

---

## Relato de Caso

---

# DOENÇA DE WILSON COM SINAL DA “FACE DO PANDA GIGANTE” NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO

## WILSON'S DISEASE WITH THE “FACE OF GIANT PANDA” SIGN ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Clarice Gabardo Ritter<sup>1</sup>, Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>2</sup>

### RESUMO

A Doença de Wilson (DW), é uma desordem hereditária de transmissão genética autossômica recessiva, que altera o metabolismo hepático do cobre e ocasiona seu acúmulo em órgãos e tecidos. Embora alterações na Ressonância Magnética de Encéfalo (RM) não façam parte dos critérios diagnósticos as mesmas podem ser sensíveis para detectar alterações em pacientes com a doença. Os autores descrevem o caso de uma paciente de 22 anos com manifestações neurológicas progressivas cujo diagnóstico de DW foi suscitado pelas manifestações clínicas associadas às anormalidades na RM. Paciente apresentava alterações no putamen, caudato e tálamo além do chamado sinal do “face do panda gigante” no mesencéfalo. Um sinal considerado característico da DW.

**Unitermos:** doença de Wilson, ressonância magnética, sinal da “face do panda”, anel de Kayser-Fleischer

### ABSTRACT

Wilson's disease is an autosomal recessive inherited disorder of hepatic copper metabolism resulting in accumulation of copper in organs and tissues. In spite of abnormalities in Brain Magnetic Resonance (MR) images doesn't be part of diagnostic criterion of WD, they are very sensitive to detect alterations in patients with the disease. The authors describe a case of a 22 year-old woman with progressive neurological picture, whose WD diagnosis was suspected because the clinical manifestations added to MR abnormalities. She presented alterations in putamen, caudate, thalamus and the sign of “face of giant panda” in midbrain. A sign considered characteristic of WD.

**Key words:** Wilson's disease, magnetic resonance, “face of panda” sign, Kayser-Fleischer ring

---

<sup>1</sup> Médica Residente de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>2</sup> MD, PhD – Neurologista do HCPA, Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento HCPA, Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Médicas  
Correspondência: Rua Comendador Rodolfo Gomes 620/301 Porto Alegre – Telefone (51) 92045431 – E-mail: liseritter@ig.com.br

---

## INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson (DW), ou degeneração hepatolenticular, é uma desordem hereditária de transmissão genética autossômica recessiva, que altera o metabolismo hepático do cobre e ocasiona seu acúmulo em órgãos e tecidos. Sua forma clássica foi descrita pela

primeira vez em 1912 por Kinnier Wilson como uma doença neurológica familiar e letal acompanhada de doença hepática crônica levando à cirrose (1). A associação com depósito corneal de cobre nesta doença foi descrita posteriormente por Kayser e Fleischer (1,2).

A gene envolvido é o ATP7B no cromossomo 13, responsável por uma ATPase que faz o transporte

transmembrana de cobre. A ausência ou redução da função da proteína ATP7B leva a diminuição da excreção hepatocelular do cobre na bile e a falha na incorporação do cobre à ceruloplasmina, sua principal proteína carreadora (2-7). Estes defeitos causam o excesso de cobre livre no organismo, gerando danos a vários tecidos, principalmente no fígado, cérebro, córnea (membrana de Descemet) e rins (3).

A DW é uma patologia rara, sendo que sua prevalência varia entre 10 a 30 casos por 1 milhão de pessoas em europeus. Destes, as apresentações neurológicas correspondem a 30% dos casos (2,4-6).

As manifestações clínicas são múltiplas e inespecíficas. Elas geralmente dão seus primeiros sinais e sintomas nas segunda e terceira décadas de vida, e incluem acometimento neurológico, hepático, psiquiátrico, renal e hematológico, entre outros.

Os exames mostram níveis séricos reduzidos de ceruloplasmina, valores aumentados de cobre em urina de 24 horas, aumento de cobre livre sérico e a presença dos anéis corneanos de Kayser-Fleischer. Mais recentemente, achados radiológicos à ressonância magnética (RM), em especial, as alterações de tronco cerebral co-

nhecidas como “sinal da face panda”, têm demonstrado valor diagnóstico no estudo da degeneração hepatolenticular (2,9)

Este trabalho objetiva destacar: um caso com manifestações neurológicas graves de DW – com a presença de anéis de Kayser-Fleischer e sinal da “face do panda gigante” à RM – achados que auxiliaram no diagnóstico, tendo em vista que haviam medidas de ceruloplasmina sérica e transaminases hepáticas normais.

Todas as imagens e dados relativos à paciente foram obtidos sob consentimento informado de seus genitores e responsáveis.

### CASO CLÍNICO

Paciente feminina de 22 anos de idade, previamente hígida, iniciou há cerca de 1 ano com quadro progressivo de tremores. Os sintomas eram mais proeminentes em membro superior direito e evoluíram com acometimento de todo este hemicorpo e membro inferior esquerdo. Previamente aos tremores a paciente vi-



Figura 1. RM ponderada em flair, mostra hiperintensidade em putâmen, caudato e tálamo.

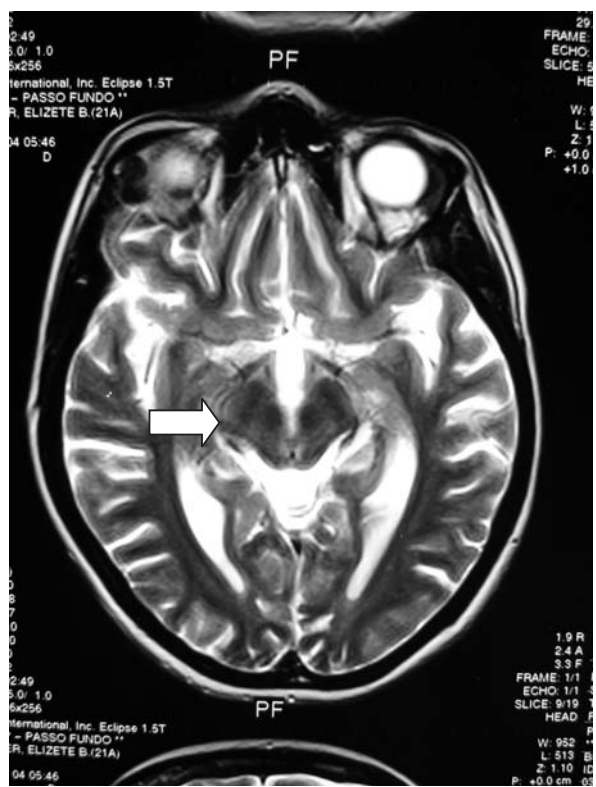


Figura 2. RM ponderada em T2, mostra sinal da “face do panda gigante” no mesencéfalo (seta)

na apresentando alteração de comportamento - agressividade e agitação - e distúrbio do sono.

Dois meses antes da internação passou a apresentar disfagia, diminuição de força em hemicorpo direito e dificuldade para deambular, sendo que há 1 mês não falava, há 10 dias não degluti e na sua admissão encontrava-se restrita ao leito. Vinha em uso de diazepam 20 mg de 8/8 horas e biperideno 4 mg de 6/6 horas.

Ao exame apresentava sintomatologia compatível com patologia de acometimento de núcleos da base: fácias com olhar fixo, sialorréia, boca entreaberta, tremor de repouso de pequena amplitude de membros e de maior amplitude em membro superior direito que pioravam com o movimento (tipo "bater de asas"), distonia facial e postura distônica em braço direito. Além disso, fala incompreensível, tetraparesia (força grau III em membros inferiores e membro superior esquerdo, grau II em membro superior direito) e hipertonía espástica. Crises freqüentes de agitação e choro.

Na história familiar tinha irmão falecido com 8 anos de idade de hepatite fulminante de etiologia não determinada.

Antes de internada, o quadro foi investigado por mais de 12 meses sem diagnóstico definido. Trazia RM de encéfalo que mostrava lesões hiperintensas em T2 e Flair no putamen, caudato e tálamo (fig 1), sinais de redução volumétrica de encéfalo e o sinal da "face do panda gigante" no mesencéfalo (fig 2). Paciente havia realizado dosagem sérica de ceruloplasmina, cobre sérico e cobre urinário que haviam sido normais. Havia a informação de que avaliação oftalmológica prévia teria sido normal (anéis de Kayser-Fleischer ausentes)

Exames laboratoriais como hemograma, eletrólitos, provas de função hepática e renal eram normais. Ecografia abdominal não apresentava alterações de ta-

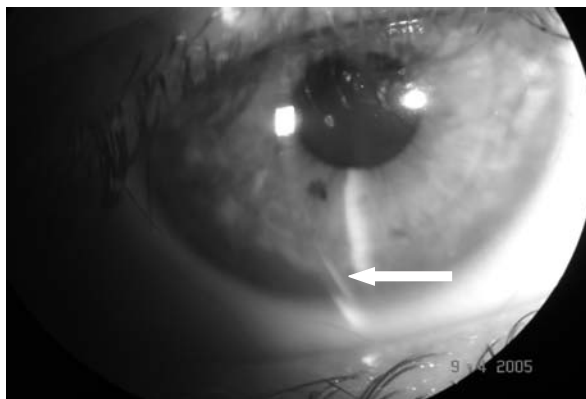


Figura 3. Anel de Kayser-Fleischer

manho ou ecogenicidade hepática. Realizou punção lombar que mostrava líquido com todos seus parâmetros normais.

Apesar dos achados laboratoriais negativos para DW o quadro clínico e os achados "típicos" na ressonância de encéfalo levaram a paciente a uma re-investigação para DW. Paciente foi submetida ao exame oftalmológico com lâmpada de fenda. Neste exame identificou-se banda amarelo-amarronzada na córnea, que corresponde à pigmentação por depósito de cobre na membrana de Descemet, conhecido como anel de Kayser-Fleischer (fig3).

Repetiram-se exames do metabolismo do cobre apresentando medida sérica de ceruloplasmina de 2,2 mg/h/ml (normal > 4), confirmado por nova medida de 2,4 mg/h/ml, e valor de cobre sérico livre 17 mcg/dl (n < 10). A medida de cobre urinário de 24 horas foi 812,4 mcg/24 horas (n < 100), mas foi coletada após início do tratamento com penicilamina, o que pode ter alterado seu valor.

Com o diagnóstico de DW, iniciou-se tratamento com penicilamina, sulfato de zinco e dieta pobre em cobre. Precocemente ao início do tratamento apresentou melhora na deglutição, fala e agitação. Esta melhora foi atribuída ao ajuste das medicações sintomáticas e não ao tratamento em si, que costuma ter uma resposta mais tardia. Em revisões após 60 dias e 5 meses de tratamento houve quase nenhuma melhora dos sintomas.

## DISCUSSÃO

A DW pode manifestar-se de acordo com os múltiplos sistemas que acomete e por isso sua apresentação pode ser polimorfa. A doença hepática é a manifestação inicial mais freqüente na maioria das séries, correspondendo a cerca de 40% dos casos novos diagnosticados de DW. As manifestações neurológicas correspondem a 30% dos casos e as manifestações psiquiátricas a 10% (6, 10).

Independente da manifestação inicial, todos os pacientes com DW terão anormalidades anatomopatológicas na biópsia hepática ainda que sejam assintomáticos ou apresentem transaminases normais, como no caso desta paciente. Isso ocorre porque as manifestações neurológicas são tardias e refletem o acúmulo de cobre após a saturação hepática (10).

A sintomatologia neurológica é variável, sendo comuns os tremores em repouso e tipo "bater de asas", as distonias e distúrbios de fala e deglutição. Ocorrem especialmente nas segundas e terceiras décadas de vida, enquanto que os sintomas hepáticos ocorrem geralmente em idade mais precoce.

Os quadros psiquiátricos podem incluir queda de rendimento escolar, depressão, humor lábil ou quadros psicóticos francos (5). Frequentemente estes pacientes passaram por avaliações e tratamentos psiquiátricos antes do diagnóstico.

Entre os métodos diagnósticos mais importantes da DW está a dosagem de ceruloplasmina sérica. Considerando, porém, que a ceruloplasmina é um reator de fase aguda, seu valor pode estar no limite inferior da normalidade em cerca de 20% dos pacientes com DW (10). Da mesma forma, outras condições clínicas podem cursar com redução de seus valores, tais como: desnutrição grave, hepatite fulminante, perdas renais ou intestinais de proteínas por tempo prolongado e doença de Menkes. Por estas considerações sua medida isolada é inadequada como teste diagnóstico definitivo para DW, mas sua dosagem pode funcionar como um bom teste inicial, tanto para pacientes como para familiares de pacientes com DW (3,10).

A RM é o exame de imagem de maior sensibilidade para avaliar as lesões secundárias ao depósito de cobre, sendo característicos os achados de hiperintensidade em núcleos da base, cerebelo e córtex cerebral. As alterações em tronco cerebral foram descritas em 1991 (11) e chamavam a atenção pela imagem visualizada em mesencéfalo com aspecto semelhante à face de urso panda. Esta imagem resulta da intensidade normal do sinal do núcleo vermelho e pars reticulada da substância negra, hiperintensidade do tegmento e hipointensidade dos colículos superiores. É considerada uma característica da DW e passou a ser chamada de sinal da "face do panda gigante". Após este relato, muitos outros apareceram na literatura correlacionando-o à DW (9, 12,13). Este achado pode ser reproduzido na ponte, onde é chamado de sinal da "face do panda em miniatura". Infelizmente a imagem da "face do panda em miniatura" não é claramente visualizada nos exames desta paciente.

Os anéis de Kayser-Fleischer são decorrentes da deposição de cobre na membrana de Descemet e ocorrem em cerca de 98% dos pacientes com acometimento neurológico pela DW. Preferencialmente deve ser pesquisada por oftalmologista experiente em exame com lâmpada de fenda, mas em alguns casos podem ser vistos a olho nu. Quando ocorre de forma isolada não é patognômico de DW, pois pode ser encontrado em outros quadros de colestase hepática (10).

O atraso no diagnóstico dos pacientes com DW correlaciona-se diretamente com a gravidade dos sintomas neurológicos e com o prognóstico da doença (8, 14).

Em uma coorte de 30 anos, Prashant et al (4) mostrou que 62,5% dos pacientes com DW foram mal diagnosticados ou permaneceram longo período – uma

média de 2 anos - sem diagnóstico até se descobrirem portadores de DW. Neste período eram avaliados por médicos das mais diversas áreas, em especial clínicos gerais. Os diagnósticos também eram os mais variados: tremores ou alterações neurológicas não-específicos, crises convulsivas, retardo mental, desordem neuromuscular, miopatias, tumores cerebrais, poliomielite, tétano e acidente vascular cerebral.

Revisões sobre o tema e consensos orientam que um alto índice de suspeição de DW deve ocorrer nos seguintes casos (especialmente se adolescentes ou adultos jovens): disfagia ou disartria não explicados por outras desordens neurológicas; tremor ou distúrbios do movimento; sintomas psiquiátricos associados com doença hepática; adolescentes com alteração do humor e alteração de transaminases; cirrose e insuficiência hepática fulminante (2,6, 10).

O diagnóstico de DW pode ser mais fácil quando se apresenta com as manifestações clássicas de insuficiência hepática, anel de Kayser-Fleischer, níveis séricos de cobre total e ceruloplasmina diminuídos e cobre em urina de 24 horas e cobre sérico livre elevado.

No caso em discussão, a ausência de alteração de provas de função hepática e a dosagem inicial de ceruloplasmina e metabolismo do cobre normais retardou o diagnóstico definitivo, gerando busca de diagnósticos alternativos até que uma nova avaliação laboratorial confirmou a suspeita inicial. Ainda que as manifestações clínicas fossem compatíveis, os sintomas neurológicos são inespecíficos e insuficientes como diagnóstico, podendo ser secundários a um grande número de doenças.

A presença do anel corneano de Kayser-Fleischer associado à medida baixa de ceruloplasmina concluem o diagnóstico de DW sem a necessidade de investigação adicional (2, 10).

O desconhecimento ou a falta de familiaridade com a doença entre os médicos e os erros laboratoriais nas medidas de cobre e ceruloplasmina são descritos na literatura como as principais causas de atraso no diagnóstico (4) e podem ambos ter tido influência no desfecho desta paciente, que permaneceu mais de 12 meses com sintomas neurológicos progressivos.

A resposta insatisfatória ao tratamento neste caso clínico pode estar relacionada à gravidade da doença e ao atraso no diagnóstico. Sabe-se que cerca de 10 a 50 % dos pacientes que usam penicilamina terão uma piora inicial dos sintomas neurológicos, mas uma melhora clínica tardia é esperada, e ocorre geralmente entre 2 e 6 meses de tratamento (2). Porém, há estudos demonstrando que, a despeito de um diagnóstico precoce e tratamento adequado, uma parcela pequena dos pacientes com doença neurológica grave tem progressão da doen-

ça e não há fatores prognósticos bem estabelecidos para estes casos (8).

A falta de adesão é uma situação a ser considerada nestes casos com pouca resposta clínica ao tratamento, e é descrita como causa principal de progressão dos sintomas. Seu controle pode ser feito pelas medidas de cobre urinário de 24 horas e medida de cobre sérico livre, ambos sem resultados disponíveis por enquanto, ou ainda pelo desaparecimento dos anéis de Kayser-Fleischer e regressão dos achados de RM de encéfalo (2).

Drogas alternativas à penicilamina e sulfato de zinco, como trientina e tetratiomolibdato, são menos tóxicas porém indisponíveis no Brasil.

Por suas características, a DW é sempre um desafio diagnóstico: apresenta sintomatologia inespecífica, é uma doença de pacientes jovens altamente debilitante, invariavelmente fatal sem tratamento e cujo prognóstico depende da precocidade do seu diagnóstico (4,8). Deve estar sempre entre os diagnósticos diferenciais do clínico para manifestações neuropsiquiátricas em pacientes jovens e os achados de imagem da RM podem ser de grande ajuda na ausência de outros parâmetros diagnósticos conclusivos.

## REFERÊNCIAS

1. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 157-165.
2. Roberts E, Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease AASSLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2003; 37: 1475-1492.
3. Brito JCF, Coutinho MA, Almeida HJ, Nóbrega PV. Doença de Wilson: diagnóstico clínico e sinais das "faces do panda" à ressonância magnética. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2005; 63 (1): 176-179.
4. Prashanth LK, Taly AB, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 907-909.
5. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 229-237.
6. Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868-1877.
7. Langer C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Arch* 2004; 445: 111-118.
8. Prashanth LK et al. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. *QJM* 2005; 98: 557-563.
9. Jacobs DA, Wong S, Hamilton RH. "Faces of giant panda" and her cub: MRI correlates of Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:682.
10. Mounif EY. Wilson Disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1126-1136.
11. Hitoshi S, Makoto I, Yoshikawa K. Mid brain pathology of Wilson disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 624-626.
12. Zagami AS, Boers PM. Disappearing "faces of giant panda". *Neurology* 2001; 665.
13. Jacobs DA, Markowitz CE, Libeskind DS, Galetta SL. The double "panda sign" in Wilson disease. *Neurology* 2003; 61: 969.
14. Hu J, Lu D, Wang G. Study on the clinical misdiagnosis of hepatolenticular degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001;81: 642-644.