

PARKINSONISMO PRECOCE ASSOCIADO A LESÕES PALIDAIAS DE TIPO "EYE-OF-THE-TIGER"

EGBERTO REIS BARBOSA*, MIRIAN SALVADOR BITTAR**, LUIZ ALBERTO BACHESCHI***, LUIZ ROBERTO COMERLATTI*, MILBERTO SCAFF****

RESUMO - Relata-se o caso de uma paciente com quadro parkinsoniano instalado aos 26 anos de idade, 30 anos de evolução, boa resposta à levodopa e desenvolvimento precoce de discinesias induzidas por essa droga. Essas características associadas à ausência de outras manifestações neurológicas ao longo de todo o curso da moléstia sugeriam substrato anátomo-patológico superponível ao da forma clássica da doença de Parkinson. Entretanto, as imagens de ressonância magnética mostraram lesões palidais do tipo "eye-of-the-tiger", semelhantes às observadas na doença de Hallervorden-Spatz. O presente caso ilustra a heterogeneidade patológica dos casos de parkinsonismo de instalação precoce e a possibilidade do encontro desse padrão de lesões palidais em outras doenças degenerativas dos gânglios da base.

PALAVRAS-CHAVE: parkinsonismo precoce, doença de Hallervorden-Spatz, imagem de ressonância magnética.

"Eye-of-the-tiger" sign at MRI in a patient with early-onset parkinsonism

SUMMARY - We report the case of a 56-years-old woman patient, born to unrelated parents, who since 26-years-old gradually developed bradykinesia, rigidity, tremor of both hands, and speech and gait difficulties. Her past history was unremarkable. There was no family history of neurologic disease. She was admitted to our Hospital at age 39 and at that time she presented a full parkinsonian syndrome. The following tests were normal or negative: routine blood studies, serum copper, ceruloplasmin and cerebrospinal fluid examination. There was not Kayser-Fleischer ring, and fundoscopic examination revealed no abnormalities. Levodopa was introduced and response was good for more than ten years, despite early-onset of dyskinesias (three months after the introduction of the drug). After 30 years under levodopa she still presents a moderate response but with severe fluctuations of the motor performance. Except for slowness of cognition she developed no other neuropsychological impairments, and a recent neurological examination disclosed no abnormalities besides a parkinsonian syndrome. One year ago, a magnetic resonance imaging (MRI) was performed and showed bilateral, symmetrical lesions with "eye-of-the-tiger" pattern. This case illustrates the pathological heterogeneity of early-onset parkinsonism and suggests the possibility to find the typical MRI lesions seen in Hallervorden-Spatz disease in other degenerative affections involving globus pallidus.

KEY-WORDS: early-onset parkinsonism, Hallervorden-Spatz disease, magnetic resonance imaging.

Parkinsonismo de instalação precoce pode estar relacionado a diversas causas, entre as quais destacam-se a doença de Wilson, doença de Huntington, atrofia olivopontocerebelar, encefalite viral e intoxicações exógenas⁴. Os casos idiopáticos, conhecidos desde o início deste século, conforme relatos de Bury⁵ e Willige²³, constituem grupo heterogêneo como indicam os achados anátomo-

Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Médico Assistente, **Médica Colaboradora, ***Professor Adjunto, ****Professor Titular. Aceite: 7-outubro-1994.

Dr Egberto Reis Barbosa - Divisão de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, FMUSP - Caixa Postal 8091 - 01065-970 São Paulo SP - Brasil.

patológicos que demonstram lesões predominando na substância negra em alguns casos e no sistema palidal em outros.

No caso em relato a paciente apresentava uma síndrome parkinsoniana pura, responsiva à levodopa, com longa evolução, e as imagens de ressonância magnética mostravam lesões palidais semelhantes àquelas observadas na doença de Hallervorden-Spatz^{7,15,18,19}.

RELATO DO CASO

AAS, 56 anos, sexo feminino, cor branca. Aos 26 anos (1974) começou a apresentar tremor de repouso e dificuldade na execução de movimentos com o membro superior direito (D). Essa manifestações estenderam-se lenta e sucessivamente para o membro superior esquerdo (E), membro inferior D e membro inferior E, de forma que ao fim de 6 anos o quadro já havia se generalizado, dificultando toda a movimentação voluntária. Após 11 anos de evolução o tremor era intenso, havia rigidez cervical e dificuldade à fala com redução da intensidade da voz. Com 12 anos de evolução do quadro a marcha só era possível com auxílio. Quanto aos antecedentes familiares e pessoais não havia dados relevantes.

Iniciou seguimento no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMUSP aos 39 anos (1977), 13 anos após o início do quadro, ocasião em que estava no segundo mês de sua décima gestação (que transcorreu sem complicações e a criança nasceu sem anormalidades). Nessa época o exame neurológico mostrava: bradipsiquismo, hipomímia, atitude em flexão do tronco e dos membros, disartria, com fala monótona e hipofônica, marcha em bloco, déficit de readaptação postural, oligocinesia e hipertonía plástica acentuadas envolvendo todos os segmentos corpóreos e tremor de repouso intenso, de baixa frequência nos 4 membros. Os reflexos miotáticos eram globalmente vivos e os reflexos superficiais, normais. Havia ainda déficit de convergência ocular e limitação do olhar vertical para cima. A investigação complementar revelou: uréia, creatina, glicemia, hemograma, urina tipo I e líquido cefalorraqueano normais. Dosagens de ceruloplasmina, cobre sérico e urinário dentro dos parâmetros da normalidade. A pesquisa do anel de Kayser-Fleischer foi negativa e o exame de fundo de olho não revelou anormalidades. O eletrencefalograma mostrou surtos de ondas lentas, irregulares de até 3 ciclos por segundo e, raramente, ondas pontiagudas de projeção para a região temporal E, por vezes com repercussão para a D. Novo eletrencefalograma, meses após, foi normal.

Com o diagnóstico de parkinsonismo de instalação precoce, a paciente passou a receber, 13 anos após o início da moléstia, a associação levodopa + benzerazida (Prolopa) na dose de 250 mg 3 vezes ao dia, com excelente resposta. Contudo, decorridos apenas 3 meses da introdução da medicação surgiram discinesias induzidas pela levodopa, de tipo pico de efeito, caracterizadas por movimentos mastigatórios e de extensão cervical, parcialmente controladas com o fracionamento das doses. Após 3 anos de tratamento as discinesias

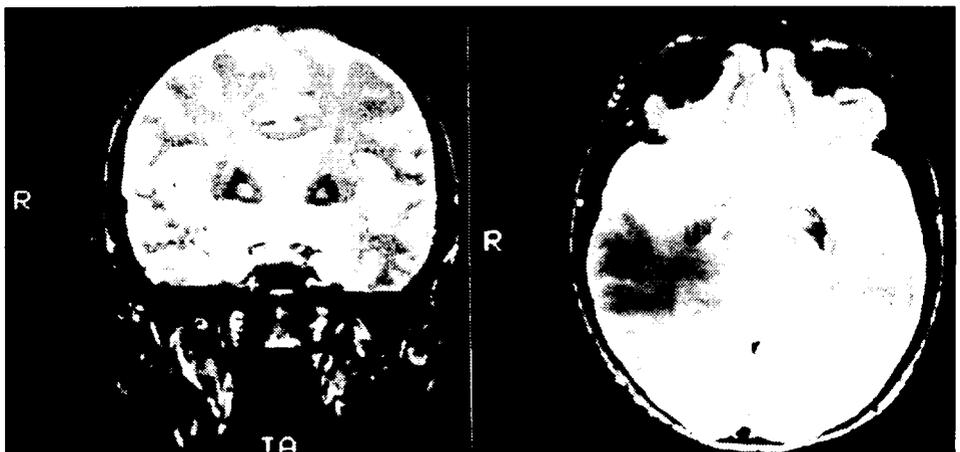


Fig 1. Paciente AAS. Imagem de ressonância magnética (T2): lesões simétricas nos globos pápidos, caracterizadas por acentuação do hiposinal normalmente observado nessas estruturas e presença de área de hipersinal central ("eye-of-the-tiger sign").

tornaram-se generalizadas, sob a forma de movimentos distônicos no tronco, região cervical e raízes dos membros. Decorridos 15 anos de uso de levodopa apresentava efeito declinante ("wearing-off"), discinesias de fim de dose, flutuações erráticas ("on-off"), e períodos refratários.

Em 1992, aos 28 anos de evolução, com quadro parkinsoniano em estágio V na escala de Hoehn e Yahr, mas sem outras anormalidades ao exame neurológico, foi submetida à ressonância magnética de segmento cefálico, que revelou, em T2 (Fig 1), lesões simétricas nos globos pálidos, caracterizadas por acentuação do hiposinal normalmente observado nessas estruturas e presença de área de hipersinal central ("eye-of-the-tiger sign").

COMENTÁRIOS

A proporção de casos de parkinsonismo de instalação precoce no conjunto de pacientes com doença de Parkinson varia de 4,1 a 10,2% nas diversas séries publicadas na literatura^{3,8,11}. O critério adotado pela maioria dos autores consiste na inclusão de casos idiopáticos com instalação antes dos 40 anos.

Hughes e col.¹², em estudo recente, correlacionando achados anátomo-patológicos com dados clínicos em 100 pacientes que haviam recebido, em vida, o diagnóstico de doença de Parkinson demonstraram erros de diagnósticos numa frequência superior a 20%. Embora inexistam estudos sistematizados semelhantes ao citado, referentes a casos de instalação precoce, pode-se deduzir que uma parcela destes deva apresentar alterações anátomo-patológicas diferentes da clássica degeneração nigral com corpos de Lewy.

Gershanik⁸ em excelente revisão a respeito do parkinsonismo precoce compilou, entre cerca de 500 casos publicados até 1993, apenas 24 com estudo anátomo-patológico^{9,10}. Destes, a maioria (17 casos) apresentava despopulação nigral, com presença de corpos de Lewy, em nada diferindo dos casos de instalação mais tardia. Entre os restantes, dois tipos podiam ser distinguidos. O primeiro com comprometimento predominante do globo pálido, às vezes estendendo-se para o núcleo subtalâmico ou substância negra e, eventualmente, com elementos atípicos no quadro clínico. Esse padrão anátomo-patológico tem como protótipos os casos descritos por Hunt¹³, Van Bogaert²⁰ e Davison⁶. O segundo, com idade de instalação mais precoce, frequentemente de caráter familiar, geralmente apresenta manifestações distônicas associadas ao parkinsonismo, com padrão de imaturidade das células nigrais e poucos corpos de Lewy. Relato ilustrativo desse tipo de parkinsonismo precoce pode ser encontrado em um dos casos descritos por Yokochi e col.²⁴.

No presente caso, incluído anteriormente em um grupo de pacientes com parkinsonismo precoce estudados por Scaff e col.¹⁷, a ausência de outras manifestações neurológicas além da síndrome parkinsoniana, a boa resposta à levodopa e mesmo as discinesias induzidas por essa droga, pressupunham um substrato anátomo-patológico semelhante ao encontrado na maioria desses casos, ou seja, superponível ao da forma clássica da doença. Contudo, as alterações encontradas às imagens de ressonância magnética mostraram comprometimento do globo pálido com padrão indistinguível daquele observado na doença de Hallervorden-Spatz^{4,16,18,19}.

Neste caso, o quadro clínico difere muito do observado nas formas clássicas da doença de Hallervorden-Spatz, em que o início da doença se dá na infância ou na adolescência e no quadro neurológico predominam as manifestações distônicas¹. Por outro lado, Jankovic e Kirkpatrick¹⁴, Alberca e col.², Wang e col.²² descreveram casos dessa moléstia, com comprovação anátomo-patológica, em que a doença se iniciava tardiamente, acima dos 20 anos, e se manifestava por uma síndrome parkinsoniana. Porém, nesses casos a duração da moléstia era consideravelmente mais curta manifestações neurológicas (demência ou sinais piramidais) acrescentavam-se à síndrome parkinsoniana durante a evolução e a resposta a agonistas dopaminérgicos era precária, exceto no caso de Alberca e col.² em que a ação da bromocriptina foi eficaz.

É possível, portanto, que as imagens observadas no globo pálido, de tipo "eye-of-the-tiger" não sejam exclusivas da doença de Hallervorden-Spatz, mas possam ser encontradas em outras degenerações afetando essa estrutura. Imagens semelhantes, mas não idênticas, pois estavam presentes

apenas lesões simétricas do globo pálido, com hipersinal, foram descritas por Van der Knaap e col.²¹ em 2 casos: um, com doença mitocondrial e outro com moléstia dismetabólica de etiologia indeterminada. Ambos, porém, apresentavam lesões em outras áreas do encéfalo, habitualmente ausentes na doença de Hallervorden-Spatz.

Os dados clínicos e de neuroimagem nesta paciente são indicativos de uma doença degenerativa afetando inicialmente a alça nigroestriatal e estendendo-se posteriormente para o globo pálido, mas o diagnóstico preciso só pode ser estabelecido com dados anátomo-patológicos.

Deve-se ressaltar a contribuição do estudo do encéfalo através das imagens de ressonância magnética, no sentido de individualizar-se as diferentes entidades que têm como expressão clínica comum o parkinsonismo de início precoce.

REFERÊNCIAS

1. Adamo J Jr. Doença de Hallervorden-Spatz: descrição de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1993, 51: 130-133.
2. Alberca R, Rafael E, Chincón I, Vadillo J, Navarro A. Late onset parkinsonian syndrome in Hallervorden-Spatz disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987, 50: 1665-1668.
3. Andrade LAF. Contribuição ao estudo da doença de Parkinson de início precoce: análise clínica de 58 pacientes. Tese de Livre Docência, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
4. Angelini L, Nardocci N, Rumi V, Zorzi C, Strada L, Savoiaro M. Hallervorden-Spatz disease: clinical and MRI study of 11 cases diagnosed in life. *J Neurol* 1992, 239: 417-425.
5. Bury JS. Two cases of paralysis agitans in the same family in which improvement followed administration of hyoscine. *Lancet* 1902, 1: 1097.
6. Davison C. Pallido-pyramidal syndrome. *J Neuropath Exp Neurol* 1954, 13: 50.
7. Drayer BP. Magnetic resonance imaging and extrapyramidal movement disorders. *Eur Neurol* 1989, 29 (Suppl): 9-12.
8. Gershanik OS. Early-onset parkinsonism. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993, p 235-252.
9. Gibb WRB. Neuropathology in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52 (Suppl): 55-67.
10. Gibb WRB, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988, 38: 1402-1406.
11. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991, 41: 168-173.
12. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993, 50: 140-148.
13. Hunt JR. Progressive atrophy of the globus pallidus (primary atrophy of the pallidal system): a system disease of the paralysis type. *Brain* 1917, 40: 48-148.
14. Jankovic J, Kirkpatrick JB, Blomquist KA, Langlais PJ, Bird ED. Late - onset Hallervorden - Spatz disease presenting as familial parkinsonism. *Neurology* 1985, 35: 227-234.
15. Mutoh K, Okuno T, Ito M, Nakano S, Mikawa H, Fujisawa I, Asato R. MR imaging of a group I case of Hallervorden-Spatz disease. *J Comp Assist Tomogr* 1988, 12: 851-853.
16. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S. Study of movement disorders and brain iron by MR. *AJNR* 1987, 8: 397-411.
17. Scaff M, Barbosa ER, Assis JL, Canelas HM. Parkinsonismo juvenil: considerações a respeito de 10 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1980, 38: 385-390.
18. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, El Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988, 24: 692-694.
19. Shaffert DA, Johnsen SD, Johnson PC, Drayer BP. Magnetic resonance imaging in pathologically proven Hallervorden-Spatz disease. *Neurology* 1989, 39: 440-442.
20. Van Bogaert L. Contribution clinique et anatomique à l'étude de la paralysie agitante juvenile primitive. *Rev Neurol (Paris)* 1930, 2: 315.
21. Van der Knaap, Valk J, Nauta JJP. Pattern recognition in magnetic resonance imaging of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiology* 1991, 33: 478-493.
22. Wang LN, Huang KW, Liu Ze Y. Sporadic late-onset Hallervorden-Spatz disease presenting as parkinsonism in a chinese patient. *Chin Med J* 1990, 103: 686-688.
23. Willige H. Über Paralysis agitans in jugendlichen. *Alter Ztschr Gesamte Neurol Psychiatr* 1911, 4: 520-587.
24. Yokochi M, Narabayashi H, Iizuka R, Nagatsu T. Juvenile parkinsonism: some clinical, pharmacological, and neuropathological aspects. *Adv Neurol* 1984, 40: 407-413.