

DEGENERACÃO HEPATOLENTICULAR

AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS EM 95 CASOS

*EGBERTO REIS BARBOSA **
*MILBERTO SCAFF ***
*LUIZ ROBERTO COMERLATTI **
*HORACIO MARTINS CANELAS ****

A degeneração hepatolenticular (DHL) ocupa uma posição singular no grupos das doenças genéticas de natureza dismetabólica, pois entre estas é das raras que comportam tratamento eficaz. A perspectiva de resultados favoráveis sob tratamento adequado implica, por outro lado, em maior responsabilidade quanto ao diagnóstico correto e precoce, já que a moléstia não tratada tem evolução fatal. Daí, o interesse no estudo dos critérios diagnósticos utilizados para a caracterização da doença.

O presente estudo tem por objetivo a análise dos critérios clínicos e laboratoriais empregados no diagnóstico da DHL e das dificuldades que se apresentam em determinados casos, particularmente em nosso meio, já que não dispomos de métodos diagnósticos mais precisos, tais como a dosagem do cobre no tecido hepático¹⁵, os testes com cobre radioativo^{14, 16, 19} e o estudo das alterações ultraestruturais hepáticas¹³.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 95 casos de DHL, que constituem a totalidade dos pacientes com tal moléstia atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1946 até 1984; 5 desses casos eram assintomáticos.

Analisaram-se as formas de apresentação da doença, a presença do anel de Kayser-Fleischer (pesquisado sempre por oftalmologista através da lâmpada de fenda) como dado clínico de valor diagnóstico, e as anormalidades encontradas nos seguintes exames complementares: ceruloplasmina, cobre sérico, cobre urinário, aminoacidúria, estudo radiológico do esqueleto, cintilografia das articulações com tecnécio (^{99m}Tc), tomografia computadorizada de crânio e biópsia hepática.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra os diversos modos de apresentação da doença e a frequência em que estiveram presentes nos 90 casos sintomáticos. Em alguns casos a doença iniciou-se

Trabalho da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Médico Assistente; ** Professor Livre Docente; *** Professor Titular.

com mais de um tipo de manifestação. Na tabela 2 constam os tipos de manifestação neurológica presentes nos casos em que o quadro clínico foi inaugurado com alterações decorrentes do acometimento do sistema nervoso central. A tabela 3 traz os dados referentes à frequência do anel de Kayser-Fleischer (K-F), pesquisado em 92 casos. Na tabela 4 constam dados referentes às dosagens de ceruloplasmina, cobre sérico e cobre

Manifestações iniciais	Número	%
Neurológicas	49	54,4
Psíquicas	13	14,4
Hepáticas	28	31,1
Ostearticulares	7	7,8
Oftalmológicas	2	2,2
Hematológicas	1	1,1
Cardíacas	1	1,1

Tabela 1 — Manifestações clínicas iniciais em 90 pacientes sintomáticos.

Tipo	Número	%
Tremor	23	46,9
Disartria	18	36,7
Posturas distônicas	5	10,2
Coréia e/ou atetose	5	10,2
Alterações da marcha	4	8,1
Movimentos distônicos	2	4,1

Tabela 2 — Tipos de manifestações neurológicas iniciais em 49 casos.

Anel de Kayser-Fleischer	Número	%
Presente	84	91,3
Ausente	8	8,7
Assintomáticos	5	5,4
Forma hepática	2	2,2
Forma cardíaca	1	1,1

Tabela 3 — Resultados da pesquisa do anel de K-F em 92 casos.

	Casos Anormais/ Avaliados	%
Ceruloplasmina (<20mg/dl)	86/87	98,8
Cobre sérico (<70 μ g/dl)	67/77	87,0
Cobre urinário (>300 μ g/24h)	43/55	78,2

Tabela 4 — Resultados das dosagens de ceruloplasmina, cobre sérico e urinário.

urinário. Os métodos empregados foram vários mas os valores mínimos para ceruloplasmina e cobre sérico são de 20mg/dl e 70 μ g/dl, respectivamente, e o valor máximo para cuprúria de 24 horas, em nosso meio, é de 300 μ g (9). A pesquisa de aminoácidos na urina revelou níveis acima da normalidade em 18 de 19 casos (94,7%) avaliados sob este aspecto.

O estudo radiológico do esqueleto, realizado em 34 casos, demonstrou a presença de osteoporose em 27 (79,4%) e a cintilografia das articulações revelou anormalidades em 23 de 34 casos estudados (67,6%). A tomografia computadorizada de crânio foi realizada em 11 casos: a anormalidade mais comum foi atrofia córtico-subcortical, encontrada em 6 casos; em 2 pacientes constatou-se a presença de áreas hipoatenuantes nos gânglios da base (Fig. 1). A biópsia hepática foi realizada em 15 casos e todos, exceto 1, apresentavam alterações histológicas, sendo que cirrose estava presente em 13 casos e 1 paciente apresentava infiltração gordurosa do fígado.

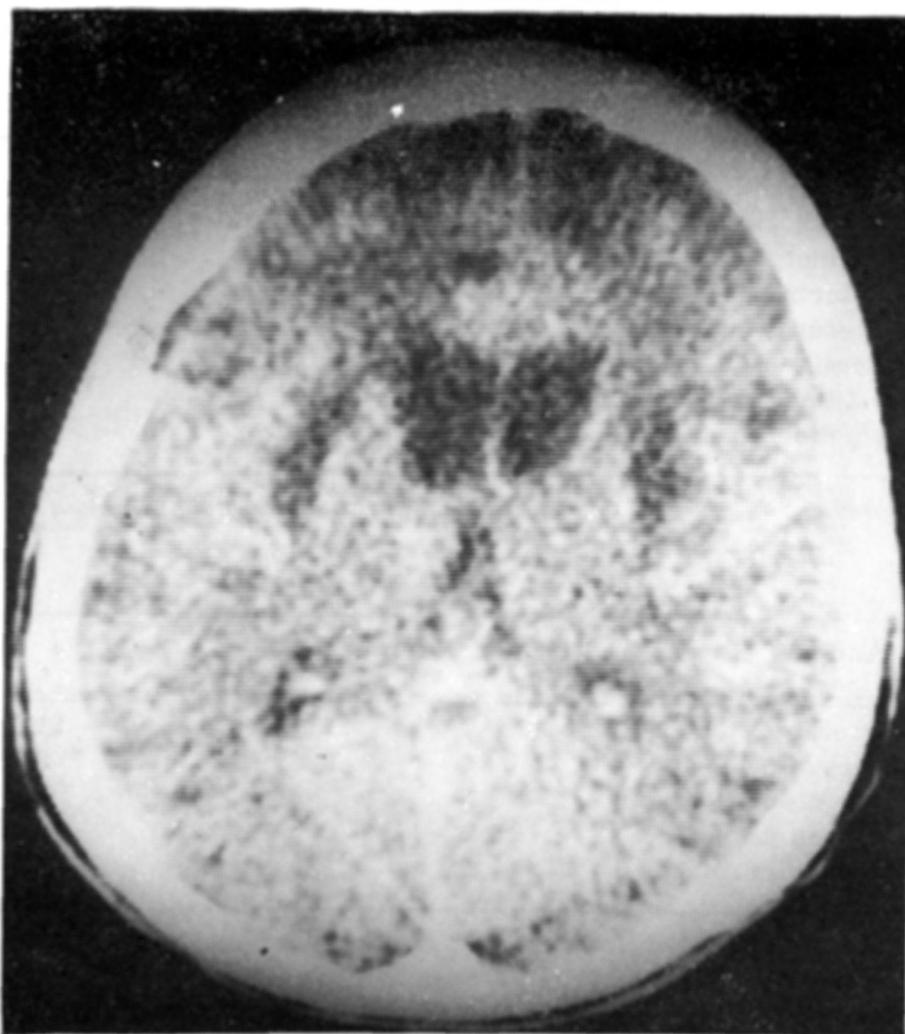


Fig. 1 — Tomografia computadorizada de crânio mostrando áreas hipoatenuantes nos gânglios da base.

COMENTARIOS

Observando-se os dados da tabela 1 nota-se que, em 54,4% dos casos, a *manifestação inicial* foi de natureza neurológica, e o tipo predominante foi o tremor (vide tabela 2) vindo a seguir disartria, posturas distônicas, coréia e/ou

atetose, distúrbios da marcha e movimentos distônicos. Esses casos foram mais facilmente reconhecidos, embora às vezes tardiamente, em fases avançadas da evolução da doença. A dificuldade maior no diagnóstico surgiu quando as manifestações iniciais foram psíquicas, hepáticas, ostearticulares, hematológicas (anemia hemolítica) ou cardíacas. Nesta casuística esses casos poucas vezes tiveram diagnóstico inicial correto, exceto aqueles com antecedentes familiares altamente sugestivos, e só foram reconhecidos com a posterior instalação de manifestações neurológicas ou com o aparecimento de novos casos entre a irmandade.

Em 2 casos a manifestação inicial foi o *anel de Kayser-Fleischer*. Em um desses casos tal sinal foi observado casualmente, durante consulta oftalmológica de rotina em paciente com distúrbio de refração ocular. No outro caso a paciente tinha irmão com diagnóstico comprovado de DHL e a pesquisa do anel de K-F foi realizada deliberadamente. O anel de K-F foi encontrado em 84 dos 92 casos em que esse sinal foi pesquisado (91,3%). Dos casos em que o exame oftalmológico não foi realizado, 2 apresentavam quadro clínico em que predominavam manifestações psíquicas e um exibia quadro neurológico de tipo distônico. Nesses 3 casos o diagnóstico de DHL não foi suspeitado em vida e somente à necrópsia veio a ser reconhecido o diagnóstico correto. Entre os 8 casos sem o anel de K-F, 5 eram assintomáticos, 2 apresentavam a forma hepática e 1 a forma cardíaca¹ da DHL. Todos tinham menos de 13 anos idade. Portanto, em nenhum desses casos estavam presentes manifestações neurológicas da doença. Desse modo repetimos aqui a afirmação de Scheinberg e Sternlieb¹³: em pacientes com suspeita de DHL em que estão presentes manifestações neurológicas, a ausência do anel de K-F permite a exclusão desse diagnóstico. Anel corneano com as características do anel de K-F tem sido descrito em casos de cirrose biliar primária⁶, colestase intra¹⁰ e extra-hepática¹³ de longa duração, hepatite crônica ativa⁶ e cirrose criptogênica⁷, condições estas em que há acúmulo anormal de cobre no fígado. A presença de corpo estranho intraocular que contenha cobre (calcase) ou mesmo a aplicação tópica de soluções cúpricas com fins terapêuticos podem levar à formação de anel corneano indistinguível do anel de K-F¹². Portanto, constatada a presença do anel corneano, essas condições devem ser excluídas para que o mesmo possa ser valorizado como sinal diagnóstico.

Os exames laboratoriais de maior utilidade disponíveis em nosso meio são as dosagens de ceruloplasmina, cobre sérico e cobre urinário. A taxa de *ceruloplasmina*, avaliada em 87 casos, mostrou-se dentro dos níveis normais em apenas 1, o que representa 1,2% dos casos estudados. Essa percentagem fica um pouco abaixo da referida na literatura¹³ que é de 5%, e reafirma o grande valor desse exame no diagnóstico da DHL. Os falsos positivos são representados pelos heterozigotos para DHL, que podem ter níveis baixos de ceruloplasmina. Estima-se que 20% desses indivíduos têm níveis de ceruloplasmina abaixo do normal¹³, geralmente em torno de 15mg/dl, mas em alguns raros casos as concentrações estão abaixo de 10mg/dl, como geralmente se observa nos wilsonianos. A distinção entre heterozigotos e homozigotos assintomáticos com DHL constitui-se no principal problema encontrado na prática, pois, ao

se estabelecer o diagnóstico em determinado caso, é imperativa a avaliação clínica e laboratorial dos familiares, principalmente dos irmãos. Nessas circunstâncias podem ser encontrados indivíduos com níveis baixos de ceruloplasmina, gerando dúvida quanto ao seu genótipo. A distinção segura só é possível mediante o emprego da dosagem de cobre em tecido hepático ou, em determinados casos, através dos testes com cobre radioativo, ou ainda por meio do estudo histológico do fígado por microscopia eletrônica, métodos dos quais infelizmente não dispomos. Dos 5 assintomáticos incluídos nesta casuística, 2 apresentaram níveis de ceruloplasmina abaixo de 5mg/dl e foram considerados afetados; nos 3 restantes os níveis ficaram em torno de 10mg/dl e, à biópsia hepática, demonstrou-se a presença de hepatopatia crônica. Esses elementos tornam o diagnóstico de DHL altamente provável, nesses casos, mas não conferem certeza absoluta. Cumpre ainda salientar que todos os 5 casos apresentavam níveis baixos de *cobre sérico e cuprúria* aumentada. Outros exames complementares, como a aminoacidúria e o exame radiológico do esqueleto, cuja importância no diagnóstico da DHL será comentada adiante, não trouxeram o respaldo necessário para a definição do diagnóstico.

Considerando-se que a prevalência de heterozigotos na população é estimada em 1:90 e que cerca de 20% desses indivíduos têm ceruloplasmina baixa¹³ pode-se inferir que 1 em cada 450 pessoas tem taxa de ceruloplasmina abaixo do normal. Portanto, não é desprezível a probabilidade de depararmos com pacientes manifestando quadro neurológico que pode guardar alguma similaridade com o da DHL (tal como o tremor essencial) e que casualmente são heterozigotos para DHL, com ceruloplasmina baixa. Essa situação, que já tivemos a oportunidade de constatar, pode trazer dúvidas, porém a ausência do anel K-F permite o diagnóstico correto. Por outro lado, devem ser lembradas algumas condições não relacionadas à DHL, em que os níveis de ceruloplasmina são baixos: hipoceruloplasminemia hereditária⁵, perdas renais ou intestinais crônicas de proteínas, desnutrição grave, hepatite fulminante, deficiência severa de cobre e síndrome de Menkes¹¹. Deve ser considerado também que a gestação¹⁷, medicamentos contendo estrógenos, inflamações agudas e neoplasias, podem elevar os níveis de ceruloplasmina, levando a falsos negativos.

O *cobre sérico* estava abaixo do normal em 87% dos casos avaliados. Trata-se de um dado auxiliar no diagnóstico mas geralmente a taxa de cobre sérico varia, numa estreita dependência dos níveis de ceruloplasmina, já que cerca de 95% do cobre sérico total estão ligados à ceruloplasmina⁴. O *cobre urinário*, avaliado em 55 casos, mostrou valores acima dos limites normais em 78,2% desses pacientes. A aferição da cuprúria após o uso de uma dose de penicilamina não é considerada como método diagnóstico superior à simples dosagem do cobre urinário¹³. A *hiperaminoacidúria* foi constatada em 94,7% dos 19 casos em que a excreção renal de aminoácidos foi avaliada. Essa anormalidade, conseqüente à lesão tubular renal, é classicamente reconhecida como das mais constantes anormalidades metabólicas presentes na DHL, e pode ser dado útil no diagnóstico da moléstia, embora careça de especificidade².

As *anormalidades esqueléticas*, como a osteoporose (presente em 79,4% dos casos submetidos a estudo radiológico do esqueleto) e as *alterações osteoarticulares* (constatadas em 67,6% de 23 pacientes através de estudo cintilográfico) também são dados que podem auxiliar na caracterização da doença³. Essas anormalidades parecem depender, pelo menos em parte, das perdas renais de cálcio e fósforo. A *tomografia computadorizada de crânio* demonstrou, em 2 casos, lesões hipoatenuantes nas regiões correspondentes aos núcleos lenticulares, que são consideradas como altamente sugestivas da DHL²⁰, mas podem estar presentes em outras doenças que afetam os gânglios da base.

A *biópsia hepática* foi feita em apenas 15 casos por várias razões: 1) na grande maioria dos pacientes o diagnóstico pôde ser firmado com base no quadro clínico, presença do anel K-F e exames complementares já mencionados; 2) em determinados casos as alterações do coagulograma contra-indicavam esse procedimento; 3) as alterações histológicas hepáticas, à microscopia óptica, embora sempre presentes, não têm papel decisivo no diagnóstico; por outro lado, as alterações ultraestruturais hepáticas constatadas à microscopia eletrônica em fases iniciais da doença são mais específicas: as mitocôndrias nos hepatócitos apresentam-se com dimensões aumentadas, pleomorfismo acentuado, intensificação da densidade da matriz onde surgem inclusões, separação das componentes interna e externa da membrana mitocondrial e aumento dos espaços entre as cristas¹³. Em nosso meio, porém, não há, por ora, experiência nesse campo suficiente para permitir o emprego desse exame como método diagnóstico da DHL. As alterações histológicas estão sempre presentes e variam de acordo com a fase de evolução da doença. Na fase inicial a anormalidade mais comum é a infiltração gordurosa do fígado; numa fase intermediária encontram-se alterações compatíveis com hepatite crônica ativa e o aspecto final é de cirrose ativa ou quiescente. Apenas 1 de nossos casos não apresentava anormalidades ao exame histológico de material obtido por biópsia, porém, como se tratava de paciente com manifestações clínicas decorrentes do comprometimento hepático, pode-se supor que a amostra de tecido tenha sido retirada de área não atingida pela hepatopatia.

Os *métodos histoquímicos* (ácido rubeânico¹⁸ e rodanina⁸) para detecção do cobre em tecidos têm positividade maior em fases mais avançadas da doença, em que o conteúdo de cobre no tecido hepático é paradoxalmente menor, porém os depósitos estão concentrados nos lisossomos e não difusamente distribuídos pelo citoplasma, como ocorre nas fases iniciais. Esses métodos, contudo, permitem apenas avaliação qualitativa do conteúdo de cobre, sem grande valor para o diagnóstico. A *avaliação quantitativa do cobre em tecido hepático*, ao contrário dos métodos qualitativos, é dos mais seguros meios diagnósticos na DHL. As concentrações médias, em $\mu\text{g/g}$ de peso seco, segundo Sternlieb e Scheinberg¹⁵ são: nos indivíduos normais $31,5 \pm 6,8$; nos heterozigotos para DHL $117,0 \pm 51,0$; nos homozigotos para DHL, assintomáticos $983,5 \pm 368,0$ e nos homozigotos sintomáticos $588,3 \pm 304,0$. Os homozigotos assintomáticos apresentam níveis de cobre hepático mais altos que os sintomáticos, porque a concentração desse metal no fígado diminui gradualmente, quando o mesmo

passa a se depositar em tecidos extra-hepáticos. Os falsos positivos são representados pelos pacientes com hepatopatias que levam a estado hipercúprico, como a cirrose biliar primária e síndromes colestáticas.

Os *testes com cobre radioativo* permitem uma avaliação da capacidade hepática de promover a incorporação do cobre à ceruloplasmina, que é refletida na relação entre as concentrações de cobre radioativo determinadas às 48 horas e as encontradas 1 ou 2 horas após a ingestão de 2mg de cobre com atividade de 0,5 a 2,0mC. Utilizando essa metodologia Sternlieb e col.¹⁴ estudaram 19 indivíduos normais, 19 familiares de pacientes com DHL e 7 pacientes com DHL e encontraram as seguintes médias geométricas: 1,372 para o primeiro grupo, 0,510 para o segundo grupo e 0,171 para o terceiro grupo. Este teste é de grande utilidade no diagnóstico da DHL, mas nos heterozigotos com níveis muito baixos de ceruloplasmina os resultados são superponíveis aos dos homozigotos para DHL. A indicação mais precisa para esse tipo de avaliação é em pacientes com comprometimento hepático e níveis de ceruloplasmina pouco abaixo do normal, nos quais há contra-indicação para biópsia hepática por distúrbios graves de coagulação¹⁶.

Na maioria dos casos suspeitos de DHL o diagnóstico pode ser definido com base em critérios que dispensam o emprego da dosagem de cobre hepático ou dos testes com ⁶⁴Cu ou ⁶⁷Cu. Porém, naqueles sem acometimento neurológico e nos assintomáticos, não raramente a falta destes meios diagnósticos leva a uma indefinição quanto ao diagnóstico.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo a análise crítica dos critérios diagnósticos na degeneração hepatolenticular (DHL). Foram estudados 95 casos de DHL, com enfoque na caracterização clínica e laboratorial da doença. No aspecto clínico foram analisadas a variabilidade quanto ao modo de instalação da moléstia e a freqüência do anel de Kayser-Fleischer (K-F). Em relação aos exames complementares foram analisados os níveis de ceruloplasmina, cobre sérico, cobre urinário e aminoacidúria, o estudo radiológico e cintilográfico do esqueleto, a tomografia computadorizada de crânio e a biópsia hepática. Em 54,4% dos casos o quadro clínico inicial foi neurológico, em 31,1% hepático, em 14,4% psiquiátrico, em 7,8% osteoarticular, em 2,2% oftalmológico (anel de K-F), em 1,1% hematológico (anemia hemolítica) e em 1,1% cardíaco. O anel de K-F estava presente em 84 dos 92 casos em que foi pesquisado (91,3%). Quanto aos resultados laboratoriais, hipoceruloplasminemia foi assinalada em 98,8% dos casos avaliados, hiperaminoacidúria em 94,7%, hipocupremia em 87,0%, hipercuprúria em 78,2%, osteoporose em 79,4%, alterações cintilográficas das articulações em 65,2%, e a tomografia de crânio, realizada em 11 casos, mostrava, em 2, áreas hipoatenuantes nos gânglios da base. Discute-se a importância dos exames complementares acima citados e do anel de K-F como elementos para a caracterização da DHL.

SUMMARY

Hepatolenticular degeneration: a critical analysis of the diagnostic criteria on the ground of 95 cases.

Ninety-five cases of hepatolenticular degeneration have been studied, focusing particularly the clinical and laboratory characterization of the disease. On the clinical viewpoint the variability of the starting symptoms and the frequency of the Kayser-Fleischer rings were analyzed. As regards the laboratory findings the ceruloplasmin, blood and urinary copper, and aminoaciduria levels have been evaluated, as well as the radiological and scintillographic study of joints and bones, cranial computerized tomography and liver biopsy. In 54.4% of the cases the opening clinical picture was neurological, in 31.1% hepatic, in 14.4% psychiatric, in 7.8% osteoarticular, in 2.2% ophtalmologic (Kayser-Fleischer rings), in 1.1% hematologic (hemolytic anemia), and in 1.1% cardiac. Kayser-Fleischer rings were present in 84 of the 92 cases in which they have been searched for (91.3%). Concerning the laboratory findings, hypoceruloplasminemia was found in 98.8% of the cases in which it was investigated, hyperaminoaciduria in 94.7%, hypocupremia in 87.0%, increased cupruresis in 78.2%, osteoporosis in 79.4%, scintillographic changes of the joints in 67.6%; the CT-scan, performed in 11 cases, showed low attenuation areas in the basal ganglia of 2 patients. The significance of the mentioned laboratory findings and the presence of the Kayser-Fleischer rings for the diagnosis of Wilson's disease is discussed.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, E.M.; SCAFF, M.; BARBOSA, E.R.; GOUVEIA NETO, A.E. & CANELAS, H.M. — Heart involvement in hepatolenticular degeneration. *Acta neurol. scand.* 58:296, 1978.
2. BARBOSA, E.R. — Degeneração hepatolenticular: aspectos clínicos e laboratoriais de 89 casos. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1983.
3. CANELAS, H.M.; CARVALHO, N.; SCAFF, M.; VITULE, A.; BARBOSA, E.R. & AZEVEDO, E.M. — Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta neurol. scand.* 57:481, 1978.
4. CARTWRIGHT, G.E.; HODGES, R.E.; GUBLER, C.J.; MAHONEY, J.P.; DAUM, K.; WINTROBE, M.M. & BEARN, W.B. — Studies on copper metabolism. XIII: Hepatolenticular degeneration. *J. clin. Invest.* 33:1487, 1954.
5. EDWARDS, C.O.; WILLIAMS, D.M. & CARTWRIGHT, G.E. — Hereditary hypoceruloplasminemia. *Clin. Genet.* 15:311, 1979.
6. FLEMING, C.R.; DICKSON, E.R.; WAHNER, H.W.; HOLLENHORST, R.W. & McCALL J.T. — Pigmented corneal rings in non-wilsonian liver disease. *Ann. int. Med.* 86:285, 1977.
7. FROMMER, D.; MORRIS, J.; SHERLOCK, S.; ABRAMS, J. & NEWMAN, S. — Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 72:1331, 1977.
8. GOLDFISCHER, S.; POPPER, H. & STERNLIEB, I. — The significance of variations of copper in liver disease. *Amer. J. Path.* 99:715, 1980.
9. DeJORGE, F.B.; CANELAS, H.M. & SPINA-FRANÇA, A. — Contribuição ao estudo do metabolismo do cobre. II: Valores normais no soro sanguíneo, líquido cefalorraqueano e urina. *Rev. paul. Med.* 62:125, 1963.

10. KAPLINSKY, C.; STERNLIEB, I.; JAVITT, N. & ROTEM, Y. — Familial cholestatic cirrhosis associated with Kayser-Fleischer rings. *Pediatrics* 65:782, 1980.
11. REED, U.C.; ROSEMBERG, S.; DIAMENT, A.J.; SCAFF, M.; CANELAS, H.M. & LEFÈVRE, A.B. — Síndrome de Menkes: revisão da patogenia a propósito de um caso anátomo-clínico. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:262, 1984.
12. ROSENTHAL, A.R.; MARMOR, M.F. & LEUENBERGER, D.L. — Chalcosis: a study of natural history. *Ophthalmology* 86:1956, 1979.
13. SCHEINBERG, H.I. & STERNLIEB, I. — *Wilson's Disease*. Saunders, Philadelphia, 1984.
14. STERNLIEB, I.; MORELL, A.G.; BAUER, C.D.; COMBES, B.; de OBES-STERNBERG, S. & SCHEINBERG, I.H. — Detection of the heterozygous carrier of the Wilson's disease gene. *J. clin. Invest.* 40:707, 1961.
15. STERNLIEB, I. & SCHEINBERG, H.I. — Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.* 278:352, 1968.
16. STERNLIEB, I. & SCHEINBERG, I.H. — The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 77:138, 1979.
17. TSUZUKI, E.; SCAFF, M.; ROITMAN, I.; NEME, B. & CANELAS, H.M. — Degeneração hepatolenticular e gravidez. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. Univ. S. Paulo* 31:35, 1976.
18. UZMAN, L.L. — Histochemical localization of copper with rubeanic acid. *Lab. Invest* 5:299, 1956.
19. VIERLING, J.M.; SHRAGER, R.; RUMBLE, W.F.; AAMODT, R.; BERMAN, M.D. & JONES, A. — Incorporation of radiocopper into ceruloplasmin in normal subjects and patients with primary biliary cirrhosis and Wilson's disease. *Gastroenterology* 74:652, 1978.
20. WILLIAMS, F.J.B. & WALSHE, J.M. — 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* 104:735, 1981.

Divisão de Clínica Neurológica, Instituto Central do Hospital das Clínicas - Caixa Postal 8091 - 01000 São Paulo, SP - Brasil.