

DOENÇA DE WILSON

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Roberta de Oliveira

INTRODUÇÃO

- Doença de Wilson (DW) foi descrita a primeira vez em 1912 por Kinneer Wilson como “degeneração celular progressiva”, familiar, doença neurológica letal associada a doença hepática crônica que evolui para cirrose
- É de herança autossômica recessiva
- Em 1993 descobriu-se mutação que ocorre no cromossomo 13, gene ATP7B
- A alteração ocorre principalmente nos hepatócitos, alterando o transporte transmembrana do cobre

INTRODUÇÃO

- O cobre é um nutriente essencial da dieta
- Necessário nos processos de respiração mitocondrial, na biosíntese de melanina, metabolismo da dopamina, homeostase do ferro, defesa antioxidante, formação de tecidos conectivos e aminopeptídeos

INTRODUÇÃO

- A ausência ou redução da função da proteína ATP7B induz a diminuição da excreção hepatocelular do cobre na bile, resultando no seu acúmulo e lesão do hepatócito
- Eventualmente, o cobre é liberado na circulação sanguínea e depositado em outros órgãos, principalmente cérebro, rim e córnea
- A falha na incorporação do cobre dentro da ceruloplasmina (proteína carregadora) é outra consequência da função diminuída da ATP7B

INTRODUÇÃO

- Prevalência é de 30 indivíduos afetados para cada 1 milhão de pessoas
- Sua clínica pode ser como doença hepática, doença neurológica progressiva ou alterações psiquiátricas
- A doença hepática é mais comum em crianças do que em adultos
- Os sintomas podem ser inespecíficos durante vários anos

INTRODUÇÃO

- A DW era fatal até 50 anos atrás, quando foram desenvolvidos tratamentos, sendo uma das primeiras doenças hepáticas que tiveram medicamentos eficazes
- Em 1951 foi introduzido o dimercaptopropanol
- Em 1956 Jonh Walser identificou e testou o uso de um quelante administrado oralmente, a D-penicilamina, revolucionando o tratamento da doença

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Com os avanços diagnósticos foi possível desenvolver um rastreamento para ser realizado em pacientes suspeitos de DW, antes do desenvolvimento dos sintomas neurológicos
- Ele inclui:
 - Anel de Kayser-Fleischer (córnea)
 - Diminuição da ceruloplasmina no sangue
 - Dosagem da concentração de cobre no tecido hepático
- Mais recentemente introduziu-se o estudo genético na pesquisa da doença

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Pacientes com cirrose hepática, manifestações neurológicas e presença dos Anéis de Kayser-Fleischer são facilmente diagnosticados
- Doença hepática é mais prevalente em <5 anos e >40 anos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

■ QUADRO CLÍNICO

- A doença hepática pode ser desde assintomática com apenas anormalidades bioquímicas até hepatite fulminante
- Alguns pacientes apresentam clínica semelhante com hepatites virais ou auto-imune
- Pacientes com apenas anormalidades bioquímicas podem apresentar esteatose na biópsia hepática
- Indivíduos com hepatite crônica e evidências de cirrose podem apresentar-se compensados ou descompensados
- Outros podem ter esplenomegalia isolada decorrente de cirrose inaparente com hipertensão portal

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- A DW pode também apresentar-se com hepatite fulminante associada a anemia hemolítica com teste de Coombs negativo e insuficiência renal aguda
- Podem haver episódios de icterícia transitória devido à hemólise
- Manifestações neurológicas tipicamente se apresentam após a doença hepática, muitos após a 3ª década de vida, porém podem ocorrer em adultos jovens
- Em crianças as alterações neurológicas podem ser sutis como, alterações de condutas, baixo rendimento escolar ou incoordenações

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Padrão clínico hepático, neurológico e psiquiátrico em pacientes com DW
 - Hepático: hepatomegalia assintomática, esplenomegalia isolada, elevação persistente de transaminases, esteatose hepática, hepatite aguda, cirrose (compensada e descompensada), hepatite aguda fulminante
 - Neurológico: tremores ou movimentos involuntários, "sialorréia", disartria, distonia, enxaqueca migrânea, insônia
 - Psiquiátrico: depressão, neuroses, distúrbios de personalidade, psicoses
 - Outros sistemas: aminoacidúria, nefrolitíase, osteoporose precoce, artrites, cardiomiopatias, arritmias, pancreatite, hipoparatiroidismo, irregularidades menstruais (infertilidade, abortos de repetição)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

■ IDADE

- O diagnóstico pode acontecer tanto em jovens quanto em idosos, mas na maior parte é realizado em pacientes entre 5 e 35 anos
- O paciente mais novo com diagnóstico de cirrose hepática devido a DW tinha 3 anos
- Schilsky *et al*, demonstraram diagnósticos realizados através de estudo molecular na 8ª década da vida. Entretanto, a idade limítrofe para se considerar DW é 40 anos, quando ocorrem sintomas neurológicos e psiquiátricos ou alterações histológicas e bioquímicas sugestivas da doença

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

■ ANEL DE KAYSER-FLEISCHER

- Representa o deposição de cobre na membrana da córnea
- É visível muitas vezes na inspeção direta, apresenta-se como uma faixa de pigmento ouro-acastanhado
- Não é específico da DW e pode apresentar-se em outras doenças hepáticas crônicas e em crianças com colestase neonatal
- Está habitualmente ausente na criança
- Pode estar associada a catarata

ANEL DE KAYSER-FLEISCHER



TESTES DIAGNÓSTICOS

- TESTES BIOQUÍMICOS

- Atividade das transaminases séricas:

- estão alteradas principalmente nos pacientes jovens
 - podem ser leves, não refletindo a gravidade da doença hepática

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ CERULOPLASMINA

- É sintetizada no fígado
- A maior parte secretada na circulação como proteína carregadora do cobre (6 moléculas de cobre)
- Seu nível pode ser medido por reação enzimática (radioimunização)
- Níveis <20mg/dl podem ser considerados como DW
- Em um estudo prospectivo usando apenas ceruloplasmina sérica como rastreamento em pacientes com doença hepática, mostrou valor preditivo + apenas de 6%
- Outro estudo com 55 pacientes com DW demonstrou que 12 tinham ceruloplasmina normal
- Sanchez-Albisua *et al* em 1999, demonstraram que 3 de 26 pacientes com DW tinham ceruloplasmina >15mg/dl
- Esses resultados subnormais são devido a indivíduos heterozigotos, o que dificulta o seu uso no diagnóstico de DW

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

Cauza E et al, J Hepatol 1997

Steindl P, Hepatology 1990

Sanchez-Albisua, J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ COBRE SÉRICO

- Embora a DW eleve o cobre , o cobre sérico total encontra-se geralmente reduzido proporcionalmente à redução de ceruloplasmina
- Pode estar normal em pacientes com alteração hepática grave
- Níveis de cobre sérico normais ou elevados com ↓ da ceruloplasmina indicam um ↑ na concentração do cobre não ligado a ceruloplasmina sanguínea
- A dosagem do cobre livre pode ser uma proposta no diagnóstico da DW, sendo níveis >25mg/dl muito sugestivos

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ DOSAGEM DE COBRE NA URINA DE 24 HORAS

- É útil no diagnóstico e no monitoramento do tratamento, pois reflete o nível de cobre livre
- Estudos indicam que valores $< 100\text{mcg}$ é observado em 16 a 23% dos pacientes com DW, porém os valores de referência variam conforme o laboratório
- Sua interpretação também é dificultada pela existência de pacientes heterozigotos com níveis de cobre intermediários
- A dosagem associada a administração oral de D-penicilamina pode ser usada como padrão na população pediátrica

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

Steindl P et al, Gastroenterology 1997

Sanchez-Albisua et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999

Giacchino R et al, J Gastroenterol Hepatol 1997

Martins CC et al, Hepatology 1992

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ CONCENTRAÇÃO DO COBRE NO PARÊNQUIMA HEPÁTICO

- Considerado o padrão ouro
- Biópsia hepática com mais de 250mcg/g de cobre no parênquima é a melhor evidência da DW (nl até 50mcg/g)
- Em heterozigotos este valor dificilmente ultrapassa 250mcg/g
- O maior problema desta dosagem é que nos estágios avançados da doença a distribuição de cobre não é homogênea
- Um estudo pediátrico, em 1992, demonstrou o exame como incerto em pacientes com cirrose e clínica evidente de DW
- Sua acurácia depende do tamanho do fragmento de biópsia
- Essa mensuração é mais importante nos pacientes jovens em que o cobre hepatocelular encontra-se mais elevado

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

Martins Cc et al, Hepatology 1992

Lyon TD et al, Clin Sci (Colch) 1995

TESTES DIAGNÓSTICOS

- PESQUISA DE COBRE COM RADIOISÓTOPO
 - Em patients com DW e níveis de ceruloplasmina normais, a incorporação do radioisótopo nessa proteína é significamente ↓ quando comparado a indivíduos normais ou heterozigotos
 - O teste no momento é raramente utilizado devido a dificuldade da obtenção do isótopo

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ BIÓPSIA HEPÁTICA

- As alterações precoces incluem esteatose hepática, núcleos de glicogênio nos hepatócitos e necrose hepatocelular focal, assim como alterações clássicas da hepatite auto-imune
- Com a evolução da doença, fibrose e cirrose podem ser visualizadas
- A cirrose é mais freqüente na 2ª década da vida, tendo aspecto macronodular e eventualmente micronodular
- Hepatite fulminante pode ser encontrada, com degeneração hepatocelular e colapso parenquimatoso, assim como apoptose dos hepatócitos
- A evolução para hepatocarcinoma é complicação rara da DW

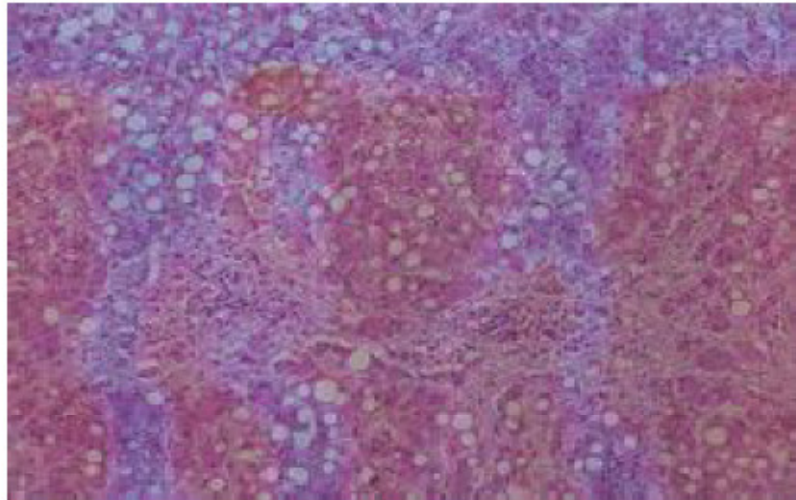


Figura 1. Microfotografía de luz que muestra esteatosis de gota gruesa difusa y ensanchamiento de los espacios porta por infiltrado inflamatorio mononuclear (H y E 40x).

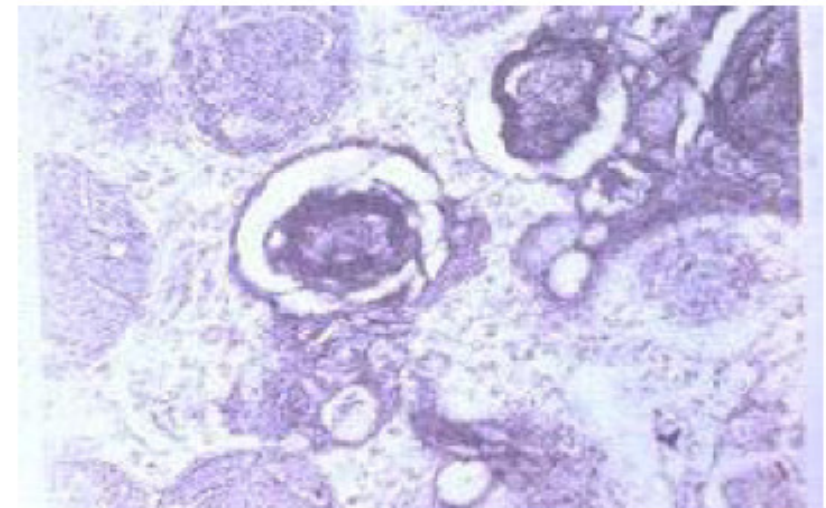


Figura 2. Microfotografía electrónica que muestra depósitos electrodensos en las mitocondrias (30,900x).

TESTES DIAGNÓSTICOS

- IMAGENS RADIOLÓGICAS DO CÉREBRO
 - RNM pode detectar alterações precoces, com predileção para os gânglios da base, em pacientes com manifestações neurológicas
 - Embora as alterações não sejam exclusivas, são altamente sugestivas
 - Um sinal considerado característico é chamado de “face do panda gigante”

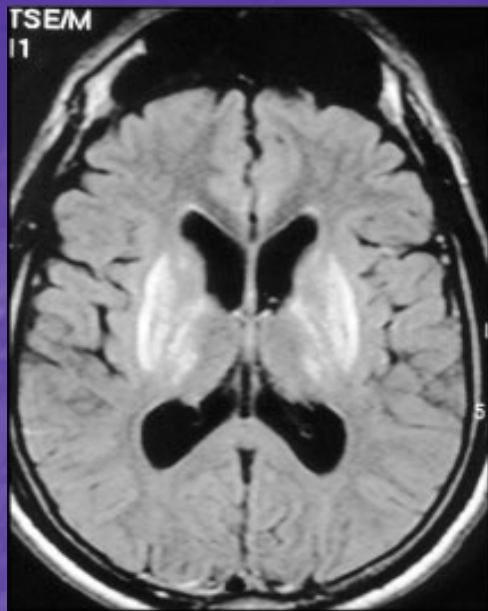


Fig 2. RM ponderada em T2, em secção axial, mostra hiperintensidade de sinal nos gânglios da base e tálamo.

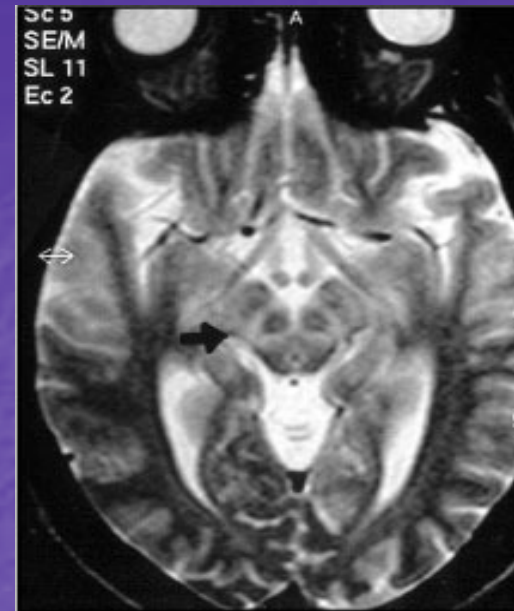


Fig 3. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a "face do panda gigante" no mesencéfalo (seta).



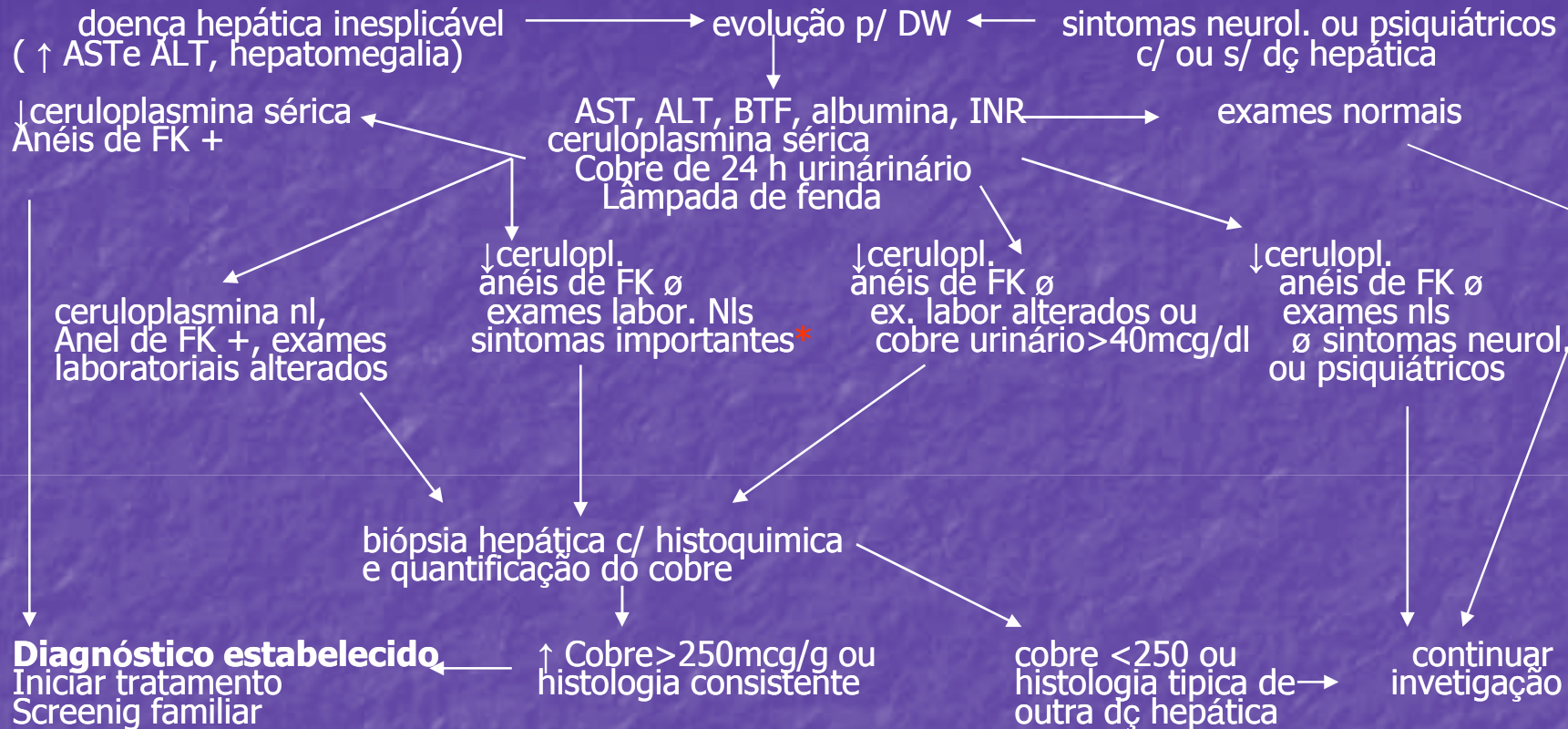
Fig 4. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a "face do panda em miniatura" no tegmento da ponte (seta).

TESTES DIAGNÓSTICOS

■ ESTUDO GENÉTICO

- Estudos genéticos moleculares estão disponíveis na prática clínica, porém as análises genéticas usam haplotipos baseados no polimorfismo do gene da DW
- Essa análise direta da mutação é limitada na maior parte dos pacientes que são heterozigotos com mutações diferentes
- Tem a vantagem de permitir o diagnóstico no 1º ano de vida
- O mesmo paciente pode apresentar 2 tipos de mutações diferentes

ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DE SUSPEITOS DE DW



*Hemólise, esplenomegalia sem causa, manifestações extra-hepáticas DW, dçs neurológicas ou psiquiátricas

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

■ DOENÇAS HEPÁTICAS “SEMELHANTES”

- Pacientes com DW, especialmente jovens, podem ter características clínicas e histológicas indistinguíveis da Hepatite Auto-Imune
- Todas as crianças com aparente Hepatite Auto-Imune e alguns adultos com diagnóstico presumido sem resposta rápida ao tratamento com corticóides devem ser cuidadosamente avaliados para DW
- Esteatose hepática é rara em hepatites não-alcoólicas

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

■ HEPATITE FULMINANTE

- Muitos pacientes com hepatite fulminante com apresentação da DW tem padrões clínicos e bioquímicos:
 - Anemia hemolítica com Coombs – associada a hemólise intravascular aguda
 - Coagulopatia não responsiva ao tratamento com Vitamina K
 - Rápida progressão para insuficiência renal
 - Elevação modesta das transaminases no início da doença
 - Fosfatase alcalina normal ou subnormal
 - Mais em mulheres (2:1)

RASTREAMENTO FAMILIAR

- Deve ser realizado em todos os parentes de 1º grau de pacientes com diagnóstico de DW
- Avaliação deve incluir:
 - História de períodos curtos de icterícia
 - Doença hepática
 - Sutis alterações neurológicas
 - Exame físico
 - Cobre sérico
 - Ceruloplasmina
 - Transaminases
 - Albumina
 - BTF
 - Exame da lâmpada de fenda
 - Dosagem de cobre na urina de 24 horas
- Indivíduos com anel de KF, ceruloplasmina subnormal e alteração bioquímica devem realizar biópsia hepática
- Se disponível o estudo genético pode ser usado como 1º rastreamento

TRATAMENTO

- O início do tratamento é dependente da atividade da doença ou dos sintomas
- O uso associado de zinco com agentes quelantes ainda está em estudo
- Os sintomas e as alterações bioquímicas estabilizam-se entre 2 e 6 meses do início do tratamento
- O objetivo é promover o balanço negativo de cobre, com a finalidade de remover os depósitos anormais desse metal no organismo
- Pode ser através da
 - Redução da ingestão de cobre
 - Aumento da excreção de cobre (principal forma de tratamento)

TRATAMENTO

■ DIETA

- Devem ser evitados alimentos com altas concentrações de cobre (chocolate, nozes, cogumelos, cacau, frutos do mar)
- O ideal é ingerir menos de 0,6mg/dia de cobre

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

Ferenci P, Aliment Pharmacol Ther 2004

TRATAMENTO

■ AGENTES QUELANTES

■ D-penicilamina:

- é a forma mais importante de “quelação” do cobre, com aumento da excreção urinária
- Pode levar desde plaquetopenia e leucopenia até anemia aplásica e granulocitose
- A toxicidade renal produzida (proteinúria e hematúria) é reversível
- Em alguns casos mesmo após a sua suspensão pode ocorrer progressão para síndrome nefrótica e glomerulonefrite membranosa
- dose: 20mg/Kg/dia (máx. 1-2g/dia) dividido em 2 a 4 doses diárias

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003
Ferenci P, Aliment Pharmacol Ther 2004

TRATAMENTO

- Trietilenotetramina (Trientine):
 - Pode ser usado nos casos de efeitos colaterais importantes à D-penicilamina
 - ↑ excreção urinária de cobre
 - Pacientes com efeitos colaterais à D-penicilamina também podem apresentar com essa medicação
 - Dose: adultos 2g/dia
crianças 1,5g/dia
dividido em 2 a 4 doses
 - É menos potente que a D-penicilamina

TRATAMENTO

- Acetato ou Sulfato de Zinco:
 - Bloqueia a absorção de cobre pelo trato gastrointestinal
 - Sua vantagem é a ausência de efeitos colaterais
 - Induz a síntese de metalotioneína que se liga ao cobre absorvido na mucosa intestinal levando a sua descamação, sendo eliminado nas fezes
 - Devem ser usados no tratamento de manutenção
 - Ou em pacientes assintomáticos ou na gestação
 - Dose: sulfato de zinco → 200mg 3x/dia 30-60 minutos antes das refeições
acetato de zinco → 170mg 3x/dia

TRATAMENTO EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

■ PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

- Tratamento com D-penicilamina e zinco são efetivos para evitar a progressão da doença

■ TERAPIA DE MANUTENÇÃO

- Após tratamento adequado com agentes quelantes pode-se realizar a transição para o tratamento com zinco, em geral após 5-6 anos
- A vantagem do tratamento prolongado com o zinco é que ele é mais seletivo que os outros agentes quelantes e a ausência de efeitos colaterais graves
- Pacientes que descontinuaram o tratamento desenvolveram risco de hepatite descompensada intratável

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003

Scheinberg IH et al, N Engl J Med 1987

Walshe JM, Dixon AK, Lancet 1986

TRATAMENTO EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

■ HEPATITE FULMINANTE

- É indicação de transplante hepático
- Nazer *et al* desenvolveram um score de prognóstico que inclui dosagem de BTF, AST, TAP; pacientes com score de 7 possuem pior prognóstico
- Até o transplante ser realizado, plasmaferese, exsanguineotransfusão ou hemofiltração/diálise podem proteger o rim

Roberts EA, Schilsky ML, Hepatology 2003
Nazer et al, Gut 1986

TRATAMENTO EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

■ GRAVIDEZ

- O tratamento pode ser continuado durante toda a gravidez, sendo que a sua interrupção pode evoluir com hepatite fulminante

■ TRANSPLANTE HEPÁTICO

- É indicado para todos os pacientes com DW com doença descompensada, sem resposta ao tratamento com medicamentos
- Corrige o defeito metabólico da DW e pode servir para iniciar a normalização da deposição extra-hepática de cobre

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

- O alvo da monitorização do tratamento é a confirmação clínica e a regressão das alterações bioquímicas, assim como identificação dos efeitos colaterais
- Deve ser realizado pelo menos 2x/ano
- No início do tratamento deve ser mais freqüente

RECOMENDAÇÕES

1. DW pode ser considerada em indivíduos entre 3 e 45 anos com alterações hepáticas de causas incertas (III)
2. Nos pacientes em que suspeita-se de DW, o anel de KF pode ser visualizado com o exame da Lâmpada de Fenda realizado por profissional habilitado, a ausência do anel não exclui o diagnóstico de DW, principalmente em pacientes com predominância de doença neurológica (III)
3. Ceruloplasmina sérica deve ser dosada rotineiramente durante a evolução de hepatites, doenças neurológicas ou anormalidades psiquiátricas em crianças e adultos de "meia idade". Um nível extremamente baixo (<50mg/dl) pode ser grande evidência de DW; níveis subnormais devem ser novamente avaliados posteriormente. Ceruloplasmina normal não exclui o diagnóstico (III)

RECOMENDAÇÕES

4. A dosagem do cobre na urina de 24 horas pode ajudar no diagnóstico de DW, é tipicamente $>100\text{mcg}$ em pacientes sintomáticos, mas um resultado $>40\text{mcg}$ pode indicar DW e requer maior investigação (II)
5. Em crianças, o uso de D-penicilamina no teste da dosagem do cobre na urina de 24 horas pode evidenciar a doença em resultados $>25\text{mcg}$, o valor do teste em adultos é desconhecido (II)
6. Biópsia hepática com cobre acima de 250mcg/g é indício importante no diagnóstico e pode ser realizado em casos em que o diagnóstico não é simples e em pacientes jovens; dosagem $<40\text{-}50\text{ mcg/g}$ excluem DW (III)
7. Avaliação neurológica e imagens radiológicas do cérebro, preferencialmente RNM, devem ser realizadas antes do início do tratamento de indivíduos com diagnóstico de DW e em alguns pacientes que apresentarem sintomas neurológicos sugestivos de DW (III)

RECOMENDAÇÕES

8. Quando possível o diagnóstico genético baseado na análise de haplotipos deve ser realizado no rastreamento de familiares de 1º grau de pacientes com DW (III)
9. Pacientes pediátricos que apresentam quadro clínico de Hepatite Auto-imune devem ser investigados para DW; adultos com Hepatite Auto-imune atípica com resposta pobre ao tratamento com corticóides também devem ser investigados (III)
10. DW deve ser considerada como diagnóstico diferencial de pacientes com esteatose hepática não alcoólica (IV)
11. DW deve ser suspeitada em pacientes com hepatite fulminante associada a hemólise intravascular com Coombs -, modestas elevações das transaminases séricas, fosfatase alcalina baixa e fosfatase alcalina/bilirrubina < 2 (III)

RECOMENDAÇÕES

12. Parentes de 1º grau de pacientes com diagnóstico de DW devem realizar rastreamento com: (II)

- História clínica
- Exame físico
- Dosagem de transaminases
- Avaliação da função hepática
- Hemograma com diferencial
- Ceruloplasmina
- Exame da Lâmpada de Fenda
- Dosagem de cobre na urina de 24 horas
- Estudo genético

RECOMENDAÇÕES

13. Tratamento inicial em pacientes sintomáticos deve incluir agentes quelantes (D-penicilamina ou trientine) (II)
14. Tratamento em pacientes assintomáticos ou na manutenção do tratamento de sucesso pode ser realizado com agentes quelantes ou zinco (II)
15. Pacientes com hepatite fulminante e grave disfunção hepática sem resposta ao tratamento com quelantes deve ser indicado o transplante hepático (II)
16. Tratamento da DW deve ser continuado na gravidez, mas a diminuição da dose da D-penicilamina e da trientine é aconselhável (III)
17. O tratamento é para toda a vida e não deve ser descontinuado, a menos que houver transplante hepático (II)

RECOMENDAÇÕES

18. Para monitorização de rotina deve-se realizar dosagem do cobre sérico, ceruloplasmina, avaliação da função hepática e exame físico (III)
19. Dosagem de cobre na urina de 24 horas deve ser realizado anualmente ou mais freqüentemente quando as doses dos medicamentos precisarem ser ajustadas; a dosagem do cobre livre pode ser estimada nesta situação (III)
20. Pacientes recebendo quelantes requerem avaliação com hemograma com diferencial e análise urinária regularmente (III)