

## ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE WILSON: UM ESTUDO DA LITERATURA

Maria Thalia Bonifácio de Sousa Cavalcante<sup>1</sup>; Yasmim Arruda Costa<sup>1</sup>; Raphael Soares Holanda Sousa<sup>1</sup>; Andressa Crysdna Lopes Alves<sup>1</sup>; Bárbara Virgínia da Silva Souza<sup>1</sup>; Cícero Ramon Bezerra dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá;

<sup>2</sup>Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá;

E-mail: ramonsantos@fcrs.edu.br

### RESUMO

A Doença de Wilson (DW) é um raro distúrbio herdado em caráter autossômico recessivo do metabolismo do cobre. Esta alteração compromete a síntese de ceruloplasmina e provoca deposição de cobre em vários locais do organismo, principalmente, no fígado, cérebro, córnea e rins. O presente trabalho objetivou demonstrar tanto os aspectos patofisiológicos quanto os genéticos da doença de Wilson, e os procedimentos utilizados como tratamento do problema. A metodologia consistiu na seleção de bibliografia contendo artigos nacionais e internacionais acerca da doença de Wilson. Tendo como bases de dados: Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. A doença de Wilson é causada por uma proteína defeituosa produzida pelo gene ATP7B, estando localizado no cromossomo 13q14.3, que acarreta na produção de uma proteína ATPase2 defeituosa, causando a deposição de cobre nos tecidos. O tratamento propício deve ser iniciado precocemente com a intenção de diminuir os efeitos nocivos da impregnação do cobre nos diversos tecidos. Deste modo, é de fundamental importância um diagnóstico precoce para a DW, principalmente na fase assintomática. Vale ressaltar que os tratamentos iniciados tardiamente, infelizmente, não têm os mesmos resultados, podendo, ainda, não serem eficazes.

**Palavras-chave:** Doença de Wilson. Deficiência de cobre. Degeneração hepatolenticular.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson é um raro distúrbio herdado em caráter autossômico recessivo do metabolismo do cobre. Esta alteração compromete a síntese de ceruloplasmina e provoca deposição de cobre em vários locais do organismo, principalmente, no fígado, cérebro, córnea e rins. O anel de Kayser-Fleischer e as alterações do nível de ceruloplasmina no sangue e da excreção urinária de cobre representam os dados de maior importância para o diagnóstico da doença (PRADO E FONSECA, 2004; BRITO et al., 2005; COFFEY et al., 2013).

Essa condição foi inicialmente descrita pelo neurologista Norte-americano Dr. Samuel A. K. Wilson, em 1912, ao correlacionar a sintomatologia dos gânglios da base à doença do fígado, denominando-a, então, degeneração lenticular progressiva (DAS e RAY, 2006; GOLDMAN; SCHAFER, 2014; PRADO E FONSECA, 2004).

O cobre é um elemento fundamental para o organismo, uma vez que atua na síntese de proteínas e pigmentos, além de participar como cofator de reações e neurotransmissor; porém, seu acúmulo promove a formação de radicais livres, promovendo intoxicação tanto em células do fígado, quanto nos rins e cérebro (COSTA, 2011; PRADO e FONSECA, 2004;). Em indivíduos sadios seu excesso é excretado pelo rim e pelo fígado. No entanto, o metabolismo dos pacientes da DW não é capaz de manter o balanço de cobre em torno de zero, acumulando-o, dessa forma, no fígado (MOREIRA et al, 2001).

De acordo com Rodriguez-Castro, Hevia-Urrutia e Sturniolo (2013), a prevalência da doença de Wilson é equivalente em todas as regiões mundo, correspondendo, aproximadamente, a 0.5 casos a cada 100.000 habitantes. Além disso, em populações nas quais a consanguinidade é comum, o risco de traços autossômicos recessivos é maior, fato este que torna o aparecimento da patologia mais provável (DAS e RAY, 2006; GOLDMAN et al, 2014).

O presente trabalho objetivou demonstrar tanto os aspectos patofisiológicos quanto os genéticos da doença de Wilson, além de apontar os procedimentos utilizados como tratamento do problema.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho seguiu as diretrizes metodológicas propostas por Marconi e Lakatos (2010), no qual a pesquisa bibliográfica aborda a bibliografia já publicada em forma de livros, revistas, publicações avulsas e imprensa escrita. A seleção do material bibliográfico contemplou publicações contendo artigos nacionais e internacionais, e livros acerca da doença de Wilson, totalizando 19 artigos publicados, referentes ao período de 1996 a 2016. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando-se das bases de dados: Google Acadêmico, Scielo e PubMed. As palavras utilizadas como itens de indexação foram: doença de Wilson, deficiência de cobre, degeneração hepatolenticular.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A doença de Wilson é causada por uma proteína defeituosa produzida pelo gene ATP7B, estando localizado no cromossomo 13q14.3, que acarreta na produção de uma proteína ATPase2 defeituosa, causando a deposição de cobre nos tecidos (HUSTER et al., 2003).

Normalmente o cobre presente na dieta já se encontra em excesso para as atividades metabólicas, sendo absorvido pelo trato gastrointestinal e levado para o fígado, no qual é captado pelos hepatócitos. Nessas células, o cobre é transportado intracelularmente pelos chaperones, proteínas carreadoras, no qual, uma parte é armazenada e outra transferida à proteína ATP7B para então ser encaminhado à apoceruloplasmina, que formará a ceruloplasmina. A ceruloplasmina é uma  $\alpha$ -glicoproteína que contém seis moléculas de cobre; é secretada na circulação pelo fígado e responsável por cerca de 90% do cobre circulante. Na DW, uma alteração no ATP7B reduz a oferta de cobre, impedindo a produção da apoceruloplasmina e, conseqüentemente, da ceruloplasmina, acumulando, dessa forma, cobre no fígado (SÓCIO, 2008; MOREIRA et al, 2001).

As manifestações clínicas costumam aparecer a partir da segunda década de vida, normalmente caracterizada pela tríade: doença hepática, neurológica e oftalmológica. Nefropatia, distúrbios osteoarticulares, alterações dermatológicas e cardiopatias podem aparecer, porém mais raramente. Mesmo não apresentando sinais ou sintomas, todo paciente dispõe algum grau de disfunção hepática. Em crianças, geralmente o fígado é o primeiro

acometido, posteriormente surgindo o anel de Kayser-Fleischer (KF) e as alterações neurológicas (STEINDL et al, 1997; SÓCIO, 2008).

As formas hepáticas compreendem um vasto campo de doenças agudas e crônicas. A crônica pode apresentar-se por cirrose pós-necrótica, insuficiência hepática progressiva, hipertensão porta, esplenomegalia, varizes gastroesofágicas, ascite e peritonite bacteriana. A forma aguda pode se auto normalizar ou evoluir para outras doenças hepática, como hepatite viral ou hepatite autoimune (MOREIRA et al, 2001; SÓCIO, 2008; GITLIN, 2003).

O anel de Kayser-Fleischer é a manifestação oftalmológica mais frequente nos portadores da doença de Wilson em virtude da deposição de cobre na periferia da córnea. Esse termo refere-se à coloração marrom-dourada, marrom-esverdeada, amarelo-esverdeada, amarelo-dourada ou bronze da membrana de Descemet, que tende a se tornar menos evidente à medida que se aproxima da região central da córnea (MOREIRA et al, 2001).

Testes genéticos não ofereceram o rendimento diagnóstico esperado devido à existência de numerosas mutações do gene ATP7B, e também pela dificuldade e preço elevado dos mesmos. A maioria dos pacientes é heterozigota, portanto, assintomático. Um teste de cobre na urina após 6 horas foi proposto por Rodriguez-Castro, Hevia-Urrutia e Sturniolo (2015) no qual sucede depois da ingestão de D-Penicilamina.

Novas técnicas mostram-se promissoras no diagnóstico da DW, como a espectrometria de massa em tandem, que, apesar da pouca disponibilidade, permite a medição simultânea de vários metabolitos distintos (OMBRONE et al, 2015).

O tratamento propício deve ser iniciado precocemente com a intenção de diminuir os efeitos nocivos da impregnação do cobre nos diversos tecidos. A dieta de restrição de alimentos que contêm grande quantidade de cobre é essencial como adjuvante no tratamento, portanto, não deve ser usada como terapia única. Os alimentos com alto teor de cobre são as vísceras, cogumelos, frutos secos (amêndoas, avelãs, nozes), chocolate e frutos do mar (ROQUETE, 1996). O tratamento efetivo é o farmacológico, inicialmente com drogas quelantes de cobre. A D-penicilamina é a droga mais amplamente utilizada e está indicada como terapia inicial (SANDER et al., 2002).

Os efeitos colaterais precoces ocorrem nas primeiras três semanas de uso e são reações de hipersensibilidade como rash cutâneo, febre, linfadenomegalia, neutropenia, plaquetopenia e proteinúria. Outras reações como nefrotoxicidade, toxicidade medular, alterações dermatológicas, polimiosite, perda de paladar e hepatotoxicidade são mais tardias. No entanto, esses efeitos são raros em crianças que, em geral, toleram bem a medicação

(LLANILLO, 2003). A droga mais nova é o tetratiomolibdato, que tem sua principal indicação para pacientes com doença de Wilson e sintomas neurológicos. Essa substância, quando ingerida com a refeição, age formando um complexo com a proteína e o cobre, que não é absorvido. Quando administrada sozinha, é absorvida formando um complexo com albumina e o cobre livre, sendo excretada pela via biliar (BREWER, 2003).

## CONCLUSÕES

Deste modo, é de fundamental importância um diagnóstico precoce para a DW, principalmente na fase assintomática, quando os sintomas neurológicos ou hepáticos ainda não se fazem presentes, possibilitando então um melhor controle. Podendo, na primeira fase da enfermidade, ter os sintomas regredidos e, assim, disporem de uma vida normal. Porém, vale ressaltar, que os tratamentos iniciados tardiamente, infelizmente, não têm resultados similares, podendo, ainda, não serem eficazes.

## REFERÊNCIAS

BREWER, G. J.; HEDERA, P.; KLUIN, K. J.; CARLSON, M.; ASKARI, F.; DICK, R. B.; SITTERLY, J.; FINK, J. K. Treatment of Wilson Disease With Ammonium Tetrathiomolybdate III. Initial Therapy in a Total of 55 Neurologically Affected Patients and Follow-up With Zinc Therapy. **Archives of neurology**. v. 60, n. 3. p. 379-385, 2003.

BRITO, J. C. F.; COUTINHO, M. A. P.; ALMEIDA, H. J. F.; NÓBREGA, P. V. Doença de Wilson: Diagnóstico clínico e sinais das "faces do panda" à ressonância magnética. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. v. 63, n. 1, p. 176-179, 2005.

COFFEY, A. J.; DURKIE, M.; HAGUE, S.; MCLAY, K.; EMMERSON, J.; LO, C.; KLAFFKE, S.; JOYCE, C. J.; DHAWAN, A.; HADZIC, N.; MIELI-VERGANI, G.; KIRK, R.; ALLEN, E.; NICHOLL, D.; WONG, S.; GRIFFITHS, W.; SMITHSON, S.; GIFFIN, N.; TAHA, A.; CONNOLLY, S.; GILLET, G. T.; TANNER, S.; BONHAM, J.; SHARRACK, B.; PALOTIE, A.; RATTRAY, M.; DALTON, A.; BRANDMANN, O. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. **Brain: a journal of neurology**. v. 136, p. 1476-1487, 2013.

COSTA, T. N. **Intoxicação por cobre: aspectos clínicos e laboratoriais**, 2011. Goiás: Universidade Federal de Goiás, 2011. 27p.

DAS, S. K.; RAY, K. Wilson's disease: an update. **Nature**. v. 2, n. 9. p. 482-493, 2006.

GITLIN, J. D. Wilson Disease. **Gastroenterology**. v. 125, n. 125, p. 1868-1877, 2003.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil medicina**. In: AREND, W. P.; ARMITAGE, J. O.; CLEMMONS, D. R.; DRAZEN, J. M.; GRIGGS, R. C.; LANDRY, D. W.; LEVINSON, W.; RUSTGI, A. K.; SCHELD, W. M. 24ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

HUSTER, D.; KÜHNE, A.; BHATTACHARJEE, A.; RAINES, L.; JANTSCH, V.; NOE, J.; SCHIRRMESTER, W.; SOMMERER, I.; SABRI, O.; BERR, F.; MÖSSNER, J.; STIEGER, B.; CACA, K.; LUTSENKO, S. Diverse functional properties of Wilson disease ATP7B variants. **Gastroenterology**. v. 142, n. 4, p. 947-956, 2012.

LLANILLO, L. H. JARA, P. Doença de Wilson. In: FERREIRA, C. T. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria diagnóstico e tratamento. **Meds**. v. 47, p. 623-636, 2003.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. 7ª Ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MOREIRA, D. M.; MOREIRA, J. S. R.; FRITSCHER, L. G.; GARCIA, R. G.; RYMER, S. Anéis de Kayser-Fleischer. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. v. 64, p. 589-93, 2001.

OMBRONE, D.; GIOCALIERE, E.; FORNI, G.; MALVAGIA, S.; MARCA, G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. **Mass Spectrometry Reviews**. v. 35, p. 71-84, 2016.

PRADO, A. L. C.; FONSECA, D. C. B. R. P. Uma revisão sobre a doença de Wilson: relato de caso. **Saúde**. v. 30, n. 1-2, p. 69-75, 2004.

RODRIGUES, A.; DALGALARRONDO, P. Alterações neuropsiquiátricas da doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia: relato de caso. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. v. 61, n. 3, p. 876-880, 2003.

RODRIGUEZ-CASTRO, K. I.; HEVIA-URRUTIA, F. J.; STURNIOLO, G. C. Wilson's disease: A review of what we have learned. **World Journal of Hepatology**. v. 7, n. 29, p. 2859-2870, 2015.

ROQUETE, M. L. V; OTTONI, C. M. C. Doença de Wilson. In. Doenças do Fígado e das vias biliares na infância. **Meds**. v. 2, p. 246-281, 1996.

SANDER, G. B.; PICON, P. D.; AMARAL, K. M. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - doença de Wilson - Penicilamina, Trientina, Acetato de Zinco; Portaria SAS/MS n 844, 2002.

SÓCIO, S. M. A. **Doença de Wilson em crianças e adolescentes**: experiência da hepatologia pediátrica do HC-UFMG. 2008. 62 f. Dissertação de mestrado – Faculdade de medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.