



Doença de Wilson: Uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão Wilson's Disease: A diagnostic approach, clinical evolution and review

Marina Rodrigues Gomes

Bacharel em Medicina pela Escola de Ciências da Saúde do Distrito Federal (ESCS)

Instituição: Exército Brasileiro

Endereço: Colônia Agrícola Samambaia Chácara, 52 Lt 03, Vicente Pires, Brasília - DF, CEP: 72001-495

E-mail: marinarodrigues_gomes@hotmail.com

Karine Paula Balduino

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UNIVBRASIL)

Endereço: Av 20 de Julho, Setor Bela Vista, Iporá – GO, CEP: 76200-000

E-mail: karinepaulabalduino@gmail.com

Ana Laura Carvalho Almeida

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: analauracalmeida@hotmail.com

Gabriela Batista Lima Mateus

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Endereço: Rua 42, 95, Setor Marista,
Goiânia - Goiás, CEP: 74150-270

E-mail: gabi.gm6@gmail.com

Lara Ramos Borges Chiarello

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua PHL 1, Parque Lozandes, Live tower Lozandes, 3106, Goiânia – Goiás, CEP: 74884-125

E-mail: laraiborgeschiarello@gmail.com

Paula Helena França

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Imepac

Endereço: Rua 106, 1141, Bela Vista, Capinópolis – MG, CEP: 38360-000

E-mail: paulahelena182@gmail.com

Wanessa Gonçalves Alves

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua T-29, 875, Setor Bueno, Goiânia - Goiás, CEP: 74210-050

E-mail: wanessa_alves7@outlook.com



Paula Duarte Marques

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Hospital Municipal Gricia Lisboa de Rezende

Endereço: Avenida Marechal Rondon, 723, Aguas Claras, Unai - MG, CEP: 38613-052

E-mail: marquesduartepaula@gmail.com

Igor Manrico Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença

Endereço: Rua Abraham Palatinik, 100

E-mail: igormanricoc@gmail.com

Júlia Sanches de Velasco

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Rua 07, Qd 01, Lt 06, s/n, Setor Sul, Goiás - GO

E-mail: jjuliasanches@gmail.com

Isabella Maria Gomes Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Oeste da Bahia

Endereço: Rua Planalto, 21, Sandra Regina, Barreiras - BA, CEP: 47802-031

E-mail: isabella.silva@ufob.edu.br

Júlia Pimenta Gomes

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS - BH) Endereço: Rua Canabrava 341, Unai - MG

E-mail: juliagomes_@hotmail.com

Naiza Murielly Pereira Borges

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: naiza.murielly@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Doença de Wilson é uma afecção autossômica recessiva rara, caracterizada por um distúrbio no metabolismo do cobre a nível hepático, levando ao acúmulo desse metal em diversos tecidos. Possui incidência estimada de 1:30.000. Os portadores da doença apresentam desde quadros assintomáticos até manifestações hepáticas e neuropsiquiátricas. Apresentação do caso: Um homem de 25 anos, solteiro e profissional em tecnologia da informação, foi encaminhado por sua família ao Hospital Geral de Goiânia, Goiás, apresentando sintomas de desorientação mental e irritabilidade que duraram cerca de 24 horas. A família descreveu que, nos últimos 60 dias, o paciente começou a se isolar socialmente de forma notável e exibia tremores sutis nos membros superiores quando em repouso, além de ligeiras dificuldades na fala. No dia da admissão, ele estava confuso, não reconhecia os membros da família e agia de forma agressiva. O paciente não tinha históricos médicos significativos, uso prolongado de medicamentos, abuso de substâncias ou alergias conhecidas. Quanto ao histórico familiar, seu pai e seu tio materno têm cirrose hepática, e sua mãe é portadora de hipertensão arterial. Discussão: A doença pode ocorrer dos 5 aos 60 anos, mas o diagnóstico costuma ser mais comum na segunda década de vida. As características clínicas decorrem do



acúmulo de cobre, inicialmente no fígado e no cérebro. Os pacientes portadores da doença evoluem com manifestações hepáticas, como cirrose, hepatite aguda e hepatite crônica e manifestações neurológicas: tremores, disartria, ataxia, rigidez e sintomas psiquiátricos. Além disso, a deposição de cobre no limbo da córnea forma um halo amarelo acastanhado denominado anel de Kayser-fleischer. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e em testes laboratoriais que evidenciam a deficiência no metabolismo do cobre. O tratamento é feito com drogas quelantes do cobre ou que reduzem a absorção do metal. Conclusão: A doença de Wilson é uma enfermidade rara, que se apresenta como desafio diagnóstico devido a variedade de apresentação clínica, podendo ser oligossintomática ou com quadro clínico exuberante inespecífico. No entanto, o diagnóstico precoce é de suma importância para que o tratamento seja instituído rapidamente a fim de evitar os efeitos nocivos da doença e suas possíveis sequelas.

Palavras-chave: Doença de Wilson, Cobre, Hepatite, Anel Kayser-fleischer.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo do cobre que afeta a homeostase hepática, gerando acúmulo desse metal nesse órgão e nos tecidos extra-hepáticos, sobretudo no cérebro. Devido a isso, pacientes com essa condição apresentam sintomas variados que incluem desde problemas neurológicos até distúrbios gastrointestinais (ARSÉNIO, 2020).

Ela é causada por variantes patogênicas do gene ATP7B, que é responsável por codificar uma ATPase responsável pela homeostase do cobre. No caso de sua disfunção, ocorre um acúmulo de cobre livre no fígado, na corrente sanguínea, urina, córnea e sobretudo no sistema nervoso central (MORATORIO; PONTET; HERNANDÉZ, 2019).

Embora as manifestações clínicas da doença de Wilson fossem já conhecidas desde o ano de 1883 em estudos de Westphal e Strümpell, esta só foi reconhecida como uma nova patologia no ano de 1912 por Samuel Alexander Kinnier Wilson, que correlacionou a sintomatologia dos gânglios da base à doença hepática e a nomeou inicialmente como “Degeneração Lenticular Progressiva”. A doença tem como principal característica a falta de capacidade do organismo em eliminar o cobre em excesso que se acumula em suas células. Dessa forma, o cobre se deposita em diferentes órgãos do corpo, prejudicando suas funções normais e gerando graves complicações (CARNEIRO, 2022).

Apesar de ser uma doença rara com prevalência estimada em um caso a cada 30.000 nascidos vivos, ela é amplamente estudada pela sua complexidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Sua prevalência é maior em áreas onde a consanguinidade é comum. Estima-se que a sua incidência seja de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes em países europeus, enquanto na Ásia sua frequência é bem mais elevada. Além disso, a doença de Wilson pode não apresentar sintomas por longos períodos, dificultando o seu diagnóstico e tratamento precoces e a tornando um desafio na prática clínica (NOGUEIRA JUNIOR; DUARTE, 2022).



Uma vez firmado o diagnóstico, o tratamento se dá com quelantes, a fim de facilitar o processo de excreção do cobre e dificultar que ocorra sua absorção pelo organismo. Seu prognóstico depende da precocidade do diagnóstico e da inserção do tratamento, bem como da resposta individual de cada pessoa acometida (BARBOSA et al., 2021).

Em vista disso, este artigo tem como objetivo discutir os principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da doença de Wilson, a fim de auxiliar profissionais da saúde e pacientes no manejo dessa condição médica. Para tanto, serão abordados os principais sintomas, métodos de diagnóstico, como a genética molecular, exames clínicos e bioquímicos, e os principais tratamentos disponíveis para essa doença.

Com isso, espera-se que este artigo possa contribuir para a melhoria da compreensão da doença de Wilson e para o seu adequado diagnóstico e tratamento, minimizando assim o impacto dessa condição nos pacientes afetados por ela.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem de 25 anos, solteiro e profissional em tecnologia da informação, foi encaminhado por sua família ao Hospital Geral de Goiânia, Goiás, apresentando sintomas de desorientação mental e irritabilidade que duraram cerca de 24 horas. A família descreveu que, nos últimos 60 dias, o paciente começou a se isolar socialmente de forma notável e exibia tremores sutis nos membros superiores quando em repouso, além de ligeiras dificuldades na fala. No dia da admissão, ele estava confuso, não reconhecia os membros da família e agia de forma agressiva. O paciente não tinha históricos médicos significativos, uso prolongado de medicamentos, abuso de substâncias ou alergias conhecidas. Quanto ao histórico familiar, seu pai e seu tio materno têm cirrose hepática, e sua mãe é portadora de hipertensão arterial.

Na avaliação física, o paciente se encontrava hemodinamicamente estável, em bom estado geral, eupneico, anictérico e acianótico. Os exames dos sistemas respiratório, cardiovascular e abdominal não revelaram anormalidades. No entanto, o exame neurológico mostrou um escore de Glasgow de 15, disartria, sialorreia, confusão mental e dificuldade em caminhar. Além disso, foram observados anéis pigmentados ao redor da córnea em ambos os olhos, compatíveis com anéis de Kayser-Fleisher. Exames laboratoriais revelaram hemácias contadas em 4,5 milhões/mm³, Hb de 12,0 g/dL, Ht de 36,5%, leucócitos a 6.200 mil/mm³, plaquetas a 190 mil/mm³; a urina de 24 horas mostrou cobre urinário elevado a 230 mcg (valor de referência 15 - 60 mcg/24h); níveis séricos de cobre reduzidos a 40 mcg/dL (valor de referência 80 - 115 mcg/dL); e ceruloplasmina sérica reduzida a 6,0 mg/dL (valor de referência 21 - 53 mg/dL). Sorologias para hepatites B e C, HIV e sífilis foram negativas. A ultrassonografia abdominal indicou sinais de cirrose, e uma tomografia computadorizada do crânio revelou atrofia significativa nos gânglios da base e putâmen.

Diante desses achados, a suspeita diagnóstica foi de Doença de Wilson, e o tratamento farmacológico com penicilamina foi imediatamente iniciado em ambiente hospitalar.



3 DISCUSSÃO

A doença de Wilson, degeneração hepatolenticular, é um distúrbio do metabolismo do cobre em nível hepático, hereditário, de caráter autossômico recessivo, não ligado ao sexo, ocorrendo igualmente em homens e mulheres, universalmente distribuída, sendo necessários dois genes defeituosos que foram mapeados no cromossomo 13 e nomeados ATP7B. Estes, provavelmente, codificam uma ATPase transportadora de cobre. Pessoas com apenas um gene defeituoso são carreadoras, mas não portadoras da doença e não necessitam de tratamento. A prevalência é de aproximadamente 1/30.000 pessoas. O acúmulo de cobre se faz inicialmente no fígado e, posteriormente, em diversos órgãos e tecidos, particularmente no cérebro, córnea e rins. É uma das raras doenças dismetabólicas de caráter genético que, com o diagnóstico precoce, tem tratamento eficaz. A moléstia não tratada tem evolução fatal.

A sintomatologia polimorfa da doença de Wilson observada, em parte, em outras patologias do Sistema Nervoso Central, depende do grande número de mutações que apresenta e correlaciona-se com a localização das lesões decorrentes das alterações metabólicas. Os distúrbios neurológicos, segundo Barbosa et al.², representam a forma inicial mais frequente (54,4%), seguida de insuficiência hepática (31,1%) e alterações psiquiátricas (14,4%).

A sintomatologia neurológica é variável, sobressaindo-se os tremores de vários tipos (repouso, postural, ação, bater de asas), as posturas e/ou movimentos distônicos e distúrbios da marcha sem padrão definido. A disartria é o sintoma neurológico mais frequente e é relatada em 97% dos pacientes com DW neurológica. Em alguns casos, a disartria pode ser tão grave e persistente que a comunicação verbal se torna impossível. A disfagia, dificuldade em deglutir, é relatada em 50% dos pacientes com sintomas neurológicos. A disfagia varia de leve a grave e pode levar a graves complicações de saúde geral, incluindo broncoaspiração, pneumonia e perda de peso (5). O quadro psiquiátrico consiste de distúrbios de menor intensidade como desvios do comportamento ou de grau mais acentuado como as manifestações esquizofreniformes. A alteração ocular mais importante é o anel de Kayser-Fleischer, presente em mais de 95% dos pacientes com sintomas neurológicos e em 70% a 90% portadores da forma hepática. Em muitos pacientes o anel corneano só é visível com o emprego de lâmpada de fenda e sua espessura está correlacionada com a sintomatologia

O diagnóstico da DW começa com o reconhecimento das características clínicas sugestivas da doença ou com a identificação de familiares com esta patologia. O diagnóstico é baseado numa ampla combinação de testes laboratoriais e de características clínicas, incluindo: excreção de cobre urinário de 24 horas, concentração hepática de cobre, análise da ceruloplasmina sérica, presença de mutação do gene ATP7B, anel de Kayser-Fleisher e sintomas hepáticos e neurológicos (8). Devido às diversas manifestações clínicas da DW e aos sintomas inespecíficos, a doença é comumente subdiagnosticada (6,7)



Os fármacos que estão disponíveis para o tratamento da Doença de Wilson, incluindo os agentes quelantes de cobre, são a D-penicilamina e a trientina, e os sais de zinco.

Uma opção cirúrgica e mais complexa para o tratamento da Doença de Wilson é o transplante hepático, indicado em quadros clínicos de insuficiência hepática aguda grave desencadeada por esta patologia. Este procedimento clínico é realizado em cerca de 0,5% dos adultos que sofrem da DW (5,8).

Plasmaferese, hemofiltração, sistema de recirculação adsorvente molecular (MARS) ou diálise da albumina podem ser procedimentos realizados enquanto o transplante estiver a ser aguardado de modo a diminuir, o mais rapidamente possível, os níveis de cobre sérico (9).

4 CONCLUSÃO

A doença de Wilson, desordem genética do metabolismo do cobre, é uma doença rara e de difícil diagnóstico, devido a sintomatologia inespecífica, como desordens neurológicas, deficiência hepática, alterações oftalmológicas e psiquiátricas. Ademais, redução da ceruloplasmina no soro e o aumento da excreção urinária de cobre, são fundamentais para o diagnóstico de degeneração hepatolenticular, mas não são alterações específicas da doença de Wilson, pois também podem ocorrer em outras afecções como hepatite fulminante, perdas renais ou intestinais, desnutrição, entre outros. O anel de Kayser-Fleicher, sinal patognomônico da doença, é encontrado em menos de 50% dos pacientes. Além disso, a doença pode ser assintomática em uma determinada faixa etária.

No entanto, o diagnóstico adequado tem grande impacto, visto que há tratamento específico e eficaz capaz de mudar o prognóstico da doença. Assim, o conhecimento acerca da doença de Wilson, bem como o diagnóstico precoce, é essencial para o tratamento apropriado capaz de mudar o curso da doença, que pode ser fatal.

Portanto, reitera-se neste estudo, a importância do diagnóstico precoce e da necessidade de investir em medidas mais eficazes na terapêutica da doença de Wilson, com o objetivo de aumentar a aderência ao tratamento e reduzir seus efeitos colaterais, a fim de estabilizar ou regredir o curso da patologia, dados que poderão ser úteis para posteriores pesquisas científicas e prática médica



REFERÊNCIAS

- Rodrigues ACT, Dalgalarondo P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso de eletroconvulsoterapia: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:876-880.
- Barbosa ER, Scaff M, Comerlatti LR, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: avaliação crítica dos critérios diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:234-242.
- Finelli P Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurology* 1995;45:1261-1262.
- Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B, Kückle M. Kayser-Fleischer corneal ring. *Neurology* 2000;55:280.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):1–20.
- Ferenci P, Członkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671–85.
- Das SK, Ray K. Wilson ' s disease : an update. 2006;2(9):482–93.
- Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol.* 2012;4(1):5–10.
- Schilsky ML. Wilson Disease : Clinical Manifestations , Diagnosis , and Treatment. 2014;3(5):104–7.
- Arsénio, SIS. Doença de Wilson: abordagem terapêutica. 2020. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa. 2020.
- Barbosa, APR et al. Doença de Wilson: revisão de literatura. 2021. 20f. Dissertação (Graduação em Biomedicina) – Universidade Ânima, 2021.
- BRITO, José et al. DOENÇA DE WILSON DIAGNÓSTICO CLÍNICO E SINAIS DAS “FACES DO PANDA” À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: Relato de caso. *DOENÇA DE WILSON* , [s. l.], p. 1-4, 11 nov. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/9p3nZbMdyFk58hw8xTJpfbC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 jun. 2023.
- Carneiro, TSB. A doença de Wilson em Pediatria. 2022. 76f. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa. 2022.
- Da Silva AC, Colósimo AP, Salvestro D. Doença de Wilson (degeneração hepatocelular: revisão bibliográfica e relato de caso. Itajubá: *Revista Médica de Minas Gerais*; 2009.
- FRAINER, Djulia et al. Hepatite Fulminante como Primeira Apresentação da Doença de Wilson: Fulminant Hepatitis as the First Presentation of Wilson's Disease. *Hepatite Fulminante*, Joinville, p. 1-4, 5 jun. 2023. Disponível em: file:///C:/Users/paula/Downloads/%2528D2%2529+BJT_497-PT.pdf. Acesso em: 27 jun. 2023.



Martins MMC, Cartaxo CGB. Doença de Wilson: diagnóstico precoce e evolução neurológica. João Pessoa: UFPB; 2014

Moratorio, I.; Pontet, Y.; Hernández, N. Enfermedad de Wilson: presentación hepática y revisión bibliográfica. Rev Urug Med Interna, (2):32-37, 2019.

Nogueira Junior, RI.; Duarte, GFM. Anillos de Kayser-Fleischer y la Enfermedad de Wilson, una revisión de literatura. Revista de Investigación Ciencias de la saúde, 2(4):58-67, 2022.

PRADO, Ana; FONSECA, Dilma. UMA REVISÃO SOBRE A DOENÇA DE WILSON RELATO DE CASO: A study about Wilson's DiseaseA relate of a case. UMA REVISÃO SOBRE A DOENÇA DE WILSON, Itajubá, v. 30, p. 1-7, 2004. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/6396/3874>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Silvério ASD, Couto TS, Oliveira JMP. Síndrome de Wilson: relato de caso. Ribeirão Preto: UNIFENAS; 2016.

Sócio AS, Ferreira AR, Fagundes EDT, et al. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento. Revista Paulista de Pediatria; 2010.

Socio SMA. Doença de Wilson em Crianças e Adolescentes: experiência da hepatologia pediátrica do HC-UFMG. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2008

23. SÓCIO, Stephania et al. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento: Wilson's disease in children and adolescents: diagnosis and treatment. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento, Belo Horizonte, p. 1-7, 31 ago. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/49WD4XQp5H8zJVGq4kgVsgp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 jun. 2023.