NEUROIMAGEM NA DEGENERAÇÃO HEPATOCEREBRAL INDUZIDA POR HEMOCROMATOSE

ANTONIO LUIZ DOS SANTOS WERNECK*, CLARICE GDALVICI**, ROSA ISABEL FONSECA**

RESUMO - São demonstradas alterações transitórias bipalidais caracterizadas por hiperintensidade na sequência T1 da ressonância nuclear magnética, que ocorreram em um paciente com degeneração hepatocerebral adquirida provocada por hemocromatose. Em função de acrescentar-se a este sinal a visibilização de imagem de hiperintensidade bitalâmica na sequência T2, discute-se a hipótese destes sinais serem unicamente secundários à degeneração hepatocerebral ou, ainda, se teriam sido também originados pela própria hemocromatose.

PALAVRAS-CHAVES: degeneração hepatocerebral, hemocromatose, ressonância magnética.

Neuroimage findings in hepatocerebral degeneration induced by hemochromatosis

ABSTRACT - Transitory changes are shown through T1 - weighted MRI bipalidal hyperintensity in a patient with acquired hepatocerebral degeneration induced by hemochromatosis. In addition we discuss about the possibility of this image associated with thalamic hyperintensity on T2 - weighted also seen in this case, was just secondary to hepatocerebral degeneration, or if they could be caused by hemochromatosis itself.

KEY WORDS: hepatocerebral degeneration, hemochromatosis, magnetic resonance

A hemocromatose com características hereditárias é doença causada por um gen autossômico recessivo localizado no braço curto do cromossoma 6. Manifesta-se como decorrência de aumento na absorção de ferro pelo intestino delgado, o que resulta no acúmulo deste metal nos tecidos. Entre seus aspectos clínicos incluem-se: diabetes mellitus, cirrose hepática, atrofia testicular, lesões da adeno-hipófise, artropatia e pigmentação cutânea do tipo bronzeada. Um outro tipo de hemocromatose, classificada como adquirida ou secundária, encontra-se relacionada à hiperplasia eritropoética da medula óssea, tendo seu mecanismo desencadeado por resposta à anemia crônica provocada por deficiência na eritropoiese. A doença hepática alcoólica não associada à HLA-lincada à hemocromatose pode ser um dos fatores associados à sua ocorrência. Outra causa de hemocromatose secundária está relacionada com transfusões sanguíneas de repetição, principalmente quando estas são realizadas em curto espaço de tempo. Como qualquer outra afeição que tenha repercussão sobre o parenquima hepático, a hemocromatose pode ser causa de degeneração hepatocerebral adquirida crônica, entidade clínica que cursa com distúrbios mentais, movimentos involuntários e, mais raramente, mielopatia. A hemocromatose primária diferencia-se da doença de Wilson por apresentar história familiar positiva, não cursando com anel de Kayser-Fleisher ou, ainda, distúrbios do metabolismo do cobre e da ceruloplasmina.

Em 1991, Inoue e col1 relataram pela primeira vez, através da ressonância magnética (RM), a presença de um sinal hiperintenso em T1, localizado simetricamente nos globos pálidos e em porções


Dr. Antonio Luiz dos Santos Werneck Neto - Rua João de Barros 137 / 601 - 22441-100 Rio de Janeiro RJ - Brasil.
da cápsula interna. Esta imagem aparecia em 9 pacientes de uma amostra de 16, todos com o diagnóstico de cirrose hepática, com evolução crônica e grave. Constatou-se que os 9 pacientes positivos para este sinal tinham vasos colaterais porto-sistêmicos, dependentes do aporte sanguíneo da veia mesentérica superior. Além disto apresentavam como característica o fato de possuírem diâmetro superior a 10mm, representando quadro de hipertensão portal estabelecida. No mesmo ano, Brumberg e col1 complementaram que este sinal podia aparecer também no putâmen e no mesencéfalo. Pujol e col10 demonstraram que esta imagem desaparecia em pacientes que recebiam transplante de fígado, do mesmo modo que Pujol e col11 evidenciaram que a volta à normalidade também poderia ocorrer assim que as funções hepáticas retornassem ao normal. Apesar destes relatos, os estudos da etiopatogenia deste achado ainda se encontram na fase das hipóteses.

Descrevemos o caso de um paciente que recebeu o diagnóstico de hemocromatose, cuja ressonância nuclear magnética (RNM) demonstrou sinal hiperintenso bipalidal na sequência em T1. Associou-se uma outra imagem ainda não descrita nesta síndrome, um sinal hiperintenso bilateral para o tálamo obtido na sequência em TR\TE longos ou T2.

**RELATO DO CASO**


Em novembro-94 realizou endoscopia digestiva que demonstrou a presença de varizes esofagianas de fino calibre, gastropatia hiperintensiva, úlcera gástrica em atividade e úlcera duodenal crônica. Nesta fase já havia grande acentuação da hiperpigmentação cutânea. Em março-94 a tomografia computadorizada (TC) cerebral teve resultado normal. O líquido cefalorraquidiano mostrou células, proteínas e glicose dentro dos valores normais, sendo negativa a pesquisa de anticorpos anti-infecciosos; a eletroforese de proteínas revelou um perfil albumínico, com a fração IgG elevada.

Em abril-95 a RNM cerebral era normal. Neste mês apresentou a primeira crise de estado confusional, que foi acompanhada de disfagia, sonolência e torpor. Recuperou-se destes sintomas em cerca de 72 horas, permanecendo no entanto com parkinsonismo moderado por algumas semanas. Nesta fase realizou ultrassonografia abdominal com evidências de fígado reduzido de volume.

Em junho-95 submeteu-se a biópsia hepática utilizando-se corantes específicos, que demonstrou sobrecarga importante de pigmento férreo, concluindo-se pelo diagnóstico de cirrose idiopática. Os indicadores de hepatite virais apresentavam-se negativos. As dosagens da ceruloplasmina plasmática e do cobre sérico e urinário encontravam-se normais. A TC abdominal evidenciou fígado com textura homogênea e aumento de lobulações em seu contorno, revelando ainda que o baço encontrava-se aumentado de volume.

Em setembro-95 apresentou o segundo episódio de coma hepático, tendo como sequela a acentuação de seus tremores nos membros superiores. Nesta fase a dosagem de ferritina sérica estava em 1586,47 mg/dL e o índice de saturação em 62,5%. Em função da gravidade do caso o paciente passou a submeter-se a sangrias de repetição, que foram suspensas por terem ocorrido reações colaterais.

Ainda neste ano, em novembro, o paciente apresentou seu terceiro quadro de encefalopatia hepática. A ferritina sérica encontrava-se em 817 mg/dL, enquanto o índice de saturação de transferrina continuava a elevar-se. A imunoeletroforese mostrou que havia diminuição do arco IgM em relação ao controle. Neste mês submeteu-se a RNM cerebral que demonstrou sinais hiperintensos bipalidais em T1 (Figs 1 e 2) e bitalâmicos em T2 (Fig 3). A melhora clínica do paciente foi acompanhada do desaparecimento destas alterações, conforme pode se constatar nas imagens de janeiro-97 (Figs 4 e 5).

**DISCUSSÃO**

O aspecto de degeneração esponjosa constitui importante característica entre os achados anatomopatológicos da degeneração hepatocerebral adquirida crônica. Basicamente aparece como
Fig 1. Sinal hipertenso nos globos pálidos em T1.

Fig 2. Mesma imagem da Fig 1 vista em perfil.
Fig 3. Sinal hiperintenso bitalâmico em $T_2$.

Fig 4. Desaparecimento do sinal hiperintenso bipalidal.
 resultado de processo evolutivo de polimicrocavitação que ocorre principalmente no córtex cerebral e no putâmen. Outras estruturas também podem estar envolvidas, estando entre elas: núcleo caudado, globo pálido, núcleo subtalâmico e claustrum. Além disto, surge proliferação astrocitária, seguida de desmielinização e perda neuronal, alterações que comumente ocorrem no córtex cerebral, no núcleo amigdalóide, tálamo e cerebelo\textsuperscript{13}. O estudo dos astrócitos revela o aspecto típico das células do tipo II de Alzheimer, ocasionalmente apresentando aumento de volume do retículo endoplasmático e da mitocôndria, além de quebra de filamentos da proteína ácida fibrilar glial\textsuperscript{1}. Todas estas modificações são indicativas de estar ocorrendo um processo de aumento do metabolismo intracelular.

Alguns estudos\textsuperscript{4,5} revelaram que 50 a 73% dos pacientes com doença crônica hepática poderiam ser capazes de reproduzir imagens de sinal hiperintenso bipalidal na sequência T1. Sabe-se que vários aspectos podem influenciar na visibilização de imagens obtidas através da RM, entre estes o estado de hidratação do paciente, o uso de drogas, além de outros fatores. Deste modo, não é de todo surpreendente o aparecimento de áreas com sinal hiperintenso na sequência T1 em algumas regiões do cérebro, incluindo os gânglios da base e o tálamo. Entretanto, o aparecimento e o desaparecimento deste tipo de sinal associado à evolução do caso podem indicar a presença de modificações relacionadas à própria doença em questão, ou ainda como consequência do tratamento utilizado para a redução do estoque de ferro. Por este motivo, alguns aspectos devem ser considerados em relação à etiopatogenia da degeneração hepatocerebral:

1 - Existem evidências da existência de transporte inadequado de substâncias pela barreira hemato-encefálica (BHE) em animais de experimentação vítimas de insuficiência hepática\textsuperscript{2}. Esta anormalidade pode vir a se constituir em uma causa de acúmulo de líquidos nos astrócitos e no espaço extracelular.

2 - O shunt porto-sistêmico é capaz de provocar acúmulo de toxinas no sangue, encontrando-se entre estas a amônia, o ácido gamaaminobutírico, além de alguns aminoácidos aromáticos.
3 - A falência metabólica progressiva do astrócito pode conduzir à quebra da BHE, levando ao acúmulo de fluido intracelular e à consequente degeneração hidrópica. Parece plenamente possível que esta lesão na BHE venha facilitar a passagem de outros elementos tóxicos celulares, tais como o ferro e o manganês.

Alguns aspectos devem ser discutidos quanto à possível participação de determinadas substâncias na origem destes sinais. Em relação à amônia, Kusilevsky e col.⁷ evidenciaram que existe forte correlação entre os níveis desta substância no sangue e a imagem de hiperintensidade em T1, sugerindo que a presença deste sinal na RM poderia ser um marcador de hiperamoniemia. Sabe-se que a amônia é capaz de modificar a permeabilidade da BHE, permitindo que penetre na célula junto a outras substâncias tóxicas. Segundo os autores, contribuiria para esta toxicidade a redução dos níveis de sintetase glutamina, uma enzima que atua na retirada da amônia cerebral. Sabe-se também que a amônia forma glutamina em seu metabolismo, substância que possui ação secundária neurotóxica. Além disto, para que esta transformação ocorra, há necessidade de alto consumo bioenergético, retirando-se dinucleotído adenina nicotinamida da síntese de ATP para esta função, o que termina provocando interferência em reação fundamental para a vida celular.

Olanow⁶ descreve a presença de acúmulo de ferro em estruturas cerebrais de pessoas saudáveis, particularmente em regiões como a área reticular da substância negra, o globo pálido e o núcleo rubro. Seguindo um protocolo rígido que exigia cortes com 3 a 5 mm de espessura e, ainda, com o tempo de repetição de 2500 a 3000, como resultado do acúmulo de ferro foram obtidos sinais de hipointensidade na sequência T2. Estas imagens foram encontradas em regiões específicas do cérebro e apresentavam maior frequência de visibilização de acordo com a seguinte ordem: globo pálido, núcleo rubro, substância negra, putâmen, tálamo, substância branca frontal e córtex parietal.

Na hemocromatose acredita-se que o ferro se acumula apenas naquelas regiões do cérebro que se encontram desprotegidas da BHE⁵. No caso do paciente que é o motivo deste relato, torna-se difícil a avaliação deste tipo de sinal, já que as imagens de hiperintensidade podem impedir que se consiga obter a sua visibilização. Embora o sinal hiperintenso talâmico na sequência em T2 possa estar diretamente relacionado à própria degeneração hepatocerebral, esta talvez assinale indiretamente a presença de ferro nesta região, já que o tálamo é uma das regiões referidas por Olanow como área de depósito. Dentro desta hipótese, a presença de ferro provocaria aumento do metabolismo oxidativo nesta região, o que poderia ter facilitado um maior depósito de amônia ou substâncias amônia dependentes. Talvez este acúmulo anormal de substâncias tóxicas a nível talâmico pudesse estar relacionado a algumas das disfunções mentais que ocorrem na degeneração hepatocerebral, incluindo-se entre estas o aparecimento frequente de distúrbios da memória nestes pacientes. Deve-se acrescentar que não parece haver impedimento para que este metal também tenha se acumulado em outras regiões do cérebro deste paciente, já que não se pretendeu seguir o protocolo de Olanow para a visibilização de ferro durante a investigação diagnóstica.

Um outro tipo de imagem relacionada ao depósito de ferro foi relatada na fase tardia da doença de Hallervorden-Spatz¹⁹. Descreve-se uma aparência do tipo “olho de tigre” na sequência T2/TE longos ou T2, onde um sinal hiperinteno central é rodeado por outro hipointenso. A área hipointensa é atribuída a depósitos de ferro. Por outro lado, a área central de aumento de sinal de intensidade estaria relacionada ao edema celular e à gliose secundária à desmielinização, representando alterações dependentes do depósito deste metal dentro do cérebro¹⁹. Na degeneração hepatocerebral, mesmo provocada pela hemocromatose, em função da presença de outros elementos como participantes da etiopatogenia destas manifestações, torna-se especulativo relacionar-se a possibilidade deste mesmo tipo de alteração estar presente no caso a que nos referimos. Tais comentários se tornam necessários ao visibilizarmos, na Figura 3, imagem com aspectos semelhantes aos que foram encontrados nesta doença.

Ainda, parece possível admitir-se a participação do manganês na etiopatogenia desta doença. Mirowitz e Westrich⁶ descreveram a presença de imagem simétrica de hiperintensidade bipatidal,
então observada na sequência T1, no exame de um indivíduo que recebia cronicamente nutrição parenteral. Os autores descrevem o desaparecimento deste achado seguindo-se à supressão do mangânese na dieta do paciente. O aparecimento de vasos colaterais porto-sistêmicos na insuficiência hepática pode favorecer o depósito de mangânese no cérebro, contribuindo para a obtenção de hiperintensidade em T1.

As imagens obtidas através da RNM podem contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos que se encontram envolvidos na origem da degeneração hepatocerebral adquirida. Em relação à hemocromatose, as alterações da RM mostram o resultado do acúmulo de ferro cerebral (em algumas regiões), e as intensidades de sinal podem mostrar os locais deste acúmulo. Entretanto, uma melhor contribuição para a compreensão da degeneração hepatocerebral exigiria correlações anátomo-clínicas, não apresentadas neste estudo.

REFERÊNCIAS