

ASSOCIAÇÃO NA MESMA FAMÍLIA DAS DOENÇAS DE CHARCOT-MARIE-TOOTH E DE FRIEDREICH

CHARLES PETER TILBERY *
DÉCIO CASSIANI ALTIMARI **
LUIZ C. GAGLIARDI-FERREIRA ***
JOSÉ L. ALONSO NIETO ****

Registramos a ocorrência de moléstias heredodegenerativas em 4 irmãos, em dois dos quais predominava o quadro clínico da doença de Charcot-Marie-Tooth e, nos dois outros, o quadro da doença de Friedreich.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — C1.R.S., sexo feminino, 14 anos de idade, branca, brasileira (Reg. 758.345). A paciente foi admitida em 23-6-1969, referindo que, há aproximadamente 4 anos, teve início a sintomatologia, com parestesias e fraqueza nos membros inferiores. Algum tempo depois houve acometimento análogo nos membros superiores. Há um ano, aproximadamente, ocorreram “movimentos involuntários” de média intensidade nos membros superiores e na face. Clinicamente nada digno de nota foi observado. *Exame neurológico* — Acentuada instabilidade motora, pela presença de movimentação involuntária de grande e média amplitude, sem finalidade, em todo o corpo que, porém, predominava nos membros superiores e face. Fôrça muscular com diminuição da flexão e extensão dos pés; pé equino-varo bilateral. Marcha instável, pela presença de movimentação involuntária. Fala disártrica. Arreflexia profunda generalizada. Reflexos superficiais presentes e normais. Sensibilidades táctil, térmica e dolorosa normais; hipoestesia vibratória no hálux, bilateralmente. Discreta hipotrofia da musculatura ténar, interróssea e da loja ântero-externa da perna bilateralmente (Fig. 1, A). *Exames complementares* — *Eletromiografia*: no músculo tibial anterior esquerdo traçado simples de alta freqüência (sinais de amiotrofia parcial neurogênica); sinais de retardamento de impulso nervoso (aumento da percentagem de polifásicos) e sinais de regeneração de unidades motoras (aumento da média de amplitude). No músculo extensor comum dos dedos do pé esquerdo, sinais de retardamento do impulso nervoso e de regeneração de unidades motoras. Este traçado era compatível com polineuropatia periférica ou amiotrofia espinhal, de evolução crônica. Normal a velocidade de condução nos ciáticos poplíteos externos direito e esquerdo. *Biópsia muscular*: fragmento do músculo tibial anterior direito revelou acentuada atrofia muscular, com necrose parcial e substituição por tecido gorduroso intersticial.

Trabalho das Disciplinas de Neurologia e de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: * Médico residente de Neurologia; ** Professor-Assistente na Disciplina de Genética Médica; *** Neurologista; **** Responsável pelo Setor de Eletromiografia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo.

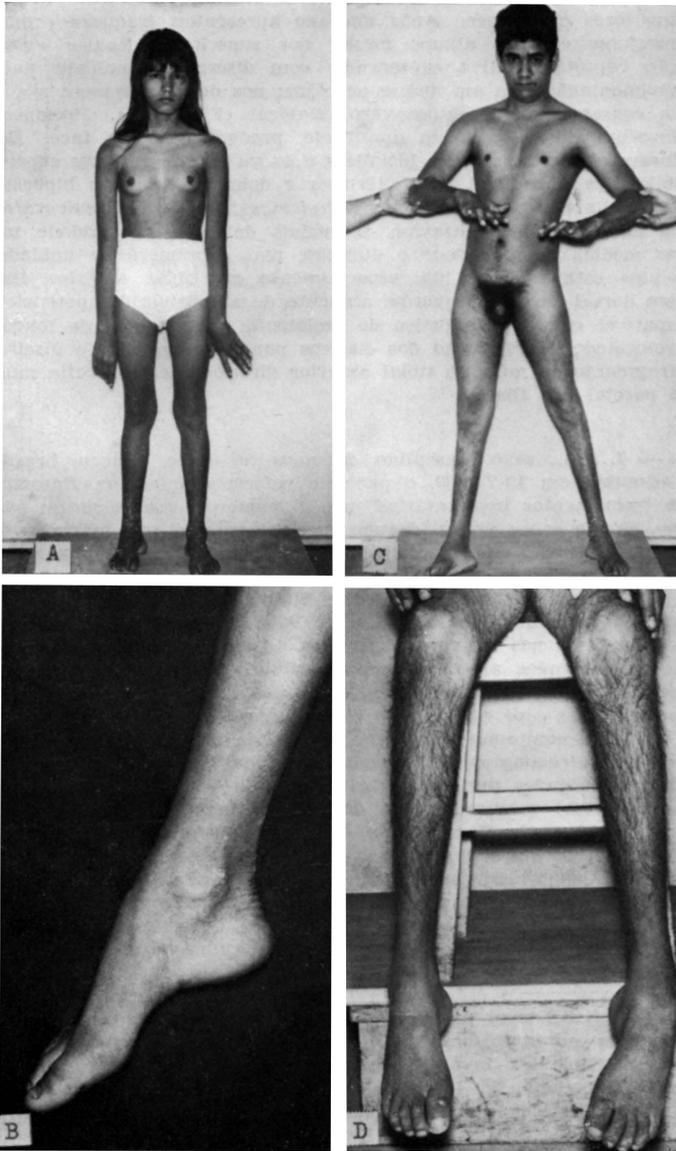


Fig. 1 — Em A (caso 1), observa-se atrofia da musculatura ântero-externa dos membros inferiores; em B (caso 2), pé equino-varo; em C (caso 3), atrofia da musculatura ântero-externa das pernas e da musculatura das mãos; em D (caso 4), atrofia da musculatura ântero-externa das pernas e pé equino-varo bilateral.

CASO 2 — Ca.R.S., sexo feminino, 12 anos de idade, branca, brasileira (Reg. 758.500). A paciente foi admitida em 3-7-1969 e referia que há 2 anos ocorrera o início da sintomatologia com “movimentos involuntários” de média intensidade nos membros superiores e na face. Após um ano apresentou fraqueza progressiva nos membros inferiores e, após alguns meses, nos superiores. *Exame neurológico* — Movimentação voluntária ativa conservada, com discreta dificuldade para a realização de movimentação fina em ambas as mãos; nos demais segmentos a força muscular estava conservada. Pé equino-varo bilateral (Fig. 1, B). Presença de movimentação involuntária de pequena amplitude, predominante na face. Dos reflexos profundos foram obtidos apenas os bicipitais e os patelares; reflexos superficiais normais. Sensibilidades superficial tátil, térmica e dolorosa normais; hipoestesia vibratória no hálux, bilateralmente. *Exames complementares* — *Eletromiografia*: os músculos tibiais anteriores apresentavam potenciais de ação de unidade motora com aumento das médias de amplitude e duração, mas o número de unidades motoras destes músculos estava diminuído, especialmente no tibial anterior esquerdo; no 1.ª interrósseo dorsal da mão esquerda, aumento de amplitude dos potenciais de ação, achado compatível com o diagnóstico de amiotrofia neurogênica de longa evolução. Normal a velocidade de condução dos ciáticos poplíteos esquerdo e direito. *Biópsia muscular*: fragmento do músculo tibial anterior direito revelou atrofia muscular com hialinização parcial das fibras.

CASO 3 — L.J.S., sexo masculino, 25 anos de idade, branco, brasileiro (Reg. 754.834). Admitido em 10-7-1969, o paciente referia o início da sintomatologia há 9 anos, com “movimentos involuntários” nos 4 membros, que cessaram por completo após um ano. Nesta época notou fraqueza nos 4 membros, que foram se deformando progressivamente e, em 3 anos, o impediram de deambular. *Exame neurológico* — Movimentação ativa nos membros superiores conservada, excessão feita à oponência do polegar, abdução e extensão dos dedos, bilateralmente. Nas mãos, atrofia tipo Aran-Duchenne bilateralmente (Figs. 1, C e 2, A). Diminuição acentuada da movimentação voluntária nos membros inferiores. Ausência de movimentação involuntária. Reflexos profundos abolidos; dos superficiais, apenas os cutâneos-plantares estavam abolidos. Fala disártrica. Hipotrofia das regiões ténar e hipoténar, hipotrofia das pantorrilhas e pé equino-varo bilateralmente. Sensibilidades tátil térmica, dolorosa e profunda comprometidas, com hipoestesia nos 4 membros. *Exames complementares* — *Eletromiografia*: no músculo tibial anterior esquerdo, sinais de deservação de unidades motoras (fibrilações), de lesão de pontas anteriores de medula (fasciculações) e retardamento do impulso nervoso motor. O músculo gastrocnêmico esquerdo apresentava sinais de deservação completa e fasciculações. O músculo quadríceps esquerdo apresentava sinais de deservação e amiotrofia parcial. Os músculos 1.ª interrósseo dorsal e da eminência ténar esquerdos apresentavam sinais de amiotrofia parcial. Concluiu-se por uma polineuropatia grave de evolução crônica. *Biópsia muscular*: fragmento de músculo tibial anterior direito revelou atrofia muscular com substituição gordurosa intersticial e fibrose.

CASO 4 — B.O.S., sexo masculino, 23 anos de idade, branco, brasileiro (Reg. 754.833). Paciente admitido em 10-7-1969, referindo início da sintomatologia há 7 anos, com “movimentos involuntários” nos membros superiores, que gradativamente foram diminuindo de intensidade. Após um ano, fraqueza nos membros inferiores e superiores, com características análogas a do irmão (caso 3). O exame neurológico se superpõe ao do irmão (Figs. 1, D e 2, B). *Exames complementares* — *Eletromiografia*: traçado revelou uma polineuropatia grave de evolução crônica. *Biópsia muscular*: fragmento de músculo tibial anterior direito revelou atrofia muscular com substituição por tecido adiposo.

Além destes exames, todos os pacientes foram submetidos a provas de atividade reumática, eletrencefalograma, líquido céfalo-raqueano, exames oto e neuroftalmológicos, que nada de anormal revelaram. Os pais dos pacientes foram submetidos a eletromiografia, não evidenciando anormalidade.

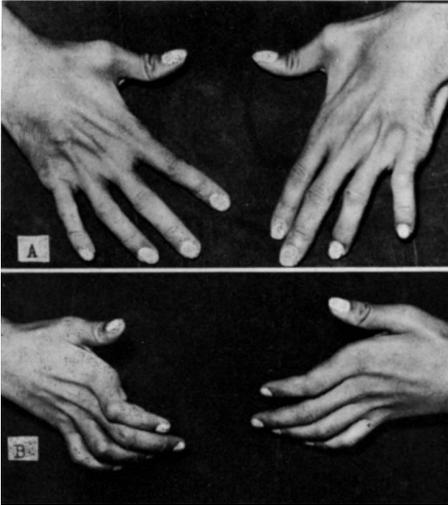


Fig. 2 — Em A (caso 3), observa-se atrofia da musculatura de ambas as mãos; em B (caso 4), mãos com atrofia tipo Aran-Duchenne.

COMENTÁRIOS

Na literatura médica encontram-se relatos de casos limítrofes entre as moléstias heredodegenerativas do sistema nervoso central, principalmente espinocerebelares, e as moléstias heredodegenerativas neurorradiculares, tornando bastante problemática a classificação nosológica deste grupo de moléstias^{9, 12, 17}. São conhecidas, entre outras, as formas pareto-amiotróficas da acropatia úlcero-mutilante, formas de transição da moléstia de Charcot-Marie-Tooth e a neurite intersticial de Déjerine-Sottas, formas da distasia arreflexica de Roussy-Levy com estigmas da moléstia de Friedreich^{15, 17}.

Particularmente, a moléstia de Charcot-Marie-Tooth se associa, não raras vezes, à moléstia de Friedreich, como mostraram Kissel e Bassot¹², Bernard e col.⁵, Fontan e col.⁹ e Mahoudeau e col.¹⁵. Esta associação vem em apêio de uma das teorias correntes de que a moléstia de Charcot-Marie-Tooth seria uma ramificação de um grupo de moléstias degenerativas neuronais^{9, 17}, podendo ocorrer então, sintomas de duas entidades mórbidas, como ocorreu em nossos casos, em que haviam elementos clínicos das moléstias de Charcot-Marie-Tooth e de Friedreich.

Na moléstia de Friedreich costuma-se observar incoordenação do tipo estático, fala disártrica, arreflexia tendinosa e comprometimento da sensibilidade profunda^{9, 17}, o que foi observado em nossos casos. Os pacientes dos casos 3 e 4, que não apresentavam incoordenação quando foram examinados, relatavam no seu passado mórbido, ocorrência deste sintoma, que provavelmente estava ausente na data do exame pelo fato das atrofia musculares já serem intensas^{5, 6, 12}. Não observamos em nossos casos alterações cardíacas e sinal de Babinski, achados freqüentes na moléstia de Friedreich¹⁷.

São descritas formas amiotróficas na moléstia de Friedreich nas suas fases adiantadas¹⁵ o que, entretanto, não explicaria os achados nos casos 1 e 2 que, sem dúvida, são de formas iniciais.

Na amiotrofia de Charcot-Marie-Tooth encontra-se hipotrofia na região tênar e na musculatura externa das pernas, tendência à garra cubital, pé equino-varo, mãos com atrofia de tipo Aran-Duchenne^{6, 11}, achados estes confirmados em nossos pacientes.

Os distúrbios sensitivos superficiais, nos casos 3 e 4, são compatíveis com a fase avançada da moléstia, principalmente nos territórios onde o comprometimento muscular é mais acentuado⁶.

Corroborando o diagnóstico de Charcot-Marie-Tooth temos, em nossos casos, o resultado da eletromiografia, compatível com polineuropatia crônica e a presença de fasciculações nos casos 3 e 4^{7, 16}. Não se confirmaram, nos casos presentes, os achados relatados por Myriantopoulos e col.¹⁶ e Dyck e col.⁸, relativos à diminuição da velocidade de condução nos pacientes com moléstia de Charcot-Marie-Tooth.

A biópsia muscular na moléstia de Charcot-Marie-Tooth revela quadro histopatológico semelhante ao da distrofia muscular progressiva^{10, 13}, como ocorreu nos casos em estudo; e o encontro de quadro histopatológico misto, mostrando características de distrofia muscular progressiva e de atrofia muscular neurogênica em pacientes com lesões evidentes de neurônio motor periférico, corrobora a idéia de que a moléstia de Charcot-Marie-Tooth é uma neuromiopia^{14, 18}.

Em suma, encontramos, nos membros da família estudada, sinais de heredodegeneração espinocerebelar de Friedreich, principalmente nos casos 1 e 2, e de moléstia de Charcot-Marie-Tooth, particularmente nos casos 3 e 4.

Aspectos genéticos — A pesquisa genealógica (Fig. 3) evidenciou que, além do propósito VI-8, apenas seus irmãos VI-9, VI-15 e VI-16 apresentam a anomalia (sintomatologia e alterações neuro-musculares relatadas nos casos 3, 4, 1 e 2 respectivamente). Os pais dos afetados (V-1 e V-2) são consangüíneos (primos em 3.º grau); os pais da mãe dos afetados (IV-3 e IV-4) também são consangüíneos (primos em 3.º grau) e, finalmente, a avó paterna (IV-2) e o avô materno (IV-3) são primos em 2.º grau.

O propósito não soube precisar o sexo dos indivíduos das gerações I, II e III, o que não impediu que se pensasse na forma autossômica e recessiva da moléstia de Charcot-Marie-Tooth, padrão já descrito por Asano e col.³.

O que mais nos chamou a atenção nesta família foi o encontro de aberrações cromossômicas nos dois pacientes mais velhos (VI-8 e VI-9), respectivamente casos 3 e 4. O exame da cultura de leucócitos, segundo técnica descrita por Beçak⁴, mostrou existirem aberrações em cerca de 40% das mitoses. Não foi possível uma correlação com a típica etiologia gênica da moléstia, pois tais aberrações não apresentaram padrão constante, tendo sido

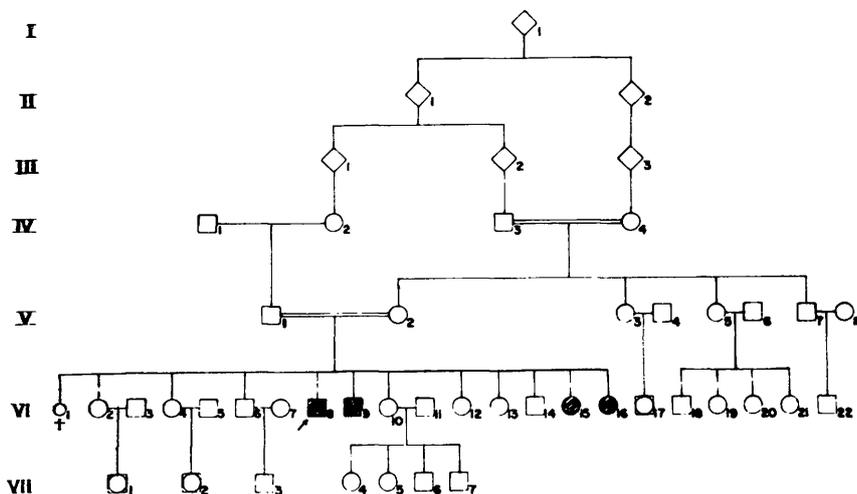


Fig. 3 — Genealogia da família estudada: VI-8 (caso 3), VI-9 (caso 4), VI-15 (caso 1) e VI-16 (caso 2).

observados fragmentos, associados com monossomia no grupo D, monossomias no grupo D ou no grupo G ou em ambos, trissomias no grupo D ou no grupo G (Fig. 4, A e B). Além disso, os indivíduos VI-15 e VI-16 não mostraram aberrações. Não foram feitas culturas de irmãos normais, nem dos pais dos afetados.

Uma explicação, a respeito deste achado, seria a de que algum agente provocasse o aparecimento de aberrações cromossômicas com o avanço da idade do paciente, já que o propósito, VI-8, apresentou uma percentagem de



Fig. 4 — Em A (caso 3), observa-se trissomia no grupo D, deleção no grupo E e fragmento; em B (caso 4), deleção no grupo D e G.

células com aberrações maior que seu irmão mais jovem VI-9, ao passo que as irmãs, VI-15 e VI-16, não obstante apresentarem quadro clínico semelhante, eram cromossômicamente normais.

RESUMO

Quatro irmãos com moléstias de Charcot-Marie-Tooth são estudados do ponto de vista clínico e genético. São ressaltadas, mediante análise da sintomatologia, as formas de transição no grande grupo de moléstias heredodegenerativas, sendo atribuída particular ênfase às formas entre a moléstia de Charcot-Marie-Tooth e a de Friedreich. Nos casos apresentados havia sinais clínicos da amiotrofia de Charcot-Marie-Tooth e da degeneração espinocerebelar de Friedreich. No estudo genético foram observadas aberrações cromossômicas, fenômeno inédito na moléstia de Charcot-Marie-Tooth.

SUMMARY

Association of Charcot-Marie-Tooth and Friedreich diseases in a family.

Four brothers with Charcot-Marie-Tooth disease are studied clinically and genetically. By comparing the symptomatology, the mixed clinical forms within the great group of heredodegenerative diseases are emphasized, with special attention to the intermediate forms between Charcot-Marie-Tooth and Friedreich diseases. In the present cases there were signs of Charcot-Marie-Tooth's peroneal muscular atrophy and Friedreich's spinocerebellar degeneration. By the genetic study a chromosomal breakage, an unusual phenomenon in Charcot-Marie-Tooth disease, was observed.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, R.; DENNY-BROWN, D. & PEARSON, C. — Enfermedades del Músculo. Versão castelhana. Ed. La Fragua, Buenos Aires, 1957.
2. ALLEN, W. — Relation of hereditary pattern to clinical severity as illustrated by peroneal atrophy. Arch. inter. Med. (Chicago) 63:1123, 1939.
3. ASANO, N.; KIZU, M.; YAMADA, T. & KIJIMA, C. — A peculiar type of progressive muscular atrophy. Jap. J. hum. Genet. 5:139, 1960.
4. BEÇAK, W. — Human chromosomes in short-term cultures from peripheric blood leucocytes. Rev. Bras. Biol. 21:281, 1961.
5. BERNARD, R.; GROSSIORD, A.; GRUNER, J. & HOPPELER, A. — Sur une forme particulière de maladie familiale du système nerveux, apparentée aux maladies de Friedreich et de Charcot-Marie. Deux observations anatomo-cliniques. Rev. neurol. (Paris) 86:800, 1952.
6. DAWSON, C. W. — Charcot-Marie-Tooth disease. J.A.M.A. 188:659, 1964.
7. DOBIN, N. B.; AREFF, A. J. & TIGAY, E. L. — Eletrodiagnosis and electromyography in study of progressive muscular atrophy. Arch. Phys. Med. 43:278, 1952.
8. DYCK, P. J.; LAMBERT, E. H. & MULDER, D. H. — Conduction velocity of nerves in families with Charcot-Marie-Tooth disease: detection of latent involvement. Trans. Amer. neurol. Ass. 86:207, 1961.

9. FONTAN, M.; WARDOT, D. & MARTEZ, D. — Maladie de Charcot-Marie ayant commencé sous l'aspect d'une maladie de Friedreich. *Lille Méd.* 4:722, 1959.
10. HAASE, G. & SLY, M. — Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. *Brain* 83:631, 1950.
11. HEALY, J. H. & SULLIVAN, J. F. — Charcot-Marie-Tooth disease. *Dis. Nerv. Syst.* 29:111, 1968.
12. KJSSEL, P. & BASSOT, J. — Forme amyotrophique de la maladie de Friedreich. Existe-t-il des formes intermédiaires entre la maladie de Friedreich et la maladie de Charcot-Marie? *Rèv. Méd. (Nancy)* 75:255, 1950.
13. LEPRESLE, J. — Ce qu'on peut attendre d'une biopsie musculaire. *Sem. Hôp. Paris* 33:3402, 1957.
14. LEVY, J. A. — Moléstia de Charcot-Marie-Tooth: conceito clínico-patológico atual. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 20:131, 1962.
15. MAHOUDEAU, D.; DAUM, S. & LEMPERIÈRE, J. — Une cas de maladie de Friedreich avec amiotrophie du type Charcot-Marie. Étude clinique. *Rev. neurol. (Paris)* 83:281, 1950.
16. MYRIANTHOPOULOS, N.; LANE, H.; SILBERBERG, D. H. & VINCENT, B. L. — Nerve conduction and other studies in families with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 87:589, 1964.
17. SCHITT, J.; BARRUCAND, D.; FLOQUET, J. & DUC, M. — Réflexions a propos de deux frères présentant à la fois la sintomatologie d'une maladie de Friedreich et celle d'une amyotrophie de Charcot-Marie. *Rev. Oto-Neuro-Opht.* 39:155, 1967.
18. WOHLFART, G. — Muscular atrophy in diseases of lower motor neuron. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 61:599, 1949.

Departamento de Medicina — Disciplina de Neurologia — Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo — Rua Cesário Motta Júnior 112 — 01221 São Paulo SP — Brasil.