

DEGENERAÇÃO HEPATOLENTICULAR

AValiação DA EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA EM 76 CASOS TRATADOS

EGBERTO R. BARBOSA * — MILBERTO SCAFF ** — HORÁCIO M. CANELAS **

RESUMO — Foi avaliada a evolução neurológica, sob tratamento, de 76 casos de degeneração hepatolenticular. Dos 76 casos, 59 (77,6%) apresentariam melhora do quadro neurológico ou mantiveram-se assintomáticos, 8 (10,6%) permaneceram inalterados e 9 (11,8%) pioraram. Os principais fatores relacionados a resultados insatisfatórios foram: duração de tratamento insuficiente para permitir reversão de distúrbios neurológicos, uso irregular da medicação e predomínio de manifestações distônicas no quadro neurológico.

Hepatolenticular degeneration: analysis of neurological manifestations under treatment in 76 patients

SUMMARY — A series of 76 patients with hepatolenticular defeneration (HLD) followed up at the Hospital of the University of São Paulo Medical School between 1963 and 1988 have been studied focusing the evolution under treatment of neurological features. The assessment of neurological symptoms included 12 specific items, and it was made by a scoring system ranging from 0 to 3 (absent, mild, moderate and severe). Global score varied between 0 to 36. A functional disability scale (0, normal; 1, mild; 2, moderate; 3, severe) was also adopted. All patients received D-penicillamine but three of them developed serious renal toxic side-effects, and this drug was replaced by zinc (sulphate or acetate). Fifty-nine patients (77.6%) improved, 8 (10.6%) remained unchanged, and 9 (11.8%) got worse. The main features related to bad results were poor compliance, predominance of dystonic symptoms, and short time treatment (death due hepatic complications). Eight patients (10.5%) developed transient worsening of neurological symptoms during the, first weeks of treatment. Three patients who have D-penicillamine replaced by zinc salts presented satisfactory evolution. From them, only one had neurological symptoms. Death due to infectious complications related to severe motor disability occurred in three patients, representing only 10.7% of fatal evolution.

A degeneração hepatolenticular (DHL) é moléstia de caráter hereditário autossômico recessivo em que um distúrbio do metabolismo do cobre a nível hepático leva ao acúmulo desse metal, inicialmente no fígado e posteriormente em diversos órgãos e tecidos, particularmente no cérebro, córnea e rins 7,12,17.

O presente estudo tem como objetivo a avaliação da evolução neurológica, sob tratamento, de 76 casos de DHL e constitui parte de trabalho apresentado como tese de Doutorado por um dos autores (ERB) à FMUSP em 1990².

Grupo de Estudo de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *.Médico Assistente; **.Professor Titular.

Dr. Egberto Reis Barbosa Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, FMUSP - Caixa Postal 3461 - 01060 São Paulo SP - Brasil.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 76 pacientes com DHL atendidos no HC, FMUSP no período de 1963 a 1988, sendo 45 do sexo masculino e 31 do feminino. Dadas as características da doença não há, obviamente, grupo controle para comparação dos resultados do tratamento. O ponto de referência para a avaliação dos resultados é a própria evolução natural da moléstia, invariavelmente fatal após período de meses ou anos. Os critérios para o diagnóstico de DHL seguiram as diretrizes propostas por Barbosa e col.3.

Analisaram-se dados referentes a variáveis diretamente relacionadas aos aspectos terapêuticos da moléstia ou potencialmente capazes de exercer influência sobre os resultados do tratamento: idade de instalação, manifestações iniciais e predominantes da doença, idade de início do tratamento, intervalo entre idade de instalação da moléstia e o início do tratamento, duração e regularidade do tratamento.

A regularidade do tratamento foi graduada de 1 a 3 de acordo com o seguinte critério: 3, uso diário da medicação ou períodos de interrupção raros, nunca superiores a uma semana; 2, períodos de interrupção eventuais, superiores a uma semana mas inferiores a um mês; 1, períodos de interrupção do tratamento frequentes, superiores a um mês. A droga de escolha no tratamento foi a D-Penicilamina (DP) com doses iniciais variando de 1 a 2g e doses de manutenção de 500 a 750mg diários. Pacientes utilizando doses acima de 500mg por dia receberam 50mg por dia de vitamina B⁶ como suplementação. Evitar a ingestão de alimentos com alto teor de cobre foi recomendação dietética adotada de rotina. Quando a retirada definitiva da DP foi necessária, devido a efeitos colaterais graves, os sais de zinco substituíram-na.

As manifestações neurológicas foram avaliadas antes e após o tratamento, categorizadas em 12 itens: oligocinesia, hipertonia plástica, instabilidade postural, quadro distônico, coréia, atetose, tremor (postural «em bater de asas» ou de repouso), distúrbios cerebelares, disartria, disfagia, distúrbios da marcha e outras alterações neurológicas. No item distúrbios cerebelares estão relacionadas manifestações cerebelares outras além daquelas que podem determinar tremor, disartria e alteração da marcha, ou seja, anormalidades do tipo ataxia apendicular, disidiococinesia e hipotonia de origem cerebelar. A disartria e as alterações da marcha dos wilsonianos podem ser consequentes ao quadro rígido-acinético, à distonia ou aos distúrbios cerebelares mas, frequentemente, decorrem de combinações variadas desses três componentes. No item outras manifestações neurológicas constam anormalidades pouco frequentes na DHL, tais como sinais de disfunção piramidal, crises epiléticas e alterações oculomotoras. Para os itens do quadro de distúrbios neurológicos definiu-se uma graduação de intensidade variando de 0 a 3 conforme critério a seguir: 0, ausente; 1, leve; 2, moderada; 3, grave. Com base na somatória de pontos dos diversos itens estabeleceu-se um escore neurológico variando de 0 a 36.

O grau de incapacidade motora variou de 0 a 3, de acordo com a seguinte escala: 0, sem alteração do desempenho motor; 1, executa atos práticos com dificuldade e lentidão mas mantém-se independente; 2, incapacidade motora moderada e dependência mínima ou eventual; 3, incapacidade motora grave com dependência permanente.

Os resultados do tratamento sobre o quadro neurológico, refletidos na variação do escore neurológico e do grau de incapacidade motora, foram classificados em três níveis: bom, paciente mantém-se assintomático ou obtém regressão de 3 ou mais pontos no escore neurológico ou o grau de incapacidade motora diminuiu; regular, o escore neurológico diminui ou aumenta em 2 ou menos pontos e o grau de incapacidade motora não se modifica; mau, o escore neurológico aumenta em 3 ou mais pontos ou incapacidade motora aumenta ou permanece em grau 3.

Foi avaliado, por análise estatística, o valor prognóstico da gravidade do quadro neurológico ao iniciar-se o tratamento. Nessa avaliação dividiram-se os pacientes em 2 grupos: graves (escore neurológico \geq 15) e não graves (escore neurológico $<$ 15). Os resultados do tratamento sobre a evolução do quadro neurológico foram considerados em duas categorias: bons e insatisfatórios, estes englobando os regulares e maus.

Analisou-se a influência das manifestações distônicas sobre o resultado do tratamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos — distônicos e não distônicos — e os resultados considerados novamente como bons e insatisfatórios. Nessas análises estatísticas excluíram-se pacientes com duração de tratamento inferior a três meses e o teste empregado foi o do χ^2 . Avaliou-se, também, pelo teste do χ^2 a influência da regularidade do tratamento

sobre a evolução do quadro neurológico, comparando-se os resultados (bons e insatisfatórios) obtidos em pacientes com regularidade boa (grau 3) e ruim (grau 1). Foi avaliada, pelo teste de Fischer, a influência do intervalo de tempo entre o início das manifestações neurológicas e a introdução do tratamento, sobre a evolução do quadro neurológico. Nesta avaliação incluíram-se apenas pacientes com regularidade 3 e duração de tratamento superior a 3 meses, nos quais o quadro clínico foi inaugurado por alterações neurológicas.

RESULTADOS

Dados referentes a manifestações iniciais e predominantes no quadro clínico, idade de início da moléstia e de tratamento, intervalo entre idade de instalação da doença e início do tratamento, duração e regularidade do tratamento e os resultados do tratamento sobre as manifestações neurológicas estão registrados para cada um dos 76 casos em estudo anterior². Esses resultados são ilustrados na Figura 1.

Dados relativos ao estudo estatístico estão na Tabela 1.

Dos 3 casos (6,28 e 74) em que a DP foi substituída por sais de zinco face ao comprometimento renal, os resultados foram altamente favoráveis em 2 (6 e 74). Esse aspecto será analisado em publicação à parte.

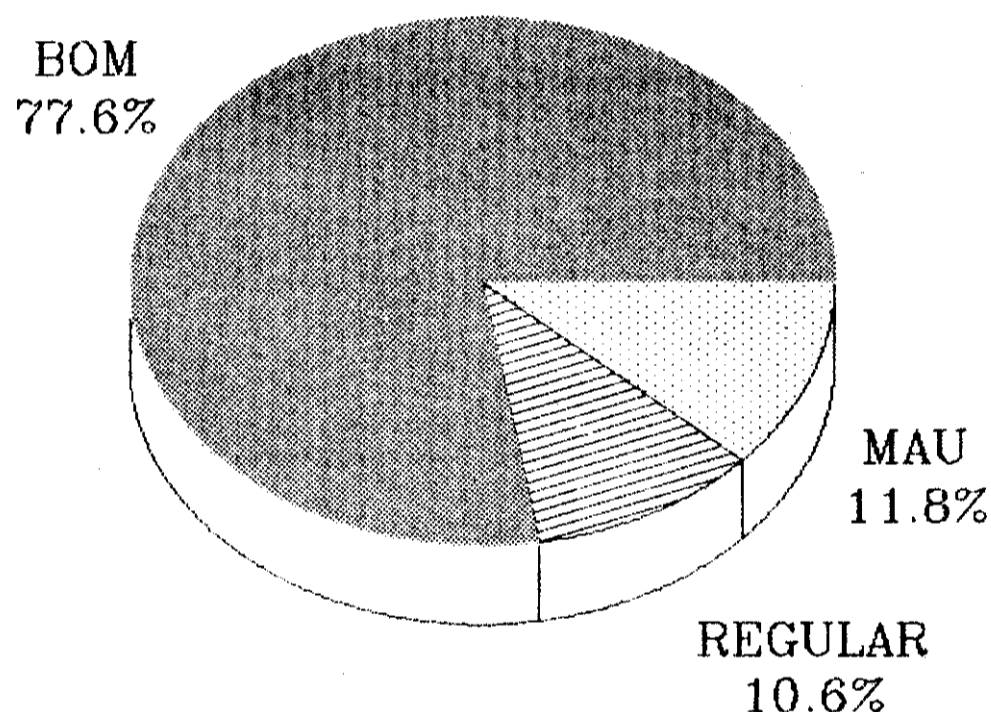


Fig. 1 — Resultados do tratamento: evolução neurológica.

Variável	Teste	Resultado
Gravidade do quadro neurológico		
x		
Resultado	χ^2	0,71 (NS)
Presença de distonia		
x		
Resultado	χ^2	4,68 (S)
Regularidade do tratamento		
x		
Evolução do quadro neurológico	χ^2	5,43 (S)
Intervalo entre início do quadro neurológico e tratamento		
x		
Resultado	Fischer	0,18 (NS)

Tabela 1 — Resultados do estudo estatístico.
 Legenda: S, *significante*; NS, *não significante*.

COMENTÁRIOS

Dos 76 casos estudados, 56 apresentavam algum tipo de alteração neurológica antes do início do tratamento e 4 desenvolveram manifestações dessa natureza no decorrer dele. No total, foram avaliados 60 pacientes sintomáticos do ponto de vista neurológico.

Resultados considerados como bons foram obtidos em 59 dos 76 casos (77,6%). Desse total, 16 eram assintomáticos e assim se mantiveram e 43 (71,7%) dos sintomáticos obtiveram redução de 3 ou mais pontos no escore neurológico ou 1 ou mais pontos no grau de incapacidade motora. Observe-se que alguns pacientes que apresentaram evolução neurológica favorável, mas que faleceram por complicações não relacionadas ao quadro neurológico, estão incluídos neste grupo. Dado da maior relevância neste grupo é o representado pelo número de pacientes, 38 (63,3%), que passaram de uma situação de incapacidade motora moderada ou grave, representada por graus variáveis de dependência para tarefas motoras essenciais (higiene, alimentação, vestir-se) para uma condição de desempenho motor normal ou incapacidade motora leve, com total independência para as referidas exigências motoras do cotidiano. Este contingente representa mais da metade dos pacientes com manifestações neurológicas. Esses números são expressivos principalmente se comparados à trágica evolução natural do quadro neurológico, que leva inexoravelmente à total incapacidade motora.

Em 8 casos (10,6%) o resultado foi considerado como regular, desde que não ocorreu variação significativa no escore neurológico e o grau de incapacidade motora não se modificou. Em 9 casos (11,8%), houve piora do quadro neurológico, resultado considerado mau. Entre os fatores relacionados a esses resultados insatisfatórios estão a duração e regularidade do tratamento e a reversibilidade do quadro neurológico. Em 7 pacientes deste grupo ocorreu evolução fatal, não relacionada ao quadro neurológico, em período que foi em média de 2 meses e no máximo de 4 meses após o início do tratamento. Portanto, nesses pacientes a duração do tratamento foi insuficiente para que modificações apreciáveis do quadro neurológico ocorressem. O período de tempo necessário para início da reversão das alterações neurológicas varia de algumas semanas até 6 meses. Em outros 7 casos a irregularidade do tratamento foi o fator de maior peso na evolução desfavorável do quadro neurológico. Esses pacientes interrompiam o uso de medicação por períodos de meses ou mesmo de anos, o que justifica os insucessos terapêuticos. Ressalte-se que, em 4 casos, o exame neurológico era normal por ocasião do início do tratamento e a irregularidade deste propiciou o aparecimento das alterações neurológicas.

Quando se compara a evolução neurológica de pacientes com regularidade 3 (boa) e regularidade 1 (ruim) no uso de medicação, constata-se que a irregularidade do tratamento associou-se significativamente com resultados insatisfatórios (Tabela 1). O problema da falta de adesão adequada ao tratamento é causa não só de resultados insatisfatórios, como também de óbito por diversos tipos de complicações e tem motivado relatos na literatura alertando para suas consequências funestas **io,n,i8**.

Na questão da reversibilidade do quadro neurológico há alguns aspectos a serem analisados.

O primeiro aspecto a ser avaliado é o do intervalo de tempo entre instalação do quadro neurológico e início do tratamento. Obviamente, a introdução precoce do tratamento é sempre desejável e deve propiciar melhores resultados. Porém, quando se analisa a relação entre esse fator e os resultados obtidos na evolução neurológica, não se encontra significância estatística (Tabela 1). Esse dado aparentemente discrepante pode ser compreendido considerando-se que pacientes com quadro neurológico com predomínio de manifestações cerebelares (forma de Westphal-Strümpell) ou coréia têm melhor perspectiva de reversão de anormalidades, mesmo após evolução prolongada. Diversamente, nos portadores da forma distônica da DHL (forma de Wilson) a progressão para irreversibilidade é mais rápida, podendo ocorrer em poucos meses. Outro fator relacionável à reversibilidade do quadro neurológico é a gravidade deste, representada em nossa avaliação pelo escore neurológico. A evolução neurológica, de pacientes com escore neurológico alto e baixo não mostrou diferença estatisticamente significativa (Tabela 1). Por outro lado, demonstrou-se associação estatisticamente significativa entre a forma distônica e a resposta terapêutica insatisfatória. Portanto, novamente a presença de manifestações distônicas como componentes do quadro neurológico é elemento decisivo como fator prognóstico. Denny-Brown, em 1964 **9**, já assinalava que, em pacientes com a forma distônica da DHL,

a resposta terapêutica eram mais precária. Canelas e col.8, em estudo de 34 pacientes com DHL (a maioria dos quais incluídos nesta série) visando a avaliar os resultados do tratamento com DP, obtiveram evolução mais favorável no grupo com a forma de Westphal-Strümpell que naqueles com a forma de Wilson. Conforme seria previsível, de acordo com o exposto, posturas distônicas e formas de disartria em que predomina o componente distônico são as seqüelas mais comuns observadas em pacientes tratados⁵«¹⁴-

Com o advento da tomografia de crânio (TC) surgiram novos e interessantes dados relacionados à reversibilidade do quadro neurológico. A presença de lesões hipotenuantes nos gânglios da base à TC é o aspecto mais característico, embora não exclusivo da DHL **4**. Esse tipo de anormalidade geralmente representa o acometimento do putâmen, às vezes estendendo-se para a cabeça do núcleo caudado ou mais internamente para o globo pálido. A natureza dessas lesões ainda não está definida. Podem desaparecer com o tratamento, acompanhando a melhora do quadro clínico. Williams e Walshe **19** sugerem que, nesta situação, o substrato anatomopatológico seria a redução da árvore dendrítica, como ocorre no alcoolismo crônico, e de células gliais. Esses elementos, inicialmente substituídos por exsudato, com a remoção do cobre tóxico entrariam em processo de regeneração. Em outros casos as lesões hipotenuantes persistem ou apenas se reduzem o que poderia representar a participação de perda neuronal, segundo os mesmos autores. A evolução do quadro clínico nessa situação é variável: pode permanecer inalterado mas, por vezes, ocorre melhora. Nesta série, em 4 pacientes com esse tipo de lesão em que a TC foi repetida após um ou mais anos de seguimento, o aspecto não se modificou apesar da melhora das manifestações neurológicas. Portanto, a presença de lesões hipotenuantes nos gânglios da base não indica necessariamente alterações anatomo-patológicas do tipo necrose com irreversibilidade do quadro neurológico.

Nos casos 9 e 13 — duas irmãs — a má evolução do quadro neurológico não pôde ser imputada exclusivamente à irregularidade do tratamento ou à forma da moléstia e enseja a intervenção de outros fatores eventualmente implicados em falhas terapêuticas na DHL. Ambas apresentavam grau 2 de regularidade que, como em outros 17 casos com os mais variados quadros neurológicos (inclusive formas distônicas, como a destas pacientes), foi suficiente para propiciar resultados regulares ou mesmo bons. Portanto, os fatores regularidade e forma da doença não justificam de forma convincente os maus resultados obtidos.

Outras determinantes a serem consideradas são administração inadequada e dose insuficiente da medicação. A administração incorreta da medicação junto com as refeições pode eventualmente influir no resultado do tratamento^{1^}. Nos casos mencionados, assim como em outros neste estudo, em que os resultados se mostraram insatisfatórios, a averiguação quanto ao modo de administração da DP e a ênfase na orientação adequada foram precauções adotadas de rotina, de modo que a interferência desse fator pode ser descartada. Quanto à dose de DP a questão básica nestes casos refere-se à manutenção do tratamento. No caso 9 houve melhora inicial quando se empregaram doses de 2g por dia e a piora sobreveio tardiamente, em período de manutenção do tratamento. No caso 13 a paciente não apresentava anormalidades neurológicas ao ser iniciado o tratamento e estas surgiram 5 anos após. Em ambos os casos, assim como nos demais desta série nesse período, o esquema de manutenção de DP era de 500 mg por dia. Para a maioria dos pacientes essa dose é adequada para controle da moléstia em fase de estabilização das manifestações mas em certos casos pode ser insuficiente. Portanto, com base em nossa experiência e de acordo com a recomendação de Scheinberg (comunicação pessoal, 1985) a dose de manutenção de DP não deve ser inferior a 750 mg por dia.

É possível que, nas referidas pacientes, a conjugação dos fatores regularidade do tratamento, dose de DP e forma da moléstia tenha sido responsável pelo insucesso terapêutico.

Outro aspecto relevante e bem conhecido na evolução da DHL sob tratamento com DP é a piora transitória do quadro neurológico ou mental **6**. A estimativa é de que 10 a 30% dos casos apresentam esse tipo de efeito colateral¹⁴. Nesta série essa intercorrência foi constatada em 8 casos (10,5%), dos quais 1 em fase de reintrodução da droga. Felizmente todos apresentaram na seqüência do tratamento melhora do quadro e evolução favorável, porém, há relatos na literatura de casos em que a condição neurológica final era pior que a anterior à introdução da DP^{1^}.

Permanece aberta a discussão quanto aos mecanismos envolvidos no fenômeno de piora neurológica ou mental, mas é recomendável o ajuste da dose de DP de acordo com os níveis sérico e urinário, visando a evitar elevações extremas desses parâmetros⁶⁻¹³. Com base nesses dados, atualmente a norma adotada na Divisão de Clínica Neurológica para início de tratamento na DHL tem sido de empregar doses de DP que não provoquem taxas de excreção urinária de cobre acima de 2 mg por dia, mesmo que a resposta terapêutica seja mais lenta. Observe-se ainda que, na reintrodução da droga para pacientes com períodos prolongados de interrupção (mesa ou anos), as precauções devem ser as mesmas.

Óbitos devidos a infecções intercorrentes propiciadas pela grave incapacidade motora levando à imobilidade ocorreram em 3 casos, representando apenas 10,7% das evoluções fatais consequentes a complicações da moléstia.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa ER. Degeneração hepatolenticular: aspectos clínicos e laboratoriais de 89 casos. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1983.
2. Barbosa ER. Degeneração hepatolenticular: aspectos terapêuticos em 76 casos. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1990.
3. Barbosa ER, Comerlatti LR, Scaff, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: aspectos diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 1985, 43:284-242.
4. Barros NG, Barbosa ER, Canelas HM. The CT-scan for evaluation of Wilson's disease. VI European Congress of Radiology, Lisboa, June, 1987 (abstr).
5. Berry WR, Aronson AE; Darley FL, Goldstein NP. Effects of penicillamine therapy and low-copper diet on dysarthria in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 1974, 48 : 405-408.
6. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Gretchen MH. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987, 44: 490-493.
7. Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: a propósito de 102 casos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 1987, 45:197-212.
8. Canelas HM, Scaff M, Barbosa ER, Marchiori PE. Degeneração hepatolenticular: considerações a propósito de 81 casos. In Barraquer-Bordas L (ed): Centenario de la Neurología en España. Barcelona: Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 1983, p 839-862.
9. Denny-Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease): two different components. *N Engl J Med* 1964, 270:1149-1156.
10. Emery P, Mackay IR. Compliance and Wilson's disease *Lancet* 1986, 1:1388.
11. Hoogenraad T, Rothhuizen J. Compliance in Wilson's disease and in copper toxicosis of bedlington terriers. *Lancet* 1986, 2:170.
12. Patten BM. Wilson's disease. In Jankovic J, Tolosa E (eds): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg 1988, p 179-190.
13. Pfeiffer CC, Camo B. Wilson's disease (Letter). *Arch Neurol* 1988, 45:247.
14. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. Philadelphia: Saunders, 1984.
15. Shoulson I, Goldblatt D, Plassche W, Wilson G. Some therapeutic observations in Wilson's disease. In Fahn S, Calne DB, Shoulson I (eds): *Advances in Neurology*, Vol 37. New York: Raven Press, 1983, p 239-246.
16. Staratosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T, Brewer GJ. Clinical assesment of 31 patients with Wilson's disease: correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987, 44:365-370.
17. Sternlieb I, Giblin Dr, Scheinberg IH. Wilson's disease. In Marsden CD, Fahn S (eds): *Movement Disorders 2*. London: Butterworths, 1987, p 228-302.
18. Walshe JM, Dixon AD. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986, 1:845.
19. Williams FIB, Walshe JM. 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. *Brain* 1981, 104:735-752.