

Doença de Wilson: a propósito de dois casos clínicos

Wilson's disease: regarding two cases

Sara Drumond Freitas*, Helena Sarmiento*, Glória Alves*, Jorge Cotter*

Resumo

A doença de Wilson é uma doença rara, de transmissão autossómica recessiva, causada por mutações no gene *ATP7B* responsável pela codificação da ATPase transportadora do cobre. A sua deficiência ou ausência resulta na acumulação do cobre, preferencialmente no fígado e cérebro.

Os doentes apresentam-se frequentemente com envolvimento hepático (desde elevação assintomática das aminotransferases até insuficiência hepática grave) e/ou neuropsiquiátrico. O diagnóstico é firmado por critérios clínicos, bioquímicos e histológicos. É importante a detecção precoce da doença porque existe tratamento eficaz capaz de prevenir o aparecimento de outras manifestações/complicações.

Os autores descrevem 2 casos clínicos de Doença de Wilson, com apresentação inicial hepática, mas com evoluções distintas.

Palavras chave: Doença de Wilson, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Wilson's disease is a rare disorder, with an autosomal recessive defect, caused by mutations in the *ATP7B* gene, a membrane-bound copper-transporting ATPase. Its deficiency results in the copper accumulation, preferably in the liver and brain.

Patients often present with hepatic (from asymptomatic elevation of liver enzyme to severe hepatic failure) involvement and/or neuropsychiatric disease. The diagnosis is based upon clinical, biochemical and histological findings. Because effective treatment is available, it's important to make this diagnosis early, and prevent other manifestations.

The authors report 2 cases of Wilson's disease with hepatic involvement, with distinct evolutions.

Key words: Wilson's disease, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é caracterizada por um defeito genético que potencia a acumulação tóxica do cobre intracelular.¹

A sua prevalência varia entre 1/20 000 e 1/40 000, com registo de 1% da população com mutações *ATP7B*.^{1,2,3} Nos Países Ocidentais, as manifestações hepáticas e/ou neurológicas surgem por volta da 2^a-3^a década de vida. Na Índia e Países Orientais, as alterações são mais precoces e ocorrem aos 4 e 5 anos de idade. A idade de apresentação é variável (4-60 anos), com idade média de 21 anos.^{1,4,5,6} Julga-se que nesta diferença poderão estar implicados factores genéticos (capacidade de produzir enzimas antioxidantes) e

comportamentais (dieta rica em cobre: marisco, chocolate, nozes, cogumelos, *paté* de fígado).^{4,5}

A clínica é variável, sendo a forma clássica caracterizada por um doente com idade entre 5 e 40 anos, com diminuição da ceruloplasmina sérica e presença de anéis de Kayser-Fleischer.^{1,3} Nas crianças, a apresentação mais frequente é a hepatite, com idade média de aparecimento aos 10-13 anos. Cerca de 45% dos doentes apresentam doença hepática (elevação de transaminases; hepatite aguda ou crónica; cirrose; complicações de doença hepática – ascite, encefalopatia, hemorragia digestiva alta, hipoalbuminemia), 35% envolvimento neurológico (anéis Kayser-Fleischer; tremor; coreia; disartria; disfagia) e 10% distúrbios psiquiátricos (depressão; esquizofrenia; psicose). Os restantes 10% poderão apresentar anemia hemolítica, cardiomiopatia, artrite, osteomalácia e disfunções hormonais.^{3,5,6}

Recomenda-se o rastreio nos familiares directos, uma vez que o início do tratamento nos heterozigóticos e/ou assintomáticos poderá prevenir as lesões hepáticas e neurológicas resultantes da acumulação de cobre a longo-prazo.^{1,3}

Serviço de Medicina Interna – Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

Recebido para publicação a 03.07.07

Aceite para publicação a 30.06.09

CASO CLÍNICO

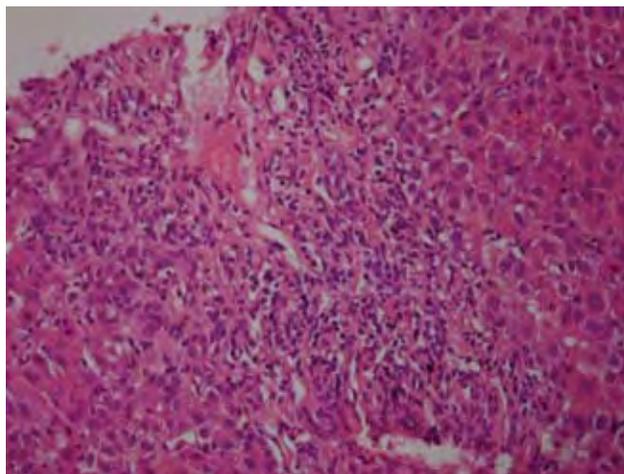
1º Caso: Sexo feminino, 18 anos, caucasiana, solteira, cabeleireira, natural e residente em Guimarães, com os seguintes antecedentes pessoais: fumadora 5-6 cig/d; tatuagem e *piercing* há 5 meses; uso de contraceptivo oral (CO) desde há 4 meses; Plano Nacional de Vacinação (PNV) actualizado; história ginecológica irrelevante; negava consumo de drogas ilícitas ou comportamentos sexuais de risco.

Foi admitida a 31 Julho 2004 por epigastralgia, em ardor, recorrente, agravada com ingestão alimentar (3 semanas de evolução), colúria e prurido generalizado (2 semanas de evolução), icterícia das escleróticas e emagrecimento de 5 Kg numa semana. Negava ingestão de cogumelos, leite ou derivados não pasteurizados ou viagens recentes. Ao exame objectivo estava consciente, colaborante e orientada; corada e hidratada; icterícia da pele e escleróticas; sem *flapping*; exame neurológico sem focalização; auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações; abdómen mole e depressível, doloroso à palpação profunda no epigastro, sem organomegalias; apirética, normotensa e eupneica. Analiticamente hemograma, estudo da coagulação e função renal sem alterações; TGO/TGP: 1807/3217 UI/L (N:10-31); Bilirrubina total: 8,69 mg/dl (N<1) e directa: 4,62 mg/dl (N<0,2).

Durante a 1ª semana manteve epigastralgia e prurido generalizado. Obtivemos os seguintes resultados:

- 1) Ecografia Abdominal “hiperecogenicidade difusa dos espaços porta... associada a hepatopatia. Espesamento difuso da parede da vesícula biliar”;
- 2) Serologias para Hepatite A, B, C, HIV, Citomegalovírus, Epstein-Barr, Toxoplasmose, Reacção Paul-Bunnell, NEGATIVAS;
- 3) Autoimunidade (anticorpos antinucleares, antiDNAs, antiSm, antiSSA/SSB, antimitocondriais, antiRNP, antimúsculo liso, antiLKM), NEGATIVA;
- 4) Proteinograma, ceruloplasmina, alfa₁-antitripsina, NORMAIS;
- 5) Cinética de ferro: Saturação de Transferrina=81%. Solicitou-se uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN) abdominal com doseamento de ferro hepático, manutenção do controlo analítico diário da função hepática e programação de biopsia hepática.

Na 2ª semana iniciou acolia. Objectivamente o exame era sobreponível. A RMN abdominal revelou “fígado de contornos regulares, com dimensões aumentadas, medindo cerca de 18 cm na linha médio-



Biopsia Hepática (1º caso clínico).

FIG. 1

clavicular. Vesícula biliar normodistendida, com espessamento difuso parietal. Doseamento de ferro hepático: 45 Mmol/kg (N<36)”. A biopsia hepática demonstrou “hepatite aguda com necrose hepatocitária multifocal, com sinais de sofrimento hepatocitário panlobular, com colestase, com exclusão de etiologia vírica e apontando para uma causa tóxica/imune. Sem depósito de pigmento hemossidérico” (Fig.1). Mantivemos atitude expectante. Solicitámos doseamento do cobre urinário.

Durante a 3ª-4ª semana o estado clínico era estável. O resultado do cobre urinário revelou 156 mcg/24h (N<50). Foi observada por Oftalmologia que visualizou anéis de Kayser-Fleischer e realizou RMN cerebral (normal). Firmou-se o diagnóstico de doença de Wilson e iniciou penicilamina 900 mg/d e piridoxina 25 mg/d. Teve alta clínica a 13/09/2004, orientada para a Consulta Externa de Medicina Interna, com normalização da função hepática (Fig.2 e 3). Actualmente encontra-se assintomática e medicada com Zinco 150 mg/d.

2º Caso: Sexo feminino, 27 anos, caucasiana, casada, auxiliar num lar, natural e residente em Fafe, com antecedentes pessoais de litíase renal, amigdalites de repetição, CO desde há 10 meses, PNV actualizado, história ginecológica irrelevante; sem consumo de drogas nem cogumelos e sem viagens recentes ao estrangeiro.

Desde Outubro de 2004 referia astenia, anorexia e irritabilidade. Em meados de Novembro de 2004

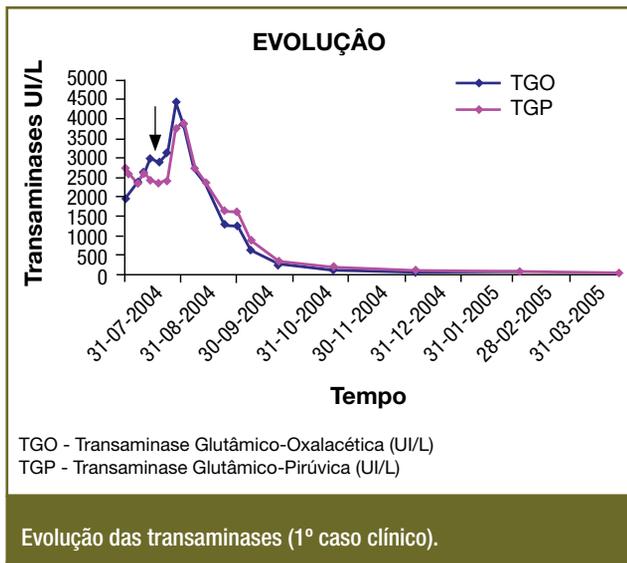


FIG. 2

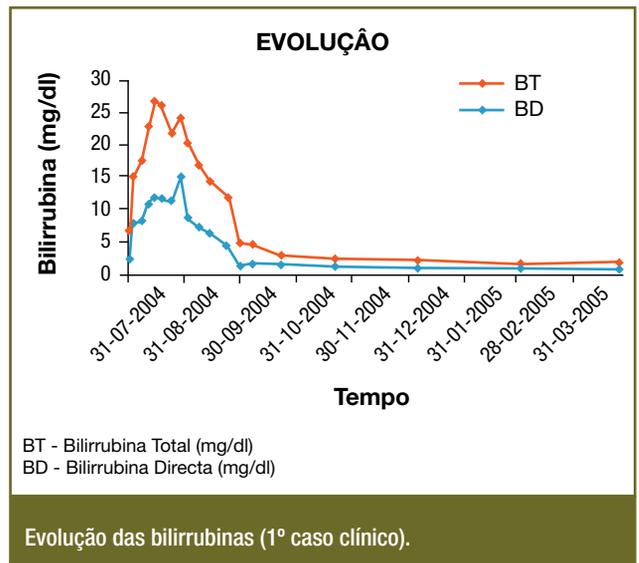


FIG. 3

iniciou colúria, aumento do perímetro abdominal, enfartamento pós-prandial e agravamento da astenia. No final de Novembro de 2004 surgiu acolia, dor abdominal difusa e vômitos alimentares/biliares. A 2 Dezembro de 2004 foi referenciada ao Hospital por “anemia+ascite+icterícia”. Objectivamente estava consciente, colaborante e orientada; descorada e desidratada; icterícia da pele e escleróticas; sem *flap-ping*; exame neurológico sem focalização; auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações; abdómen mole, pouco depressível, com maciez variável nos flancos; apirética, normotensa e eupneica. Analiticamente: anemia macrocítica (Hb:7,4 g/dl; VGM:108 fL), Coombs negativo; disfunção hepática (Bilirrubina total:5,6 mg/dl – N<1 e directa:2,2 mg/dl – N<0,2; TGO/TGP>200 UI/L – N:10-31); Hipoalbuminemia (alb:2,1 g/dl); Hipocaliémia (K⁺:2 mEq/L); Hipocalcémia e Hipofosfatémia; Tempo de Protrombina aumentado (6 seg). Foi realizada paracentese cujo líquido ascítico era sugestivo de hipertensão portal. Durante o internamento foi possível obter os seguintes resultados:

- 1) Serologias para Hepatite A, B, C, HIV, citomegalovírus, Epstein-Barr, toxoplasmose e Reacção Paul-Bunnell, NEGATIVAS;
- 2) Autoimunidade (anticorpos antinucleares, antiDNAs, antiSm, antiSSA/SSB, antimitocondriais, antiRNP, antimúsculo liso), NEGATIVOS;
- 3) Alfa₁-antitripsina e cinética de ferro, NORMAIS;
- 4) Ceruloplasmina:7,1 mg/dl (N:25-63);

- 5) Cobre urinário elevado;
- 6) Ecografia Abdominal “abundante fluido na cavidade abdominal, fígado de dimensões normais”.

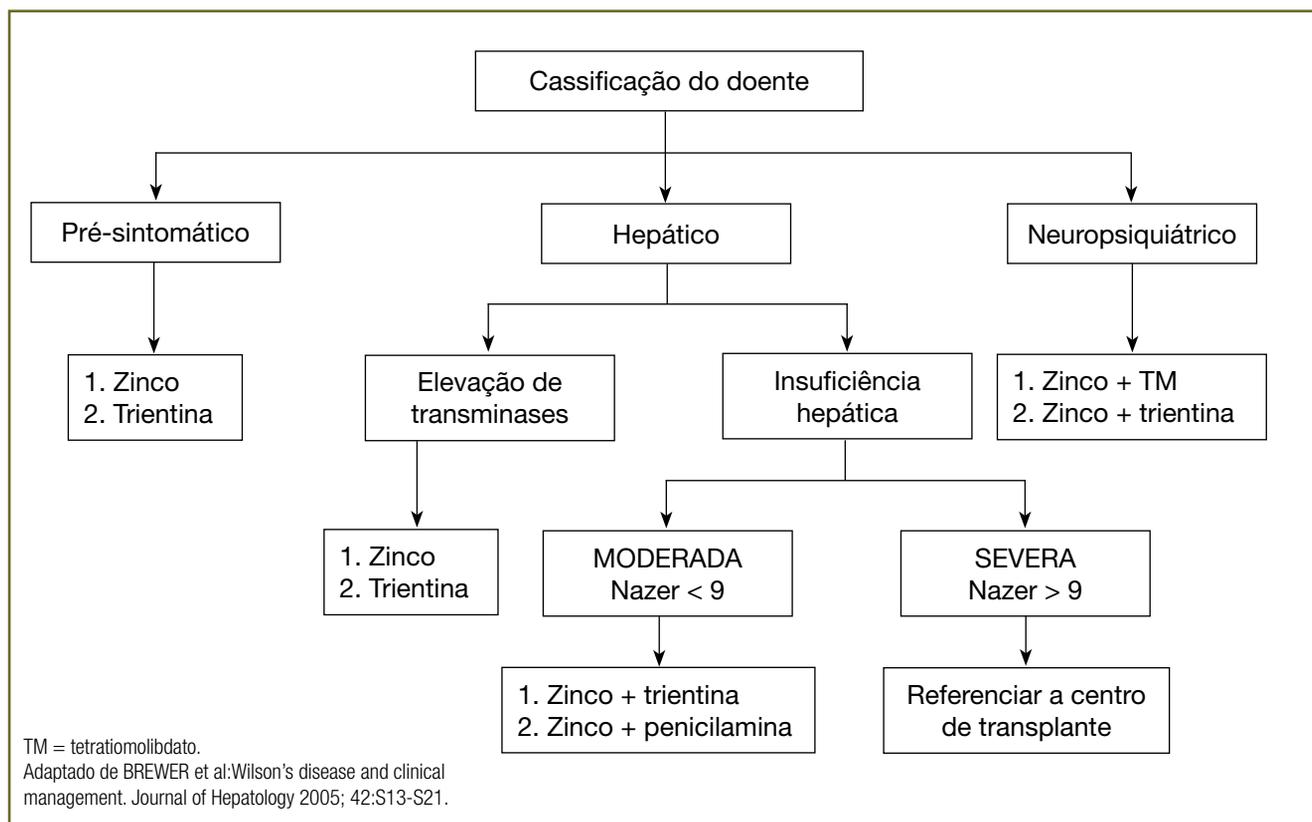
Foi observada por Oftalmologia com descrição de Anéis de Kayser-Fleischer. Iniciou Penicilamina 900 mg/dia

Ao 3º dia de internamento apresentou deterioração do estado clínico, com classe C na Classificação de Child-Pugh (UNOS *Status* 3; MELD:27). Foi contactado Centro de Transplante e foi transferida para os Hospitais Universitários de Coimbra a 6 Dezembro de 2004. Foi submetida a transplante hepático em Janeiro de 2005 e faleceu no período peri-operatório.

DISCUSSÃO

Perante um quadro clínico de hepatite aguda deverão ser colocadas várias hipóteses de diagnóstico, de acordo com a faixa etária, história e a suspeição clínica. É importante pensar nas causas infecciosas (Vírus da Hepatite A, B, C, D, E; HIV; Citomegalovírus; Epstein-Barr; Herpes simplex), consumo de álcool, doenças metabólicas/genéticas (Doença de Wilson, hemocromatose, fibrose quística), patologia sistémica (tuberculose, sarcoidose, amiloidose), etiologia auto-imune (hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante), consumo ou exposição a tóxicos, entre várias outras causas menos frequentes.¹

Embora a DW seja rara, muitas vezes é desvalorizada. Nas crianças e adultos jovens, a doença apresenta-se frequentemente como hepatite fulminante.^{1,3,4} A sus-



Recomendações de tratamento para Doença de Wilson.

FIG. 4

peita de DW coloca-se perante um quadro de anemia hemolítica Coombs negativa associada a coagulopatia resistente à vitamina K, insuficiência renal rapidamente progressiva e elevação de transaminases (TGP>TGO). Julga-se que as infecções víricas e as drogas sejam factores desencadeadores da hepatite fulminante na DW. O diagnóstico destas entidades clínicas exige um elevado grau de suspeição clínica.^{1,3,4,7,8}

O diagnóstico precoce depende do exame físico, observação oftalmológica com lâmpada de fenda, estudo da função hepática e doseamentos de ceruloplasmina e cobre sérico e urinário. Se algum destes parâmetros estiver alterado deverá ser realizada biopsia hepática com doseamento de cobre hepático.^{1,4,7} A presença de anéis de Kayser-Fleischer não é específica da DW e poderá estar presente na cirrose biliar primária, distúrbios colestáticos crónicos e colestase neonatal. Costumam desaparecer com o tratamento e o seu reaparecimento coloca a hipótese da não adesão à terapêutica.^{4,7,8}

É importante focar que a ceruloplasmina pode estar normal, porque sendo uma proteína-reagente de fase aguda, é produzida em excesso na inflamação. Outras condições podem potenciar uma ceruloplasmina normal, tais como, a gravidez, o uso de CO ou os suplementos de estrogénios.^{1,2,3,4,7} Por outro lado, há patologias que contribuem para ceruloplasmina baixa, das quais são exemplos o síndrome nefrótico, a enteropatia perdedora de proteínas, a doença hepática crónica terminal, hepatite aguda vírica, hepatite tóxica, esteato-hepatite alcoólica, aceruloplasminemia e doença de Menkes.^{1,3,4,7} O cobre sérico é recomendado para monitorização e não diagnóstico, porque é influenciado por múltiplas variáveis, tais como, o teste laboratorial utilizado para a sua determinação.^{1,2,4,8}

O cobre urinário é utilizado para diagnóstico (>100mcg/24h) e monitorização do tratamento. Deve ser sempre acompanhado do doseamento da creatinina urinária, para avaliação da fidedignidade da amostra.^{2,4,8}

A biopsia hepática com doseamento do cobre hepático mantém-se o elemento *gold standard* no diagnóstico. A histologia encontrada é semelhante à da hepatite autoimune e à da esteatohepatite não alcoólica, com infiltração de gordura nos hepatócitos, inclusões nucleares de glicogénio e fibrose portal. O cobre hepático >250 mcg/g peso seco de tecido hepático é diagnóstico de DW. No entanto, um valor normal não exclui a doença, uma vez que a distribuição hepática deste poderá ser irregular na presença de fibrose ou cirrose. A coloração histológica com Rodamina pode ser utilizada, mas tem baixa sensibilidade, e a sua ausência não exclui DW. O resultado histológico deve ser complementar aos outros dados do doente.^{1,2,4,8}

O tratamento é *ad eternum* e numa 1ª fase consiste na remoção de cobre tecidual e, posteriormente na prevenção da sua acumulação, através do uso de agentes quelantes. O tratamento médico é complementado com recomendações dietéticas, com restrição de alimentos ricos em cobre (marisco, nozes, frutos secos, ervilhas, chocolate, cacau, cogumelos).^{1,3,4,5,8}

A escolha terapêutica vai depender da forma de manifestação (Fig.4). Na forma hepática leve (elevação de enzimas hepáticas) inicia-se com zinco ou trientina. Na forma moderada (Score Nazer<9. Quadro D), é utilizado zinco associado a trientina ou penicilamina. Na forma severa (Score Nazer>9) deve efectuar-se referência para transplante. Na manifestação neuropsiquiátrica recomenda-se tetratiomolibdato associado a zinco ou trientina e zinco. A terapêutica de manutenção passa pela utilização de zinco ou trientina (2ª linha). Com o tratamento adequado ocorre recuperação da função hepática ao fim de 1 ano e das funções neuropsiquiátricas entre os 6 e os 24 meses.^{3,4,7,8}

A DW tem um desfecho fatal se não tratada. Os doentes sintomáticos recebem tratamento a longo-prazo, uma vez que a sua interrupção desencadeia o aparecimento de complicações ao fim de 9 meses a 3 anos. O prognóstico, avaliado pelo Score Nazer, é pior nos doentes com doença inicial severa e idade precoce de diagnóstico.^{7,8,9}

Em conclusão apresentámos dois casos clínicos com formas de apresentação distintas, que se tornaram um desafio clínico para os autores. ■

Bibliografia

1. Brewer G. Wilson Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th edition, McGraw-Hill 2005; 2313-2315.
2. Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. European Journal of Obstetrics and Gynecology 1995; 62: 141-143.
3. Gitlin J. Wilson Disease. Special Reports and Reviews. Gastroenterology 2003; 125: 1868-1877.
4. Brewer G, Askari F. Wilson's Disease: clinical management and therapy. Journal of Hepatology 2005; 42: S13-S21.
5. Anderson L, Hakojarvi S, Boudreaux S. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann Pharmacother 1998; 32: 78-87.
6. Furman B, Bashiri A, Wizanitzer A, Erez O, Holcberg G, Mazor M. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. European Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 96: 232-234.
7. Ala A, Walker A, Ashkan K, Dooley J, Schilsky M. Wilson's disease. Lancet 2007; 369: 397-408.
8. Schilsky M. Therapy for Wilson Disease. In: Update in treatment of liver disease. ARS medica 2005;325-332.
9. Shyamal D, Kunal R. Wilson's disease: an update. Nature Clinical Practice. Neurology. 2006; 2: 482-493.