição, tremores nos membros inferiores. A moléstia teve início há 3 anos, de modo brusco. Estava carregando um balde quando sentiu tonturas que a obrigaram a interromper o serviço e a sentar-se. Passadas as tonturas começou a perceber tremores muito fortes nos membros inferiores. Recolheu-se ao leito e, tempos depois; quando se levantou, notou que ao seu corpo faltava o equilíbrio, principalmente quando andava. Desde então, para andar necessitava apoiar-se nas paredes ou em objetos circunjacentes. Ao ficar de pé, desde o início da doença, instalam-se tremores nas pernas e, para se equilibrar nessa posição, a paciente precisa afastar os pés, aumentando a base de sustentação. Ao beber água ou deglutir alimentos líquidos, ha regurgitação pelo nariz; a deglutição de alimentos sólidos sempre se procedeu normalmente. Essas perturbações persistem até hoje. Nega qualquer perda ou diminuição apreciável de força muscular nos membros superiores. Nunca teve sensação de perda da noção da posição dos segmentos de seu corpo no espaço, durante a noite. Quando caminha muito durante o dia, sente á noite, caimbras muito violentas nas pernas. Ao contrario de sua irmã C. F., o início dos sintomas nervosos não foi precedido pelas dores vagas pelo corpo. A doente acusa também perturbações esfintéricas: por vezes tem a urina presa (sic) por muito tempo até que a elimina involuntariamente, sem perceber a sua emissão. Não acusa qualquer perturbação da continência retal.

*Antecedentes pessoais:* Antes da moléstia atual, foi sempre forte, dedicando-se aos trabalhos domésticos e à lavoura. Na infância teve sarampo e tosse comprida. Icterícia aos 3 anos de idade. Pneumonia aos 32 anos. Casada aos 20 anos. Ciclos catameniais normais.

*Antecedentes familiares:* Sobre seus antepassados e colaterais, a doente I. F. R. confirma os dados relatados pela irmã e que constam na Obs. 1, esquematizados na árvore genealógica representada na figura 1. I. F. R. teve 7 filhos, dos quais 6 são vivos e foram por nós examinados:

1.º) Izabel R., 16 anos. Nascido a termo, apresenta, desde o nascimento, uma convexidade da coluna vertebral na região dorsal. Essa convexidade foi, com o tempo, aumentando progressivamente. Apresenta-se com uma cifo-escoliose pronunciada, com a convexidade voltada para a direita

comprometendo toda a coluna torxica. Não apresenta qualquer outra alterao óssea. Ainda não se instalou a menarca. Começou a andar em tempo normal. Possui ótima força muscular. Queixa-se apenas de dôres no estomago. O exame neurológico nada de anormal revelou. 2.) Salvador R., 14 anos. Desenvolvimento somato-psíquico normal; 3.) Joana R., 12½ anos. Bom desenvolvimento somtico e psíquico. 4.) Francisco R., 10 anos. Desenvolvimento somtico e psíquico normal. 5.) Arminia R., falecida aos poucos dias de idade, com disenteria. 6.) Antonia R., 6 anos. Desenvolvimento normal para a idade. Em todos estes descendentes de I. F. R., o exame neurológico nada de anormal revelou. 7.) Geraldo R., 3 anos. Principiou a andar com a idade de 2 anos. Atualmente sua marcha  normal e firme. Não se nota,  inspeção, qualquer perturbao do trofismo. O exame neurológico foi impossibilitado pela invencível indocilidade da criança. Os reflexos profundos revelaram-se normais.

*Exame neurológico:* I. F. R. tem psiquismo normal. Revela ba memória e não existem distúrbios da ateno, percepo ou da afetividade. Perfeita orientao auto e alopsíquica. A paciente, de p, aumenta a base de sustentaao e apoia-se contra a parede. Ao realizar qualquer ato muscular, mais ou menos complexo, nota-se decomposio dos movimentos. Como sua irmã, a doente tem facies acromegaloide. Na posio de sentido militar, a doente oscila para a frente, para traz ou para um dos lados: essas oscilaes não aumentam de amplitude se a doente fechar os olhos. O equilíbrio dinâmico apresenta-se perturbado; a marcha  em zig-zag, do tipo ebrioso, cerebelar. Ausência de paralisias ou paresias; força muscular diminuida nos membros inferiores e normal nos superiores. A manobra de Mingazzini revela deficit bilateral dos musculos extensores da coxa. A manobra do psas , de ambos os lados, negativa. Igualmente negativas são as outras manobras para a pesquisa de deficit motor voluntario. Ataxia de tipo cerebelar, revelada pelas classicas provas index-nariz, index-index e calcanhar-jelho. Essas provas são realizadas com evidente decomposio de movimentos e hipermetria. Positiva bilateralmente a prova de Stewart-Holmes. Positivas as provas de Babinski para a pesquisa de assinergia entr musculos da perna e do tronco. Adiadococinesia bilateral. Hipertonias nitidas nos membros inferiores; tonus muscular normal nos membros superiores. Fala monótona e escandida. Mastigaao e respirao normais. Reflexos aquileus e patelares bem vivos, produzindo-se trepidaes epileptoides  percussão do ligamento patelar. Reflexos estilo-radial, cubito-pronador, bicipital, tricipital e olecranico, todos presentes e normais. Não obtivemos o reflexo cutaneo-plantar. Ausência do sinal de Babinski pela pesquisa classica assim como pelas variantes. Reflexos cutâneo-abdominais diminuidos. Ausente o clono das rotulas e dos ps. Esboço de automatismo: esboça-se o sinal de Babinski, como resposta  somao de excitaes quando se percute a parte anterior da planta do p. A sensibilidade geral, nas diversas formas superficiais e profundas, se apresenta integra. Nenhuma perturbao trófica ou vaso-motora.

## COMENTÁRIOS

Firmmos o diagnóstico de heredo-ataxia cerebelar de Pirre Marie, por uma série de elementos que passamos a analisar.

1 — *Síndrome cerebelar:* No quadro sintomatológico de nossas pacientes, predomina o síndrome cerebelar. Realmente,  notavel a ataxia

do tipo cerebelar, consequencia da assinergia muscular e da dismetria. As provas classicas de pesquisa da função cerebelar resultaram todas positivas. Incluem-se nesse síndrome as perturbações da fala e da deglutição. O exame neuro-oto-rino-laringológico, realizado apenas na paciente C.F., revelou tambem a falta do controle cerebelar ao sistema vestibular, indicando que a lesão não atinge apenas os feixes cerebelares na medula.

2 — *Síndrome piramidal*: Ao lado do síndrome cerebelar existe um síndrome piramidal. Realmente a manobra de Mingazzini foi positiva e, por outro lado, apesar da ausencia do sinal de Babinski, encontramos alguns elementos do síndrome de libertação: hiperreflexia tendinosa, trepidações epileptóides e, em um dos casos, clono.

3 — *Manifestações oculares*: O exame do fundo dos olhos da paciente C.F. revelou atrofia incompleta das papilas. Esta manifestação ocular é constante na heredo-ataxia cerebelar, a ponto de Pièrre Marie, em sua aula no Hospital Debrousse (1893), ao estabelecer o quadro sintomatológico da moléstia que leva o seu nome, ter excluído da heredo-ataxia a observação de Seeligmuller por não apresentar tais sintomas oculares. Todavia, a atrofia das papilas não é específica da heredo-ataxia, pois pode ser encontrada, tambem, na moléstia de Friedreich e na paraplegia espasmódica familiar de Strümpell-Lorrain. Segundo a descrição de Pièrre Marie, as alterações oculares são tardias. Todavia, Victoria e Lijó Pavia (27) consideram essas alterações como precoces, podendo preceder mesmo ao aparecimento das manifestações nervosas classicas. Atribuem essa diferença aos meios mais modernos de que dispõe o oftalmologista, hodiernamente, para o exame do fundo de olho.

4 — *Antecedentes familiares*: Na familia de nossa paciente há 8 casos de moléstia nervosa semelhante. Destes casos, examinámos objetivamente duas doentes. Quanto aos outros seis, baseamo-nos exclusivamente nas informações que nossas pacientes, concordantemente, nos prestaram. Deste modo, embora não podendo responder pela exatidão do diagnóstico de heredo-ataxia de Pièrre Marie em todos os casos restantes, construímos a arvore genealógica da familia, localizando seus varios membros afetados. (figura 1). Como vemos, esta afecção pode ser seguida em linha ascendente, ao contrario do que se dá com a moléstia de Friedreich. Este fato é explicado por Crouzon (28) pela frequencia com que se casam os heredo-atáxicos, o que é possível porque a afecção, em geral, se manifesta em idade adulta. Pelo contrario, na afecção descrita por Friedreich, os sintomas se evidenciam na se-

---

(27) Victoria, M. e Lijó Paiva, J. "El fondo de ojo en la heredo-ataxia cerebelosa. Su importancia para el diagnóstico precoz". Trabajos do 1.º Congresso Brasileiro de Oftalmologia, 2.º vol., pag. 429.

(28) Cit. por Litter, M. e Wexselblatt, M. Tratado de Neurologia, Buenos Aires, 1939.

gunda infancia ou na adolescencia. Em nossos casos, todos os membros afetados pela heredo-ataxia começaram a manifestar seus primeiros sintomas em idade adulta. As pessoas que posteriormente virão a apresentar o quadro da ataxia hereditária, manifestam, já nos primeiros anos de vida, — segundo Dejerine e Thomas (29) — pequenos distúrbios do equilíbrio, atrazo na idade de andar, etc. Em nossos casos, as informações que obtivemos não nos permitem corroborar esta afirmativa.

5 — *Início da moléstia*: Na doente C. F., os primeiros sinais da ataxia hereditária cerebelar foram precedidos, em longo periodo, por dôres fortes generalizadas, cefaléias, dôres na região lombar e outras parestesias. O início da moléstia com esses distúrbios da sensibilidade subjetiva não é constante, mas também não é infreqüente. Londe (30) dá a essas sensações de dôres e parestesias uma explicação que não nos parece plausível: seriam devidas a neurôses históricas concomitantes. Na paciente I. F. R., o estabelecimento dos primeiros sintomas da afecção se evidenciou de uma maneira súbita e acompanhado das referidas dôres.

6 — *Integridade da sensibilidade objetiva*: Nas formas puras de heredo-ataxia cerebelar, não há alteração de qualquer forma da sensibilidade objetiva, quer superficial quer profunda. Nas pacientes que observamos, também, os diversos exames realizados revelaram integridade de todas as formas da sensibilidade conciente. Em certos casos, nas formas de transição com a moléstia de Friedreich, sóem haver distúrbios da sensibilidade profunda, tanto mais intensos quanto mais desta ultima afecção se aproximem.

7 — *Negatividade dos exames complementares*: Como é de regra na heredo-ataxia cerebelar típica, os exames complementares (líquido céfalo-raquidiano, reação de Wassermann no sangue, metabolismo basal, exame hematológico, etc.) foram negativos no caso C. F. Na doente I. F. R. esses exames de laboratório não foram realizados, pois esta paciente foi examinada por um de nós, em uma localidade distante e afastada dos centros médicos do Estado.

8 — Ao lado dessa série de elementos em favor do diagnóstico de heredo-ataxia cerebelar de Pierre Marie, há um sintoma importante que não se enquadra nos moldes clássicos dessa afecção nervosa. Referimo-nos às *perturbações esfinctéricas*. Tais sintomas já haviam sido descritos por Bakker (31) na atrofia olivo-ponto-cerebelar, da qual, na

(29) Dejerine, J. e Thomas, A. — *Malattie del Midollo Spinale*. Trad. Italiana, 1911.

(30) Londe — *Héredo-ataxie cérébelleuse* — Tése de Paris, 1895. Cit. por Ayala, loc. cit.

(31) Bakker — *Atrophie olivo-ponto-cerebellaris*. — *Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.* 89:213, 1924.

opinião de Hassin (32), existem duas formas, uma das quais, de caráter hereditário, seria a heredo-ataxia de Pièrre Marie.

Assim, o quadro sintomatológico apresentado por nossas doentes, aliado ao caráter familiar da doença, afastam a confusão com qualquer outra entidade nosológica. Podemos diferencia-lo da moléstia de Friedreich porque, em nossos casos, os reflexos profundos estão vivos, a sensibilidade profunda é perfeita, não existindo, também, as perturbações tróficas (pé equino). A presença de fenômenos cerebelares predominantes afasta o diagnóstico de paraplegia espástica de Strümpell e Lorrain. O diagnóstico diferencial com a esclerose em placas é feito pelo caráter familiar da doença, pela evolução progressiva e contínua, e pelo fato de haver, na esclerose em placas, na maior parte das vezes, fenômenos espasmódicos muito mais intensos que os encontráveis na ataxia de Pièrre Marie. O caráter familiar e a falta de perturbações mentais, além de sua longa duração, permitem distinguir a heredo-ataxia das outras formas de atrofia cerebelares primitivas, inclusive a descrita por Bourneville e Crouzon.

#### SUMÁRIO

Os AA. discutem o conceito unicista e pluralista das moléstias nervosas heredo-familiares, aceitando o ponto de vista exposto por Marinnesco e colaboradores que englobam em um unico grupo, as mencionadas afecções.

Expõem as diversas doutrinas explicativas da patogenia das degenerações espinho-cerebelares, divulgando e aceitando a hipótese de Rabinowitsch, que admite a lesão primária e inicial do folheto mesodérmico do embrião, com a consequente vulnerabilização do sistema nervoso central aos agentes morbígenos. São estudados os casos de duas irmãs que apresentam uma forma pura de heredo-ataxia cerebelar.

#### SUMMARY

The AA. study the unist and plurist concepts of hereditary nervous diseases and conclude defending Marinnesco and co-worker's theory, which classifies all the above referred affections into a single group.

The different doctrins about the pathogenesis of the spino-cerebellar degeneration are discussed, including Rabinowitsch's hypothesis, which admits the primary and initial lesion in the embryonic mesodermic layer, with the consequent vulneration of the central nervous system to the pathogenic agents. The AA. report the case of two sisters, both with typical cerebellar heredo-ataxia.

---

(32) Hassin, G. B. — "Marie's ataxia (Olivo-ponto-cerebellar atrophy)". Arch. Neurol. and Psych. 37:1371-1382, Junho, 1937.