

# UM CASO DE DOENÇA DE WILSON ESTUDADO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: UMA NOVA ABORDAGEM?

ANGELA VALENÇA, A. GOULÃO, O. LEITÃO, M. VELOSO, A. PAULA BREIA, J. GUIMARÃES, P. EVANGELISTA, J. CRUZ MAURÍCIO.

Ressonância Magnética. Serviço de Neuroradiologia e Serviço de Neurologia do H. Egas Moniz. Serviço de Neurologia do IPOFG — Lisboa

## RESUMO

Os achados neurorradiológicos até agora descritos na Doença de Wilson estão associados com as alterações tissulares (nomeadamente o edema e a citólise), com consequente perda neuronal e gliose reactiva, mas não com os depósitos de cobre propriamente ditos. Estudámos um doente de 17 anos com Doença de Wilson e fizemos o seu estudo neurorradiológico por Tomografia Axial Computorizada (TAC) e Ressonância Magnética (RM) utilizando um aparelho de alto campo magnético (1,5 Tesla). Observámos com ambas as técnicas as alterações atribuídas ao edema e à perda celular. No entanto, em RM encontramos aspectos sugestivos da existência de depósitos de substância paramagnética em quantidade aumentada, provavelmente compostos de cobre. A possibilidade sugerida por esta observação, que nos parece original, da detecção directa de depósitos de cobre no organismo humano, nomeadamente no SNC, através da utilização de um método não invasivo como é a RM, reveste-se de inegável importância. A RM poderá vir a ser útil no diagnóstico da doença de Wilson, especialmente na distinção entre os casos assintomáticos e os portadores heterozigotos e ainda na avaliação dos resultados do tratamento. Tal possibilidade necessita contudo de ser confirmada por outras observações.

## SUMMARY

### Wilson's Disease Studied With NMR: A New Approach?

Wilson's disease is a genetically determined disorder of copper metabolism with increased deposition in brain and liver. With current imaging techniques — CTscan and conventional Nuclear Magnetic Resonance (NMR) — it has been possible to demonstrate oedema, neuronal loss and reactive gliosis, but not copper deposition. In the present study we report the observations, done in one patient, using a new high magnetic field (1,5 Tesla) NMR device. In these circumstances, we are able to expand the CTscan analysis by showing not only the oedema and the brain cell death but also the probable existence of copper deposits. Will this be true, it is first instance in which it has been possible to demonstrate, by a non invasive method, increased copper deposition in Wilson's disease. This possibility may be important to monitor the therapeutic efficacy of chelating agents and also to distinguish asymptomatic homozygous patients from heterozygous *healthy* carriers.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson ou Degenerescência Hepato-Lenticular resulta de uma alteração do metabolismo do cobre com acumulação anormal no fígado e no SNC e à disfunção de outras estruturas como o glóbulo vermelho, o rim e o osso<sup>1</sup>.

A doença é autossómica recessiva, dependente de alteração genética localizável no cromossoma 13. Tem uma incidência de 30 por milhão na população em geral, mas os heterozigotos, portadores de apenas um só gene alterado, aproximam-se de 1 por 100 habitantes<sup>2</sup>.

O quadro clínico da Doença de Wilson varia com a idade do doente<sup>1,3</sup>. Nos adolescentes a síndrome determinante do diagnóstico costuma estar associada a disfunção hepática, enquanto nos indivíduos mais velhos o quadro de alteração neurológica ou psiquiátrica costuma dominar. Não é claro o que determina a diversidade de apresentações<sup>2</sup>.

A terapêutica com agentes quelantes tenta diminuir os depósitos de cobre já existentes e evitar o seu aparecimento em outros locais. A Penicilamina tem uma eficácia comprovada na recuperação clínica, laboratorial e por vezes morfológica, em especial nos quadros clínicos de instalação mais recente. Nos doentes assintomáticos, isto é, aqueles que sendo homozigotos ainda não apresentam manifestações clínicas da doença, a terapêutica com a Penicilamina pode evitar o seu aparecimento<sup>12</sup>.

Perante um indivíduo com um quadro clínico típico, ou um familiar de um doente com Doença de Wilson conhecida, quando se encontram simultaneamente uma ceruloplasmina sérica < 10mg/100ml (normal > 20mg/100ml) e um anel de Kayser-Fleischer, o diagnóstico é inequívoco. Na falta de um destes elementos, é necessário comprovar a existência de depósitos aumentados de cobre nos tecidos, pelo que se recorre habitualmente à biopsia hepática<sup>1,2,5</sup>.

Os achados de Tomografia Axial Computorizada (TAC) realçam dos pontos<sup>6-11</sup>:

1 — Ao contrário do que seria esperado, por comparação com doenças cursando com depósitos aumentados de outros metais — hemocromatose, por exemplo — não se observam zonas de hiperdensidade quer no fígado quer no SNC;

2 — As alterações encontradas são sobreponíveis às de agressão celular de qualquer etiologia, com zonas de hipodensidade simétrica nos gânglios da base sugestivas de edema e necrose celulares.

A Ressonância Magnética (RM), aplicada ao estudo das lesões do SNC na Doença de Wilson, tem utilizado aparelhos com pequena intensidade de campo magnético<sup>14-18</sup>. Os resultados descritos são sobreponíveis aos apresentados pela TAC, com uma excelente definição das zonas de alteração ou necrose celulares nos gânglios da base, no cerebelo e no córtex cerebral. No entanto, são achados inespecíficos de agressão do SNC.

## CASO CLÍNICO

Em Março de 1988 foi internado no Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz um rapaz de 17 anos de raça negra, natural de Cabo Verde, frequentando o 7.º ano de escolaridade, com bradicinésia, hipomímia, sialorreia e disfagia desde há seis meses. Por agravamento do quadro clínico o doente foi transferido para Portugal para observação e tratamento.

Três anos antes houve um quadro de vômitos, dor no hipocôndrio direito e icterícia, interpretado como *hepatite*.

O doente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo; tem uma irmã com 16 anos e um irmão com 5 anos, saudáveis. Não há história familiar de doença hepática, neurológica ou psiquiátrica.

Com excepção de ginecomastia bilateral, o exame físico geral era normal. No exame neurológico apresentava um discurso muito pobre, reduzido a palavras isoladas, lento e disártrico. Tinha uma marcha lenta e com anteflexão do tronco, marcada acinésia e hipertonias plásticas generalizadas, tremor intencional na prova dedo-nariz bilateralmente, reflexos osteo-tendinosos vivos e cutâneos plantares em flexão, com reflexo masseterino vivo. A situação neurológica condicionava marcada incapacidade na comunicação verbal e na deglutição, permitindo-lhe no entanto realizar com lentidão as actividades da vida diária.

O exame oftalmológico revelou a presença de anel de Kayser-Fleisher e alterações no cristalino sugestivos de deposição de cobre.

Os valores laboratoriais constam do Quadro 1, ressaltando a ceruloplasmina de 6 mg/100 ml (normal > 20 mg/ml).

Realizou-se TAC de crânio (Fig. 1) que evidenciou atrofia cortico-subcortical; a nível dos núcleos da base, para além da atrofia bicaudada, mostrou uma hipodensidade difusa e simétrica bilateral, envolvendo a cabeça dos núcleos caudados, dos núcleos lenticulares e parcialmente dos tálamos; na fossa posterior apenas se referiram sinais de atrofia de predomínio sub-cortical.

O estudo por RM, efectuado com aparelho de alto campo magnético (1,5 Tesla — Signa — GE), confirmou os aspectos de atrofia cerebral e cerebelosa já definidos por TAC. A tradução em RM dos fenómenos de perda celular são evidenciados em T2 (Fig. 2) por hiperintensidade envolvendo as cabeças dos núcleos caudados, núcleos lenticulares e o tálamo direito. Porém, no 2.º eco da sequência ponderada em T2 (Fig. 3), observou-se hipointensidade localizada nas cabeças dos núcleos caudados e nos putâmens, sugerindo alteração do campo magnético local provocada pela existência de substância com susceptibilidade magnética.

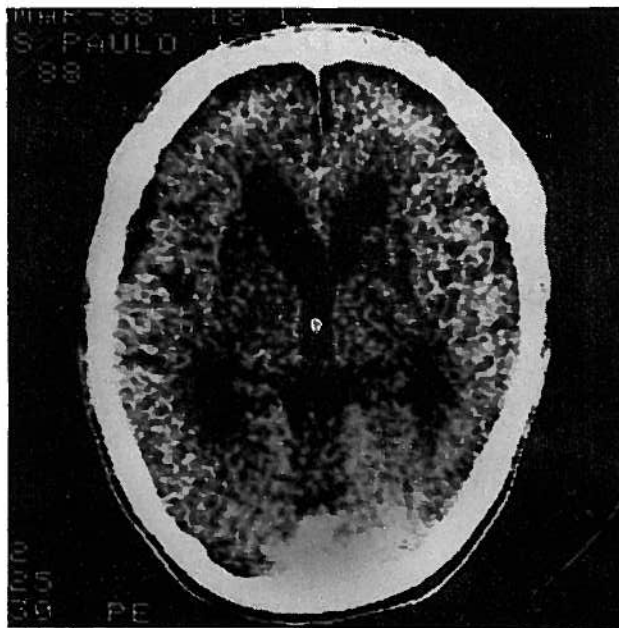


Fig. 1

## DISCUSSÃO

A hipointensidade dos núcleos lenticulares detectada no 2.º eco da sequência ponderada em T2, é o facto mais relevante no estudo em RM efectuado neste doente. Indica a existência de uma substância paramagnética (cobre, p.ex.) que condiciona o encurtamento de T2 devido à difusão dos prótons em gradientes magnéticos locais<sup>19</sup>. As duas substâncias com alta susceptibilidade magnética cuja deposição tem reconhecido interesse em doenças dos núcleos da base, são o cobre e o ferro (ferritina). A acumulação de ferro encontra-se em diferentes situações clínicas como Doença de Hallervorden-Spatz, Parkinsonismo, Esclerose Múltipla e também no envelhecimento<sup>13</sup>. Perante um caso clínico indis-

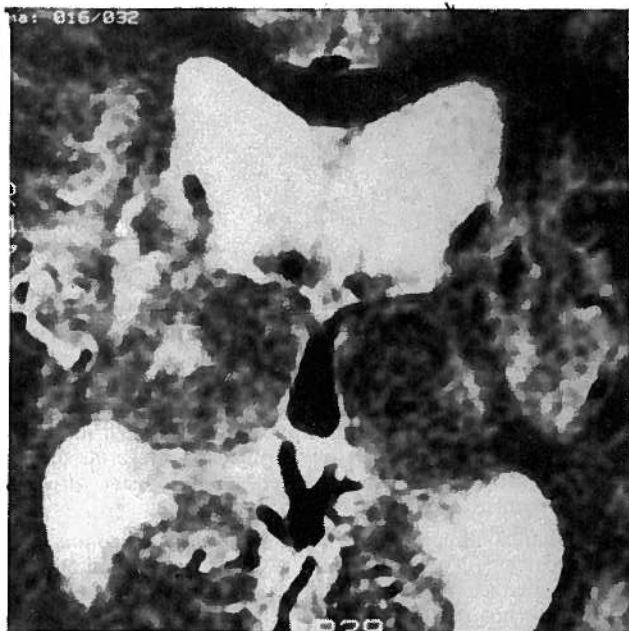


Fig. 2



Fig. 3

cutível de Doença de Wilson, parece-nos lícito admitir que a substância paramagnética envolvida seja o cobre. Seria um argumento favorável adicional a demonstração de idêntico fenómeno no parênquima hepático, o que não foi possível neste caso. A identificação da substância paramagnética por espectroscopia não está ao alcance das técnicas actuais.

A nossa observação, que julgamos ser original, ao utilizar no estudo da Doença de Wilson um aparelho de alto campo magnético, aumentou a sensibilidade na detecção de alterações.

Até agora, só tinha sido possível documentar a perda celular e o edema sendo incompletamente compreendido a sua relação com o excesso de cobre depositado.

A possibilidade, in vivo e por métodos não invasivos, de afirmar a existência de depósitos anormais de substâncias com susceptibilidade magnética, abre novas perspectivas na avaliação de muitas doenças, e em particular das neurológicas<sup>1,3</sup>.

Concretamente, no estudo da Degenerescência Hepato-Lenticular pensamos que:

1. Pode permitir o diagnóstico diferencial entre portadores da doença heterozigotos e doentes ainda assintomáticos. Esta distinção fundamental só é possível, por vezes, através de biópsia hepática que afirma ou nega a existência de depósitos aumentados de cobre. Os portadores não deverão apresentar as manifestações devastadoras da doença, pelo que não devem ser sujeitos a qualquer terapêutica. Os doentes assintomáticos (cl clinicamente bem mas já com depósitos aumentados de cobre) terão de ser sujeitos, para sempre, a terapêutica com agentes quelantes, (com a possibilidade de efeitos secundários concomitantes), mas na perspectiva de evitar o aparecimento de sinais clínicos de doença<sup>5</sup>.

2. A terapêutica com agentes quelantes e em particular com a Penicilamina, tem aspectos controversos. Há doentes em que esta terapêutica evita, retarda ou diminui as manifestações clínicas da doença<sup>6</sup>. Contudo, não impede por vezes a progressão da deposição de cobre nos órgãos-alvo<sup>4</sup>.

**QUADRO 1 Exames Complementares**

|   |               |                  |               |
|---|---------------|------------------|---------------|
| Hb - 10.3                                 | Htc - 28.8    | GB - 3.300       | Plaq - 59.000 |
| TGO - 20                                  | TGP - 14      | Bil 1' 30' - 0.4 | 1.4           |
| Prot. totais - 5.9g l                     | Alb - 3.3g l  |                  |               |
| Ac. úrico - 3.1                           | Ureia - 38    | Creat - 0.8      |               |
| Cálcio - 8.8                              | Fósforo - 5.3 |                  |               |
| Cu sérico - 51.0 (V.N.: 60-165)           |               |                  |               |
| Cu urinário - 22 (V.N.: <50)              |               |                  |               |
| Ceruloplasmina - 6.0 U.I. (V.N.: 36 - 65) |               |                  |               |

**QUADRO 2 - Doença de Wilson**

|   |     |
|---|-----|
| Diagnóstico diferencial                     | TAC |
| hipodensidade simétrica dos núcleos da base |     |
| Intoxicação: álcool metílico, CO            |     |
| Hipóxia                                     |     |
| Encefalite                                  |     |
| Citopatia mitocondrial                      |     |
| D. de Leigh ou                              |     |
| Encefalomiopatia subcortical necrotizante   |     |
| Degenerescência estriato-nigra              |     |

Em 20% dos doentes com manifestações neurológicas, o início da terapêutica com Penicilamina associa-se a uma deterioração clínica, por vezes irreversível<sup>2</sup>.

Será importante tentar relacionar a eficácia da terapêutica com a quantidade de cobre depositado.

3. Nos adolescentes e adultos jovens que apresentem quadros clínicos sugestivos de hepatite crónica activa e ou alterações neurológicas e psiquiátricas de início recente, a detecção de depósitos aumentados de cobre pode ser relevante.

4. Há doentes neurológicos que apresentam na TAC imagens de hipodensidade simétricas dos núcleos da base (quadro 2), e em que é pertinente clinicamente o diagnóstico diferencial com a Doença de Wilson<sup>6,11</sup>. A RM poderá ser útil afirmando ou negando a presença de substâncias com alta susceptibilidade magnética.

As observações que efectuámos no estudo por RM do SNC de um adolescente com Doença de Wilson, revelaram-nos as alterações de edema e necrose celulares, mas sugeriram-nos também depósitos aumentados de cobre. Este facto leva-nos a pensar que a RM, com aparelhos de alto campo magnético, poderá iniciar uma nova abordagem desta doença, nas vertentes diagnóstica, terapêutica e fisiopatológica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Case Record 44-1984. N Eng J Med 1984; 311: 1170-1177
2. WALSH J.M. The Liver In Wilson's Disease (Hepatolenticular Degeneration) 1987; 1037-1050. In "Diseases Of The Liver" by L. Schiff and E.R. Schiff. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
3. STERNLIEB I. Evolution Of The Hepatic Lesion In Wilson's Disease (Hepatolenticular Degeneration) 1972; 4: 511-525. In "Progress In Liver Disease" by H. Popper and F.Schaffner. Grune & Stratton, New York.
4. HOOGENRAAD I.U., HATTUM J. VAN, HAMER C.J.A. Management Of Wilson's Disease With Zinc Sulphate. Experience In A Series Of 27 Patients. J. Neurol Sci 1987; 77: 137-146.

5. CARTWRIGHT G.E. Diagnosis Of Treatable Wilson's Disease. *N. Eng J Med* 1978; 298: 1347-1350.
6. KENDALL B.E., POLLOCK S.S., BASS N.M., VALENTINE A.R. Wilson's Disease: Clinical Correlation With Cranial Computed Tomography. *Neuroradiology* 1981; 22: 1-5.
7. ROPPER A. H., HATTEN P., DAVIS K.R. Computed Tomography In Wilson Disease: Report Of 2 Cases. *Ann Neurol* 1979; 5: 102-103.
8. NELSON R.F., GUZMAN D.A., GRAHOVAC Z., HOWSE D.C.N. Computerized Cranial Tomography In Wilson Disease. *Neurol* 1979; 29: 866-868.
9. HARIK S.I., POST M.J.D. Computed Tomography in Wilson Disease. *Neurol* 1981; 31: 107-110.
10. SELEKLER K., KANSU T., ZILELI T. Computed Tomography in Wilson's Disease. *Arch Neurol* 1981; 727-728.
11. WILLIAMS F.J.B., WALSH J.M. Wilson's Disease. An Analysis Of The Cranial Computerized Tomographic Appearances Found In 60 Patients And The Changes in Response to Treatment With Chelating Agents Chelating Agents. *Brain* 1981; 104: 735-752.
12. WALSH J.M. The Physiology Of Copper In Man And Its Relation To Wilson's Disease. *Brain* 1967; 149-176.
13. DRAYER B.P., OLANOW W., BURGER P. et al. Parkinson Plus Syndrome: Diagnosis Using High Field MR Imaging Of Brain Iron. *Radiology* 1986; 159: 493-498.
14. LAWLER G.A., PENNOK J.M., STEINER R.E et al. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging In Wilson Disease. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 1-8.
15. LUKES S.A, AMINOFF M.J, CROOKS L. et al. Nuclear Magnetic Resonance Imaging In Movement Disorders. *Ann Neurol* 1983; 13: 690-691.
16. RUTLEDGE J, HILAL S, SILVER A. et al. Study Of Movement Disorders And Brain Iron By MR. *AJNR* 1987; 8: 397-141.
17. AISEN A.M, MARTEL W, GABRIELSEN T.O. et al Wilson Disease Of The Brain: MR Imaging. *Radiology* 1985; 157: 137-141.
18. STAROSTA-RUBINSTEIN S, YOUNG A.B, KLEIN K et al. Clinical Assessment Of 31 Patients With Wilson's Disease: Correlations With Structural Changes On Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365-370.
19. YOUNG I.R, THOMAS D.G.T, DAVIS C.H et al. Clinical Magnetic Susceptibility Mapping Of The Brain. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 2-6.

Pedido de Separata:  
 Angela Valença.  
 Serviço Neurologia  
 IPOFG — Lisboa  
 R. Prof. Lima Bastos  
 1000 Lisboa.