

## TRATAMENTO DAS NEUROPATIAS DESMIELINIZANTES AQUÍLICAS PELO ACTH. RESULTADOS IMEDIATOS E TARDIOS

HORACIO M. CANELAS \*  
JOSÉ ANTONIO LEVY \*

O tratamento das lesões nervosas dos estados carenciais aquílicos (mieloses funiculares ou degenerações combinadas da medula) ainda é um problema a resolver. O advento da vitamina B<sub>12</sub> parecia ter solucionado definitivamente a questão, mas prontamente se verificou que essa droga — conquanto superior aos demais medicamentos até então utilizados — representou um progresso relativamente discreto para o esclarecimento do problema. De outro lado, mesmo os resultados hematológicos obtidos nos casos em que as neuropatias aquílicas se acompanham de anemia, nem sempre se mostraram tão brilhantes como se previa<sup>4</sup>. Contudo, os efeitos sôbre as alterações sanguíneas superam sempre, de muito, os resultados neurológicos, o que veio evidenciar mais uma vez a ausência de paralelismo entre os dois setores, fato ainda recentemente salientado por Boudin e col.<sup>2</sup> e Lafon e col.<sup>8</sup>.

Como já frisamos em trabalhos anteriores<sup>3, 5</sup>, é altamente provável que os processos desmielinizantes reconheçam patogenia alérgica, devido aos distúrbios no metabolismo das proteínas alimentares, condicionados primariamente pela aquilia gástrica. Lembre-se, a propósito, as verificações de Furtado<sup>7</sup> — confirmadas em parte por Lafon e col.<sup>8</sup> — de alterações em frações de proteínas plasmáticas em casos de mielose funicular, evidenciadas pelo estudo eletroforético. Tal hipótese patogênica sugeriu-nos o emprêgo do hormônio adrenocorticotrópico nos casos de neuraquia. Em trabalho anterior<sup>5</sup>, apresentamos os resultados imediatos desse tratamento em 4 casos, concluindo que o ACTH revelara uma ação favorável em todos os pacientes.

Todavia, ficamos em dúvida quanto à duração desses resultados precoces, visto que, não resolvido o problema fundamental representado pela aquilia, os fatores patogênicos persistiriam. Tornava-se imprescindível, pois, para a avaliação precisa do método terapêutico, o estudo dos efeitos tardios do hormônio. É o que fazemos agora; neste trabalho — que é, portanto, uma seqüência do anterior<sup>5</sup> — apresentamos: a) os resultados imediatos dessa terapêutica em 2 novos casos de neuropatias desmielinizantes aquílicas; b) os resultados tardios em 4 casos.

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

\* Assistentes.

## MÉTODO E MATERIAL

*Método* — Empregamos o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH "Armour") na dose de 12,5 a 15,0 mg diluídos em 500 ml de soluto glicosado a 10%, administrados gôta a gôta na veia, na velocidade média de 20 gôtas/minuto, durante 8 horas. A todos os pacientes foi administrado cloreto de potássio, na dose de 1 a 2 g diárias; dieta com restrição de sódio; cuidados habituais no tratamento com esse hormônio. *Não foi feita qualquer outra medicação associada.* Os pacientes não haviam sido submetidos a qualquer tratamento imediatamente anterior à instituição do ACTH, com exceção dos casos 1 e 2, que receberam anti-histamínicos, sem resultados apreciáveis. No caso 1 instituímos, após 6 meses do término da hormonioterapia, tratamento pela vitamina B<sub>1</sub> (total de 2,4 g); nos casos 2 e 3 empregamos, 6 meses após o ACTH, a vitamina B<sub>12</sub>, na dose de 50 mcg duas vezes por semana (totais de 1,2 e 2,5 mg, respectivamente).

A evolução neurológica foi acompanhada sob ponto de vista semiquantitativo, utilizando-se uma modificação da tabela proposta por Alexander<sup>1</sup> para o estudo evolutivo de neuropatias de evolução crônica e já referida por nós em trabalho anterior<sup>3</sup>. No estudo clínico demos particular atenção ao exame da sensibilidade vibratória, através da determinação dos níveis raqueanos de apalestesia (pesquisados com diapasão de 256 dv/s) e dos limiares de palestesia no hálux, tibia, dedo anular e olecrânio (pesquisados com o auxílio de um palestesiómetro\*).

*Material* — Os 4 pacientes eram portadores do quadro neurológico característico das neuropatias desmielinizantes aquilicas, avultando, na sintomatologia, as manifestações de lesão dos funículos dorsais e dos nervos periféricos; sinais piramidais discretos foram encontrados em 3 casos. Em todos foi verificada acloridria gástrica pela prova de Katsch-Kalk. Apenas em um caso havia anemia concomitante, na época da instituição do tratamento pelo ACTH, porém a medula óssea era normoblástica. No caso 2 o mielograma revelou megaloblastose parcial. No caso 3, o estudo da medula óssea mostrou caracteres superponíveis aos de "carência de fator de maturação eritroblástica" (hiperplasia vermelha com formas intermediárias; presença de células de Tempka e Braun). No caso 4, o mielograma evidenciou anaplasia granulocítica, aumento de eosinófilos; série vermelha com pequena proporção de

Nº DO CASO IDENTIDADE REG. HC.	SEXO IDADE CÔR	INÍCIO DOS SINTOMAS (m e s e s)	TOTAL DE ACTH (mg)	HEMOGRAMA		KATSCH	
				Erit.	Hb.	AL	AT
1 T.L. 287.204	F 49 B	24	225,0	2,4	7,8	0	10
2 J.P.M. 276.884	M 46 B	14	252,5	4,2	11,0	<0	16
3 G.C. 030.982	M 43 B	84	390,0	4,2	13,3	0	8
4 A.P. 331.359	F 55 B	36 o/	350,0	3,7	11,0	0	8

Quadro 1 — Material clínico (Erit., eritrócitos em milhões por mm<sup>3</sup>; Hb., hemoglobina em g/100 ml; AL, acidez livre; AT, acidez total).

\* "Bio-thesiometer", Bio-Medical Instruments Co., Chagrin Falls, Ohio, U.S.A.

SINTOMATOLOGIA		CASO 1			CASO 2			CASO 3			CASO 4		
		Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio*	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio**	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio**	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio*
S. PIR.	Deficit.	4	0	0	8	4	4	8	8	0	16	0	0
	Libert.	0	0	0	10	10	10	0	0	0	10	10	10
SÍNDR. FUNC. DORSAL	Eq. estát.	15	5	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5
	Eq. dinâm.	15	5	0	15	10	15	5	5	5	0	0	0
	Coord. ap.	10	4	0	14	10	10	0	0	0	0	0	0
	Artrest.	0	0	0	15	10	10	10	0	0	10	0	10
SÍNDR. PALEST.	Palest. R.	18	18	7	5	4	4	13	12	7	19	11	9
	Palest. L.	11,5	9,5	12,5	6,5	6,0	11,5	8,5	7,5	9,5	8,0	7,0	8,0
SÍNDR. NEURÍTICA	Hipotonia	4	4	0	4	4	4	0	0	0	4	4	4
	Hipo-Arrefl.	20	8	4	2	2	2	29	29	29	0	0	0
	Hiperalg.	0	0	0	10	4	4	2	2	0	10	0	4
	Parestesias	20	20	20	10	4	10	4	4	4	20	6	14
	Hipoest. sup.	0	0	10	0	0	0	10	10	10	50	50	30
CÔMPUTO TOTAL		117,5	73,5	68,5	114,5	83,0	99,5	104,5	82,5	69,5	152,0	93,0	94,0
CÔMPUTO MÉDIO		ANTES DO ACTH			FINAL DO ACTH			RESULT. TARDIO					
		112,12			83,00			82,88					
		MELHORA PERCENTUAL MÉDIA			26%			26%					

Quadro 2 — Avaliação semiquantitativa dos resultados imediatos e tardios (\*, 6 meses; \*\*, 3 meses) do emprêgo do ACTH em nossos casos. *Eq.*, equilíbrio; *coord.ap.*, coordenação apendicular; *palest.R.*, parestesia na raque; *palest.L.*, limiar de parestesia.

macroeritroblastos; maturação conservada; megacariócitos normais. Verificou-se, em 3 casos, a presença de eosinofilia, apesar da negatividade de cuidadosos exames de fezes, no sentido de comprovar uma verminose; talvez este fato reforce a hipótese da patogenia alérgica do processo neuropatológico, que justificou a terapêutica por nós adotada. As características fundamentais do material clínico estão representadas no quadro 1; verifica-se que todos os pacientes apresentavam sintomas mais de 12 meses antes do início da hormonioterapia.

#### RESULTADOS

A avaliação semiquantitativa das manifestações neurológicas, feita por meio da tabela já referida, está representada no quadro 2, onde referimos os resultados logo após o tratamento pelo ACTH e os comprovados tardiamente (de 3 a 6 meses após o término dessa terapêutica). Verifica-se o vulto que assumiram os distúrbios devidos à lesão funicular dorsal, fato, aliás, já bem conhecido. Como se pode deduzir do quadro 3, na sintomatologia prévia ao tratamento, a síndrome funicular dorsal contribuiu com 49,8% dos sinais, ao passo que a síndrome neurítica representou 39,9% e a síndrome piramidal, 11,2%.

Como se observa pelo exame do quadro 2, os resultados imediatos do tratamento pelo hormônio adrenocorticotrópico foram satisfatórios em todos os casos. Devemos salientar particularmente os resultados obtidos nos casos 3 e 4, porquanto os casos 1 e 2 já constaram de trabalho anterior<sup>5</sup>. Dentre as três síndromes neurológicas, a mais beneficiada foi a piramidal, sendo mais resistente a síndrome neurítica (quadro 3).

CASO	SÍNDROME FUNICULAR DORSAL			SÍNDROME PIRAMIDAL			SÍNDROME NEURÍTICA		
	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio	Antes do ACTH	Final do ACTH	Result. tardio
1	69,5	41,5	34,5	4,0	0	0	44,0	32,0	34,0
2	70,5	55,0	65,5	18,0	14,0	14,0	26,0	14,0	20,0
3	61,5	29,5	26,5	8,0	8,0	0	45,0	45,0	43,0
4	42,0	23,0	32,0	26,0	10,0	10,0	84,0	60,0	52,0
TOTAL	243,5	149,0	158,5	56,0	32,0	24,0	199,0	151,0	149,0
MELHORA MÉDIA	-	38,9%	33,3%	-	41,4%	57,1%	-	24,1%	24,5%

Quadro 3 — Resultados imediatos e tardios em nossos casos, relacionados às três síndromes neurológicas.

O estudo dos resultados tardios evidencia marcante uniformidade nos 4 casos, revelando que os efeitos obtidos logo após o término do tratamento se mantêm por período relativamente longo. É deveras notável a identidade das cifras de melhora percentual média, nos cálculos imediato e tardio (26%). Analisando separadamente as três síndromes neurológicas verificamos, contudo, que houve: a) igualdade entre os resultados imediatos e tar-

dios no tocante à síndrome neurítica; b) melhora da síndrome piramidal após o período de seguimento; c) discreta piora dos resultados tardios em relação aos imediatos, no tocante à síndrome funicular dorsal.

A instituição de tratamento pela vitamina B<sub>1</sub> no caso 1 e pela vitamina B<sub>12</sub> (em alta dose total) nos casos 2 e 3, após um período de observação pós-ACTH de 6 meses, não modificou em nada o quadro clínico, como se comprova pelo exame do gráfico 1.

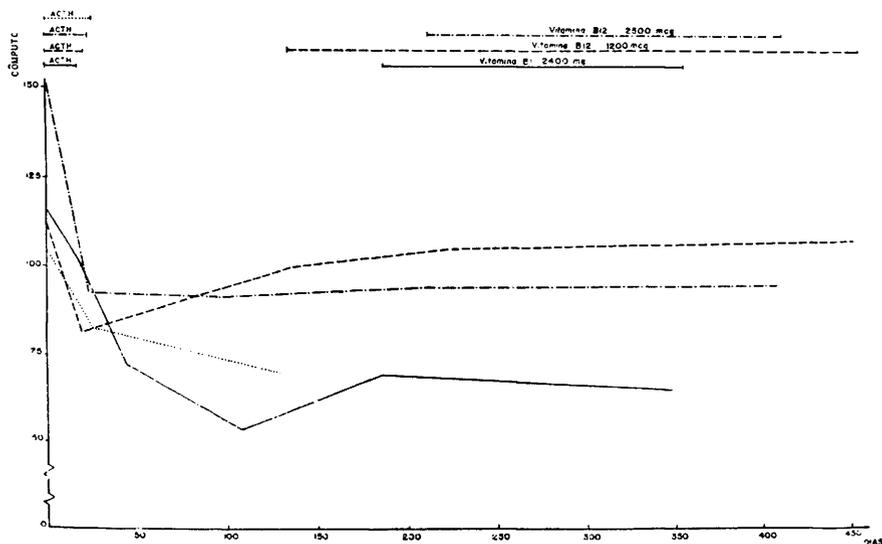


Gráfico 1 — Representação da evolução neurológica, de acordo com os dados do quadro 2, e após o emprego de vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub> (em linha contínua, caso 1; em linha interrompida, caso 2; em pontilhado, caso 3; em traço e ponto, caso 4).

Apesar de ser pequeno nosso material clínico, comprova-se que o emprego do hormônio adrenocorticotrópico nas neuropatias desmielinizantes aquilicas resultou em apreciável melhora do quadro clínico, a qual se manteve durante um período variável entre 3 e 6 meses, não tendo sido modificada pelo emprego ulterior de outras medicações (vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub>).

Acreditamos que esta nossa contribuição para a terapêutica das assim chamadas degenerações combinadas da medula tem cunho de originalidade, pois não encontramos, em cuidadosa revisão da literatura, qualquer referência ao emprego do ACTH nesses casos. Mesmo com relação à anemia perniciosa, as referências à utilização desse hormônio ou da cortisona são muito escassas<sup>6</sup>, merecendo citação apenas Wintrobe e col.<sup>9</sup> que, em 2 casos de moléstia de Addison-Biermer, verificaram que a administração de ACTH provocou reticulocitose irregular em platô, mas não se acompanhou de redução da anemia ou melhora clínica.

## RESUMO

Os autores apresentam os resultados imediatos e tardios do emprêgo do ACTH em 4 casos de neuropatias desmielinizantes aquílicas (assim chamadas degenerações combinadas da medula). Os efeitos imediatos foram satisfatórios em todos os casos, particularmente em relação à síndrome piramidal, mostrando-se mais resistente a síndrome neurítica. Os efeitos tardios foram, no conjunto, absolutamente idênticos aos imediatos, demonstrando que os benefícios se mantiveram por períodos de 3 a 6 meses; a análise separada das síndromes neurológicas evidenciou melhora ulterior dos sinais piramidais, estabilidade da sintomatologia neurítica e discreta recidiva da síndrome funicular dorsal. A instituição de tratamentos pelas vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub>, em altas doses, após um período pós-ACTH de 6 meses (em 3 casos) não modificou o quadro clínico.

## SUMMARY

*Treatment of achylic demyelinating neuropathy with ACTH; early and late results.*

The authors report the early and late results of the use of ACTH in 4 cases of achylic demyelinating neuropathy (so-called subacute combined degeneration of the spinal cord). Daily doses of 12.5 or 15.0 mgm. of corticotropin were given by continuous drip method, without any other associated drug which could interfere in the results. By employing a semi-quantitative method for evaluation of the clinical effects, an average improvement of 26 per cent was found, the same results being observed soon after the treatment and by a follow-up from 3 to 6 months. The effects on the pyramidal syndrome were particularly satisfactory both early and lately; the improvement of the dorsal funicular syndrome was not so long lasting. Treatment with vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>12</sub> six months after the use of ACTH, in 3 cases, caused no further change in the clinical picture.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER, L. — New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. Arch. Neurol. a. Psychiat., 66:253-271 (setembro) 1951.
2. BOUDIN, G.; BARBIZET, J.; LABET, R. — Les neuropathies achyiliques. Rev. Neurol., 91:361-366, 1954.
3. CANELAS, H. M. — Distúrbios neurológicos nos estados carenciais aquílicos. Arq. Neuro-Psiquiat., 10:1-40 (março) 1952.
4. CANELAS, H. M.; JAMRA, M. A. — Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> no tratamento da anemia perniciosa de Addison-Biermer. Arq. Neuro-Psiquiat., 11:229-246 (setembro) 1953.
5. CANELAS, H. M.; LEVY, J. A. — Resultados preliminares do emprêgo do ACTH nas degenerações combinadas da medula. Arq. Neuro-Psiquiat., 11:253-258 (setembro) 1953.
6. a) COSTE, F.; MALLARMÉ, J.; BOUREL, M. — La place de la corticothérapie (ACTH et cortisone) dans le traitement des hémopathies. Ann. de Méd., 54:377-430, 1953; b) GARDNER, F. — Discussão do trabalho: ACTH in leukemia. Blood, 5:791 (agosto) 1950; c) HEILMEYER, L. — ACTH

und Cortisontherapie bei nicht leukhämischen Bluterkrankungen. *Acta Haematol.*, 7: 206-216 (abril) 1952; d) MERRITT, H. H. — Corticotropin and cortisone in diseases of the nervous system. *Yale J. Biol. a. Med.*, 24:466-473 (junho) 1952. 7. FURTADO, D. — Études sur la myélose funiculaire. I: Tableau clinique, d'après une certaine d'observations. II: Rôle d'une protéine anormale dans la pathogénie. *Rev. Neurol.*, 90:82-94, 1954. 8. LAFON, R.; PAGES, P.; LABAUGE, R.; TEMPLE, J.-P. — Le syndrome neuro-anachlorhydrique. A propos de 31 observations. *Rev. Neurol.*, 91:321-329, 1954. 9. WINTROBE, M. M.; CARTWRIGHT, G. E.; KUHN, W. J.; PALMER, J. G.; LAHEY, M. E. — The effects of ACTH on the hematopoietic system. *Blood*, 5:789-790 (agosto) 1950.

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