

Alteração do Comportamento de Etiologia Não Psiquiátrica: Um Caso Clínico sobre Doença de Wilson

Behavior Disturbance of Non-Psychiatric Etiology: A Clinical Case of Wilson's Disease

David Teixeira*, Luís Isidoro**, João Machado***, Verónica Cabreira****, Sandra Borges*****

RESUMO

Introdução: A Doença de Wilson – também denominada de degenerescência hepatolenticular – é uma doença genética rara associada ao metabolismo do cobre e tem uma transmissão autossômica recessiva. Reconhecida pelos seus efeitos sistémicos e neurológicos dramáticos, esta doença tem sintomatologia psiquiátrica muito relevante, frequentemente subvalorizada.

Objetivos: Descrever um caso clínico neuropsiquiátrico de Doença de Wilson e resumir o conhecimento científico atual sobre a patologia neuropsiquiátrica nesta doença.

Métodos: Apresentação de um caso clínico e revisão não sistemática da literatura.

Resultados: Os autores apresentam o caso de uma mulher com 19 anos de idade, com manifestação precoce de sintomas neuropsiquiátricos de Doença de Wilson, cujo diagnóstico e início de tratamento foram adiados por falta de reconhecimento desta entidade e pelo es-

tigma psiquiátrico associado às alterações do comportamento.

Conclusão: A doença psiquiátrica permanece de *exclusão*, pelo que se deve realizar uma abordagem médica compreensiva e multissistémica antes de se firmar um diagnóstico psiquiátrico.

Palavras-Chave: Doença de Wilson; Doenças Metabólicas; Neuropsiquiatria; Terapêutica; Estigma na Saúde Mental.

ABSTRACT

Introduction: *Wilson's disease, or hepatolenticular degeneration, is a rare genetic disease associated with copper metabolism, with autosomal recessive transmission. Recognized for its dramatic systemic and neurological effects, this disease has very relevant psychiatric symptoms which are often underestimated.*

Objectives: *To describe a neuropsychiatric clinical case of Wilson's disease, summariz-*


* Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar Tondela-Viseu; [✉davidlfteixeira@gmail.com](mailto:davidlfteixeira@gmail.com).

** Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

*** Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

**** Serviço de Neurologia do Centro Hospitalário Universitário de São João.

***** Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

 <https://orcid.org/0000-0002-7261-8227>

Recebido / Received: 09/09/2020 - Aceite / Accepted: 09/06/2021

ing the current scientific knowledge about neuropsychiatric pathology in this disease.

Methods: *Presentation of a clinical case with a non-systematic literature review about neuropsychiatric symptoms in Wilson's Disease.*

Results: *The authors present the case of a 19-year-old woman with an early manifestation of neuropsychiatric symptoms of Wilson's disease, whose diagnosis and initiation of treatment were postponed due to the lack of recognition of this entity and the psychiatric stigma associated with behavioral alterations.*

Conclusion: *A comprehensive and multi-systemic medical approach should always be carried out before making a psychiatric diagnosis.*

Key-Words: *Wilson's Disease; Metabolic Diseases; Neuropsychiatry; Therapeutics; Mental Health Stigma.*

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1912, por Samuel Wilson, a doença de Wilson (DW) ou degeneração hepatolenticular, é uma doença autossômica recessiva rara, tendo uma prevalência estimada entre 1:30000 e 1:10000 da população mundial. É causada pelo metabolismo desregulado do cobre^{1,2}. O cobre é essencial para a fisiologia humana, é necessário, especificamente, na síntese de catecolaminas e na respiração mitocondrial e é obtido através da alimentação, estando presente nos legumes, batatas, nozes, sementes, chocolate e carne de vaca, entre outros alimentos³. A DW é causada por mais de 600 mutações diferentes

no gene ATP7B que está presente no cromossoma 13q14 e responsável por codificar uma ATPase essencial no transporte do cobre. As mutações provocam uma redução dos níveis de ceruloplasmina e déficit na excreção biliar do cobre com consequente acumulação de cobre no fígado, no sistema nervoso central, nos rins e noutros órgãos (e.g. articulações, tecido cardíaco e olhos, onde origina os típicos anéis de Kayser-Fleischer)^{1,2}.

O tratamento com fármacos quelantes do cobre deve ser imediatamente iniciado após a confirmação diagnóstica, mesmo que a pessoa se encontre assintomática. O tratamento é vitalício e, quanto mais precoce for instituída a terapêutica, mais favorável é o prognóstico. São exemplos de terapêutica, a penicilamina e o acetato de zinco. Em casos extremos, pode ser necessário um transplante hepático¹.

A doença tem um período pré-sintomático típico em que o cobre se acumula no fígado². A maioria dos casos torna-se sintomática entre a segunda e a terceira décadas de vida, embora existam descrições de casos de início tardio, durante a sétima década de vida¹. A prevalência de sintomas precoces está estimada como sendo em 50% dos casos sintomas hepáticos, 40% neurológicos e apenas 20% psiquiátricos. A forma hepática geralmente inicia-se na adolescência (com elevação das transaminases, insuficiência hepática aguda, doença hepática crônica e cirrose do tipo macronodular)¹. Outros órgãos podem igualmente ser afectados [e.g., olhos (anéis de Kayser-Fleischer, cataratas em girassol), o sistema esquelético e os rins].

Os sinais neurológicos começam de forma insidiosa, manifestando-se geralmente na ter-

ceira década de vida, e incluem movimentos involuntários, por exemplo, tremor postural, tremor de intenção e distonia, sinais bulbares como disartria e disfagia, parkinsonismo (hipomímia, bradicinésia, micrografia, rigidez, desequilíbrio), sialorreia e défices executivos por atingimento subcortical. O tremor é o primeiro sinal em mais de metade dos casos, sendo a distonia facial, dito *risus sardonicus*, um sinal característico¹⁻².

Samuel Wilson descreveu alterações psicológicas em oito dos seus doze casos seminais, apesar de não as considerar como parte integrante da doença^{1,4}. Contudo, actualmente, a sintomatologia psiquiátrica é compreendida como parte integral da doença⁵, sendo que a evidência mostra que 50-70% dos casos desenvolvem sintomatologia psiquiátrica de algum tipo ao longo do curso da doença¹. No que concerne às alterações psicológicas descritas, realçam-se vários sintomas neuropsicológicos (como alterações da atenção, apatia e disfunção executiva), declínio cognitivo, alterações comportamentais e desinibição (com irritabilidade, agressividade, comportamentos aditivos e promiscuidade sexual), sintomas psicóticos, sintomatologia afetiva (maníaca, hipomaníaca e depressiva) e alterações da personalidade¹⁻². É conhecida uma ligação entre DW e perturbação afetiva bipolar e, em idades mais precoces, a DW pode mimetizar casos de perturbação desafiante e de oposição, perturbação de hiperatividade e défice de atenção e perturbações da personalidade¹.

A fisiopatologia dos sintomas psiquiátricos permanece pouco compreendida, mas é provavelmente multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. Componentes bioquí-

micas e vias anatómicas dos núcleos da base, entre outras estruturas, são particularmente afetados. Teoriza-se que possam surgir como consequência direta de lesões cerebrais pela acumulação de cobre⁶, estando a disfunção do putâmen associado aos sintomas distónicos e sintomatologia extrapiramidal, e as vias cortico-estriadas associadas aos sintomas psiquiátricos e défices cognitivos e executivos³. Os efeitos da influência metabólica sistémica (e.g. hiperamonémia por encefalopatia hepática), embora sejam discutíveis, serão certamente relevantes⁶. O papel dos efeitos secundários da terapêutica quelante do cobre é um tema em aberto, especulando-se sobre a sua contribuição a exacerbar ou desmascarar a sintomatologia psiquiátrica latente. Por outro lado, a penicilamina *per se* já foi associada a agitação, depressão e ansiedade⁶. Finalmente, é considerável o *stress* psicológico associado a esta doença crónica, altamente incapacitante e com um início precoce¹. Alguns estudos tentaram encontrar uma correlação entre os níveis séricos e urinários de cobre e os sintomas psiquiátricos; contudo, os resultados foram considerados inconclusivos⁶.

Os sintomas psiquiátricos parecem reverter, pelo menos parcialmente, com terapêutica quelante do cobre e com a estabilização da doença⁶⁻⁸. Os estabilizadores do humor são eficazes no tratamento dos sintomas do humor. Deve ser dada preferência ao lítio pela sua excreção renal (apesar de poder agravar o tremor e o declínio cognitivo) em detrimento do ácido valpróico, devido ao seu potencial hepatotóxico. No tratamento de sintomas depressivos, devem ser empregues inibidores seletivos da recaptção da serotonina com baixo potencial

hepatotóxico; os antipsicóticos devem ser evitados, devendo ser utilizados apenas aqueles com menor risco de sintomas extrapiramidais, como a clozapina, quetiapina e aripiprazol^{3,8}. De toda a sintomatologia presente nos casos de DW, os sintomas psiquiátricos são aqueles que implicam um diagnóstico correto mais tardio⁶, com um atraso diagnóstico estimado em 2,5 anos (comparativamente a 0,5 anos para os sintomas hepáticos e 1,5 anos para os sintomas neurológicos)^{2,6,9}. Cerca de 20% dos casos são consultados por um psiquiatra antes de serem corretamente diagnosticados¹. A idade média de início de surgimento dos sintomas psiquiátricos ronda os 22-23 anos, mas estes sintomas podem surgir mais precocemente, com ou sem outros sinais neurológicos acompanhantes^{1,6}.

A evolução da neuroimagem fornece uma inestimável contribuição para o firmamento diagnóstico na prática clínica, sobretudo no que diz respeito aos achados da ressonância magnética (RM) cerebral, sendo quase sempre anormal na presença de manifestações neuropsiquiátricas. O achado mais típico da DW na RM cerebral é o hipersinal do putâmen e pedúnculo cerebeloso superior, em sequência ponderada em T2, configurando um aspecto típico conhecido como *sinal do panda*, presente em estados avançados da doença e habitualmente associado a grau variável de atrofia cerebral¹⁰. Este sinal pode resolver após alguns anos de tratamento. Com a descoberta das mutações causais da DW, no gene ATP7B, iniciou-se uma nova era diagnóstica. Se, por um lado, não parece existir associação entre mutações específicas do ATP7B e o fenótipo, a genotipagem revela-se essencial quer para

confirmar o diagnóstico, quer por motivos de aconselhamento genético.

Este artigo apresenta um caso de DW com sintomas psiquiátricos prodrômicos, com início quatro a cinco anos antes do surgimento de sintomas neurológicos e sem aparente patologia hepática concomitante. Este caso reveste-se de particular interesse didático pois trata-se de um padrão clínico incomum da DW e porque ajuda a desmistificar a concepção sobreinclusiva de que todas as alterações do comportamento sem causa orgânica aparente, são uma doença psiquiátrica.

CASO CLÍNICO

A.L., 19 anos, antecedentes de prematuridade. História pessoal de violência na infância, existindo inclusive suspeita de abuso sexual e litígio com os familiares mais próximos. Completou o 9º ano de escolaridade aos 17 anos e, posteriormente, foi sem-abrigo. Neste período terá apresentado diversas alterações do comportamento sugestivas de desinibição, heteroagressividade e alterações da personalidade, tais como hipersexualidade, conflitos violentos com outros moradores de rua, roubos e consumos de substâncias ilícitas. Manteve trabalhos precários de curta duração, interrompidos por episódios de “desmaios e tremores no corpo todo”*sic*, quadro que levou a diagnóstico diferencial entre crises epiléticas e crises não epiléticas psicogénicas. Todas estas informações são assentes nos relatos de A.L., uma vez que a família permanece incontactável.

Recorreu, pela primeira vez, ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (SU-CHTV), com queixas inespecíficas de “tonturas, aflição e indisposição”*sic*, onde fez

medicação ansiolítica com resolução do quadro e alta para domicílio. Dois meses depois, recorreu novamente ao SU-CHTV após discussão com companheiro e com sintomatologia ansiosa reativa, tendo abandonado sem observação médica. Novamente, dois meses depois, é trazida ao SU-CHTV por intoxicação medicamentosa voluntária de baixa letalidade com sedativos após litígio familiar. Foi observada pelo médico psiquiatra de urgência que objetivou indiferença pelo seu gesto autolítico e superficialidade de afetos. Nesta altura, apurados outros comportamentos autolíticos progressivos (cortes nos membros superiores) e observada disartria – então interpretada como efeito secundário da medicação sedativa –, sem outros sintomas neurológicos aparentes, sem alterações de parâmetros analíticos, incluindo função hepática, teve alta para domicílio.

Nove meses após a sua primeira vinda ao SU-CHTV, é instaurado um processo judicial pela suspeita de abuso sexual, com repercussões familiares significativas. Concomitantemente, desenvolve tremor de ação dos membros superiores, de predomínio esquerdo, que aumentou gradativamente de intensidade ao longo dos meses seguintes, a par de sialorreia e hipomímia, causando elevada disfuncionalidade para atividades de vida diárias. Entretanto, foi observada em sede de Cuidados de Saúde Primários e não havia registos de patologia neurológica. Registou-se a instauração do processo judicial e um pedido para a consulta externa de psiquiatria geral.

Em janeiro de 2019, voltou a ser observada por um psiquiatra do SU-CHTV, por ideação suicida após novo litígio familiar, apresentando-se com contacto pueril, postura regressiva e sor-

riso néscio (*risus sardonicus*), muito apelativa e com atitude hiperfamiliar, com humor indiferente e afetos superficiais, sem sintomatologia psicótica. Nesta observação, apresentava tremor de elevada amplitude, com interferência marcada no seu autocuidado, sendo o namorado quem lhe prestava cuidados, apesar de total indiferença da doente, interpretada então como possível *belleindifference* em contexto de perturbação conversiva, ou uma perturbação factícia, e encaminhada para consulta externa de psiquiatria. Foi reavaliada no final desse mês, com referência a sialorreia e hipomímia. Por atraso na menstruação, realizou teste rápido de gravidez que testou positivo. É então solicitada a observação por neurologista, descrevendo tremor evocando *bat wing tremor* e identificando depósitos concêntricos corneanos sugestivos de anéis de *Kayser-Fleischer*, pelo que a doente foi internada imediatamente no serviço de medicina interna para estudo etiológico e início de terapêutica. Atendendo aos riscos teratogénicos envolvidos no seu tratamento, o casal optou por interromper voluntariamente a gravidez. Durante o internamento realizaram-se exames analíticos que demonstraram níveis reduzidos de ceruloplasmina (3,64mg/dL) e cobre sérico (29ug/dL), apesar da inexistência de alterações analíticas hepáticas. Realizou ressonância magnética craniana e ressonância magnética abdominal (figuras 2-3). O conjunto das alterações apresentadas tornou inequívoco o diagnóstico de DW.

Foi medicada em titulação com agentes quelantes do cobre (penicilamina 525mg 1 comprimido/dia + acetato de zinco 100mg 1 comprimido/dia) e tri-hexifenidilo 3mg



Figura 1. Anéis de Kayser-Fleischer de A.L., visíveis a olho nu. Os anéis de Kayser-Fleischer surgem por depósitos de cobre bilaterais castanhos, dourados ou cinzentos na periferia da córnea, e podem ser observados com lâmpada de fenda ou mesmo a olho nu, em casos de deposição mais severa².

1 comprimido/dia (medicamento anticolinérgico com efeitos antiparkinsonianos), tendo demonstrado melhorias progressivas da distonia, do tremor e da disartria, porém sem remissão completa, conseguindo marcha com apoio unilateral. Os sintomas psiquiátricos apresentaram remissão mais lenta e difícil, com persistência de desinibição, impulsividade e labilidade emocional. Por sua vez, os défices cognitivos, dada a sua gravidade, revelaram-se irreversíveis, não obstante a terapêutica.

Após a alta hospitalar, iniciou queixas de náuseas e recusa alimentar, possivelmente associadas à medicação quelante do cobre, mantendo simultaneamente comportamentos disruptivos, ideação suicidária e de fuga quando contrariada e em reação à sua condição de doente crónica. A interrupção voluntária da gravidez foi um importante fator adicional de *stress*. Após novo internamento, foi introdu-

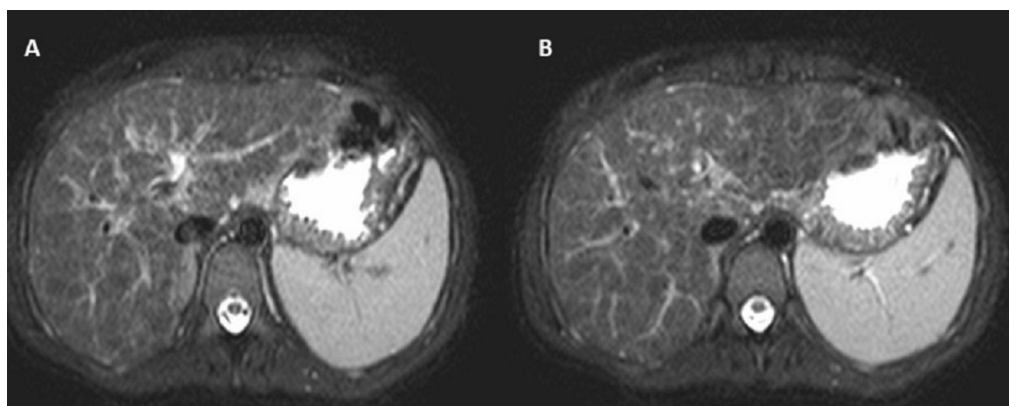


Figura 2 (A e B). Ressonância magnética abdominal. Contornos discretamente irregulares e estrutura difusamente heterogênea, esboçado aspecto nodulariforme, com distribuição bastante uniforme por todo o parênquima. Estas áreas nodulares são mal definidas, hipointensas em T2, em provável relação com nódulos regenerativos sideróticos.

zido escitalopram 10mg 1 comprimido/dia e quetiapina 25mg 1 comprimido/dia com melhoria da sintomatologia psiquiátrica, e uma combinação de carbidopa 25mg / levodopa 100mg 1 comprimido/dia com melhoria dos sintomas neurológicos.

A.L. encontra-se atualmente institucionalizada, sem alterações comportamentais graves ou alterações do humor major, aguardando avaliação de medidas de *maior acompanhamento*. Os familiares permanecem incontactáveis, obstruindo a recolha de informações mais detalhadas sobre o desenvolvimento, funcionalidade e personalidade pré-morbidas de A.L., bem como a realização de aconselhamento genético relativamente à DW.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A DW é diagnóstico diferencial perante um quadro de alterações do comportamento e doença do movimento na população juvenil e jovem adulta. No caso da DW, são pistas diagnósticas a presença de tremor, distonia, coreoatetose, parkinsonismo, ataxia e sobretudo de disartria, disfagia e sialorreia. Realça-se que a presença de lesões típicas na RM cerebral e dos anéis de Kayser-Fleischer está presente em > 90% dos doentes com DW e apresentação neuropsiquiátrica¹¹.

Sintomas psiquiátricos são recorrentes e significativos na DW, podendo mesmo, em cerca de 20% dos casos, preceder o surgimento dos restantes sinais e sintomas neurológicos e sistémicos. Apesar da etiologia dos sintomas psiquiátricos na DW permanecer pouco compreendida, está demonstrado que se pode melhorar o seu prognóstico com o tratamento quelante do cobre e com psicofármacos, sendo

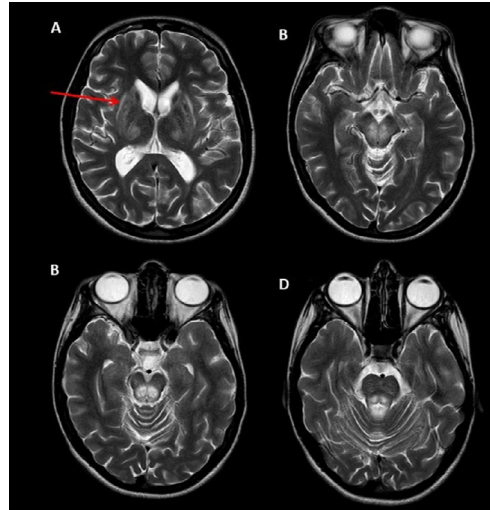


Figura 3 (A-D). Ressonância magnética cerebral com extenso hipersinal em T2, intersectando o núcleo caudado, o putâmen, tálamo, pedúnculos cerebrais e o tegmento mesencefálico, bem como a vertente posterior da protuberância, bilateralmente. Na figura 3-A é visível o hipersinal em T2 do claustrum bilateralmente, um sinal conhecido como *bright caudatum sign*. O achado mais típico em ressonância magnética cerebral é o hipersinal do putâmen pedúnculo cerebeloso superior, em sequência ponderada em T2, um aspeto típico reconhecido como *sinal do panda*, presente em estadios avançados da doença¹⁰. Ainda que o “sinal do panda” não seja evidente, o conjunto de achados visíveis nestas imagens favorecem o diagnóstico.

para isso fundamental diagnosticar corretamente a doença o mais precocemente possível, de forma a evitar eventuais consequências na funcionalidade e esfera social do doente. Por outro lado, o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos num doente com diagnóstico

prévio de DW coloca um outro dilema relativo aos possíveis efeitos laterais da terapêutica psiquiátrica.

Este caso é didático pela evolução clínica incomum, pela complexidade do quadro psicológico e da história de vida e pelo envolvimento social e familiar. Durante as diferentes entrevistas e avaliações médicas, por diferentes profissionais de saúde e por médicos de diferentes especialidades, o diagnóstico correto foi adiado por desconhecimento das possíveis manifestações psiquiátricas da DW, mas também pela associação frequente entre alterações do comportamento, dificuldades sociais e patologia psiquiátrica. O doente com suspeita de perturbação psiquiátrica deve ser sujeito a uma abordagem médica compreensiva e multissistémica, tal como os doentes de qualquer outra especialidade médica. A doença psiquiátrica é de *exclusão*.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Mura G, Zimbrea PC, Demelia L, Carta, MG. Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):445-462.
2. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):589-596.
3. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1-20.
4. Dening TR. The Neuropsychiatry of Wilson's Disease: A Review. *Int J Psychiatry Med*. 1991;21(2):135-148.
5. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(4):377-382.
6. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):53-62.
7. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(10):772-775.
8. Srinivas KS, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Reddy YJ, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge!. *J Neurol Sci*. 2008;266(1-2):104-108.
9. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepato*. 56.3 (2012): 671-685.
10. Czlonkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:101-119.
11. Bernal DR, Bernal JJC. Aspectos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Wilson y La esclerosis múltiple. *Rev Colomb Psiquiat*. 2007;36(1):126-138.