

AMILOIDOSE PRIMÁRIA COM COMPROMETIMENTO MENINGO-RADÍCULO-NEURÍTICO

O. FREITAS JULIÃO *
CONSTANTINO MIGNONE **

A 6 de maio de 1940, um de nós (O. F. J.) apresentou, no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina, em colaboração com Antonio Couceiro ¹, as observações de dois pacientes que haviam sido examinados nos anos anteriores e cuja sintomatologia, praticamente a mesma nos dois casos, se constituía, essencialmente, de: 1) *distúrbios motores* nos membros superiores e inferiores, de tipo flácido, acompanhados de hipotonia muscular, arreflexia profunda e superficial e de amiotrofias; 2) *distúrbios sensitivos*, subjetivos e objetivos, acometendo as sensibilidades superficiais e, menos intensamente, as profundas; as alterações das sensibilidades superficiais assumiam topografia nitidamente radicular, a partir do nível da 4ª raiz cervical; 3) *distúrbios tróficos*, representados por atrofia muscular pronunciada dos membros superiores e inferiores e, no caso 2, mal perfurante plantar; 4) *distúrbios gastrintestinais* frequentes e intensos, caracterizados por surtos disentéricos, acompanhados, muitas vezes, de náuseas, vômitos e dôres abdominais; 5) *distúrbios esfinctéricos e da esfera sexual* (impotência); 6) *distúrbios oculares* representados por anisocoria e, no caso 2, alterações dos reflexos pupilares. A afecção havia evoluído de modo crônico, as manifestações iniciais tendo ocorrido aproximadamente 10 anos antes da época em que examinamos os pacientes.

O quadro neurológico referido foi por nós relacionado a um processo de meningo-radiculite espinhal crônica ou, mais precisamente, de meningo-radículo-neurite crônica. A comprovação anatômica deste diagnóstico pôde ser feita no caso 2, em que se evidenciaram lesões degenerativas e leve reação inflamatória crônica nas meninges (paquí e leptomeninges), nas

Trabalho apresentado no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina, em 5 agosto 1954.

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

** Livre Docente e Assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. L. da Cunha Motta).

raízes e nos nervos periféricos. No tocante à etiopatogenia do processo, nada pudemos precisar. Neste sentido, dizíamos mesmo, textualmente, ao comentar o caso 1 (M. J. T.): "Não conseguimos apurar, entretanto, na história do paciente, infecção ou intoxicação alguma que pudesse ser responsabilizada pelos fenômenos referidos.... No caso presente, não existe, a nosso ver, clinicamente, argumento favorável ao diagnóstico de lepra. Não se encontram, no tegumento, lesões suspeitas; as amiotrofias, os distúrbios da refletividade e da sensibilidade não obedecem aos caracteres habituais da lepra; o espessamento de nervos, além de muito discreto, é uniforme e indolor; não se apurou, na história do paciente, convivência nem parentesco com doentes do mal de Hansen. Foram, por outro lado, inteiramente negativos os exames complementares para *Mycobacterium leprae*". Da mesma forma, a natureza do processo não ficou esclarecida no caso 2 (M. M. S.), anátomo-clínico, tendo sido verificada apenas, ao exame histopatológico, ao lado dos fenômenos degenerativos, a existência de uma reação inflamatória crônica inespecífica, relativamente discreta, das meninges, raízes e nervos periféricos. Comentando as observações, quanto ao diagnóstico diferencial, assinalávamos apenas que a "lepra pôde ser, em ambos os casos, rejeitada como possibilidade etiológica, em razão dos exames realizados". E acentuávamos ainda que o papel que outras infecções, ou intoxicações, tivessem desempenhado no estabelecimento da referida sintomatologia era obscuro, escapando-nos inteiramente.

Em 1951 e 1952, os trabalhos de Corino de Andrade² vieram chamar a atenção sôbre uma forma especial de neuropatia periférica, histologicamente caracterizada por amiloidose atípica generalizada, e de ocorrência relativamente freqüente na costa Norte de Portugal, onde é conhecida pelo nome de "doença dos pèzinhos". Saliou Corino de Andrade o caráter familiar da maioria dos casos observados e descreveu, como principais características clínicas da afecção, as seguintes: 1) parestesia das extremidades, particularmente das inferiores; 2) acometimento precoce das sensibilidades térmica e dolorosa, iniciando-se e também predominando nas extremidades inferiores; 3) distúrbios gastrintestinais; 4) distúrbios esfintéricos e da esfera sexual (impotência sexual precoce). De início insidioso, a moléstia apresenta evolução lentamente progressiva, determinando a morte geralmente por colapso cardiovascular, caquexia ou infecção intercorrente.

O conhecimento dos importantes trabalhos de Corino de Andrade levou-nos a reconsiderar os casos que estudamos em 1939 e 1940 e cuja sintomatologia, por ser muito semelhante à das observações publicadas por aquêle autor, sugeria idêntico diagnóstico. Acresce que ambos os pacientes eram portugueses, um dos quais (caso 1) nascido exatamente na Póvoa de Varzim e o outro (caso 2), no Distrito de Coimbra. Lembremos ainda que o paciente da observação 2 referia que a mãe e um primo haviam sofrido de mal de Hansen (sic), moléstia com a qual a sintomatologia da amiloidose apresenta muitos pontos de contacto, prestando-se facilmente, por isso mesmo, a confusões diagnósticas.

Graças à gentileza do Prof. Diogo Furtado, de Lisboa, êstes dados e algumas lâminas do caso 2 foram encaminhados ao Dr. Corino de Andrade que, analisando nossos casos^{2c}, aludiu à semelhança entre os dados clínicos de nossas observações e os de seus casos, assinalando, contudo, a necessidade de comprovar-se a existência de substância amilóide para confirmação diagnóstica. Neste sentido, reestudamos os cortes de que dispúnhamos do caso 2 e, utilizando a técnica de metacromasia (violeta de geniana), pudemos comprovar a presença de substância amilóide tanto nos cortes de nervo periférico como nos de raízes e meninges. Assim, verificamos*:

1. *Corte de medula torácica, meninges e raízes nervosas* (figs. 1, 2 e 8) — Em tôda a extensão da leptomeninge encontra-se intensa deposição de uma substância homogênea, corada em róseo, que espessa intensamente essa membrana, mascarando sua estrutura. Essa deposição se faz ainda na parede dos vasos, assim como na periferia dos mesmos. A dura-máter apresenta-se em geral bem conservada. O corte apanha ainda algumas raízes nervosas em corte transversal ou oblíquo. Aqui também se observa intensa deposição da mesma substância envolvendo as raízes nervosas sem atingir suas estruturas. A substância nervosa da medula não apresenta alterações.

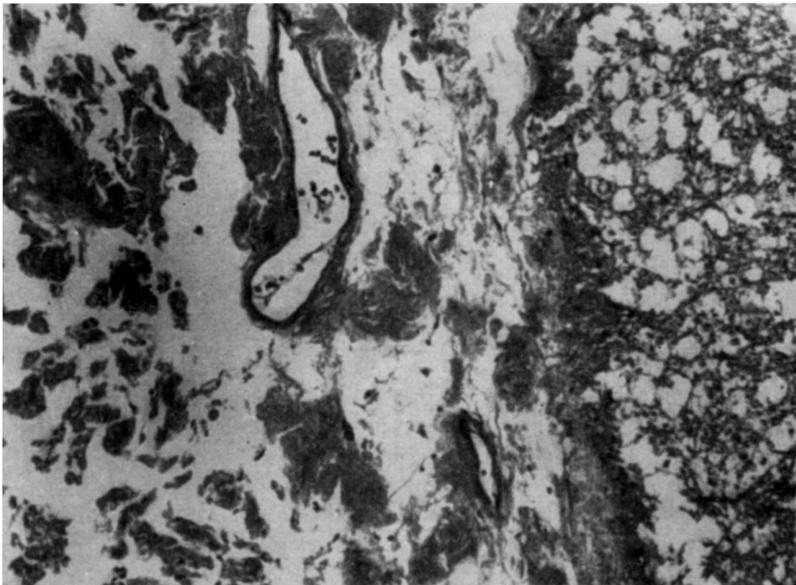


Fig. 1 — Caso 2 (M. M. S.). À esquerda, leptomeninge com intensa infiltração amilóide; à direita, medula (H.E., obj. 20, oc. 5).

* Deixamos de relatar aqui os demais achados histopatológicos relativos a êste caso, em virtude de já terem sido descritos no trabalho anterior, em colaboração com Antonio Couceiro¹.

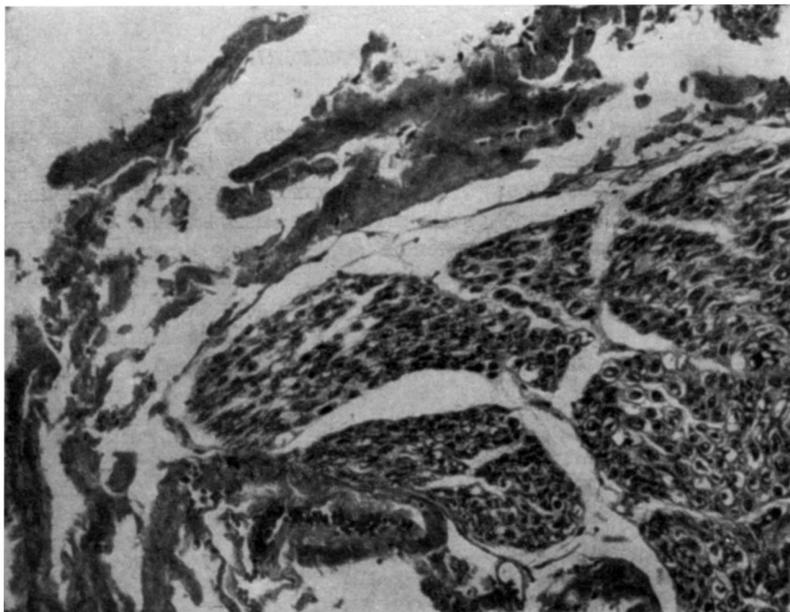


Fig. 2 — Caso 2 (M. M. S.). Raiz nervosa envolvida por substância amilóide (H.E., obj. 20, oc. 5).

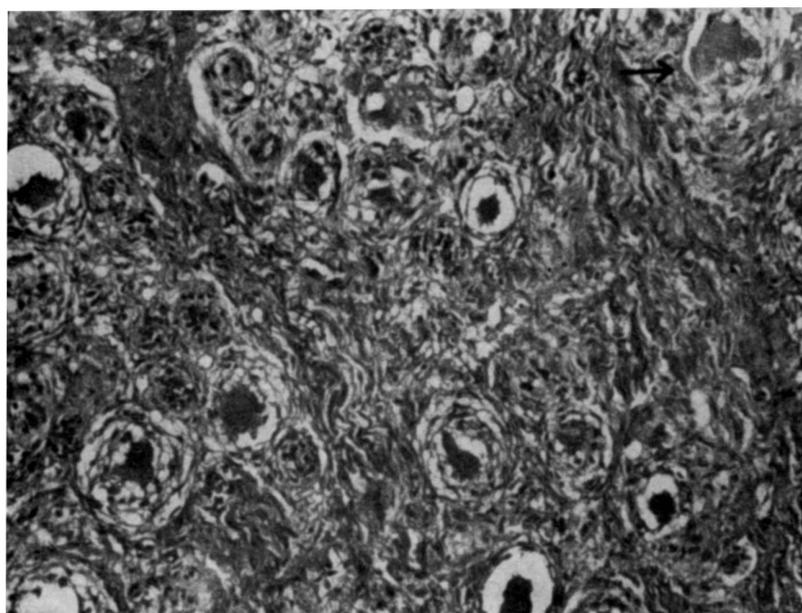


Fig. 3 — Caso 2 (M. M. S.). Gânglio espinhal mostrando pequenos focos de deposição amilóide. Foco amilóide no canto superior direito (H.E., obj. 8, oc. 5).

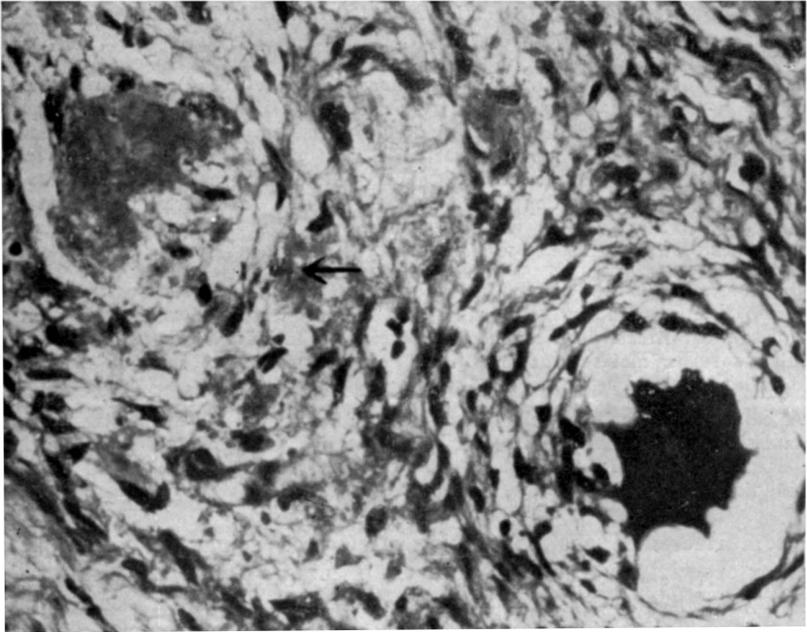


Fig. 4 — Caso 2 (M. M. S.). Grande aumento (correspondente à fig. 3), ao nível do foco amilóide (H.E., obj. 20, oc. 5).

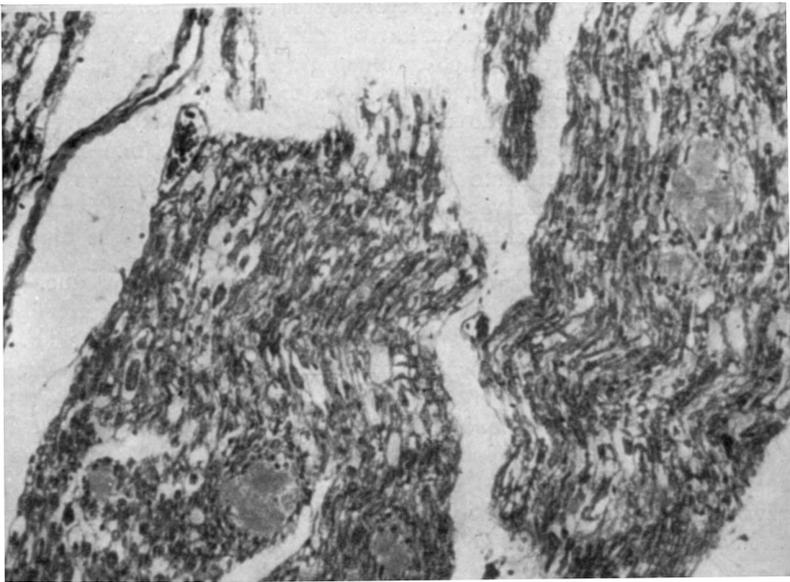


Fig. 5 — Caso 2 (M. M. S.). Nervo periférico. Focos intraneurais de substância amilóide (H.E., obj. 8, oc. 5).

2. *Corte de gânglio espinhal e raiz nervosa* (figs. 3 e 4) — Na espessura do gânglio nota-se discreta deposição da substância já descrita, em forma de pequenos focos arredondados, havendo nesses pontos o desaparecimento das estruturas pré-existentes. Acompanha o gânglio, corte de uma raiz nervosa, a qual é envolvida por intensa deposição da mesma substância. Na espessura da própria raiz encontram-se também pequenos depósitos focais da mesma substância, de forma globosa ou alongada. Nesses pontos a estrutura nervosa está desaparecida. Nas demais porções a estrutura apresenta-se bem conservada.

3. *Cortes de nervos periféricos* (figs. 5, 6 e 7) — Êstes cortes também demonstram intensa deposição da substância homogênea no perineuro e uma deposição focal, em áreas de tamanhos variáveis, na intimidade da estrutura nervosa. Em alguns focos, maiores, acompanhando essa deposição encontra-se discreto infiltrado inflamatório constituído de linfócitos.

A coloração específica pela *violeta de genciana* (fig. 8) demonstra metacromasia da substância encontrada nos diferentes preparados. A mesma técnica demonstrou a existência, também na dura-máter, de discreta infiltração focal de substância amilóide.

Com referência aos dados histopatológicos acima descritos, queremos salientar especialmente a infiltração das meninges (particularmente das leptomeninges) pela substância amilóide, tão nítida quanto a dos nervos, raízes e gânglio. Na revisão bibliográfica a que procedemos, encontramos indicação de acometimento meníngeo na amiloidose primária apenas nos casos de Navásquez e Treble³ e de Ritama e Björksten⁴, nos quais foi evidenciada, entre outras localizações, deposição de substância amilóide na dura-máter espinhal.

Quanto à nossa observação I, recordaremos que, nesse caso, puramente clínico, a mielografia descendente havia demonstrado a existência de bloqueio parcial do canal raqueano, revelado pela parada em gôtas do lipiodol ao longo da coluna dorsal, sugerindo a existência de aracnoidite nesse nível. Embora nesse caso não nos tenha sido possível comprovar histologicamente o diagnóstico de paramiloidose (em razão de não mais dispormos de lâmina correspondente à biópsia), acreditamos que os dados clínicos mencionados na observação e a origem do paciente (Póvoa de Varzim) são elementos fortemente sugestivos para a aceitação desse diagnóstico.

Em complemento a esta comunicação, desejamos referir que, presentemente, estamos observando, na enfermaria de Neurologia do Hospital das Clínicas, juntamente com o Dr. Wilson Brotto, um outro paciente (F. F. A., 41 anos de idade), que apresenta sintomatologia semelhante à dos casos anteriormente estudados, e que corresponde essencialmente ao de uma polineuropatia periférica, acompanhada de desordens gastrintestinais, de distúrbios esfintéricos e de impotência sexual. O paciente, também de nacionalidade portuguesa, natural da Freguesia de Paradela, Distrito de Braga, encontrava-se no Brasil, já há 15 anos, quando se apresentaram as primeiras manifestações da moléstia*.

* A observação clínica deste caso foi apresentada por um de nós (O. F. J.) à Academia de Medicina e Cirurgia de São Paulo.



Fig. 6 — Caso 2 (M. M. S.). Nervo periférico. Deposição amilóide intraneural e no perineuro (H.E., obj. 10, oc. 5).

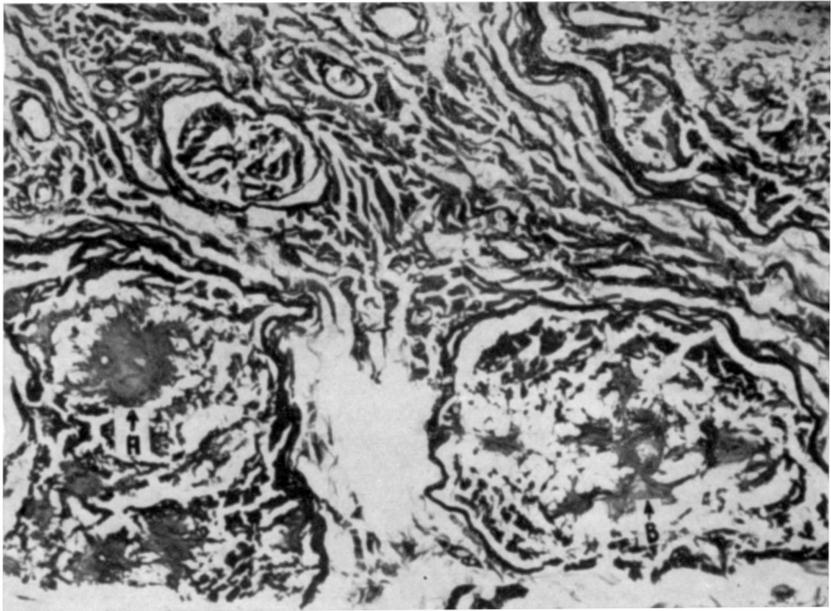


Fig. 7 — Caso 2 (M. M. S.). Nervo cubital. Áreas de deposição de substância amilóide (A e B) na espessura do nervo (H.E., obj. 6, oc. 5).

As biópsias de nervo cutâneo (safeno) e do testículo permitiram comprovar, também nesse caso, o diagnóstico de paramiloidose. Assim, as seguintes alterações histopatológicas foram verificadas:

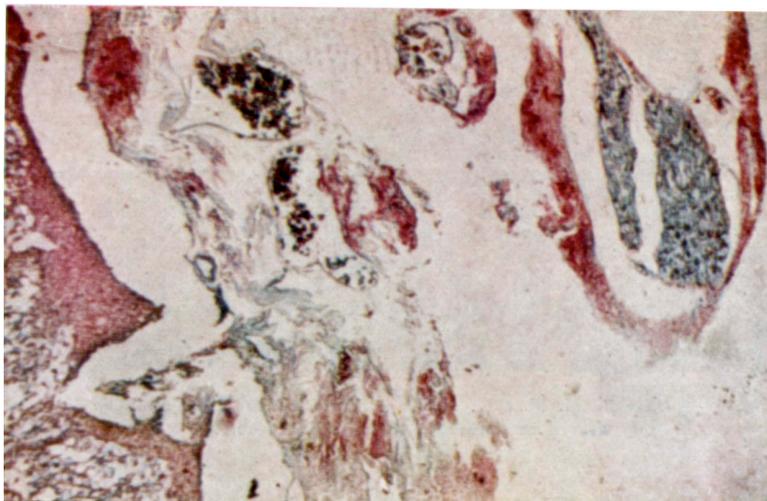


Fig. 8 — Caso 2 (M. M. S.). Metacromasia da substância amilóide depositada na leptomeninge e na periferia de raiz nervosa (violeta de genciana).

1. *Corte de ramo nervoso cutâneo* (figs. 9 e 10) — O nervo foi apanhado no sentido longitudinal. Em toda sua extensão nota-se forte deposição intraneural de uma substância homogêneamente corada em róseo, determinando em grandes áreas o desaparecimento completo de todas as estruturas pré-existentes, persistindo, por vezes, células de Schwann em escasso número. Na periferia dessas áreas a estrutura do nervo é bem conservada. Não se nota nenhuma reação de caráter inflamatório. A deposição dessa substância no perineuro se faz aqui de forma menos pronunciada. As arteríolas são envolvidas e infiltradas por uma camada, de espessura variável, de substância amilóide.

2. *Corte do testículo* (fig. 11) — No tecido intersticial do testículo encontra-se deposição de substância homogêneamente corada em róseo, em áreas focais, e principalmente infiltrando e circundando as paredes vasculares. Esta substância cora-se metacromáticamente. Os tubos seminíferos não são atingidos pelo processo.

Corados pela *violeta de genciana* todos os cortes demonstraram metacromasia ao nível da substância homogêneamente depositada.

É de notar-se que, nos preparados deste último caso, a deposição da substância amilóide se apresenta mais intensa na intimidade do nervo, determinando destruições relativamente extensas de suas estruturas, ao passo que, no caso anteriormente relatado, a deposição daquela substância processava-se preferentemente no perineuro, sendo raros e de pequeno tamanho os depósitos intraneurais.

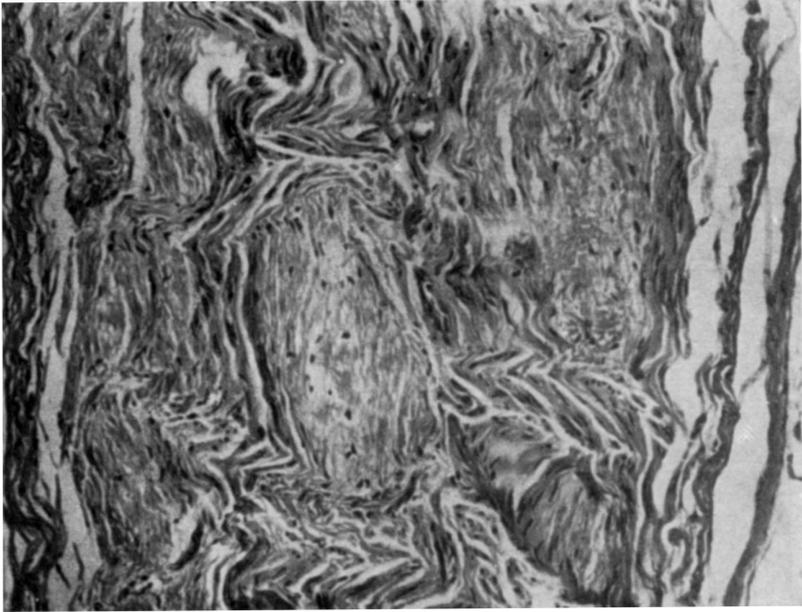


Fig. 9 — Caso 3 (F. F. A.). Nervo periférico. Intensa infiltração multifocal (H.E., obj. 8, oc. 5).

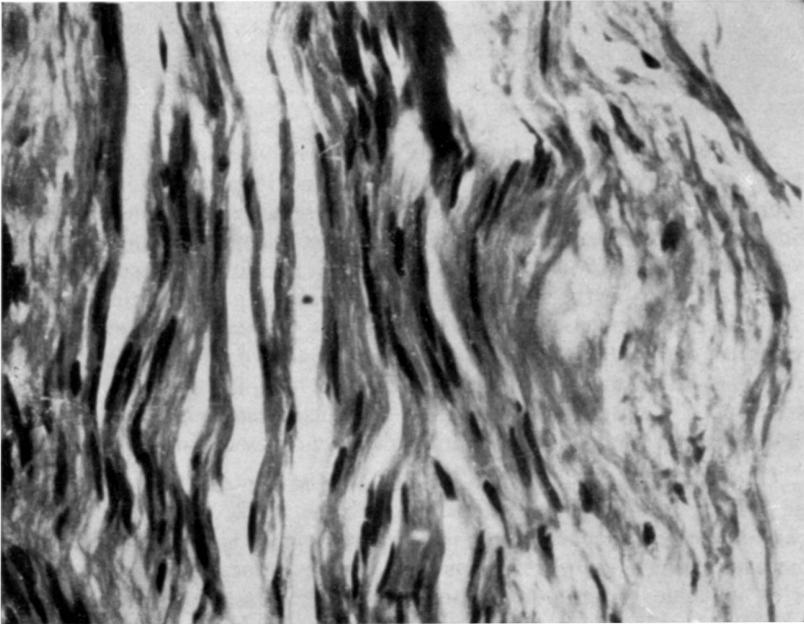


Fig. 10 — Caso 3 (F. F. A.). Quadro semelhante ao da figura 9. Foco amilóide à direita da figura (H.E., obj. 25, oc. 5).



Fig. 11 — Caso 3 (F. F. A.). Testículo. À direita da figura, deposição da substância amilóide ao nível de artérias (H.E., obj. 20, oc. 5).

RESUMO

São revistas as observações de dois casos publicados em 1939 e cujo quadro clínico, correspondente ao de uma meningo-radiculo-neurite crônica, se constituía essencialmente de: distúrbios sensitivos, acometendo as sensibilidades superficiais (a partir da 4ª raiz cervical) e, menos intensamente, as profundas; distúrbios tróficos (atrofias musculares, acompanhadas, no caso 2, de mal perforante plantar); distúrbios gastrintestinais; distúrbios esfintéricos e impotência sexual; distúrbios pupilares. O exame anátomo-patológico demonstrara, no caso 2, a existência de lesões de caráter degenerativo e leve reação inflamatória crônica nas meninges, raízes e nervos periféricos. A natureza do processo não ficou esclarecida; a lepra foi, entretanto, em ambos os casos, eliminada como possibilidade etiológica.

O conhecimento dos trabalhos de Corino de Andrade sôbre a amiloidose atípica familiar, publicados em 1951 e 1952, motivaram a reconsideração dos casos mencionados, não só porque a sintomatologia era muito semelhante à dos casos referidos por aquêlê autor, mas ainda porque ambos os pacientes eram portugueses, o primeiro dos quais nascido na Póvoa de Varzim, região onde precisamente Corino de Andrade observou a maioria dos casos.

Reestudando os cortes histológicos do caso 2, e corando-os pela técnica de metacromasia (violeta de genciana), puderam os autores comprovar a

presença de substância amilóide, tanto nos cortes de nervos periféricos, como nos de raízes e meninges (lepto e paquimeninges). Quanto ao caso 1, puramente clínico, acreditam os autores tratar-se também de amiloidose primária, visto como o quadro clínico observado e a origem do paciente (Póvoa de Varzim) são elementos favoráveis a êsse diagnóstico.

Em complemento a esta comunicação, os autores reportam-se a um terceiro caso, ainda em observação, cujo quadro clínico é representado por uma polineuropatia periférica acompanhada de desordens gastrintestinais, distúrbios esfintéricos e impotência sexual. O paciente, também de nacionalidade portuguesa, residia no Brasil já há 15 anos quando surgiram as primeiras manifestações da moléstia. As biópsias de ramos nervosos cutâneos e do testículo permitiram confirmar, também nesse caso, o diagnóstico de amiloidose primária.

SUMMARY

Primary amyloidosis with meningo-radiculo-neuritic involvement.

In this paper two cases which were published in 1939 are reviewed, both characterized by a clinical syndrome of meningo-radiculo-neuritis, with the following symptoms: motor impairment, of flacid type, on the upper and lower extremities; disturbances of superficial sensation (beginning at the 4th cervical root) and also of deep sensibility although less marked; trophic lesions (muscular atrophies which in case 2 were accompanied by perforating ulcer of the feet); gastro-intestinal symptoms; impotence and sphincter disorders; disturbances of the pupils. The histopathological study showed in case 2 the existence of degenerative lesions and slight chronic inflammation of the meninges, roots and peripheral nerves. The nature of the condition was not determined; leprosy was in both cases eliminated as a possible cause.

The papers of Corino de Andrade (1951-52) on "familial atypical generalized amyloidosis" brought about the revision of the cases above mentioned, not only because the symptoms were very similar to those described by Andrade, but also because both patients were Portuguese, the first of whom was born in Póvoa de Varzim, area where the author observed the majority of cases.

Re-examining the slides of case 2 and with special staining methods (gentian violet), the authors were able to verify amyloid deposits in the peripheral nerves and roots as well as in the meninges. As for case 1, the authors believe it is also a case of primary amyloidosis, based on clinical symptoms and on the birthplace of the patient.

Besides these two cases, the authors make reference to a third case still under observation, which is clinically characterized by peripheral neuropathy, by gastro-intestinal disturbances, by sexual and sphincter disorders. The patient is a Portuguese who had been living in Brazil for 15 years

when the first symptoms appeared. In this case it was also possible to confirm the diagnosis of "atypical amyloidosis" by the histological studies (biopsies of the testis and cutaneous nerve).

BIBLIOGRAFIA

1. Julião, O. F.; Couceiro, A. -- Estudo de dois casos de meningo-radiculite espinhal crônica. *Rev. de Neurol. e Psiquiat. de São Paulo*, **6**:141-156, 1940; *Rev. Bras. de Leprol.*, **8**:97-120, 1939. Resumo *in* *Rev. da Assoc. Paulista de Med.*, **17**: 92 (agosto) 1940. 2. Andrade, C. — *a*) Note préliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. *Rev. Neurol.*, **85**:302-306, 1951; *b*) A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav.*, **26**:251-257, 1951; *c*) A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain*, **75**:408-427, 1952. 3. Navasquez, S. De; Treble, H. A. — A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain*, **61**:116-127, 1938. 4. Ritama, V.; Björkstén, G. A. — Amyloid neuropathy. *Ann. Med. Int. Fenn.*, **43**:152-169, 1954.

Av. Paulista, 2584, aptº 32 — São Paulo.