

IDIOTIA AMAURÓTICA FAMILIAR

ESTUDO DE UM CASO PESSOAL E REVISÃO DA CASUÍSTICA BRASILEIRA

ALUIZIO MARQUES *

Por constituir incidência muito rara, a Idiotia Amaurótica Familiar, nas vezes em que se exhibe ao neurologista, proporciona eventualidade de real significado, no propósito do estudo e das indagações que emergem da sua complexa semiologia.

A observação dos exemplares aqui registados, que se pautam pelos moldes clássicos, no concêito da modernidade, evoldido que se encontra pelas achegas trazidas dos clínicos e patologistas, permitio-nos uma série de considerações que acreditamos de oportuna divulgação, tão mínima é a numerosidade dos casos estudados, quão carente a bibliografia esclarecedora da matéria.

ASPECTOS SEMIOLÓGICOS

Conhecida de longo tempo pelos oftalmologistas, a Idiotia Amaurótica Familiar só começou a merecer particular atenção dos estudiosos, depois que Warren Tay, em 1881, observou uma criança de 12 meses, de raça judia, que tinha, além de impossibilidade de sustentar a cabeça e mover os membros, alteração do fundo do olho, ao nível da mácula, caracterizada por mancha branca circular com ponto vermelho central. Em 1887, B. Sachs, sem conhecer as observações de Tay, estudou, do sentido neurológico, um caso da mesma condição mórbida. Por seu turno, valeu-se da oportunidade para realizar exame histológico dos centros nervosos, onde verificou alterações das grandes e das pequenas células piramidais do cortex cerebral. Alguns anos depois do seu reconhecimento, Sachs pôde lobrigar a natureza familiar do mal e, em defrontando mesma sintomatologia no irmão do seu primeiro doente, sugeriu

Comunicado à Academia Nacional de Medicina na sessão de 8 de Outubro de 1942.

* Chefe da Clínica Neurológica do Hospital Getulio Vargas (Rio de Janeiro) e titular da Academia Nacional de Medicina.

lhe fosse dada a designação de Idiotia Amaurótica Familiar. É importante se rememore aqui, que coube a Kingdon ter, em 1892, reconhecido correlação entre o registro de Tay e a descrição de Sachs e realizado, com Risien Russell, minuciosa discriminação dos aspectos clínicos e da tradução patológica do mal.

A Idiotia Amaurótica Familiar é enfermidade hereditaria, de evolução relativamente lenta, que ocorre com frequência em varios membros da mesma familia e se caracteriza, do sentido patológico, por degeneração lipóide das células ganglionares do sistema nervoso e, do clínico, por deterioração mental progressiva, cegueira e paralisia.

No comum dos casos, em consubstanciando a forma infantil clássica, os sintomas aparecem por volta do terceiro, quarto ou sexto mês; a criança que se vinha desenvolvendo normalmente e já sustentava a cabeça e aprendera a reconhecer a mãe, começa a exhibir menor interesse pelos circunstantes, diminue-se-lhe a visão, não consegue mais segurar os objetos, nem tão pouco reconhecer as pessoas das suas proximidades. Tal desordem progride e, gradativamente, conduz à completa amaurose. De paralelo, a criança não mais sustem a cabeça e os seus membros a pouco e pouco perdem a força muscular. Por seu turno, é muito evidente a hipersensibilidade que os pacientes exteriorizam, em face a todas as espécies de estímulo, designadamente os sons; estremeecem, dão sobressaltos e denunciam, mesmo, verdadeiros paroxismos epileptiformes, na vigência de excitações cutâneas, ou quando de ruidos estridentes e muito barulhentos. Precocemente, no curso da enfermidade, o exame do fundo do olho mostra quadro bastante característico: atrofia do nervo óptico e nítida mancha vermelho-cereja da coróide, cercada de halo muito evidente na região da mácula. Com o progredir da enfermidade, a criança denuncia desordens evolutivas do crescimento físico e mental, além de crescente diminuição da mobilidade voluntária, que vai ao ponto de completa paralisia. E' de se ver o doente, tornado em idiota, a recusar os alimentos, emagrecer acentuadamente e, no fim de um ou dois anos, terminar a vida por marasmo progressivo cu incidência de algum processo mórbido intercorrente.

Mostradas essas características que, de modo geral, configuram a fisionomia clínica da enfermidade, devemos recordar que a Idiotia Amaurótica Familiar se manifesta por formas um tanto diferentes, nada obstante determinados aspectos comuns a todas elas: ocorrência familiar, idiotia, fenômenos neurológicos e acometimento do nervo óptico e da retina — condições surpreendidas em indivíduos que até então se mantinham em aparente normalidade.

De acordo com a idade em que o mal se verifica, pode defrontar-se um dos quatro tipos seguintes:

1. *Idiotia Amaurótica Infantil*, que se inicia abaixo de um ano, tipo Tay-Sachs, (1881-1887).
2. *Idiotia Amaurótica Infantil Tardia*, iniciada acima de um ano, tipo Bielschowsky (1914).
3. *Idiotia Amaurótica Juvenil*, que se instala dos 6 aos 14 anos, tipo Stock, Spielmeyer, Vogt (1906).
4. *Idiotia Amaurótica Tardia*, que começa na idade média da vida ou mesmo mais tarde, tipo Kufs (1925).

A *forma infantil* começa nos primeiros meses da vida e, como regra, termina fatalmente na proximidade dos 18 meses. A criança que era sadia, por volta dos 3 ou 6 meses começa a apresentar fraquesa do pescoço, do tronco ou dos membros e a exibir descordens visuais. Para logo evidencia indiferença, falta de atenção e apatia, de forma a não dar sentido do meio circulante. O tonus muscular de todo o corpo diminui; os músculos do pescoço não mais se mostram em condições de sustentar a cabeça; os objetos caem das mãos. Numa segunda fase da enfermidade, verifica-se intensa espasmocidade da musculatura e ocorrem fenômenos reflexos muito intensos. Por seu turno, não é rara, então, a incidência de hipercinesias e a modificação evidente do comportamento dos reflexos profundos que, por via de regra, mostram-se exaltados. Desde o início do mal, a vista sofre gradativamente deterioração. O fundo do olho, que se comporta normal durante as primeiras semanas ou os primeiros meses da enfermidade, com o tempo denuncia manifestação muito característica: a mancha vermelha ou sinal de Tay. Nessa altura, o exame acurado mostra evidente atrofia do nervo óptico e a existência da mancha vermelho-cereja da mácula, fenômeno que, nesta forma da doença, é absolutamente patognomônico e decorre da atrofia da retina incidindo no nível da região macular. Na região da fóvea, cada um dos olhos exibe essa mancha vermelha; em torno, uma zona branca cinzenta necrótica e edematosa, acentua o contraste da mancha vermelha. Trata-se de manifestação bilateral, paralelamente progressiva em cada olho e resultante do fato da atrofia retiniana tornar visível a vascularização da coróide. Outras manifestações retinianas são fenômenos de maior raridade, exceto a atrofia do nervo óptico que, por vezes, mesmo, pode preceder ao aparecimento da mancha vermelha. Paralelamente os membros enfraquecem e, a pouco e pouco, tornam-se nitidamente paralíticos. A deterioração cerebral traduz-se com todas as evidências da demência completa. A criança passa a viver em absoluta condição vegetativa. Em tal emergência, aparece por exemplo cega e paralítica, deixando de responder aos estímulos externos, exceto ocasionalmente, por simples contração muscular reflexa. Em algumas oportunidades, o quadro exibido é o da rigidez de decerebração, com a presença dos reflexos tônicos de postura. Por outro lado, nas fases adiantadas, mas designadamente

nos primeiros períodos, as crianças revelam-se hipersensíveis aos variados estímulos, de especial o som, evidenciando abalos epileptiformes à aproximação repentina dos sons e dos ruídos. Os sintomas progredem inexoravelmente; em poucos meses a criança torna-se inteiramente cega, demente e paralítica. O término da enfermidade ocorre pelo desenvolvimento de progressivo marasmo ou pela superveniência de processo infectuoso de maior ou menor intensidade. Começando aos 6 ou 9 meses, a enfermidade chega ao fim antes do segundo ou terceiro ano. Por muito tempo, a forma infantil foi tida como atributo da raça judia. No momento atual, porém, conhece-se a descrição de vários exemplares não judeus, como os que foram objeto das observações de Harris, Cockayne, Atlel, Turner, Levy, Cohen, Wilson, e outros.

A *forma infantil tardia* descrita por Bielschowsky, começa por volta de 1 ano e meio até 3 anos e estende-se às proximidades dos 4 ou 5 anos da vida. De regra, os sintomas são mais ou menos os da forma precedente, mas é importante consignar que, aqui, a ataxia e as outras evidências semiológicas de natureza cerebelar assumem grande preeminência. Por seu turno, a mancha vermelho-cereja não é verificada; em seu lugar, de paralelo com a atrofia do nervo óptico, evidencia-se pigmentação parda da retina.

A *forma juvenil* da Idiotia Amaurótica Familiar constitui conjunto sintomático bem caracterizado e, clinicamente, traduzido por demência adquirida na idade escolar, epilepsia, desordens motoras, sobretudo cerebelares, atrofia do nervo óptico e modificações pigmentares da retina.

Em 1903, Batten descreveu, sob a denominação *Degeneração cerebral com alterações simétricas da mácula em dois membros de uma família*, um complexo mórbido evidenciado por atraso mental progressivo, perda da visão e desordens das funções motoras.

Em 1906, Vogt publicou observações similares e, em descrição clínica muito pormenorizada, procurou delimitar a forma juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar. Nesse propósito, assim se expressou: "As crianças que se acham nas melhores condições de saúde começam a apresentar, por entre os 6 e 14 anos, anomalias neuro-psiquátricas muito evidentes; o acometimento é gradual e os primeiros sinais, de regra progressivos, incidem no aparelho oftálmico e, em poucos meses, induzem à cegueira completa. Nessa altura, o exame ocular revela atrofia do nervo óptico. Paralelamente verifica-se comprometimento mental, exteriorizado por gradativa regressão da integridade psíquica, deteriorada até a demência mais absoluta. As funções motoras, por seu turno, retrogradam e instala-se evidente paralisia total, na mór parte dos casos, de feito espasmódico. O término letal sobrevem ao fim de 5 a 10 anos".

Por volta de 1906 a 1907, Spielmeyer descreveu as alterações patológicas da condição mórbida. Seus doentes foram tres membros de

uma família e o quadro clínico, nesses casos, correspondia ao descrito por Vogt, como o tipo juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar. As únicas diferenças encontradas no complexo sintomático, foram a presença de retinite pigmentar adicionada à atrofia óptica e a superveniência de ataques epilépticos nos últimos estádios da enfermidade. Spielmeyer descreveu, no tipo para cuja individualização na Idiotia Amaurótica Familiar colaborou, alterações patológicas similares às encontradas na modalidade originariamente descrita por Tay e Sachs.

A primeira revisão crítica feita pormenorizadamente no assunto, foi a de Schob, em 1924. Schob acentuou, então, que o diagnóstico clínico da Idiotia Amaurótica Familiar Juvenil, é de muito difícil realização, sendo algumas vezes mesmo, apenas presumível, como se acontecer nos casos ocorridos esporadicamente. Idêntica opinião tem sido sustentada por Spielmeyer e por Higier.

Em monografia publicada em 1931, Sjögren acentua que o tipo juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar não é de tanta raridade como se tem acreditado. De acordo com Sjögren, o primeiro estadio da enfermidade assinala-se por desordens visuais, mormente do tipo amaurótico, sendo o quadro oftalmoscópico o de retinite pigmentar e atrofia do nervo óptico. O segundo estadio é caracterizado por convulsões que assumem feição do grande mal epiléptico com inconsciência e acometimento hiper-cinético generalizado. Nesse transe aparecem desordens mentais: falta do controle emocional, irritabilidade, inquietude, apatia, alterações da palavra e da linguagem e apoucamento do nível e da capacidade intelectuais. No terceiro estadio da enfermidade, torna-se muito patente e assume feição definitiva, a deterioração mental: a atenção, a memória e o julgamento em muito se mostram comprometidos, e a criança esquece por inteiro o que tenha aprendido; a alteração da personalidade, então, muito se acentua e o paciente se torna completamente desinteressado dos circunstantes, numa absoluta apatia irritável. A face mostra-se enrijecida e inexpressiva; ha, por vezes, choro e riso espasmódicos; a palavra evidencia-se monótona e a articulação indistinta; o conteúdo verbal é estereotipado e o paciente revela acentuada tendência para a perseveração. Nesse período, aparecem os primeiros sinais neurológicos: os movimentos tornam-se lentos, verificam-se rigidez e anomalias posturais muito características, a marcha de passos curtos e lentos é muito peculiar, os joelhos mostram-se semi-fletidos e o paciente mal despega a sola do pé do chão; observa-se concomitantemente perda dos movimentos associados e automáticos da marcha, tremor de repouso e de movimentos intencionais; os reflexos cutaneos e tendinosos podem estar normais ou apresentar modificações bem caracterizadas. No quarto estadio o paciente alcança, em sua condição mental, o período de idiotia máxima: mais se acentua a apatia, não fala, nem se corresponde de forma alguma com a ambiência. Também, exuberam-se os fenômenos neurológicos.

No quinto estadio o paciente apresenta-se totalmente demente e paralítico; fica inerte no leito, sem qualquer controle dos esfínteres. Os reflexos tendinosos exacerbam-se e o fenômeno de Babinski, em quasi todos os casos, mostra a sua presença. Verifica-se, habitualmente, o aparecimento de acrocianose muito acentuada. Reaviva-se o desenrolar dos ataques epiléticos e, para logo, o paciente termina a vida em estado de mal epilético ou pela superveniência de infecção de natureza grave.

Dentre os principais aspectos que diferenciam a forma juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar, da forma infantil de Tay-Sachs, merecem ser salientados: 1) o início na segunda infância ou mais tardiamente; 2) a maior duração da enfermidade; 3) a incidência fazer-se frequentemente fora da raça judia; 4) a grande variabilidade dos sintomas neurológicos; 5) a inexistência da mancha vermelho-cereja da mácula.

A aparição, em pleno período escolar, da atrofia óptica ou da retinite pigmentar com perda da visão, associada a crises epiléticas e estado de deterioração mental progressiva, deve levar o juízo clínico para a incidência de uma forma juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar, sobretudo se o conjunto mórbido se entremostrear em vários membros da mesma família.

Foi do ponto de vista oftalmológico que Vogt isolou o tipo juvenil da enfermidade. A manifestação consiste, primacialmente, de atrofia papilar, que aparece na idade escolar, o mais das vèzes em vários membros de uma família, acompanhando-se de baixa da visão, instalada muito rapidamente. A postericri, aí se junta a presença de depósitos pigmentares na parte periférica da retina, ao nível da mácula. Os vários tipos de lesão retiniana dependem simplesmente, como mostrou Sjögren, do momento em que se examina o paciente: de início, a amaurose pode coexistir com exame oftalmológico absolutamente negativo, o processo patogênico, nesse instante, ainda não atingiu suficiente intensidade para acarretar lesões retinianas observáveis. A degeneração máculo-cerebral de Oatmann-Batten não é, senão, um estadio da evolução do mal; os sete casos de Sjögren que, no início, mostravam essa imagem, tornaram-se mais tarde típicos tendo desaparecido os acúmulos pigmentares da mácula, verificados no início de determinados casos.

E' importante dizer-se aquí, que a síndrome neurológica da enfermidade se enriqueceu depois do registo da primeira observação. Na descrição de Spielmeyer e Vogt, o quadro clínico constituia-se sobretudo por demência progressiva e epilepsia. Os sintomas atáxico-espasmódicos ou pareto-espasmódicos atraíram a atenção de Frennel e Higier e foram assinalados por Schob.

No atual momento pode-se ter o conjunto semiológico da forma juvenil da Idiotia Amaurótica Familiar como fato bem conhecido. Diferentemente de Spielmeyer, que considerava o diagnóstico clínico da forma juvenil extremamente difícil, Sjögren e Sjövall falam de um

aspecto fotográfico do mal, evidenciado por muitos autores e confirmado em suas próprias observações: tais doentes desenvolvem-se normalmente até os cinco e oito anos; depois manifestam baixa progressiva da visão que, a pouco e pouco, se acentua para atingir o máximo; nessa época observam-se frequentes ataques epilépticos; mas, o que ha de característico e significativo nesse quadro, é a associação de fenômenos cerebelares e sintomas extrapiramidais. Do ponto de vista neurológico, também, lembram os supramencionados autores suecos, que os sintomas cerebelares são bem conhecidos e se integram sobretudo à custa de perturbações da coordenação traduzidas por marcha atáxica, alargamento da base de sustentação e dismetria. Por seu turno, mostram que o quadro extrapiramidal é menos bem estabelecido: à hipocinesia com tendência à antifixação da parte inferior do corpo, junta-se atitude de propulsão, ficando os braços meio fletidos e a marcha rija e soldada, nos moldes da que se verifica nos parkinsonianos; o aspecto acinético ou hipocinético estereotipado da observação de Dide e Bogaert, do mesmo modo que o verificado nos doentes de Sjögren, Schoenfeld e Böhrnig-Schob, opõe-se ao da atetose e da distonia de torsão, fortemente hiper-cinéticas, das observações de Van der Scheer e Winkler; o mesmo processo degenerativo da Idiotia Amaurótica Juvenil pode realizar, nos moldes do que se observa nas outras degenerações familiares, coréa, doença de Wilson e pseudo-esclerose, imagens extra-piramidais de sentido inteiramente inverso.

A *forma juvenil tardia*, estudada por Kufs, começa dos quinze aos vinte anos, podendo porém, iniciar-se muito mais tarde, mesmo na época da senilidade. A sua evolução faz-se muito lentamente. Os sintomas dominantes, são a deterioração mental e os surtos convulsivos. Com o progredir da enfermidade aparece o tremor, a rigidez muscular e a ataxia do tipo cerebelar. Como regra, não se verifica a perda da visão, nem as manifestações patológicas da retina. Kufs tem arrolado muitos argumentos objetivos que demonstram estar a enfermidade relacionada com a incidência familiar da degeneração pigmentar da retina; refere ser comum na ascendência dos pacientes, casos típicos de lesões retinianas sem a concomitância de qualquer outro sintoma.

ASPECTOS PATOLÓGICOS

A Idiotia Amaurótica Familiar, do sentido patológico, caracteriza-se por processo degenerativo das células ganglionares do sistema nervoso. Não obstante a variabilidade das formas clínicas no referente à idade do acometimento e à rapidez evolucional do processo, a natureza essencial da enfermidade parece sempre a mesma nos diversos tipos mór-bidos por que se evidencia.

Em todas as eventualidades, o cérebro torna-se aumentado de consistência e exibe certo grau de atrofia. De regra, os centros nervosos apresentam-se diminuídos de volume; as circunvoluções cerebrais mais ou menos atrofiadas; o cerebelo, em alguns casos, atrofiado, habitualmente mantém volume normal; a protuberância, o bulbo e a medula, por seu turno, mostram-se diminuídos de volume. Mas, a manifestação mais particular, a que chama principalmente a atenção, é a dureza especial, a consistência de cauchú, melhormente observada pela palpação da região rolândica, dos polos occipitais e, também, da cama ótica.

As alterações da Idiotia Amaurótica Familiar são muito características; permitem, ao microscópio, o reconhecimento da enfermidade, não obstante poderem variar com a duração do mal. Pelo exame histológico, revela-se alteração total das células ganglionares do sistema nervoso. O processo degenerativo afeta as células ganglionares da retina, do cortex cerebral, do mesencéfalo, da ponte, do bulbo, do cerebelo e da medula. As células mostram-se tumefeitas e o seu citoplasma com aparência finamente granular e hialina. O núcleo desloca-se para a periferia e eventualmente mostra-se desintegrado. Os corpúsculos de Nissl encontram-se apenas na área que cerca o núcleo e mostram-se reduzidos a grânulos muito fins. Colorações especiais evidenciam que a tumefação das células é devida a particular depósito de lipóides no citoplasma. Acompanhando a degeneração grânulo-celular, verifica-se degeneração dos cilindros-axes. As neurofibrilas mostram-se deslocadas para a periferia das células. As células apresentam-se como massas volumosas piri e fusiformes. A preferência do processo degenerativo faz-se para as células piramidais do cortex cerebral, células de Purkinje do cerebelo e radiculares da medula. Por seu turno, as células neurogliais são grandemente estimuladas pelos produtos de destruição parenquimatosa, e é de se ver constituir-se processo de gliose responsável pelo aumento de consistência do encéfalo.

Devemos recordar, também, que a retina mostra alterações similares às que se encontram em todas as partes do sistema nervoso. As células ganglionares da retina partilham a degeneração granular, sofrendo as fibras do nervo óptico evidente atrofia. Essa degeneração fibrilar é particularmente notada em torno da mácula.

De acordo com Schäfer, o primeiro processo patogênico é a tumefação do hialoplasma que, subsequentemente, sofre degeneração granular com formação de lipóide e lipocromo.

Na forma infantil tardia da Idiotia Amaurótica Familiar, isto é, no tipo Bielschowsky-Jansky, as alterações são análogas às do tipo infantil de Tay-Sachs. A diferença reside, apenas, no fato da existência de muito acentuada atrofia do cerebelo, que justifica a designação dada, tipo cerebelar de Jansky.

Na forma juvenil, o acometimento patológico é essencialmente da mesma natureza que na forma infantil. Nada obstante, pode lembrar-se que as alterações histológicas são em menor teor que nas outras formas da enfermidade. A destruição celular é menos intensa e os elementos podem conservar a mesma forma e o mesmo tamanho. Em seu minucioso estudo, Greenfield e Holmes sugerem, do ponto de vista patológico, distinguirem-se dois tipos de Idiotia Amaurótica Familiar: um, primariamente cerebelar; outro, em que o cerebelo e o resto do sistema nervoso são por igual acometidos. Também, devemos acentuar, aqui, que a enfermidade parece de especial predileção para a retina e para o cerebelo. De acordo com Greenfield e Holmes, as alterações retinianas da forma juvenil são da mesma natureza que as observadas na forma originária de Tay-Sachs.

A extensa degeneração e outras desordens estruturais que, nas diversas formas da Idiotia Amaurótica Familiar, envolvem ou não o cerebelo, o talamo ou o lobo occipital, estão sempre presentes em cada caso. Tais processos denunciam, com muita evidência, que todos os tipos da enfermidade são decorrências de um mesmo processo patogênico e não se podem individualizar tomando em consideração somente as alterações estruturais.

A Idiotia Amaurótica Familiar configura-se num processo degenerativo neuro-ganglionar que abrange o conjunto das formações pardas encéfalo-medulares e se estende, também, às formações nervosas periféricas, sofrendo aí variações quantitativas, na conformidade das regiões e dos setores comprometidos. Essas variações regionais parecem explicar a multiplicidade dos tipos clínicos descritos. A eletividade neurocitária não é tão generalizada na forma de Spielmeyer e Vogt, como na de Tay e Sachs, visto, nesta, os elementos celulares sofrerem processo degenerativo quantitativamente mais uniforme.

A Idiotia Amaurótica Familiar mostra um caráter que Schäffer considera fundamental para a definição mesma das enfermidades heredo-familiares, isto é, a predileção gânglio-celular específica do processo, no que se entende com o respeito absoluto que mantem pelos elementos mesodérmicos. No particular da genética, sabe-se que a Idiotia Amaurótica Familiar se comporta nos moldes de caráter recessivo monohíbrido, cujo brotamento é favorecido pelas uniões consanguíneas. Para Sjögren, a forma juvenil seria inteiramente independente da forma infantil, ponto de vista que é partilhado por certos neurologistas, como Sjövall e Lindau, e contraditado por determinados geneticistas (Sören-Hansen).

O processo patogênico na Idiotia Amaurótica Familiar configura-se na desordem do metabolismo protoplásmico, terminal numa sobrecarga lipídiana instalada no princípio da vida e assumindo evolução progressi-

vamente crescente e mortal. Semelhante distrofia, além de se observar nas células nervosas normalmente isentas de lipídios, estende-se aos dendritos. Trata-se, assim, nem só de modificação funcional, mas ainda de lipogênese neoformada. A essa hiperprodução inicial, associa-se, em determinadas células, a persistência de aspectos fetais ou infantís, particularmente verificados ao nível dos elementos diencefálicos hiperpigmentados. Também tal concepção citoquímica, ajusta-se perfeitamente bem com a doutrina geral de Van Bogaert, segundo o qual a disgenesia da função citoneural corresponde uma série de aspectos morfológicos das células nervosas, todos ligados entre si por estados sucessivos do processo mórbido.

Do sentido teórico é interessante rememorar, também, que hoje se têm encontrado demonstrações objetivas da participação visceral na Idiotia Amaurótica Familiar. Kupa e, posteriormente, Van Bogaert, procuraram reunir à Idiotia Amaurótica Familiar a um grupo de enfermidades cuja característica principal seria participarem de um distúrbio do metabolismo dos lipídios. Assim compreendida, a Idiotia Amaurótica Familiar haveria de se colocar entre a Degeneração Macular de Stargard, a enfermidade de Niemann-Pick, a de Gaucher e a de Hand-Schüller-Christian. Analogamente à Idiotia Amaurótica Familiar, ocorrem na Niemann-Pick formas clínicas que apresentam idênticas alterações nervosas e retinianas, acompanhadas das mesmas perturbações gerais, físicas e mentais. O encontro de formas clínicas idênticas em ambas enfermidades, leva alguns autores a considerarem que elas não passam de localizações diferentes do mesmo processo geral que, ou têm predileção visceral manifesta, hêpato-esplenomegalia na enfermidade de Niemann-Pick, ou acomete de preferência o sistema nervoso, na Idiotia Amaurótica Familiar.

A identidade dessas condições mórbidas gerou um novo capítulo, no sentido dos problemas de patologia que buscam elementos preciosos de elucidação nos complexos estudos de bioquímica e de histoquímica celulares. Sachs consigna que o processo degenerativo da Idiotia Amaurótica Familiar se contextura em desordem do metabolismo lipídico ocorrendo nas próprias células do neuraxe. Grande número de autores acredita que a Idiotia Amaurótica Familiar e a enfermidade de Niemann-Pick se consubstanciam originalmente numa perturbação metabólica fosfatídica, da esfingomielina. Para Marinescu, os lipóides que fundamentam o processo patogênico da Idiotia Amaurótica Familiar têm natureza endógena. Bielschowsky, em contraposição a Schaeffer, considera a Idiotia Amaurótica Familiar processo resultante de distúrbio do protoplasma indiferenciado, acentuando que a enfermidade reside numa lipiodose ectodérmica central com distúrbio metabólico geral. Pick, Spielmeier, Oberling e Bogaert consideram a Idiotia Amaurótica Familiar, forma localizada e parcial da enfermidade de Niemann-Pick. Epstein

e K. Lorentz, fundamentados em pesquisas químicas e histo-patológicas, declaram-se a favor da hipótese de Schaeffer, que a Idiotia Amaurótica Familiar é enfermidade degenerativa autônoma, distinta das condições mórbidas que se originam de perturbações do metabolismo lipídico.

As relações das fosfatidioses com a Idiotia Amaurótica Familiar tornam-se mais evidentes quando sabemos da existência de formas nervosas da enfermidade de Niemann-Pick, com quadro oftalmoscópico semelhante ao da Idiotia Amaurótica Familiar. A disseminação das lesões infiltrativas em todos os órgãos e tecidos na enfermidade de Niemann-Pick, explica o aparecimento das formas nervosas e retinianas de feito clínico muito próximo, sinão idêntico, ao da Idiotia Amaurótica Familiar. Como alguns casos de enfermidade de Niemann-Pick, pelos seus caracteres clínicos e aspecto retiniano, assumem os mesmos aspectos caracterológicos da Idiotia Amaurótica Familiar, tem-se acreditado que essa enfermidade constitui forma nervosa do mal de Niemann-Pick, com idêntico substrato anátomo-patológico, isto é, infiltração das células ganglionares do cérebro e da retina pelas mesmas substâncias oriundas de desordem do metabolismo lipídico. A disseminação dislipídica, com a variabilidade de localização, explica a diversidade das formas clínicas.

Colocando-se em um tal conceito, resta provar a origem fosfatídica das referidas enfermidades. No que se refere à Idiotia Amaurótica Familiar, nas modalidades Spielmeyer-Vogt e Tay-Sachs, a verificação histo-química das alterações mostra o sentido preferencialmente eletivo do processo de degeneração neuroganglionar, consecutivo à desordem do metabolismo protoplásmico, e determinante da sobrecarga lipídica manifestada nas primeiras épocas da vida e gradualmente progressiva até a morte. Marinescu, encarando a face bioquímica da Idiotia Amaurótica Familiar, conclue, apoiado em Bielschowsky, que o substrato de todas as perturbações que caracterizam o mal reside numa oxidação defeituosa pela diminuição do número de oxidases, que parece proporcional ao aumento dos lipo-protídios. Hurst, por seu turno, em dois casos de Idiotia Amaurótica Familiar, observou lipóides constituídos de fosfatídios e cerebrosídios, derivados de lipo-protídios. Para B. Sachs, as enfermidades de Gaucher, de Niemann-Pick e a Idiotia Amaurótica Familiar têm caracteres comuns, cujos fundamentos residem no distúrbio do metabolismo dos lipóides. As descrições de Hamburger e J. Nordemann são bem típicas no sentido das afinidades histoquímicas, clínicas e neuro-oftalmo-patológicas do mal de Gaucher, do de Niemann-Pick e da Idiotia Amaurótica Familiar. Mas, o problema basilar dos processos patogênicos da Idiotia Amaurótica Familiar permanece ainda muito obscuro para que se acredite resolvido com facilidade. Faz-se mister estudo iterativo de revisão da casuística existente e a realização de uma série de pesquisas bem orientadas no sentido da clarificação dos possi-

veis processos histoquímicos que se acreditam lebrigar nos casos concretos. Doutra forma, qualquer conclusão é apriorística, não se podendo fazer corpo de doutrina para a compreensão objetiva de tão intrincado problema de neuropatologia.

Vista dessa incidência, a Idiotia Amaurótica Familiar situa-se entre as enfermidades de armazenamento, a que Van Gierke, em 1932, chamou Tesaurosismoses. Também, nessa mesma direção, é oportuno recordar que a designação Tesaurosimose ou enfermidade de armazenamento, compreende as condições mórbidas que se caracterizam pelo aumento patológico da deposição de substâncias químicas bem definidas, que se elaboram no corpo da célula ou aí se infiltram quando promanentes do meio interior; concebida nesse grupo, a Idiotia Amaurótica Familiar constitui, de acordo com Kato, Tesaurosimose que tem por substância de armazenamento um fosfolípido e, por tecido armazenador, as células retículo-endoteliais, a glia e as células ganglionares.

CONTRIBUIÇÃO CASUÍSTICA

Neste propósito desejamos consignar os poucos exemplares clínicos observados em nosso meio. Também, em procedendo assim, acreditamos trazer valioso préstimo à compreensão do assunto. O registro do caso de nossa observação pessoal, de parceria com a recapitulação de outros que, em oportunidades diferentes, foram consignados por mais de um autor, além de servir para o cotejo da individualização das formas clínicas do mal, certamente haverá de permitir a melhor fundamentação do estudo de conjunto, onde se visa o conhecimento da caracterologia exterior dos biotipos e a demonstração de alguns aspectos genéticos da maior importância neurológica.

I — OBSERVAÇÃO PESSOAL — N. V., branca, brasileira, de 4 anos de idade, residente em Vicente de Carvalho, Distrito Federal, trazida ao Serviço de Clínica Neurológica do Hospital Getúlio Vargas em 17 de Junho de 1942, por especial gentileza do pediatra Dr. Gentil de Castro.

Antecedentes de família: Os pais, ambos vivos e sadios, primos em segundo grau, portanto consanguíneos, são brasileiros, brancos e originários de família portuguesa, sem qualquer ligação de parentesco com judeus. Recordam-se dos seus antecedentes, pais e avós, e dos seus colaterais, tios-avós, tios de primeiro grau, irmãos e primos, e dizem não se lembrarem de parentes de outra nacionalidade, que não a portuguesa e a brasileira. Arguidos, insistentemente, sobre a existência de judeus ou correlatos em sua família, respondem categoricamente pela inexistência. Afirmam jamais terem tido parentes com doença nervosa semelhante ou diferente da dos seus filhos. Não recordam, positivamente, mas têm noção muito viva da inexistência de epilepsia, doenças mentais, alcoolismo, desordens endócrinas, anomalias do desenvolvimento, tóxico-filia e outros antecedentes mórbidos de real importância genética. O casal, que informa ter sempre gozado boa saúde física e mental, procriou 10 filhos, dos quais 7 estão vivos. Dos 3 mortos, 1 faleceu aos 2 anos e 2 meses, outros aos 6 anos e meio e outro aos 4 anos. Esses 3 meni-

nos, segundo repetida e minuciosa informação da mãe, sofreram as mesmas manifestações clínicas da N. Entre 1923 e 1927, a mãe do paciente frequentou a Policlínica da rua Miguel de Frias, serviço do Prof. Fernandes Figueira, onde submeteu seus filhos a exames e tratamento. Com o fim de colhermos informes precisos que nos pudessem esclarecer sobre o mal dos irmãos da nossa paciente, dirigimo-nos aos Drs. Mello Leitão e Adamastor Barbeza, que muito atenciosamente conosco deram busca no registo clínico do Serviço, sem contudo ser possível achar qualquer informação sobre os doentes que, nos foi informado, teriam frequentado a Policlínica ao tempo do Prof. Fernandes Figueira. Nada obstante, estamos seguros da realidade categoricamente pintada pela mãe, que afirma: "Os meus 3 filhos sofriam da mesma doença que a N. Estiveram na Policlínica do Dr. Figueira e, aí foram minuciosa e repetidamente examinados. O Dr. Figueira e seus assistentes fizeram-lhes muitos exames, inclusive exame elétrico dos músculos e retirada de um fragmento de músculo para exame microscópico. Os meninos eram molesinhos e sofriam dos mesmos sintomas apresentados pela irmã. Quanto à vista, posso garantir que nunca foi examinada, e que eu não posso dizer se eles enxergavam ou não. Mas, hoje, depois que o Snr. me mostrou que a N. sofre da vista e não vê, o que até agora eu não sabia, mas desconfiava, sou levada a acreditar que os outros, também, não deviam vêr, porque, como a irmãinha, se mostravam indiferentes ao meio e não davam acordo do que se passava em frente dos seus olhos". Fora disso, convém registrar, ainda, que a mãe jamais teve aborto; no entanto, em certa ocasião, evidenciou reação de Wasserman positiva no sangue.

História da paciente: A menina nasceu depois de normal gravidez e de parto espontâneo, pezando cerca de 3 quilos. Vacinou-se pelo B. C. G. Teve alimentação materna exclusiva até os 6 meses de idade; de então, iniciou a alimentação mista, variada, continuando, não obstante, até os 22 meses, com a concomitância da alimentação materna. Teve desenvolvimento físico normal até os 11 meses, conseguindo ficar de pé, sem auxílio, e dar alguns passos apoiada. Inteligência normal até 1 ano de idade aproximadamente; conseguiu pronunciar algumas palavras, sobretudo as monossilábicas. Aos 22 meses teve sarampo complicado de bronco-pneumonia. Aos 11 meses, quando já ficava de pé e dava os primeiros passos, a genitora começou a notar enfraquecimento gradativo dos membros inferiores (estando de pé, repentinamente a criança caía, não conseguindo, depois, voltar à posição primitiva); outras vezes, brincando com os irmãos, tinha crises de riso convulsivo, ficava com a face cianótica e caía ao solo, sem, contudo, perder os sentidos. Essas manifestações tornaram-se de dia para dia mais frequentes e mais pronunciadas. A pouco e pouco, a doente foi perdendo a capacidade de preensão, ao ponto de não poder tomar os alimentos sosinha. Contemporaneamente, começou a exibir sobresaltos, a mostrar reações de defeza desproporcionais ao estímulo recebido. Assim, ao ruído de uma palmada, de uma palavra mais alta, a paciente evidenciava choque, abalo excessivo, em completa desproporção com a intensidade do estímulo. À medida que progrediam esses sintomas, a capacidade intelectual diminuía; a criança denunciava profunda apatia, não mais reconhecendo as pessoas que a cercavam e não mais pronunciando qualquer palavra ou emitindo som adequado. Esse estado não permitia a justa apreciação da capacidade visual, e a genitora, desconfiando que a visão diminuía, disso não podia ter impressão positiva.

Exame semiológico: A menina, de estatura mediana em relação a sua idade, mantém-se em decúbito dorsal ou lateral. Não é possível ficar de pé, nem sentar-se. A face, acaracterística, sem expressão e muito pouco movel, evidencia, de quando em quando, abalos mioclônicos que abrangem a mandíbula. Os globos oculares apresentam-se completamente sem vivacidade, mas exibem abalos nistágmicos horizontais e verticais. Em certas oportunidades, aí se verificam movimentos paroxis-

ticos de lateralidade, possuídos de maior extensão do que os observados habitualmente. Todo o corpo da paciente mostra acentuada hipotonia. A cabeça tende para diante, para traz ou para os lados. O tronco, por seu turno, não se consegue equilibrar, caindo para a frente ou para traz. Os membros superiores permanecem estendidos, evidenciando relativa hipertonia e tremor de leves oscilações. Os membros inferiores estão possuídos de grande flacidez e adaptam-se às posições em que são postos. (Fig. 1). São muito curiosos os abalos tônicos que, vez por outra, sofre a paciente na totalidade do seu corpo. Tendo presenciado, em muitas oportunidades, a exibição de tais fenômenos, podemos nos capacitar da sua natureza



FIG. 1 (caso 1) — Idiotia Amaurótica Familiar. Atitude da paciente (caso de Aluisio Marques).

epiléptica. A ocorrência desses paroxismos tônicos do corpo, vindos de parceria com abalos dos globos oculares e movimentos clônicos da mandíbula, configura realmente uma manifestação epiléptica, mesmo que seja admitida num feito larvado. Os músculos mostram-se flácidos e hipotônicos; a pele seca; o panículo adiposo normalmente desenvolvido. Palpando a carnação da paciente, sente-se consistência pastosa e falta dos relevos musculares. Normais os órgãos e funções da vida somática.

O estudo dos reflexos evidencia abolição dos abdominais; presença bilateral do fenômeno de Babinski e dos reflexos de automatismo e defeza. Quanto aos reflexos tendinosos, é curioso verificar que, contrastando com o aspecto flácido dos membros paralizados, evidencia-se acentuada vivacidade. Também merece registo, a presença dos reflexos tônicos do pescoço, patenteados exuberantemente nos membros superiores, nas vezes que se realiza manobra de rotação passiva da cabeça.

A sensibilidade não pode ser devidamente perquirida, em virtude do estado mental da paciente, que é o mais rudimentar possível. Nada obstante, podemos dizer que se observam reações motoras defensivas, quando se provocam excitações sensitivas de grande intensidade. Outrossim, merece ser consignado aqui que, tal como foi referido no propósito da história da enfermidade atual, a paciente exhibe abalos e espasmos globais do corpo, toda vez que se promove ruído forte na proximidade dos seus ouvidos, ou se pinça muito intensamente a pele ou as massas musculares.

No que se refere ao estado mental, merecem registo aspectos muito interessantes. A menina não fala. A sua impotência motora muito pronunciada, por sua vez não lhe permite a possibilidade de exprimir-se por gestos. A paciente não chora senão quando tem fome ou quando se lhe provocam maltratos. Na ocasião da alimentação, denuncia seu desejo mediante gritos; e, quando já tem comido satisfatoriamente, principia a recusar os alimentos, deixando-os transbordar da boca. A paciente conserva-se em geral limpa, mas, quando urina ou defeca, não reage, nem reclama a circunstância de ficar suja. Numa olhada de conjunto, tem-se a impressão positiva de que a paciente é uma oligofrênica na grau máximo. Fora dos elementos que nos foram fornecidos pela apreciação do comportamento, não é possível apurar aspectos que nos possam fornecer com mais segurança um juízo concreto sobre a capacidade, o nível e outros requisitos intelectuais da paciente. Existe desordem do esfíncter urinário; como mais evidente na ocasião em que a paciente dorme, tem a justificá-la, também a espina-bífida oculta.

O exame ocular foi realizado em varias oportunidades, tendo, para o seu melhor esclarecimento, interferido a preciosa colaboração do especialista Dr. Paulo Filho. A paciente, em todas as vezes, mostrou olhar vago, de quem não enxerga, movimentos irregulares em A. O., com abalos nistágmicos do tipo ondulatório. Midríase média. Reação pupilar à luz muito preguiçosa. O exame do fundo do olho, em ambos os olhos, evidenciou papilas pálidas máxime à direita, com vasos de aspecto normais. As máculas apresentam-se com a configuração e reflexos normais, mostrando alterações pigmentares, mas inexistência da mancha vermelhocereja ou sinal de Tay-Sachs. Pelos elementos fornecidos nesse exame, pode concluir-se que a paciente apresenta atrofia simples, bilateral, do nervo óptico, em estado adiantado devendo ter ainda alguma visão, pelo fato de as pupilas reagirem preguiçosamente à luz; além disso, ligeiras manifestações características da degeneração pigmentar da retina. (fig. 2)

O exame radiológico do crâneo não revelou alteração patológica. O exame radiológico da coluna vertebral mostrou espinha bífida lombar. Os exames de laboratório forneceram os seguintes resultados: *Reserva alcalina*; 49 vols. de CO² por 100 cc. de plasma. *Potássio*: 20.00 mgrs. %. *Sódio*: 305.00 mgrs. %. *Fosfatase*: 1.56 U. Bodansky. *Glicemia*: 70.0 mgrs. %. *Coolesterol*: 1.60 grs %/100. *Ácidos graxos*: 3.75%/100. *Fosfolípidios*: 1.80%/100. *Azotemia*: 30.00 mgrs.%. *Crea-*



FIG. 2 — Desenho de acordo com as manifestações patológicas do fundo do olho da paciente (caso de Aluisio Marques) — Idiotia Amaurótica Familiar.



FIG. 3 — Aspecto oftalmoscópico da retina na forma infantil (Tay-Sachs) da Idiotia Amaurótica Familiar (segundo Lindsay Rea).

tininemia: 3.26 mgrs.%. *Reação de Wassermann*: negativa no sangue e no liquor. *Reação de Kahn*: negativa, no sangue e no liquor. *Hemátias*: 4.500.00 por mm³. *Leucócitos*: 5.200 por mm³. *Metabolismo basal*: prejudicado. *Urina*: normal, nem glicose, nem albumina. *Feses*: ausência de parasitos e de ovos dos mesmos.

A paciente faleceu em Janeiro de 1943, sendo impossível realizar a necropsie, uma vez que o obito se deu em casa da família.

II — Caso de Adamastor Barbosa e Abreu Fialho¹ — D. R. sexo feminino, onze meses de idade, nascida no Rio de Janeiro.

Antecedentes de família: O pai com 34 anos, israelita, natural da Ucrânia. A mãe de 26 anos, é também judia e igualmente natural da Ucrânia. Ambos são saudios e sem antecedentes mórbidos. Não ha consanguinidade entre os pais. Nada informaram os pais, quanto a antecedentes mórbidos hereditários, infecções e intoxicações graves, emoções violentas, crises morais, neuropatias dos ascendentes. Do casal houve apenas dois filhos, ambos a termo. O primeiro filho nascido na Rússia, adoeceu aos seis meses de idade e veio falecer com um ano e meio, completamente cego e paralítico.

História da paciente: D. R. nasceu a termo, de parto natural. Foi amamentada ao seio materno até seis meses de idade, sem incidente algum, até que começaram a se manifestar os primeiros sintomas da atual enfermidade. Ao romper o primeiro dente, havia entrado no décimo mês de vida. Atualmente já possui os dois incisivos inferiores. Aos sete meses notou a mãe que a criança estava "ficando mole", e essa flacidez dos membros chamou-lhe a atenção quando vestia a filhinha. Mais tarde a mãe observava que a filha tinha dificuldade em sustentar a cabeça; dificilmente permanecia sentada, mesmo quando cercada de almofadas.

1. Adamastor Barbosa — Idiotia Amaurótica Familiar. Revista Brasileira de Pediatria (Julho), 1926.

Abreu Fialho — Um caso de idiotismo amaurótico familiar ou doença de Tay-Sachs. Anaes de Oculística do Rio de Janeiro 2, 5, 1930.

Exame semiológico: No momento do primeiro exame, apresentava boa constituição; desenvolvimento corporal normal; estado de nutrição geral bom; peso 8 quilos; estatura 68 centímetros. O crânio dolicocefalo, apresenta a fontanela anterior pouco aberta, sem baulamento da bregma. A face é inexpressiva; o olhar vago, o que fez logo suspeitar qualquer perturbação mental. Parece não reconhecer as pessoas que a rodeiam. Os movimentos oculares são normais. Não há paralisia, nem nistagmo. As pupilas, dilatadas, reagem preguiçosamente à luz. O exame oftalmoscópico revela em ambos os olhos, a meio da zona macular, um ponto vermelho vivo cercado de zona esbranquiçada ou acinzentada de bordos indistintos. Além disto, palidez da papila e atrofia incipiente dos nervos ópticos, que a pouco e pouco se tornou completa. Verifica-se acentuada hipotonia, podendo mesmo chegar-se a dobrar em duas a criança, a ponto de levar os membros inferiores à altura das orelhas. Os reflexos tendinosos, principalmente os patelares, estão ligeiramente exagerados, mas os cutâneos reagem normalmente. A paciente segura com dificuldade os objetos que se lhe oferecem. Permanece imóvel por longo tempo, quando colocada em determinada posição. Se ouve um ruído forte, assusta-se, sobressalta-se, e é o único meio de mudar a atitude costumeira. Estão normais os órgãos da vida somática. Não é palpavel o baço, nem o fígado. As reações de sangue e de liquor mostram-se negativas. Aos 23 meses de idade a paciente apresentava paralisia dos dois membros inferiores e do braço direito, com a mão direita em garra. Ao mesmo tempo, observavam-se bléfaro-espasmos, alternados umas vezes concomitantes outras. Há disfagia. Verifica-se grande emagrecimento. A cegueira é total e completa a atrofia dos nervos ópticos. Com 24 meses ocorreu a morte, precedida de convulsões.

III — Caso de Tretiakoff e Pujol² — E. R., de 27 meses, branco, brasileiro, nascido em S. Paulo.

Antecedentes de família: Pai de 33 anos e mãe de 29 anos, italianos, sadios. Os pais são primos em terceiro grau e procrearam 3 filhos: o primeiro de, atualmente, 8 anos, é normal em todos os sentidos; o segundo morreu na idade de 2 meses, de gastro enterite, tendo sempre aparentado boa saúde. Nunca houve abortos. Um primo do pai morreu idiota na idade de 51 anos. Uma tia materna foi tida como raquítica e não andou até os 7 anos, desenvolvendo-se porem, em seguida, normalmente, casando-se e tendo nove filhos.

História do paciente: A gestação e o parto foram normais. O menino foi criado no seio até a idade de 2 meses, depois teve alimentação mista. Até os 4 meses o menino pareceu perfeitamente normal; nesse momento teve bronquite e febre que duraram mais de uma semana e o deixaram muito enfraquecido. Foi, então, que se percebeu a flacidez da perna esquerda, que rapidamente atingiu os quatro membros; o pescoço, também, mostrou-se muito flácido e o menino não podia levantar, nem sustar a cabeça. Essa quadriplegia acentuou-se rapidamente, sendo os fenomenos paralíticos sempre mais acentuados à esquerda. O desenvolvimento intelectual do menino não se prosseguiu, desde o acidente febril. Jamais o paciente conseguiu falar.

Exame semiológico: Trata-se de um menino de tamanho médio, que consegue bom decubito dorsal, tem os membros inferiores estendidos e flácidos, os membros superiores em atitude de flexão. A cabeça é grande, pesada e oscilante. Evidencia nistagmo horizontal e inconstante; ligeiro estrabismo interno; pupilas dilatadas e regulares. Face pouco movel, mas, em certos instantes, muito expressiva. A cabeça, o tronco e os membros inferiores são imóveis; só os dedos das mãos se

2. Tretiakoff, C. e Pujol, A. — Un cas de Maladie de Tay-Sachs. Archives de Medicine des Enfants. 24, 5, 1926.

agitam. O menino estende por vezes seu braço, mas esses movimentos são desorientados, sem força, imprecisos, e os membros superiores têm sempre a tendência de voltar à sua posição de flexão. Os músculos são flácidos e emagrecidos, sobretudo o dos membros inferiores. A pele é seca e o pânículo adiposo muito abundante, mas as carnes são moles e não se consegue perceber o relevo muscular. O menino não se pode sentar, a sua cabeça pesada acarreta o tronco que se deforma para todos os lados. Exame mais acurado mostra que os membros inferiores são completamente flácidos e inertes. Os pés são moles, com pronunciada lassidão tíbio-társica. Essa flacidez não é tão acentuada nos joelhos e nas ancas. A pantorrilha direita parece um pouco mais desenvolvida que a esquerda. Os movimentos espontâneos são quasi nulos; contudo, o menino pode estender as pernas, quando fletidas. Há ligeira escoliose dorsal. O menino não pode ficar sentado sem amparo, seu corpo tende a cair para todos os lados. O pescoço é igualmente flácido. A cabeça é oscilante. Os membros superiores mostram curiosa associação de flacidez e tendência à contratura. Os reflexos tendinosos estão muito exaltados, há presença bem caracterizada dos reflexos de automatismo medular e de fenômeno de Babinski, evidências que se exteriorizam bilateralmente. A pesquisa da sensibilidade não mostrou alteração maior.

O exame do fundo do olho revelou, bilateralmente, inexistência de mancha vermelho-cereja da macula, mas presença de pontilhado discreto, muito característico, da retina.

O exame mental revelou os seguintes aspectos: o menino não fala e nunca falou. Pela sua impossibilidade motora não consegue exprimir gestos adequados. A sua face é bastante expressiva e o paciente comunica-se com a mãe por sorrisos, caretas e gritos de satisfação. É suficientemente atento no que se refere à vida exterior; reconhece a mãe, o pai e seu irmão, pela vista ou ao ouvir-lhes a voz. Na hora da refeição, reclama comida, e, quando se acha satisfeito, recusa os alimentos. Enfim, é calmo e asejado, manifesta, na medida dos recursos, sentimentos afetivos pelos seus próximos e interesse pela vida exterior; reage de modo adequado às excitações e aos acontecimentos exteriores; não sabendo falar, exprime-se de forma inteligível por caretas, por sorrisos, gritos e sons de tonalidade variável; não parece haver idiotia, mas, talvez, simples retardamento mental.

No dizer dos autores, o menino revela atrazo intelectual bastante acentuado, alterações retinianas discretas e mal caracterizadas e, sobretudo perturbações paralíticas graves e quasi generalizadas que dominam nitidamente o quadro clínico.

IV — Caso de Aureliano Fonseca* — J. M., de 1 ano de idade, branco, brasileiro, nascido em Limeira, S. Paulo.

Antecedentes de família: O pai tem 49 e a mãe 33 anos, são ambos brasileiros e netos de alemães. Os pais são primos em primeiro grau, portanto, consanguíneos. Não se apuraram entre os antecessores, idiotas ou cegos. O paciente tem 6 irmãos; desses, dois, por volta de um ano, apresentaram corpo e cabeça sem firmeza, não podendo sentar-se, nem mostrar interesse pelos brinquedos. Tais irmãos faleceram ainda pequenos, após manifestarem ataques convulsivos.

História do paciente: Nasceu a termo, com seis meses já se sentava e aos oito se mantinha bem firme. Aos nove meses teve febre e convulsões, desde então não mais se sentou, ficando também com o pescoço mole e impossibilitado de firmar a cabeça, que pendia para todos os lados.

Exame semiológico: É menino gordo, pesando 10 quilos e 250 grs.; apresenta fontanelas anteriores muito abertas. A face se mostra inexpressiva, o olhar vago

3. Fonseca, A. — Idiotia Amaurótica Familiar. Primeiro Congresso Brasileiro de Ophthalmologia, Rio de Janeiro, 1936.

e indiferente, pouco atende às solicitações da mãe, ri de quando em quando, porem inexpressivamente; chora com frequência, dorme bem, não se interessa pelos brinquedos e tem sobressaltos diante de qualquer ruído mais forte. A mãe observou que o menino não enxerga. O exame do sistema nervoso realizado por A. Tolosa e D. Marcondes, revelou reflexos tendinosos presentes, fenomeno de Babinski bilateral, reflexos cutaneos abdominais abolidos, ausencia de hipotonia, impossibilidade de sentar-se e de manter-se de pé.

O exame ocular mostrou: olhar indiferente e vago, pupilas medianamente dilatadas e reagindo preguiçosamente à luz. O fundo do olho apresenta na região macular coloração branco-acinzentada de forma oval alongada, com mancha central cor vermelho-cereja. As papilas mostram-se esbranquiçadas, de bordos nítidos e com vascularização normal. Não há nistagmo.

Negativas para a sífilis as reações praticadas no sangue e no liquido cefaloraquiano.

V — Casos de Tubal Valença⁴ — T. M. L., de 12, 10 e 9 anos respectivamente, de cor branca, filhas de pais sadios e consanguíneos, residentes no sertão de Pernambuco. Os pais não apresentam parentesco, nem mesmo afastado, com pessoas da raça judia.

As pacientes foram examinadas em setembro de 1930. Duas já não andavam sosinhas, pois estavam quasi cegas, e a outra, L., a mais moça, mal via para se orientar. Teem cinco irmãos, dos quais tres são sadios e o restante sofre mal da mesma ordem que o das pacientes: J., de 16 anos, já está cego, paralítico e com evidentes fenômenos psicopáticos; a sua moléstia começou após os quatro anos, quando então apareceram ataques epilépticos, cegueira progressiva, e perda da fala. N., de tres anos de idade, apresenta ataques epilépticos e acentuada baixa da visão.

Resumo semiológico: T. não anda; é incapaz de distinguir os dedos e o vulto da mão, muito próximos; fala com palavras arrastadas e nunca termina a frase, nem mesmo, às vezes, compõe a palavra; desde a idade de quatro anos começou a sofrer ataques epilépticos. M. ainda vê vultos, mas não pode andar; fala um pouco melhor do que sua irmã T. L. ainda tem visão para poder andar, fala um pouco melhor que as outras, respondendo com mais acerto às perguntas feitas; como as suas duas irmãs começou a manifestar ataques epilépticos e baixa da visão após o quarto ano de vida.

O exame do fundo do olho mostrou lesões mais ou menos idénticas em todos esses casos, abundantes manchas pigmentares em toda a retina, máxime na região macular; a papila descorada em T., mostra-se aparentemente normal nas duas outras.

O exame neurológico e psiquiátrico dos casos não foi devidamente registado, por não ter sido procedido com minúcia, como era desejo do observador.

COMENTÁRIOS

Em referindo esses casos clínicos, com as suas características fundamentais, tivemos, como propósito, contribuir para a divulgação em nosso meio, dos aspectos semiológicos que configuram a Idiotia Amaurótica Familiar.

4. Valença, T. — Idiotia Amaurótica Familiar, tipo juvenil. Revista Médica de Pernambuco 12 (Outubro) 1942.

Se, nesta altura, rememorarmos noções assinaladas linhas atrás, facilmente se compreende que a enfermidade não mais se pode cingir ao seu concêito originário. O melhor conhecimento dos quadros clínicos e o encontro de formas que se imbricam por laços de correlação geneto-patológicos, levam a se acreditar que o biotipo da enfermidade não tem caracterização rigorosamente definida. Por seu turno, a consideração casuística não fornece base irrecorrível ao concêito de Josephi, no propósito que recomenda só se compreenderem na Idiotia Amaurótica Familiar os casos onde a verificação microscópica permite evidenciar processo específico nas células ganglionares dos centros nervosos; nem tão pouco, abona a opinião de Spielmeyer e Schäffer, que relegam para outras condições mórbidas os exemplares que nesse molde não se comportam, mesmo em sendo traduzidos pelo complexo sintomático, idiotia e amaurose de caracter familiar. Devemos lembrar, existem casos da enfermidade onde o processo patológico não se acompanha de amaurose e que foram esses mesmos que induziram Walter a propor se denominasse o mal, simplesmente, Idiotia Familiar, em vez de Idiotia Amaurótica Familiar. Todavia, nada obstante a possibilidade de tão curiosa incidência e, ainda mais, o autorizado abono que lhe empresta Schäffer, Josephi julga de melhor acerto conservar-se a antiga denominação por serem mais frequentes os casos com amaurose, e sugere, falar-se em Idiotia Amaurótica sem Amaurose, nas eventualidades dos excepcionais exemplares dessa ordem.

Vista a questão desse modo, é fácil compreender que a Idiotia Amaurótica Familiar deve constituir condição mórbida mais frequentemente encontrada do que de hábito se consigna nos serviços de clínica neurológica. Também, o seu diagnóstico exige do observador, experiência clínica longa e bem fornecida, já que de outro modo não se podem surpreender as formas insólitas do mal, não assim os casos de transição, nem os exemplares clínicos cujo biotipo se configura pela interferência decisiva de circunstâncias ambientes e fatores genéticos que, por via de regra, se exercitam muito caprichosamente.

Do registo feito neste trabalho, devemos acentuar que o caso de nossa observação configura exemplar clínico da forma infantil tardia. Intermediária do tipo Tay-Sachs e Spielmeyer-Vogt, conforme preceitua Bielschowsky, a forma infantil tardia não entretém relação genética com a raça judia e começa o seu quadro semiológico, por via de regra, entre um e quatro anos. As manifestações oculares comportam-se nos moldes da forma juvenil e os sintomas neurológicos, integrados em grande parte por desordens cerebelares, reproduzem, com muita aproximação, a fisionomia clínica da modalidade infantil de Tay-Sachs. Acreditamos que o caso observado por Tetriakoff e Pujol, em face dos elementos semiológicos referidos pelos próprios autores, se filie à mesma forma.

Em qualquer dessas mencionadas eventualidades casuísticas, poderia ter-se falado da forma juvenil de Spielmeyer-Vogt, ou melhor, da forma juvenil precoce, lembrada por Marinesco a propósito de um seu caso. Mas, aqui, tal qualmente fizeram Dide e Van Bogaert, manifestamos parecer diferente, de vez que, no propósito de evitar confusões, melhor será reunir semelhantes casos no tipo infantil tardio, modalidade já bem definida e que se afasta do verdadeiro tipo juvenil por determinados aspectos semiológicos, designadamente por sua evolução, bem mais rápida. A forma juvenil de Spielmeyer-Vogt, conforme dissemos noutra obra, principia na segunda infância, evolue até o fim da adolescência e traduz-se por demência progressiva e quadro neurológico e oftalmoscópico bastante variável. Por seu turno, a infantil tardia tem a estigmatiza-la desordens cerebelaes, cabendo realmente a Bielschowski a primasia de chamar a atenção sobre a importância das relações entre o cerebello e a Idiotia Amaurótica Familiar. Já nesse propósito, Brodmann, Schobb e Straussler haviam registado especimes clínicos que no quadro mórbido exibiam evidentes fenômenos de natureza cerebelar, e Higier havia descrito família, onde, de par com a Idiotia Amaurótica Familiar, teve oportunidade de evidenciar caso de ataxia cerebelar bem caracterizada.

A propósito dos casos de Tubal Valença, não nos podemos manifestar categoricamente, com referência a dizer qual seja o tipo da Idiotia Amaurótica Familiar em que se possam catalogar. Como esse oftalmologista, acreditamos que os pacientes possam caber na forma juvenil de Spielmeyer-Vogt, mas, em virtude de não possuímos dados precisos no que se refere ao exame neurológico, aqui não podemos ir além de mera suposição.

Os exemplares clínicos estudados, um por Adamastor Barbosa e Abreu Fialho (pai) e, outro, por Aureliano Fonseca, configuram, por muitas evidências, a forma infantil de Tay-Sachs, caracterizados, como foram, pelo fator genético e pela mancha vermelha-cereja da mácula.

E' de grande importância, recordar-se aqui que a Idiotia Amaurótica Familiar não constitue enfermidade cuja contextura semiológica tem por fator irrecorrível a correlação da raça judia. Condição mórbida heredo-familiar de caráter recessivo, a enfermidade tem, no elemento consanguíneo, circunstância decisiva para sua revelação. E' noção bastante divulgada que, entre os judeus, as ligações matrimoniais de parentes, se realizam com habitual frequência; e, parece-nos, a nós, residir nessa circunstância o motivo da grande incidência que o mal desempenha nos procedentes de tal povo.

Condição mórbida de natureza heredo-familiar, a Idiotia Amaurótica Familiar tem por base fundamental toda uma série de processos patogênicos que se pautam rigorosamente pelas diretivas traçadas nas

leis de Mendel. As anomalias decorrentes de constituição genotípica especial são transmissíveis, como as propriedades normais. As unidades germinais ou genes localizam-se nos cromosomas do núcleo e, aí, ocupam posição perfeitamente bem definida. As mutações do gene constituem fenômeno da maior importância em patologia genética. Uma modificação dos cromosomas, uma desordem no gene, terá influência decisiva na marcha dos processos e das reações que condicionam a manifestação dos caracteres individuais. Um determinado gene deve contribuir para a realização de vários caracteres; e, tal ou qual caráter, deve ser a resultante da ação de diversos genes; cada gene podendo, entretanto, desempenhar papel preponderante na realização de determinado caráter e ter, ao mesmo tempo, ao lado do seu efeito visível e localizado, outra ação mais ou menos direta, mais ostensiva e objetivável.

Ha boas probabilidades para se acreditar que nenhuma enfermidade heredo-familiar, do ponto de vista da genética, resulta de um só gene, e que antes se origina de um grupo fatorial. Parece impossível explicar por um único gene decendente, a complexidade da condição mórbida familiar mais pobre em sintoma. Numa mesma árvore genealógica encontra-se ao lado de formas clássicas, formas parcelares, mono ou óligo-sintomáticas. Por vezes, o mesmo indivíduo exhibe, durante certo número de anos, um grupo limitado de sintomas e, só mais tarde, com a evolução da idade, é que o quadro clínico se vai completar. Uma enfermidade familiar do sistema nervoso, jamais é a exteriorização exclusiva de fator único, senão de um grupo fatorial organizado nos moldes do fenômeno de soldadura que Morgan tem evidenciado por pesquisas experimentais na *Drosophila Melanogaster*; como é bem conhecido, Morgan mostrou que o gene e os grupos fatoriais que integram os cromosomas, ligam-se por laços de fixidez desigual; se determinados grupos separam-se facilmente no curso da divisão celular porque possuem soldadura de menor resistência, outros evidenciam solidez suficiente para impedir a sua desagregação. Também, é na maior ou menor intensidade dessa soldadura, onde reside a diversidade das formas clínicas da mesma doença. Se o grupo fatorial, que fundamenta a condição, passa por inteiro a um dos descendentes, sobrevirá forma integral da enfermidade; se, porém, verifica-se a desagregação, e o grupo fatorial só em parte passa, surgirá uma forma parcial da doença, correspondente, qualitativa e quantitativamente, às particularidades dos cromosomas herdados. De fato, na clínica, ao lado das formas clássicas, bem acabadas, das enfermidades familiares do sistema nervoso, existe grande número de documentos de genética humana que abalam a concepção dos tipos considerados autônomos. É fácil verificar que os quadros bem definidos se ligam a formas complexas e a formas intermediárias. As modalidades complexas são realmente mais numerosas e, se não se verificam com maior frequência, é porque o observador as acompanha por lapso de tempo rela-

tivamente curto. Uma das particularidades essenciais das doenças familiares do sistema nervoso é a sua mutabilidade no tempo. Nem só se agravam quantitativamente no curso da evolução mas, também, podem variar qualitativamente no seu aspecto, chegando mesmo a passar de um tipo clínico a outro.

Nesse propósito, devemos recordar que as enfermidades heredo-familiares se podem agravar, extinguir ou deixar de se manifestar, por força de circunstâncias muito interessantes de serem, aqui, consideradas. Doenças do tipo heredo-familiar evidenciam-se, por vezes, em famílias que mostram acentuada decadência social. Circunstância de igual sorte, atribuível a fator condicional, exhibe-se em indivíduos de aparência sã, mas pertencentes a famílias taradas, quando a intervenção do fator exógeno força o aparecimento da enfermidade; talvez o mal surgisse de qualquer forma e a causa externa não tenha, senão, antecipado a sua aparição. Mas, é possível acreditar que certas enfermidades jamais se revelariam; em muitas famílias encontram-se, ao lado de membros indiscutivelmente doentes, indivíduos bem dispostos, que só herdaram fragilidade orgânica quasi imperceptível e nunca chamariam a atenção, se não se um estado tóxico, infectuoso ou de vício metabólico, não viesse desencadear a condição mórbida. A necessidade desse fator condicional, apontado pelas observações clínicas e humanas, na produção de uma particularidade hereditária, tem sido confirmada experimentalmente por Morgan. Do mesmo modo, lembre-se que uma parte das doenças heredo-familiares do sistema nervoso sofre nas gerações seguintes precessão de aparecimento do, ao mesmo tempo que pode ser presa de transformação pejorativa do quadro mórbido. Nessas circunstâncias reside uma fórmula, mediante a qual a enfermidade desaparece, espontaneamente na família. Em seu grau máximo, o princípio da anteposição age, nem só por via da herança, mas também no plano da geração mesma, diminuindo a idade da aparição da doença em cada membro que nasce do mesmo par; e, quando esse decréscimo, de ano para ano, alcança o limite da viabilidade, se vê a linhagem dos descendentes portadores de uma tara, de mais em mais precoce, continuar através de toda uma série de prematuros inviáveis e de abortos de toda ordem.

Se se pode firmar a opinião de que as doenças nervosas hereditárias necessitam para o seu desenvolvimento uma constituição heredo-degenerativa, deve-se, também, ter como certo que, mediante a melhora da constituição, a enfermidade pode desaparecer.

No sentido das enfermidades heredo-familiares, o tipo anatómico-clínico é habitualmente constante para cada família; no entanto, entre os membros de uma mesma família, se podem observar algumas diferenças. Não é fora de lógica supor-se que, antes de alteração objetiva dos neurônios, se verifique desvalorização de caráter funcional; e por um tal motivo, alguns exemplares só se exibem clinicamente numa época

relativamente tardia, isto é, sómente na ocasião que os neurônios vicários evidenciam manifesta decadência.

As considerações que acabamos de fazer no propósito de determinados aspectos genéticos da Idiotia Amaurótica Familiar, são de enorme préstimo para a apreciação das características semiológicas da enfermidade. O acervo de tais noções constitue o fundamento basilar da orientação discriminativa, por que se procuram individualizar as formas, infantil de Tay-Sachs, infantil tardia de Bielschewski, juvenil de Spielmeyer-Vogt e do adulto de Kufs; e a diretiva científica que preside às correlações mórbidas, suas formas óligo-sintomáticas e os vários tipos de transição, a miude defrontados no âmbito do processo mórbido. Por seu turno, os concêitos ventilados nesta emergência são de molde a permitirem descortinar-se amplo panorama propício à revelação das múltiplas incógnitas que, longa data, obscurecem a compreensão do problema. Demais disso, bem individualizada como se encontra, a Idiotia Amaurótica Familiar configura condição anátomo-clínica altamente valiosa, no sentido que abrange vários aspectos capazes de clarificar os fatores genéticos que contexturam numerosas enfermidades do sistema nervoso.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1. Realizando pormenorizado estudo do assunto, o A. define a Idiotia Amaurótica Familiar como condição mórbida caracterizada, do sentido patológico, por degeneração lipóide das células ganglionares do sistema nervoso e, clinicamente, por deterioração mental progressiva, amaurose e desordens do tipo paralítico.

2. Recapitula os aspectos semiológicos do processo, e mostra, de acôrdo com a idade em que ocorre o mal, poderem ser individualizados quatro tipos clínicos: 1) *Idiotia amaurótica infantil*, iniciada abaixo de 1 ano, forma Tay-Sachs; 2) *Idiotia amaurótica infantil tardia*, começada acima de 1 ano, forma Bielschowski; 3) *Idiotia amaurótica juvenil*, de princípio entre os 6 e 14 anos, forma Spielmeyer-Vogt; 4) *Idiotia amaurótica tardia*, que aparece na idade média da vida ou mais tarde, forma Kufs.

3. Valendo-se de fundamentos objetivos encontrados, tanto na casuística estrangeira, quanto na nacional, mostra não ser compulsória a necessidade do elemento étnico judaico para o diagnóstico da enfermidade.

4. Ainda, a propósito da semiologia da Idiotia Amaurótica Familiar, insiste no fato, da mancha vermelho-cereja da mácula, ou sinal de Tay, não constituir manifestação ocular imprescindível para o diagnóstico: se a forma infantil de Tay-Sachs tem, nesse fenômeno, elemento semiológico obrigatório, as outras modalidades traduzem-se por atrofia do nervo óptico, retinite pigmentar e, às vezes, pelo menos durante al-

gum tempo, fundo de olho normal, conforme consignam os achados de Sjögren e de outros pesquisadores autorizados.

5. Ocupando-se do aspecto patológico, recorda que a natureza essencial da enfermidade, isto é, o processo degenerativo das células ganglionares do sistema nervoso, se mantém, sempre, o mesmo, nos diversos tipos mórbidos por que se evidencia a Idiotia Amaurótica Familiar.

6. Rememora os poucos exemplares clínicos registados na literatura nacional e descreve, com minúcia, o caso que teve oportunidade de estudar na Clínica Neurológica do Hospital Getulio Vargas.

7. Em realizando considerações gerais, trata do aspecto genético da Idiotia Amaurótica Familiar, e mostra, que essa enfermidade configura condição mórbida, interessante por vários aspectos, já de si capazes de contribuir para a clarificação dos fatores heredológicos que contexturam numerosas enfermidades do sistema nervoso.

SUMMARY

1. After detailed study based on a personal case and on the incidence reported by both Brazilian and foreign literature, the Author defines *Familial Amaurotic Idiocy*, in pathological sense, as a lipid degeneration of the nervous system ganglionic cells and clinically, as a progressive mental deterioration, amaurosis and disturbances of parietic type.

2. Clinical aspects of the process are revised and divided into four groups according to age: *Infantile Amaurotic Idiocy* (onset under 1 year of age) — Tay-Sachs' form; *Late Infantile Amaurotic Idiocy* (onset after 1 year) — Bielschowski's form; *Juvenile Amaurotic Idiocy* (between ages of 6 and 14 years) — Spielmeyer-Vogt's form; *Late Amaurotic Idiocy* (onset during middle age or after) — Kufs' form.

3. The Jewish ethnical element offers no greater influence in incidence in view of local and foreign statistics.

4. Tay's sign, i. e. cherry-red discoloration of macula does not constitute a necessary feature for diagnosis in cases other than infantile form of Tay-Sachs. In the other forms, optic nerve atrophy or pigmentary retinitis may be present; fundi may be normal at least for a reasonable period of time.

5. Pathologically, the degenerative process of the nervous system ganglionic cells, which is the essential feature of the disease, is identical in all morbid types.

The Author demonstrates, after general considerations, that the morbid conditions of the disease contribute to the explanation of hereditary factors common to numerous affections of the nervous system.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Baur, F. e Lenz — Erbpathologie. J. F. Lehmanns Verlag. München, 1940.
- Bielschowski, M. — Ueber spät infantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. Deutsche Zeitschrift f. Nervenhe. 50:7, 1914.
- Bielschowski, M. — Zur histopathologie und Pathogenese der amaurotischen Idiotie mith besonderer Berücksichtigung der zerebellaren veraenderungen. Zeits. f. Psychol. u. Neurol. 26:123, 1921.
- Bielschowski, M. — Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Spleno-Hepatomegalie. Zeits. f. Psychol. u. Neurol. 36:103, 1928.
- Capriglione, L. — Tesaurismoses Lipoídicas. Rio de Janeiro, 1941.
- Dide, M., Guira, D. e Michel, R. — Lesions nerveuses dans un cas de Maladie de Tay-Sachs juvenile. Encephale 15:303, 1920.
- Ford, F. R. — Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. Springfield, E. Thomas, 1937.
- Goldstein, L. e Wesler, D. N. — Pick disease with cherry-red spot in the macula. Arch. of Ophtalmol. 5:705, 1931.
- Greenfield, J. G. e Holmes, G. — The histology of juvenile amaurotic idiocy. Brain 48:183, 1925.
- Hagedoorn, A. — Amaurotic Idiocy and related conditions — Pathology of the retina in infantile amaurotic idiocy. Amer. J. of Ophtalmol. 23:7, 1940.
- Hassin, G. B. — Amaurotic family idiocy, clinical and pathological studies. Amer. J. of Psych. 8:869, 1929.
- Hassin, G. B. — Study of the histopathology of amaurotic family idiocy. Arch. of Neurol. a. Psych. 12:640, 1924.
- Hassin, G. B. — A case of amaurotic family idiocy. Late infantile type (Bielschowski) with clinical picture of decerebrate rigidity. Arch. of Neurol. a. Psych. 16:708, 1926.
- Joseph — in Handbuch der Neurologie. Bumke-Foerster, V. 16. Julius Springer, Berlin.
- Jervis, G. A. — Familial Mental Deficiency Akin to Amaurotic Idiocy and Gargolism. Arch. of Neurol. a. Psych. 47:6, 1942.
- Kufs, H. — Ueber eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredo-familialen Grundlagen. Zeitsc. f. d. ges. Neurol. und Psychiat. 95:169, 1925.
- Leiner, J. H. e Goodhart, S. P. — The infantile type of family amaurotic idiocy. Arch. of Neurol. a. Psych. 17:616, 1927.
- Leve, S. e Little, O. A. C. — Juvenile Familial Amaurotic Idiocy (Vogt-Spielmeyer Disease). Arch. of Neurol. a. Psych. 44:6, 1940.
- Marinescu, G. — Sur l'Idiotie Amaurotique Juvenile. R. Neurologique 69:5 (Maio) 1938.
- Marinescu, G. — Sur un cas d'idiotie amaurotique tardive du type Spielmeyer-Vogt, avec retinite pigmentaire et ses relations avec la maladie de Niemann-Pick. Revue d'oto-neuro-opt. 12:39, 1934.
- Marinescu, G. — Nouvelles contributions a l'etude de la forme tardive de l'idiotie amaurotique (type Bielschowski) et à son mecanisme biochimique. J. für Psychol. und Neurol. 16:1, 1930.
- Palamone, L. — Idiotia Amaurotica Familiar. Tese, Rio de Janeiro, 1926.
- Poynton, P. e Holmes — A contribution to the Study of Amaurotic Family Idiocy. Brain 29:180, 1906.
- Richter, R. e Parmelee, A. H. — Late infantile Amaurotic Idiocy with marked

- Cerebellar Atrophy. *American J. of Child. Diseases* 1:111, 1935.
- Ritter, F. H. — Klinischer Beitrag zum Formenkreis der familiären amaurotischen Idiotien. Abgrenzung gegen das Laurence-Bieldische Syndrom. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psychiat.* 14:402, 1932.
- Russetzki, J. — Sur une forme atypique de l'idiotie amaurotique, type Vogt-Spielmeyer. *Encephale* 22:642, 1927.
- Schaffer, K. — Ueber die Bedeutung der optischen Komponente für die familiäre Idiotie. *Moratschr. für Psychiat. u. Neurol.* 67:1, 1928.
- Sachs, B. e Jonesco Sisesti — Les affections heredo-familiales, spécialement au point de vue de la génétique. *R. Neurologique* 72:4, 1939-40.
- Spiller, W. — A pathological study of amaurotic family idiocy. *Amer. J. of Med. Sciences* 129:40, 1905.
- Sades, B. — Amaurotic family idiocy and general lipid degeneration. *Arch. of Neurol. a. Psych.* 21:247, 1929.
- Schaffer, C. — General significance of Tay-Sachs disease. *Arch. of Neurol. a. Psych.* 14:732, 1925.
- Schaffer, C. — Pathogenesis of amaurotic idiocy. *Arch. of Neurol. a. Psych.* 24:765, 1930.

R. Marquez de S. Vicente, 316 — Rio de Janeiro.