

PARKINSONISMO SECUNDARIO A EXPOSIÇÃO A ÓXIDO DE ETILENO

REGISTRO DE CASO

*EGBERTO R. BARBOSA ** — LUIZ R. COMERLATTI ***
*MONICA S. HADDAD * — MILBERTO SCAFF ****

RESUMO — Parkinsonismo consequente a intoxicações exógenas tem sido relatado desde o início do século. Os 'agentes mais comumente implicados são o manganês, o monóxido de carbono e o sulfureto de carbono. No presente relato descreve-se síndrome parkinsoniana consequente a exposição aguda ao óxido de etileno. Manifestações neurológicas como neuropatia periférica e distúrbios cognitivos relacionados à exposição a este gás foram previamente descritas, porém não foi encontrada na literatura registro' de parkinsonismo consequente a esse tipo de intoxicação exógena.

PALAVRAS-CHAVE: parkinsonismo, óxido de etileno, intoxicação exógena (aguda).

Parkinsonism secondary to ethylene oxide exposure: case report

SUMMARY — Ethylene oxide is a gas widely used in the production of industrial chemicals. It is also used to sterilize heat-sensitive medical supplies. Previous reports of acute and chronic exposure have described neurotoxic effects like peripheral neuropathy and cognitive impairment. We describe a pure parkinsonian syndrome following acute ethylene oxide intoxication. A 39-years-old male was referred to our Movement Disorders Clinic for evaluation of a parkinsonian syndrome. He was acutely exposed to ethylene oxide four years before and remained comatose for three days, and gradually regained consciousness. At that time he showed a global parkinsonian syndrome including bradykinesia, rigidity and rest tremor, with a severe motor disability; no other neurological disorders were found. The symptomatology was partially controlled with biperidene and levodopa plus carbidopa. Two years later he developed L-dopa induced dyskinesias. Four years after the intoxication he was evaluated at our clinic. General examination showed no abnormalities. Neurologic examination revealed a normal mentj.1 status. Motor evaluation disclosed moderate bradykinesia, rigidity and rest tremor, shuffling gait, poor facial mimic, stooped posture, and his speech was low and monotonous; deep tendon reflexes were brisk. The Hoehn-Yahr disability score was degree IV. Routine laboratory and radiological exams showed results within normal limits. The CSF examination was normal. Brain computed tomography and magnetic ressonance were normal. A trial with bromocriptine and levodopa plus carbidopa did not improve dyskinesia, and he was put on a schedule including amantadine and biperidene with improvement to grade III in Hoehn-Yahr scale. In the present case there was a clear relation between the acute exogenous intoxication and irreversible parkinsonism. No other causes for the condition were identified.

KEY WORDS: parkinsonism, ethylene oxide, exogenous intoxication (acute).

Trabalho desenvolvido pelo Grupo de Estudos de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Médica Preceptora; ** Médico Assistente; *** Professor Titular.

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

O parkinsonismo consequente a intoxicações exógenas é conhecido desde o início do século. A maioria dos casos descritos refere-se a intoxicação por manganês, monóxido de carbono, sulfureto de carbono e cianeto^{3,5,6,10,15}. Mais raramente têm sido relatados casos de parkinsonismo provocado por metanol, etanol, organofosforados e n-hexanos^{1,5,13,16,18}. A intoxicação por MPTP (metilfenil-tetra-hidropiridina) tornou-se bastante conhecida nos últimos anos e tem sido o modelo mais adequado de parkinsonismo experimental¹².

A presente descrição refere-se a caso de parkinsonismo induzido pela inalação de óxido de etileno (ETO) (dimetilóxido-1,2,3,epoxietano), condição até o momento não relatada na literatura revista.

OBSERVAÇÃO

AC (RG.H.C. 2758022K), paciente com 39 anos de idade, do sexo masculino, branco, operário em indústria química. Aos 35 anos (março-1986), sofreu exposição aguda ao ETO. Na ocasião apresentou perda de consciência precedida de cefaléia. Foi hospitalizado e permaneceu em coma por três dias. Ao recuperar a consciência já apresentava lentificação de movimentos e tremor nos quatro membros, de forma mais acentuada à esquerda. Foi tratado com biperideno (6 mg/dia) e levodopa-carbidopa (1 g/dia), com melhora da sintomatologia. Recebeu alta 11 dias após a internação e, apesar da melhora do desempenho motor, não readquiriu condições para retornar às atividades profissionais. O quadro parkinsoniano permaneceu controlado com essas medicações por dois anos, quando começou a apresentar discinesias de tipo coreico, induzidas pela levodopa, mais acentuadas em «fim de dose». O maior fracionamento da dose diária total e as tentativas de associação com bromocriptina não deram resultados satisfatórios, sendo retirados a levodopa e o agonista dopaminérgico.

O paciente foi admitido em novembro-1990, para seguimento, no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMXJSP. Nessa ocasião o exame físico não revelava anormalidades e o exame neurológico mostrava: funções cognitivas preservadas, oligocinesia, hipertonia plástica e tremor de repouso de intensidade moderada, mais evidentes em hemicorpo esquerdo. Apresentava ainda marcha em bloco, hipomímia e disartria, com fala de baixo volume e monotonal. Os reflexos miotáticos mostravam-se globalmente vivos e havia déficit na convergência ocular. Não foram observadas alterações no exame da sensibilidade e dos nervos cranianos. O grau de incapacidade funcional, sob tratamento com amantadina (200 mg/dia), biperideno (2 mg/dia) e imipramina (25 mg/dia), atingia grau IV na escala de Hoehn e Yahr. O paciente foi submetido a exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética do segmento cefálico, eletrencefalografia, hemograma, glicemia, uréia e urina tipo I, que se revelaram normais. A orientação terapêutica adotada consistiu na elevação das doses de amantadina (400 mg/dia) e biperideno (8 mg/dia), em 4 tomadas diárias. Com esse procedimento obteve-se melhora do quadro parkinsoniano, que passou para o grau III da escala de Hoehn e Yahr.

COMENTÁRIOS

O gás ETO é utilizado para esterilização de materiais sensíveis ao calor, inclusive aqueles de uso hospitalar, desde a década de 50. Sua atividade citotóxica está baseada na ação alquilante de grupos sulfidríla, amina e carboxila, integrantes de moléculas de proteínas, podendo, portanto, lesar quase todos os componentes celulares. Além de ser empregado como esterilizante, o ETO é largamente utilizado na indústria química para produção de etilenoglicol, etanolaminas, surfactantes, pigmentos orgânicos e propulsores de foguetes.

Relatos a respeito da intoxicação aguda pelo ETO mencionam irritação de mucosas e conjuntivas, cefaléia, tremores, convulsões, distúrbios cognitivos e comprometimento da consciência^{7,9}. A exposição crônica a este gás tem sido relacionada a polineuropatias periféricas, alterações cognitivas e possivelmente à leucemia, conforme sugerem estudos recentes^{2,4,8,11,17,19}. por outro lado, estudos experimentais com animais têm confirmado a neurotoxicidade do ETO¹⁴.

No presente caso a relação entre a intoxicação aguda e o aparecimento das manifestações neurológicas foi nítida, já que o paciente se mostrava previamente hígido e desenvolveu de forma aguda e irreversível o quadro parkinsoniano. Persiste, porém, a dúvida sobre o agente causal, o próprio ETO ou hipoxia.

Aspecto interessante a ser ressaltado no presente caso foi a presença isolada da síndrome parkinsoniana como única seqüela da intoxicação aguda, não tendo sido constatadas outras manifestações de comprometimento do sistema nervoso central ou periférico. Outra peculiaridade do caso foi a irreversibilidade do quadro, em contraste a alguns relatos de literatura nos quais as manifestações neurológicas decorrentes de intoxicações agudas, ou mesmo crônicas, melhoravam gradualmente quando cessava a exposição ao gás.

A localização das estruturas acometidas não pôde ser determinada pelos exames de neuroimagem, que se revelaram normais. A resposta à levodopa confirma o envolvimento da via nigroestriatal.

As complicações a longo prazo decorrentes da terapêutica apresentaram-se sob a forma de discinesias, iniciando-se após dois anos de tratamento. Esses movimentos involuntários acentuaram-se rapidamente, obrigando a redução progressiva da dose de levodopa até sua retirada completa. O aparecimento precoce de discinesias levodopa-induzidas, geralmente de difícil controle, é mais frequentemente observado em casos de intoxicações exógenas que na forma parkinsoniana idiopática.

REFERENCES

1. Bagg E, Gatto EM, Micheli F, Fernandez-Pardal MM. Parkinsonismo induckio por n-hexanos. VIII Congresso Panamericano de Neurologia. 6-12 de outubro 1991, Montevideo, Uruguay.
2. Crystal HA, Schaumburg HH, Grober EL, Fuld PA, Lipton RB. Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure. *Neurology* 1988, 38:567-569.
3. De Poorter MC, Leys D, Godefroy O, De Revek J, Petit H. Carbon monoxide induced parkinsonism: preliminary results of bromocriptine therapy. *Rev Neurol (Paris)* 1991, 147:399-403.
4. Estrin WJ, Cavalieri SA, Wald P, Beck CE, Jones JR, Cone JE. Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure. *Arch Neurol* 1987, 44:1283-1286.
5. Fahn S. Secondary parkinsonism. In Goldensohn ES, Appel SH (eds): *Scientific Approach to Clinical Neurology*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1977, p 1159-1189.
6. Ferraz HB, Bertolucci PHF, Pereira JS, Lima JGC, Andrade LAF. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology* 1988, 38:550-553.
7. Finelli PF, Morgan TI, Yaar I, Granger CV. Ethylene oxide induced polineuropathy. *Arch Neurol* 1983, 40:419-421.
8. Freitas MRG, Nascimento OJM, Chimelli L. Polineuropatia devida ao óxido de etileno. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1991, 49:460-464.
9. Gross JA, Htaas ML, Swift TR. Ethylene oxide neurotoxicity: report of *five* cases and review of the literature. *Neurology* 1979, 29:978-983.
10. Klawans HL, Stein RW, Tanner CM, Goetz CG. A pure parkinsonian syndrome following acute carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1982, 39:302-304.
11. Kusuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Egashira T. Ethylene oxide polineuropathy. *Neurology* 1983, 33:377-380.
12. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983, 219:979-980.
13. Marchiori PE, Barbosa ER, Scaff M, Nitrini R, Médio AF, Assis JL. Síndrome parkinsoniana em intoxicação por organofosforados. *Neurobiologia (Recife)* 1984, 47:273-280.
14. Ohnishi A, Inoue N, Yamamoto T, Murai Y, Hori H, Tanaka I, Koga M, Akiyama T. Ethylene neuropathy in rats: exposure to 250 ppm. *J Neurol Sci* 1986, 74:215-221.
15. Peters HA, Levine RL, Matthews CG, Chapman LJ. Extrapiramidal and other neurologic manifestations associated with carbon disulfide fumigant exposure. *Arch Neurol* 1988, 45:537-540.
16. Pezzoli G, Ferrante C, Barbieri S, Zecchinelli A. Parkinsonism due to n-hexane exposure. *Lancet* 1989, 2:874.
17. Steenland K, Stayner L, Greife A, Halperin W, Hayes R, Hornung R, Nowlin S. Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N Engl J Med* 1991, 324:1402-1407.
18. Tetrud JW, Irwin I, Snow B. Acute and persistent parkinsonism associated with ingestion of a petroleum product mixture. *Ann Neurol* 1990, 28:296.
19. Windebank AJ, Blexrad MD. Residual ethylene oxide in hollow fiber hemodialysis units is neurotoxic in vitro. *Ann Neurol* 1989, 26:63-68.