

DOENÇA DE WILSON

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E SINAIS DAS "FACES DO PANDA" À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Relato de caso

*José Correia de Farias Brito¹, Mário de Almeida Pereira Coutinho²,
Hermano José Falcone de Almeida³, Paulo Virgolino da Nóbrega⁴*

RESUMO - Homem de 25 anos de idade foi internado com sintomatologia polimorfa típica das afecções dos gânglios da base, associada a manifestações psiquiátricas. Fez uso de periciazina; no entanto, a suspensão do medicamento não melhorou a sintomatologia. Foi estabelecido o diagnóstico de doença de Wilson pela visualização do anel de Kayser-Fleischer através de exame com lâmpada de fenda e pelos exames laboratoriais que mostraram diminuição da ceruloplasmina plasmática e aumento de excreção de cobre urinário. A ressonância magnética, ponderada em T2, em cortes axiais do mesencéfalo e ponte, evidenciou imagens das "faces do panda".

PALAVRAS-CHAVE: doença de Wilson, ressonância magnética, sinal das "faces do panda".

Wilson's disease: clinical diagnosis and "faces of panda" signs in magnetic resonance imaging. Case report

ABSTRACT - A 25 year-old man was admitted with polymorph symptomatology resembling basal ganglia disease associated with psychiatric manifestations. The patient had been treated with pericyazine. The drug was stopped but the symptomatology did not improve. The diagnosis of Wilson's disease was established through ophthalmologic examination with slit-lamp that revealed the Kayser-Fleischer ring and laboratory abnormalities showing a low serum ceruloplasmin level and increased urinary copper excretion. T2-weighted axial magnetic resonance imaging demonstrated the "face of panda signs" in the midbrain and pons.

KEY WORDS: Wilson's disease, magnetic resonance imaging, "faces of panda" signs.

A doença de Wilson é conhecida desde 1883, quando Westphal a denominou de pseudoesclerose ao observar a presença de tremores e rigidez em dois pacientes. Strümpell, em 1898, evidenciou doença de fígado em autópsia de dois pacientes portadores de tremores. Em 1912, Kinnier Wilson descreveu a forma clássica da doença, correlacionando a sintomatologia dos gânglios da base à doença do fígado, denominando-a, então, degeneração lenticular progressiva. Hall, em 1921, a descreveu como degeneração hepatolenticular^{1,2}. A degeneração hepatolenticular origina-se de distúrbio genético, de transmissão autossômica recessiva, que provoca alterações no metabolismo do cobre. Estas alterações comprometem a síntese de ceruloplasmina e provocam

deposição de cobre em vários locais do organismo, principalmente, no fígado, cérebro, córnea (membrana de Descemet) e rins. É uma doença rara, com início entre os 11 e 25 anos de idade. A sintomatologia é caracterizada por manifestações neurológicas, hepáticas, psiquiátricas e oculares³⁻⁸. O anel de Kayser-Fleischer e as alterações do nível de ceruloplasmina no sangue e da excreção urinária de cobre representam os dados de maior importância para o diagnóstico da doença. Todavia, nas últimas décadas, achados radiológicos, especialmente as alterações do tronco cerebral reveladas pela ressonância magnética (RM) e conhecidas como sinais das "faces do panda" têm demonstrado significativo valor no estudo da degeneração hepatolenticular⁹⁻¹⁵.

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Brasil: ¹Professor Adjunto; ²Residente de Clínica Médica, ³Psiquiatra, ⁴Neurologista.

Recebido 27 Maio 2004, recebido na forma final 26 Agosto 2004. Aceito 11 Novembro 2004.

Dr. José Correia de Farias Brito - Rua Francisco Diomedes Cantalice 20/202 - 58045-210 João Pessoa PB - Brasil.

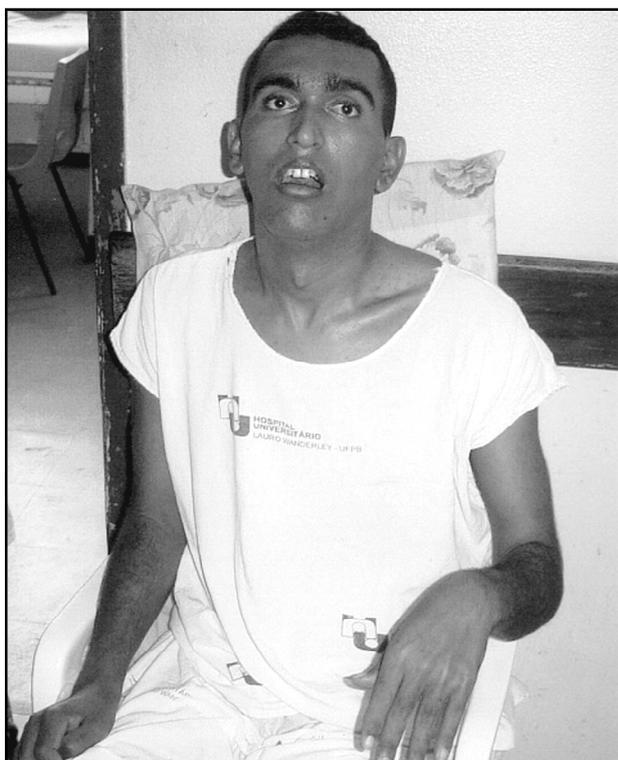


Fig 1. Expressão facial e postura distônica da mão esquerda.

A realização deste trabalho teve como objetivo mostrar: primeiro, a dificuldade encontrada na definição do diagnóstico clínico na ausência de anel corneano ao exame físico; segundo, a presença de fator circunstancial (uso de neuroléptico) que interferiu na interpretação dos dados propedêuticos e, por último, imagens do tronco cerebral visualizadas pela RM, que traduzem as alterações que se desenvolvem na doença de Wilson. Este trabalho foi enviado para publicação com o consentimento do genitor do paciente.

CASO

Homem de 25 anos de idade, foi internado por apresentar, há 18 meses, dificuldade de falar e deambular, de forma lenta e progressiva. Ao exame neurológico constatou-se sintomatologia compatível com patologias relacionadas aos gânglios da base caracterizada por: facies com o olhar fixo, boca entreaberta, sialorréia, tremores de repouso e postural em ambas as mãos e postura distônica na mão esquerda (Fig 1). Na evolução desenvolveu tremor de maior amplitude no membro superior direito, tipo bater de asas. A marcha, realizada com dificuldade, é apoiada nas pontas dos pés, com progressivo aumento da velocidade e seguida de quedas na falta de apoio. Crises de choro e de irritação, chegando a jogar objetos no chão, são frequentes.

Antes de ser internado, fazia uso de neuroléptico (periciazina), o qual foi imediatamente suspenso.

Realizou exames laboratoriais de rotina, incluindo provas de funções hepática e renal e eletroforese das proteínas, que não mostraram anormalidades. Foi medicado com biperideno e levodopa/carbidopa observando-se, então, pequena e transitória melhora do quadro neurológico. Em nova avaliação clínica do paciente, evidenciou-se uma mancha de pequena dimensão e de cor branca-amarelada na porção lateral da córnea esquerda. Exame oftalmológico realizado com lâmpada de fenda demonstrou a presença do anel de Kayser-Fleischer. Solicitaram-se, então, exames laboratoriais que apresentaram os seguintes resultados: ceruloplasmina plasmática 5,6 mg/dl (n = 21 a 43) e cobre urinário de 24 horas 131,8 µg (n = 15 a 60/24 h). Com o diagnóstico firmado de doença de Wilson, iniciou-se o tratamento com acetato de zinco. Devido a piora da sintomatologia foi substituído por penicilamina, em virtude de não dispormos de um quelante menos tóxico. Após 40 dias de uso, o medicamento produziu moderada melhora do quadro neurológico, mas foi suspenso devido aos efeitos colaterais apresentados pelo paciente.

Com a finalidade de estudar melhor as lesões encefálicas, foi realizada RM ponderada em T2 que mostrou, em cortes axiais, lesões dos gânglios da base e tálamo (Fig 2) e os sinais da "face do panda gigante" no mesencéfalo e da "face do panda em miniatura" na ponte (Figs 3 e 4).

DISCUSSÃO

A sintomatologia polimorfa da doença de Wilson observada, em parte, em outras patologias do Sistema Nervoso Central, depende do grande número de mutações que apresenta e correlaciona-se com a localização das lesões decorrentes das alterações metabólicas. Os distúrbios neurológicos, segundo Barbosa et al.⁶, representam a forma inicial mais frequente (54,4%), seguida de insuficiência hepática (31,1%) e alterações psiquiátricas (14,4%). A sintomatologia neurológica é variável, sobressaindo-se, os tremores de vários tipos (repouso, postural, ação, bater de asas), as posturas e/ou movimentos distônicos e distúrbios da marcha sem padrão definido. O quadro psiquiátrico consiste de distúrbios de menor intensidade como desvios do comportamento ou de grau mais acentuado como as manifestações esquizofreniformes⁵. A alteração ocular mais importante é o anel de Kayser-Fleischer, presente em mais de 95% dos pacientes com sintomas neurológicos e em 70% a 90% portadores da forma

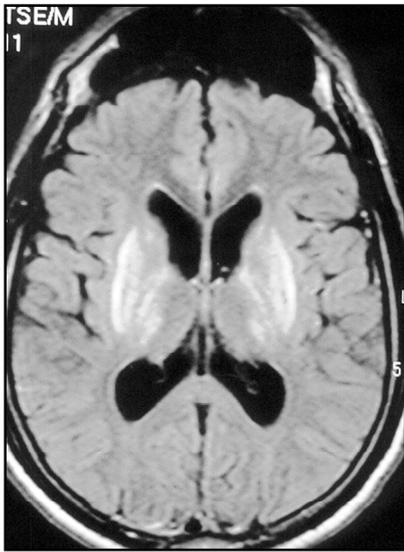


Fig 2. RM ponderada em T2, em secção axial, mostra hiperintensidade de sinal nos gânglios da base e tálamo.

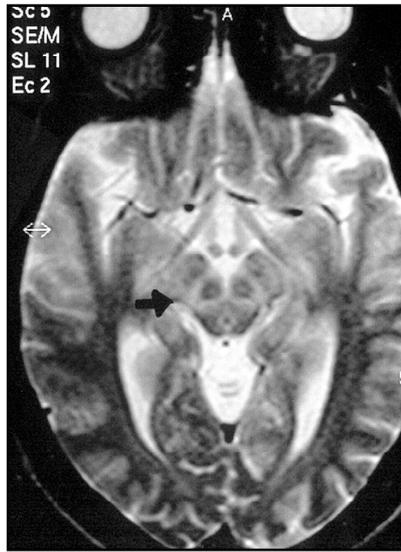


Fig 3. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a "face do panda gigante" no mesencéfalo (seta).



Fig 4. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a "face do panda em miniatura" no tegmento da ponte (seta).

hepática. Em muitos pacientes o anel corneano só é visível com o emprego de lâmpada de fenda e sua espessura está correlacionada com a sintomatologia. Pode ocorrer regressão com o tratamento^{7,8}. Falso anel de Kayser-Fleischer tem sido observado em outras patologias como cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa, colestase intra ou extra-hepática, corpo estranho de cobre intra-ocular e terapia ocular que contém cobre⁶⁻⁸. A redução da ceruloplasmina no soro e o aumento da excreção urinária de cobre são fundamentais para o diagnóstico de degeneração hepatolenticular^{3,4,6}. No entanto, taxa normal de ceruloplasmina no soro foi registrada em um paciente de Finelli⁷. Concentrações baixas de ceruloplasmina plasmática também são observadas em outras afecções como: desnutrição grave, hepatite fulminante, deficiência severa de cobre, hipoceruloplasmina hereditária, perdas renais ou intestinais de proteínas por tempo prolongado, doença de Menkes^{6,16}.

As alterações observadas com a tomografia computadorizada (TC) relacionam-se às lesões localizadas no córtex cerebral, gânglios da base e cerebelo^{6,9}. Por outro lado, a RM é exame de maior sensibilidade, sobretudo no que diz respeito às lesões do tronco cerebral. Hitoshi et al.¹¹, em 1991, descreveram as alterações observadas em secções axiais do tronco cerebral com a RM ponderada em T2, em três pacientes com doença de Wilson. Chamaram a atenção para a imagem visualizada no mesencéfalo com aspecto semelhante à face do urso panda. Esta imagem resultava da intensidade normal do

sinal no núcleo vermelho e pars reticulada da substância negra, hiperintensidade do tegmento e hipointensidade dos colículos superiores. Considerada uma característica da doença de Wilson, passou a ser chamada sinal da "face do panda gigante". Quase uma década depois, Kuruville e Joseph¹² publicaram um caso com imagem idêntica observada na RM. A comprovação que o sinal da "face do panda gigante" estava ligado à degeneração hepatolenticular veio com o relato de Zagami e Boers¹³ ao registrarem melhora clínica e radiológica de um paciente após tratamento com penicilamina. Em trabalhos recentes Liebeskind et al.¹⁴ e Jacobs et al.¹⁵ relataram a presença do sinal da "face do panda" no mesencéfalo e na ponte. Na ponte, foi rotulado de sinal da "face do panda em miniatura", sendo a imagem formada pela hipointensidade do fascículo longitudinal medial e trato tegmental central (olhos do panda) em contraste à hiperintensidade do aqueduto abrindo-se no IV ventrículo (nariz e boca), limitada na porção inferior pelo véu medular superior.

O paciente em estudo, apresentou durante as duas primeiras semanas de internamento, quadro clínico complexo que direcionou o raciocínio clínico para várias patologias relacionadas aos gânglios da base. A ausência de alterações oculares visíveis ao exame clínico, em paciente jovem submetido a tratamento com neuroléptico sugeria, inicialmente, um parkinsonismo secundário por impregnação medicamentosa. A persistência da síndrome parkin-

soniana e das posturas distônicas após a retirada do neuroléptico, as provas de função hepática normais e a resposta favorável ao tratamento com levodopa foram motivos para se mudar o diagnóstico para doença de Parkinson juvenil. Entretanto, durante a permanência hospitalar observou-se que o paciente apresentava marcha atípica e insegura, apoiado nas pontas dos pés, como se estivesse subindo uma escada. Fundamentado em relatos da literatura¹⁷⁻¹⁹, este distúrbio da marcha desviou a nossa atenção para uma possível relação entre a sintomatologia do paciente e a distonia sensível à levodopoterapia. No entanto, percebemos que a resposta à levodopa, inicial e moderada, não apresentava os resultados satisfatórios comumente observados no parkinsonismo primário e na distonia dopa-responsiva. Por outro lado, os novos achados clínicos detectados, tais como o tremor do tipo bater de asas e a mancha da córnea, mesmo sem as características do anel de Kayser-Fleischer, foram suficientes para pensarmos na possibilidade de ser o nosso paciente portador de doença de Wilson. A comprovação da presença do anel corneano através de exame oftalmológico associada às alterações da ceruloplasmina plasmática e excreção urinária de cobre definiu o diagnóstico.

Foi introduzido, então, esquema terapêutico com medicamentos específicos para a doença. Ainda, a maioria das drogas empregadas no tratamento da doença de Wilson, como o British-antilewisite (BAL) e a penicilamina, apresentam efeitos tóxicos acentuados²⁰⁻²³. Drogas menos tóxicas como a trietile notetramina (trientina) e o tetratiomolibdato²⁴ não estão disponíveis no mercado nacional. Por isso, o acetato de zinco e a penicilamina foram as drogas administradas ao paciente deste estudo. A RM realizada no paciente foi reveladora e instrutiva. A visualização das imagens das “faces do panda gigante”, no mesencéfalo, e do “panda em miniatura”, na ponte, deixou evidente a importância deste exame no estudo das lesões do tronco cerebral e confirmaram, mais uma vez, a relação entre este achado radiológico e a doença de Wilson. O sinal do panda em miniatura observado neste caso não mostrou a hipointensidade do fascículo longitudinal medial e do trato tegmental central registrada em outros relatos^{11,14,15}. Não sabemos a razão da diferença de intensidade do sinal da imagem observada na ponte. É possível que esteja correlacionada ao grau e/ou distribuição das lesões ou aos efeitos paramagnéticos pela deposição dos metais pesados^{12,13}. Na cer-

teza que essas pequenas diferenças na intensidade do sinal não interfere na interpretação da imagem, é nossa opinião que a RM representa importante método de avaliação das lesões encefálicas, especialmente as localizadas no tronco cerebral, em pacientes portadores da degeneração hepatolenticular.

REFERÊNCIAS

1. McDowell FH, Lee JE, Sweet RD. Extrapiramidal disease. In Baker AB (ed). *Clinical neurology*. Philadelphia: Harper & Row, 1978:38:1-67.
2. Le Coz P, Goldstein B, Woimant F, Haguenu M. Maladie de Wilson. Editions Techniques - Encycl Méd Chir. (Paris-France), Neurologie, 17060 A¹⁰:1992,1-10.
3. Barbosa ER. Doença de Wilson. In Melo-Sousa SE. *Tratamento das doenças neurológicas*; Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan 2000:609-612.
4. Menkes JH. Distúrbio do metabolismo dos metais. In Rawland LP (ED). *Merritt - Tratado de neurologia*, 10ª ed. Araújo CLC, Mundim FD. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002:473-478.
5. Rodrigues ACT, Dalgarrondo P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso de eletroconvulsoterapia: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:876-880.
6. Barbosa ER, Scaff M, Comerlatti LR, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: avaliação crítica dos critérios diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:234-242.
7. Finelli P. Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurology* 1995;45:1261-1262.
8. Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B, Kückle M. Kayser-Fleischer corneal ring. *Neurology* 2000;55:280.
9. Harik SI, Post JD. Computed tomography in Wilson's disease. *Neurology* 1981;31:107-110.
10. Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994;44:1064-1068.
11. Hitoshi S, Makoto I, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:624-626.
12. Kuruvilla A, Joseph S. "Face of giant panda" sign in Wilson's disease: revisited. *Neurol India* 2000;48:395-396.
13. Zagami AS, Boers PM. Disappearing "face of giant panda". *Neurology* 2001;56:665.
14. Liebeskind DS, Wong S, Hamilton RH. "Faces of giant panda" and her cub: MRI correlates of Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:682.
15. Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology* 2003;61:969.
16. Reed UC, Rosemberg S, Diamant AJ, Scaff M, Canelas HM, Lefèvre AB. Síndrome de Menkes: revisão da patogenia a propósito de um caso anatomo-clínico. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:262-273.
17. Rondot P, Bathien N. Dystonie. Editions Techniques - Encycl Méd Chir (Paris-France), Neurologie, 17007 B¹⁰:1992:1-8.
18. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of neurology*, 6ª ed. New York; McGraw-Hill, 1997:969-971.
19. Fahn S, Bressman SB. Distonia. In Rawland LP (ED). *Merritt-Tratado de neurologia*, 10ª ed. Araújo CLC, Mundim FD. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002:581-588.
20. Mandelbrote BM, Stanier MW, Thompson RHS, Thurston MN. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of central nervous system. *Brain* 1948;71:212-228.
21. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948;71:410-415.
22. Vilensky JA, Robertson WM, Gilman S. Denny-Brown Wilson's disease, and BAL (British antilewisite [2,3-dimercaptopropanol]). *Neurology* 2002;59:914-916.
23. Klassen CD. Heavy metals-antagonists. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (EDS). *Gilman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9ª ed. New York. McGraw-Hill, 1996:1649-1671.
24. Brewer GJ. Wilson's disease. *Curr Treat Opt in Neurol* 2000;2:193-203.