

ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE WILSON E SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL NÃO WILSONIANA NA MESMA FAMÍLIA

EGBERTO R. BARBOSA — URSULA P. KOSTOW — ROBERTO HIRSCH
EDUARDO R. CANÇADO — M. SCAFF — HORACIO M. CANELAS

RESUMO — Distúrbios do movimento, geralmente de tipo distônico, têm sido relatados em heterozigotos para doença de Wilson (DW). O presente relato assinala a presença em uma mesma família de heterozigoto para DW com quadro distônico e sua sobrinha com quadro clássico de DW. Discutem-se as peculiaridades dessa família, comparando-se aos dados da literatura, bem como os possíveis mecanismos etiopatogênicos envolvidos.

Wilson's disease and non wilsonian extrapyramidal syndrome in the same family.

SUMMARY — Movement disorders, mostly dystonia, sometimes occur in heterozygotes for Wilson's disease (WD). A patient with metabolic abnormalities suggestive of heterozygose for WD and dystonia is reported. His niece showed the typical neurological and metabolic abnormalities of WD. This rare coincidence and the etiopathogenic mechanisms involved are discussed .

Distúrbios do movimento, geralmente expressados por quadro distônico, tem sido relatados em pacientes com anormalidades metabólicas sugestivas de heterozigose para a doença de Wilson (DW)^{2-4,7}. Em alguns desses relatos há história familiar de DW.

A família a ser apresentada constitui mais um exemplo dessa situação rara, porém de grande interesse para a compreensão dos fenômenos decorrentes dos distúrbios do metabolismo do cobre.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — OB (Reg HC 7010874-B), 54 anos, masculino, branco, desenhista, procedente de São Paulo, SP. Paciente assintomático até os 38 anos de idade, quando começou a apresentar movimentos involuntários lentos em território distal do membro superior direito (MSD), dificultando a escrita e a atividade profissional. Esses distúrbios motores evoluíram lentamente, acometendo o território proximal de MSD e, após 10 anos, a região cervical, com lateralização do segmento cefálico para a direita (D). Há um ano, vem apresentando dificuldade para a abertura ocular bilateralmente. Antecedentes familiares: sobrinha (DM) com doença de Wilson comprovada, conforme descrição a seguir. Não há consanguinidade na família. Ao exame neurológico apresenta movimentos distônicos acometendo face (blefarospasmo e distonia oromandibular), segmento cervical (com laterocolo para a D) e todo o MSD (com posturas distônicas nesse membro). Não há outras alterações ao exame neurológico e a avaliação neuropsicológica não revela anormalidades. A pesquisa do anel de Kayser-Fleischer mostrou-se negativa. Exames complementares — Líquido cefalorraqueano

Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dr. Egberto R. Barbosa — Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas - Caixa Postal 8096 - 01051 São Paulo SP - Brasil.

e eletrencefalograma normais; ceruloplasmina 20,7 U/L (normal 23,3-33,9); cobre sérico 116 u/dL (normal 65-150); cobre urinário 139 u/24h (normal: menor que 150); dosagem de cobre em tecido hepático 163 ug/g de peso seco (normal: menor que 50); exame histológico de fígado: processo inflamatório crônico granulomatoso, com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e fungos negativa; enzimas hepáticas normais. Tomografia de crânio (TC): moderada dilatação dos ventrículos laterais, com sulcos e cisternas discretamente alargados; imagens de ressonância magnética sem outras anormalidades além daquelas presentes na tomografia de crânio. O quadro distônico está satisfatoriamente controlado com biperideno (8 mg/dia) e diazepam (20 mg/dia).

Caso 2 — DM (Reg HC 2471999-B), 17 anos, feminina, branca, estudante, procedente de São Paulo, SP. Há um ano, aparecimento de movimentos involuntários arritmicos, distalmente nos membros superiores e na face, associados a tremor do MSD. Esses movimentos anormais instalaram-se de modo insidioso e progressivo, levando a acentuada dificuldade à escrita. Alguns meses após, surgiu dificuldade à fala e retração de lábio superior. Ao exame físico geral, não apresentava anormalidades. O exame oftalmológico com lâmpada de fenda revelou anel de Kayser-Fleischer em ambos os olhos. O exame neurológico mostrou movimentos coreicos acometendo membros e face; tremor do tipo postural, grosseiro, às vezes assumindo caráter de «bater de asas» em MSD; disartria de tipo distônico e riso sardônico. Exames complementares — Ceruloplasmina 5,2 U/L (normal: 21,3-42,1); cobre sérico 55 ug/dL; cobre urinário 505 ug/24h; ultra-sonografia de abdome: fígado de dimensões discretamente reduzidas, contornos regulares e ecotextura grosseira, e baco de dimensões levemente aumentadas; das enzimas hepáticas apenas a aspartato-gama-aminotransferase estava ligeiramente aumentada; TC normal. A paciente foi tratada com D-penicilamina (1 g/dia) e, um ano após o início do tratamento, o exame neurológico era normal, porém ainda apresentava anel de Kayser-Fleischer. Os demais familiares são assintomáticos e não apresentam anormalidades quanto aos níveis de ceruloplasmina e cobre sérico, sendo que, em todos, a pesquisa do anel de Kayser-Fleischer foi negativa.

COMENTÁRIOS

Os casos em questão exemplificam a ocorrência de duas afecções extrapiramidais, a DW e quadro distônico não wilsoniano, na mesma família. Os exames do caso 1 mostraram que esse paciente não era um homozigoto para DW, já que o nível de ceruloplasmina estava pouco abaixo do normal, as concentrações de cobre sérico e urinário eram normais e o cobre hepático situava-se em faixa acima do normal, porém abaixo dos valores habitualmente encontrados em pacientes wilsonianos, nos quais situam-se acima de 250 ug/g de peso seco⁸. Da mesma forma, a ausência do anel de Kayser-Fleischer e o longo tempo de evolução sem tratamento específico, descartaram definitivamente a DW. Por outro lado, a taxa de ceruloplasmina e o teor de cobre tecidual hepático sugerem tratar-se de um heterozigoto para DW.

A presença de reação inflamatória crônica de tipo granulomatoso demonstrada ao exame histológico do fígado é intrigante. Não se trata de alteração habitualmente encontrada na DW; esse tipo de lesão foi descrito em casos de intoxicação exógena por fungicidas contendo sulfato de cobre⁶. Doenças de natureza infecciosa como a tuberculose, sarcoidose ou mesmo viroses e micoses são causas comuns de reação granulomatosa no fígado mas, no presente caso, a ausência de manifestações clínicas sugestivas e de alterações bioquímicas, sorológicas e radiológicas compatíveis afastam essas possibilidades. A utilização de drogas durante longo tempo como tentativa de controlar o quadro neurológico poderia estar relacionada com o processo granulomatoso. A detecção de granuloma hepático é relativamente freqüente e em determinadas casuísticas atinge a cifra de 9% das biópsias hepáticas¹, sendo que 6 a 36% desses casos são de etiologia indeterminada⁵.

Outro aspecto ainda desconhecido nos heterozigotos para DW é o comportamento histológico do tecido hepático, a longo prazo, frente a depósitos de cobre aumentados. Poderiam surgir anormalidades semelhantes às observadas no presente caso?

Os registros de literatura referentes a casos semelhantes ao descrito são raros^{2-4,7}. Parker⁴, em 1985, descreveu uma família na qual, em 5 gerações, 22 membros apresentavam distúrbios do movimento, na sua maioria do tipo distônico e, com menor freqüência, coreia. Em vários casos, associavam-se aos distúrbios motores manifestações de deterioração mental. Entre os 22 casos nessa família, estavam presentes dois pacientes com quadro clínico, anormalidades bioquímicas e histologia

hepática compatíveis a DW. Nos 20 outros casos não havia anormalidades do metabolismo do cobre. No relato de Quinn e Marsden⁷, são apresentados três pacientes com distúrbios do movimento e anormalidades do metabolismo do cobre compatíveis a heterozigose para DW. O primeiro desses casos apresentava, do mesmo modo que o caso 1, história familiar de DW, porém o quadro era de tipo rígido-acinético. Pall e col.³, em descrição recente, relataram mais um caso de síndrome extrapiramidal associada a anormalidades do metabolismo do cobre sugestivas de heterozigose para DW.

Que mecanismos etiopatogênicos poderiam determinar o aparecimento dessa estranha associação? Para Quinn e Marsden⁷, a herança de um gene para DW não é suficiente para determinar as complicações neurológicas da doença, mas pode sê-lo, caso se associe à herança de outro gene relacionado a doença neurológica. Por outro lado, Pall e col.³ aventam a possibilidade de que a deficiência concomitante de ceruloplasmina e glutatión possa permitir a ação oxidante exercida por íons metálicos. A ceruloplasmina é o principal antioxidante do plasma humano e o glutatión tem o mesmo papel a nível intracelular. Para esses autores, portanto, a leve deficiência de ceruloplasmina em heterozigotos habitualmente não se reflete em falência dos sistemas anti-oxidantes mas, se associada à carência de glutatión, pode proporcionar condições para o dano celular. Segundo Heckmann e Saffer², uma forma peculiar de erro metabólico poderia limitar o efeito tóxico do cobre ao sistema nervoso central. Desse modo, o distúrbio do metabolismo do cobre seria insuficiente para causar lesões hepáticas graves como as observadas na DW mas condicionaria o aparecimento de manifestações neurológicas.

A literatura a respeito do tema é restrita, mas abre novo aspecto no enfoque da DW e coloca como questão básica a vulnerabilidade às doenças neurológicas dos heterozigotos para essa moléstia, até pouco tempo atrás considerados como pessoas normais. Por fim, deve-se enfatizar que, diante de síndromes extrapiramidais de etiologia desconhecida, a possibilidade de heterozigose para a DW como fator predisponente deve ser considerada.

REFERÊNCIAS

1. Berck JE, Cohen M — Hepatic granulomas. In Berck JE (ed): Bockus Gastroenterology. Saunders, Philadelphia, 1985, vol 5, pg 3189.
2. Heckmann J, Saffer D — Abnormal copper metabolism: another «non-wilson's» case. *Neurology* 38:1493, 1988.
3. Pall HS, William AC, Blake DR, Winyard P, Chirico S, Brailsford S — Movement disorder associated with abnormal copper metabolism and decreased blood anti-oxidants. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 50:1234, 1987.
4. Parker N — Hereditary whispering dysphonia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:218, 1985.
5. Penchas S, Ligumski M, Eliakim M — Idiopathic granulomatous hepatitis with prolonged course effect of corticosteroid therapy. *Digestion* 17:46, 1978.
6. Pimentel JC, Menezes AP — Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology* 72:275, 1978.
7. Quinn NP, Marsden CD — Coincidence of Wilson's disease with other movement disorders in the same family. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 49:221, 1986.
8. Scheinberg IH, Sternlieb I — Wilson's Disease. Saunders, Philadelphia, 1984, pg 114.