

DOENÇA DE WILSON: revisão de literatura

Ana Paula Rocha Barbosa

Cátia Aparecida David Rodovalho

Raquel Alves Silva Mastrela

Júlia Leão Rabelo

RESUMO

O cobre é um oligoelemento vital para a sobrevivência dos organismos vivos, sendo essencial na formação de mielina nos neurônios do sistema nervoso central, na formação da melanina na pele, nos olhos e no cabelo. A Doença de Wilson (DW) resulta em acúmulo de cobre no fígado e em outros órgãos. Sintomas neurológicos e hepáticos se desenvolvem. A presença da DW deve ser investigada quando se há suspeita pelos sinais clínicos e laboratoriais, bem como histórico familiar. O diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para um melhor prognóstico desta patologia, assim como seu atraso pode resultar em sequelas irreversíveis, inclusive o óbito. Com esse trabalho tem-se a intenção de descrever a fisiopatologia da doença de Wilson assim como o metabolismo do cobre, patologia que ainda é pouco conhecida e pouco divulgada, assim como exaltar a importância do biomédico no diagnóstico, tratamento e acompanhamento. O mesmo será realizado por meio de levantamento bibliográfico. De forma objetiva e sistemática, agruparemos o conhecimento contido em artigos científicos relevantes sobre o tema e realizaremos um trabalho que sirva de referência para conhecimento acerca da Doença de Wilson.

Palavras-chave: Metabolismo do cobre, Doença de Wilson, degeneração hepatolenticular.

ABSTRACT

Copper is a vital trace element for the survival of living organisms, being essential in the formation of myelin in neurons of the central nervous system, in the formation of melanin in the skin, eyes and hair. Wilson's Disease (WD) results in accumulation of copper in the liver and other organs. Neurological and liver symptoms develop. The presence of WD must be investigated when there is suspicion due to clinical and laboratory signs, as well as a family history. Early diagnosis and treatment are crucial for a better prognosis of this pathology, as well as its delay can result in irreversible consequences, including death. This work intends to describe the pathophysiology of Wilson's disease, as well as the copper metabolism, a pathology that is still little known and little known, as well as to exalt the importance of the biomedical scientist in diagnosis, treatment and follow-up. The same will be carried out through a bibliographic survey. In an objective and systematic way, we will group the knowledge contained in relevant scientific articles on the subject and we will carry out a work that serves as a reference for knowledge about Wilson's Disease.

Key-words: copper metabolism, Wilson's Disease, hepatolenticular degeneration.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson (DW) é um distúrbio herdado em caráter autossômico recessivo, caracterizada por alteração no transporte do cobre no fígado, gerando acúmulo de cobre no organismo, especialmente no próprio fígado, cérebro, rins e córneas. A expressão fenotípica varia para cada indivíduo, podendo se manifestar desde a elevação das enzimas hepáticas, esteatose ou litíase vesicular, em doentes assintomáticos, até à cirrose ou insuficiência hepática fulminante, ou doença neuropsiquiátrica incapacitante (MATOS et al, 2015). O

excesso de cobre no cérebro leva à lesão tecidual, e, por fim, quando não se institui um tratamento efetivo, conduz à morte (PRADO; FONSECA, 2004).

As manifestações hepáticas, neurológicas e psiquiátricas são as características mais comuns apresentadas. O diagnóstico, em suma, consiste na análise dos níveis de ceruloplasmina e cobre séricos. Os anéis de Kayser-Fleischer apesar de não serem manifestados apenas na Doença de Wilson são a característica clínica que mais chama a atenção durante a avaliação do paciente. A DW quando não tratada pode ser fatal, reforçando a ideia de que o diagnóstico precoce é uma ferramenta vital (SÓCIO et al, 2010).

Assim que é feito o diagnóstico, o tratamento se dá por base de quelantes, afim de facilitar a excreção de cobre e também dificultando sua absorção pelo organismo. O prognóstico da DW depende da precocidade do diagnóstico e início do tratamento, assim como da resposta individual ao mesmo, entretanto quanto mais precoce for instituído o tratamento, mais chances de sobrevida tem o indivíduo e menos chances de sequelas, principalmente neurológicas (SILVA; COLÓSIMO; SALVESTRO, 2010).

1.1 METABOLISMO DO COBRE

O cobre (Cu) é um micromineral essencial para todos os organismos vivos. Foi primeiramente citado em estudos realizado em 1928, que mostrava a eritropoiese em ratos e distúrbios clínicos e patológicos associadas à sua deficiência, como a anemia (PRADO; FONSECA, 2004). A sua importância biológica, funcional e estrutural está ligada com as funções metabólicas de enzimas as quais utilizam o mineral em sua composição, as chamadas enzimas cupro-dependentes como a citocromo-C-oxidase, lisil oxidase, superóxido dismutase, entre outras, as quais catalisam reações fisiológicas importantes relacionadas com a respiração e biossíntese de melanina, metabolismo da dopamina, homeostase do ferro e defesa antioxidante. Tem ainda um papel preponderante na manutenção dos ossos, uma vez que participa na formação e conservação de colágeno. Porém, o cobre em excesso, devido a uma mutação no gene ATP7B, culmina na formação de espécies reativas de oxigênio, originando várias lesões que se expressam através de diferentes manifestações clínicas (DÍAZ et al, 2015).

O metal tem uma cor vermelho-acastanhada, é brilhante e opaco. Apresenta baixa solubilidade em água, em soluções salinas e em soluções moderadamente ácidas. Como elemento químico de transição, possui dois isótopos estáveis, ^{63}Cu e ^{65}Cu . Os seus quatro estados de oxidação – Cu^0 , Cu^{1+} , Cu^{2+} e Cu^{3+} – lhe conferem importante papel nas reações de

oxirredução. O íon Cu^{2+} é a forma iônica estável no meio biológico (FAIA et al, 2017). Foi um dos primeiros metais a ser descoberto pelo homem o que fez com que fosse um dos primeiros a ser explorado. A produção e utilização de cobre tem vindo a aumentar nos últimos anos, promovendo maiores níveis de cobre no meio ambiente (BARBOSA, 2019).

Devido ao alto poder de oxidação que o cobre possui, coordena-se principalmente a compostos inorgânicos como H_2O , OH^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , a compostos orgânicos e a grupos carboxílicos, tornando-se um cofator catalítico ideal e para enzimas oxidativas (quadro 01), ou seja, intermediário da transferência de elétrons em atividades enzimáticas de oxidação e redução, sendo importante para a homeostasia de funções fisiológicas como a respiração celular, a defesa contra radicais livres e a síntese de melanina (BARBOSA, 2019).

Tabela 01. Resumo das cuporenzimas e suas respectivas funções.

	Enzimas cupro-dependentes	Função
	Citocromo c-oxidase	Transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial
	Superóxido dismutase 1 (SOD1)	Defesa antioxidante: desintoxicação do radical superóxido
	Tirosinase	Formação de melanina; metabolismo de aminoácidos
Amino-oxidases	Monoamina oxidase	Degradação da serotonina, metabolismo de catecolaminas
	Diamina oxidase	Inativação da histamina, proliferação celular
	Peptidilglicina- α -aminamonooxigenase (PAM)	α -aminação de neuropeptídeos
	Proteína Lisina-6-oxidase	Crosslinking do colágeno e da elastina
Ferroxidases	Dopamina β - hidroxilase	Produção de catecolaminas
	Ceruloplasmina (Ferroxidase I)	Transporte de cobre e oxidação; transporte de ferro
	Ferroxidases II	Oxidação dos íons de ferro

Fonte: adaptado de BARBOSA, 2019.

A citocromo c-oxidase (COX) é uma enzima mitocondrial transmembrana de estrutura complexa, a qual participa da respiração celular de organismos procariontes e eucariontes, sendo o complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial. É composto por 13 subunidades, 10 das quais são codificadas por genes nucleares. A atividade desta proteína é maior no cérebro e no fígado (CAPALDI, 1990).

Na citocromo c-oxidase estão inseridos três átomos de cobre: dois deles na subunidade I, envolvidos na transferência de elétrons do citocromo para o centro heme a₃-Cu_B, e outro na subunidade II, cuja função é reduzir o oxigênio. Além do cobre possui também dois grupamentos heme, um íon de magnésio e um de zinco. O metabolismo equivocado do cobre resulta em deficiência do mineral no organismo, ocasionado uma redução da atividade da citocromo-c oxidase, conseqüentemente redução na capacidade respiratória das mitocôndrias, fator associado estão associados a um ampla gama de doenças encefalomiopáticas (SHOUBRIDGE, 2001).

A superóxido-dismutase (SOD1) é uma enzima cupro-dependente presente no citoplasma e peroxissomos da maioria das células do organismo, mas também pode ser encontrada no núcleo e no espaço intermembrana mitocondrial e é responsável por proteger os componentes intracelulares de danos oxidativos resultantes do metabolismo aeróbico. As suas concentrações são mais elevadas no cérebro, tireoide e fígado (GOMES, 2016).

Se a atividade da SOD1 for comprometida, como acontece na doença de Wilson pelo metabolismo errôneo do cobre, ocorre então dano oxidativo de componentes celulares, devido ao acúmulo do mineral. As mutações genéticas que modifiquem a SOD1 estão relacionadas a um aumento da apoptose das células neurais e peroxidação de lipídios, gerando sintomas como crises convulsivas, espasticidade e degeneração da mielina (DÍAZ et al, 2015).

A tirosinase, também conhecida como monofenol monoxigenase, é uma enzima oxidase que contém cobre em sua composição e é responsável por catalizar a conversão da tirosina em dopamina e a oxidação da dopamina em dopaquinona. Está presente também na síntese de melanina (GOMES, 2016).

Quando há comprometimento desta enzima em conjunto com alguma alteração patológica, resultante de anomalias no metabolismo do cobre, ocorre despigmentação da pele, deixando-a mais sensível aos raios solares. Isso induz a um aumento do aparecimento de melanomas (BARCELOS, 2008).

1.1.1 Amino-oxidases

As amina oxidases são importantes enzimas cuprodependentes regulatórias que catalisam a oxidação de uma ampla gama de aminas biogênicas incluindo muitos neurotransmissores, histamina e aminas xenobióticas. Existem 2 tipos de amino-oxidases: as que contém flavina em sua estrutura e as que contém cobre (CuAOs), as quais são compostas

por duas subunidades, cada uma contendo um átomo de cobre. Nos eucariontes, o papel das CuAOs tem sido associado como componentes-chave nos processos complexos, como o transporte de leucócitos envolvendo o CuAO, proteína-1 de adesão vascular (VAP-1) (GOMES, 2016).

Das amino-oxidases, são relevantes as monoamino-oxidases e as diamino-oxidases (GOMES, 2016), sendo as primeiras responsáveis para a degradação de serotonina e metabolismo de catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e as segundas inativam a histamina, a putrescina, e outras aminas biogênicas liberadas quando acontecem as reações alérgicas e também inibem as poliaminas encarregadas pela multiplicação celular (DELGADINHO, 2014).

Erro na metabolização do cobre como na DW resultam em níveis aumentados ou diminuídos de atividade da monoamina oxidase, ocasionando uma série de distúrbios neuropsiquiátricos como fobias, depressão, distúrbio de déficit de atenção, abuso de drogas e comportamento violento (ABBAS, 2011). Já a diamina oxidase possui níveis mais elevados de expressão no trato digestivo e na placenta. Valores reduzidos no sangue materno no início da gravidez podem ser uma indicação para distúrbios da gravidez relacionados ao trofoblasto, como pré-eclâmpsia de início precoce. Em caso de falta de diamina oxidase no corpo humano, pode aparecer como uma alergia ou intolerância à histamina (MCGRATH et al, 2009).

Outra amino-oxidase é a PAM (Peptidilglicina monooxigenase), enzima cupro-dependente que catalisa a amidação C-terminal de hormônios peptídicos em suas formas amidadas bioativas. Está envolvida na síntese e ativação de vários peptídios, em especial neuropeptídios. Portanto, várias funções podem ficar comprometidas se acaso houver deficiências na enzima (BLACKBURN et al, 2000).

A proteína lisina-6-oxidase é um membro da família de enzimas lisil oxidase, que são essenciais para a formação, estabilização, manutenção e remodelação das fibras elásticas e evitam a perda de elasticidade do tecido relacionada com a idade. Ela tem como função utilizar a lisina e a hidroxilisina existentes no colágeno e elastina para produzir o reticulado suficiente ao desenvolvimento do tecido conjuntivo ósseo, dentário, epitelial, pulmonar e vascular. A falta de cobre ocasiona declínio da atividade da lisina oxidase, gerando conseqüentemente um defeito na polimerização do colágeno e da elastina com padrões incomuns do tecido conjuntivo, incluindo aneurisma aórtico, descamação da pele e fragilidade dos ossos (GOMES, 2016).

1.1.2 Ferroxidases

A dopamina- β -monooxigenase ou dopamina- β -hidroxilase (DBH) é uma enzima cupro-dependente pertencente à família das oxidoredutases responsável pela síntese de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, tiramina, triptamina e serotonina) (DELGADINHO, 2014), essenciais para a transmissão neuronal do sistema nervoso central. Está presente também na resposta ao estresse mediada pelas glândulas supra-renais. Esta enzima é constituída por dois átomos de cobre, subdivididos em cada uma de suas quatro subunidades (BARCELOS, 2008).

A consequência da deficiência na atividade desta enzima resulta em baixos níveis de norepinefrina sugerem uma combinação de síntese diminuída e *turnover* aumentado das catecolaminas. Outros distúrbios neurológicos têm sido relatados em animais com deficiência de cobre, tais como diminuição de mielinização associada à ataxia, alterações histológicas no cérebro e no corpo estriado (DELGADINHO, 2014).

A ceruloplasmina é uma enzima composta por aproximadamente 85 a 90% do cobre sérico total e é encontrada exclusivamente nos vertebrados. A estrutura na enzima consiste em seis íons de cobre, cuja ligação é extremamente forte. Três desses íons formam o centro I, o qual participa da transferência de elétrons (GOMES, 2016).

Esta enzima faz parte nas reações de fase aguda da inflamação e na eliminação de radicais livres, reduzindo o dano celular oxidativo. Produzida essencialmente no fígado, pertence à família das ferroxidases, portanto está intimamente ligada com o metabolismo do ferro; em consequência por estar envolvida na conversão (oxidação) de Fe^{2+} em Fe^{3+} na membrana citoplasmática das células. Quando os níveis séricos de cobre são reduzidos a quantidades ínfimas a ceruloplasmina é afetada, sendo encontrada em concentrações muito baixas, resultando em anemia (em função da falta de mobilização de ferro para a síntese do grupo heme) e consequente acúmulo de ferro hepático. É a principal enzima de dosagem quando há suspeita da Doença de Wilson (BARCELOS, 2008).

O cobre é adquirido através da alimentação. Os alimentos com as maiores concentrações desse elemento são os órgãos de animais como o fígado, frutos do mar, cereais, frutos secos, mas também podem ser encontrado em leguminosas. Produtos derivados do leite e outros tipos de carne contém baixos níveis do metal (FAIA et al, 2017). É recomendado pela OMS, um consumo diário de 1,2 mg Cu/dia para as mulheres e 1,3 mg/dia para os homens. A necessidade de ingestão diária de cobre em crianças e bebês lactentes varia com a idade. Na

generalidade, as dietas englobam quantidades adequadas de Cu para prevenir, por um lado, um estado de carência e por outro lado, um estado de toxicidade (DÍAZ et al, 2015).

Existem inúmeros fatores a nível fisiológico que podem afetar a absorção do cobre. O ácido clorídrico produzido em quantidades corretas facilita a digestão no estômago e permite a disponibilidade de cobre no intestino delgado. Em contrapartida, com um pH alcalino no intestino verifica-se a formação de complexos como o hidróxido de cobre e de sais de cobre com constante de dissociação declinadas, havendo por isso uma menor biodisponibilidade de cobre para absorção. A competição de vários metais, incluindo o cádmio, o ferro e o zinco, altera os níveis de absorção do cobre. O zinco e o cádmio principalmente fazem aumentar as metalotioneínas (MTs), estas que são proteínas responsáveis pela ligação a metais pesados para fins de desintoxicação do organismo (BARCELOS, 2008).

O estômago e o intestino delgado, sobretudo o delgado proximal, são os locais de maior absorção do cobre. Cerca de 50% do cobre ingerido não é absorvido, embora essa taxa varie de acordo com fatores fisiológicos, dietéticos e patológicos (FAIA et al, 2017). No trato gastrointestinal, o cobre é absorvido no ápice dos enterócitos pelo transportador de cobre 1 e pelo transportador de metal divalente 1 (CTR1) no aspecto sinusoidal do hepatócito. CTR1 é essencial para desenvolvimento e é considerado o principal mecanismo para absorção de cobre em células de mamíferos, além de outras vias já descritas. A falta de CTR1 devido mutação ou erros inatos resulta em letalidade embrionária (PRADO; FONSECA, 2004).

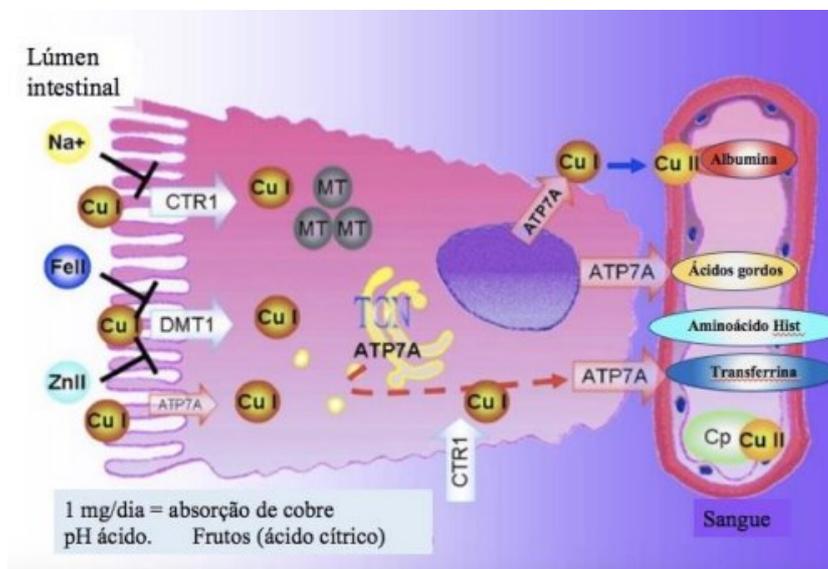
O transporte de cobre pelo epitélio intestinal inclui a sua passagem pelo citoplasma. Esta movimentação é realizada pelas metalotioneínas (MTs), cuja síntese é influenciada pelos elevados níveis de cobre e está dependente da ligação do zinco ao fator de transcrição da metalotioneína (MTF-1). As metalotioneínas entéricas tem papel fundamenta na regulação da absorção do cobre ingerido. Elas fazem parte de um grupo de proteínas cuja atuação se dá na luz do intestino e ter por função se ligar ao cobre e a outros metais, agindo como agentes captantes e quelantes desses elementos. O zinco tem a capacidade de estimular a produção de metalotioneína entérica, dessa forma a absorção do cobre adquirido na alimentação é minimizada (DÍAZ et al, 2015).

Estas proteínas representam uma unidade essencial de incorporação do cobre, para impedir uma possível toxicidade induzida por este metal e assim prevenir o aparecimento de lesões oxidativas. Tornam-se no principal transportador de cobre entre o polo luminal e o polo basal do enterócito (BARCELOS, 2008).

Em seguida, o metal é conduzido do enterócito para a circulação sanguínea por intermédio de transporte ativo através da membrana basolateral, mediado pela proteína ATP7A. Outra proteína, a ATP7B, regula a absorção intestinal de cobre através da excreção de cobre pela superfície apical do enterócitos e pelo sequestro vesicular do cobre dentro da célula (BARBOSA, 2019).

O cobre dietético é absorvido no estômago e duodeno e transportado através da veia porta para o fígado, que é o principal órgão responsável pela homeostase e metabolismo do cobre. A proteína ATP7B vai ser responsável pela excreção biliar de cobre e pela sua incorporação na ceruloplasmina para ser posteriormente libertado na circulação sanguínea (FAIA et al, 2017). As proteínas ATP7A e ATP7B são ATPases do tipo P transportadoras de cobre. Essas proteínas localizam-se no aparelho de Golgi das células e atuam na transferência de cobre através das membranas celulares. Após absorvido, o cobre se liga, sobretudo, a albumina e a transcupreína e move-se para a circulação portal. Uma pequena quantidade do metal liga-se a peptídeos e aminoácidos, especialmente a histidina (DÍAZ et al, 2015).

Figura 01. Absorção do cobre pelos enterócitos.



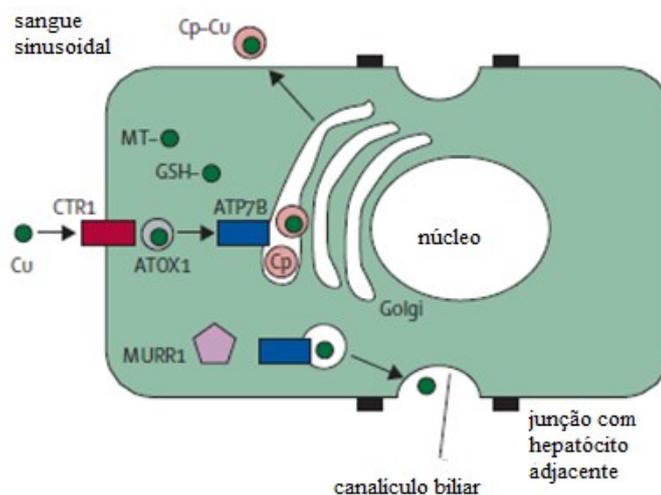
Fonte: BARBOSA, 2019.

A regulação homeostática de cobre se faz pelo fígado. A absorção de cobre ingerido excede as quantidades necessárias por dia. A excreção realizada pelos hepatócitos na bile é crucial para a homeostase correta do mineral. Grande parte do cobre biliar é secretada em uma forma pouco absorvível, sendo eliminada nas fezes. Quando ocorre uma interrupção nestes

mecanismos homeostáticos, o Cu tem tendência a acumular-se, tornando-se num potencial metal tóxico (BARBOSA, 2019).

O processo de excreção biliar inclui outra proteína, COMMD1 (originalmente chamado de MURR1), que interage diretamente com ATP7B.19 A mutação de COMMD1 causa a intoxicação por cobre, um distúrbio autossômico recessivo que culmina em sobrecarga hepática de Cu e excreção biliar deste metal de forma anômala. A ligação de proteínas ao cobre diminui a probabilidade do Cu livre de participar em reações redox. O cobre quando se encontra no estado livre, está disponível para catalisar um conjunto de reações e iniciar danos oxidativos, perturbando eventos fisiológicos fundamentais (FAIA et al, 2017).

Figura 02. Metabolismo hepático do cobre.



Fonte: adaptado de ALA et al, 2007

Sabe-se também que a via do metabolismo do cobre regula o metabolismo de drogas quimioterápicas contendo platina, como por exemplo a cisplatina. O CTR1 foi identificado como o mecanismo de captação para a entrada desses agentes em células tumorais, e os transportadores de cobre ATP7A e ATP7B regulam seu fluxo. Assim, compreender metabolismo do cobre e sua via de transporte pode fornecer uma visão sobre o desenvolvimento de resistência a esses agentes anticâncer (ALA et al, 2007).

O consumo excessivo de cobre é raro. As pessoas podem consumir pequenas quantidades de cobre em excesso em alimentos ácidos ou bebidas acondicionadas em recipientes, canos ou válvulas de cobre por muito tempo (FAIA et al, 2017).

O cobre em excesso tende a se acumular no sangue e com isto esgotar as reservas de zinco do cérebro. Altos níveis de cobre causa oxidação da vitamina A, diminui a vitamina C, provocando dores musculares e nas articulações, distúrbios no aprendizado, depressão e fadiga (WALTER; LYNDON, 1997).

Podem ser observadas associações como: disfunções comportamentais, como irritabilidade, bipolaridade, ira e depressão. Anemia aplástica e megaloblástica, talassemia, nefrite, vários tipos de doenças hepáticas, esquizofrenia, eczema, anemia drepanocítica, Doença de Hodgkin, leucemias e outras doenças malignas (SÓCIO et al, 2010).

As principais fontes de contaminação com o Cobre estão relacionadas a exposição a pinturas, material de litografia, pó de cimento, cromagem, indústrias de pigmentos de Cromo, solução mordente, cigarros, anticoncepcionais e monóxido de carbono expelido pelos automóveis. Pessoas que frequentam piscinas que usam algicidas que contém cobre podem apresentar níveis elevados no organismo (DÍAZ et al, 2015).

Existem algumas mutações genéticas que afetam a metabolização do cobre, sendo elas a doença de Menkes (DM) e a doença de Wilson (DW). Em suma, a DM é o resultado de deficiência de cobre, enquanto que a DW é o resultado de excesso de cobre. Estas duas doenças, com sintomas clínicos distintos, resultam de alterações similares ao nível do transporte anormal das bombas de cobre, as Cu-ATPases, gerando uma cascata de reações anômalas em todo metabolismo cupro-dependente (DELGADINHO, 2014).

2. DOENÇA DE WILSON

A Doença de Wilson (DW), também conhecida por degeneração hepatolenticular, é uma patologia de cunho genético caracterizada pela mutação do gene ATP7B, autossômica recessiva que culmina no metabolismo anormal do cobre, resultando em seu acúmulo no organismo. Em contrapartida, o excesso deste cobre nos órgãos faz com que suas atividades metabólicas não sejam executadas adequadamente, visto que seu transporte é prejudicado. Este gene está localizado no braço longo do cromossomo 13, posição 13q14-q21 e seu locus está relacionado ao da enzima esterase-D das hemácias (PRADO; FONSECA, 2004).

O conhecimento acerca da doença remonta desde 1893, quando Westphal observou tremores e rigidez em dois de seus pacientes, denominando de pseudoesclerose essa nova doença. Em 1898, Strümpell contatou traços de alteração hepática nas autópsias de dois pacientes que apresentavam estes sintomas neurológicos. Até este momento esta enfermidade

era conhecida como síndrome de Strümpell-Westphal (BRITO et al, 2005). Entretanto, somente em 1912, Kinnier Wilson descreveu a fisiopatologia da doença, correlacionando todos os sintomas citados anteriormente e publicou uma tese intitulada “Degeneração Lenticular Progressiva”: uma doença nervosa familiar associada à cirrose do fígado. A partir daí seu nome ficou sendo associado a doença e passou a ser denominada Doença de Wilson (PRADO; FONSECA, 2004). Porém, mesmo após todos os estudos realizados, somente em 1940 constatou-se a relação da doença com o acúmulo de cobre no sistema nervoso e fígado (BRITO et al, 2005).

Tabela 02. Principais características da Doença de Wilson

DOENÇA DE WILSON	
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Autossômico recessivo • Ligado ao cromossom 13 • Prevalência de 1 em cada 30 000
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Início na adolescência • Sintomas dos gânglios basais • Doença hepática Anéis de Kayser-Fleischer • Distúrbios psiquiátricos
Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição do Cu sérico • Diminuição da ceruloplasmina sérica • Aumento de Cu no fígado
Defeito	<ul style="list-style-type: none"> • Excreção biliar de Cu
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Quelantes são bastante eficazes

Fonte: Adaptado de DELGADINHO, 2014.

A doença de Wilson resulta em acúmulo de cobre primariamente no fígado e com o avanço da doença, acumula-se em outros órgãos. Como consequência, são desenvolvidos sintomas hepáticos e, conseqüentemente, neurológicos. A mutação genética presente na doença de Wilson afeta o transporte de cobre, que por sua vez diminui a secreção de cobre na bile, gerando sobrecarga do mineral no fígado, iniciado desde o nascimento. O transporte prejudicado influencia também na incorporação da molécula de cobre para a síntese da ceruloplasmina, reduzindo assim seus níveis e conseqüentemente a função desta enzima (SÓCIO et al, 2010).

A fibrose hepática se desenvolve no indivíduo acometido, ocasionando a cirrose. O cobre se difunde do fígado para o sangue e depois para os outros tecidos. Na maioria dos casos, é destrutivo para o encéfalo, proporcionando sintomas neurológicos e psiquiátricos importantes, todavia outros órgãos são afetados, como órgãos reprodutivos e rins. Acontece de parte deste cobre ser depositado em torno da borda da córnea e da borda da íris, formando os chamados anéis de Kayser-Fleischer, os quais possuem coloração acastanhada e circundam toda a íris. Este achado clínico está presente na grande maioria dos pacientes com doença de Wilson e é responsável pelo diagnóstico diferencial (PRADO; FONSECA, 2004).

A doença hepatolenticular acontece em todo mundo, com frequência maior em judeus, italianos e japoneses, sendo no total afetados cerca de 1,1% da população mundial, com prevalência estimada e 1:30000, incluindo heterozigotos (SÓCIO et al, 2010). É observado alta taxa de consanguinidade dentre os indivíduos acometidos, sendo a idade média do diagnóstico em ambos os sexos de 23 anos nos Estados Unidos e de 12 a 16 anos nos demais países (PRADO; FONSECA, 2004).

Machado (2008) cita em seu estudo que existem mais de 350 mutações ATP7B. Algumas delas tem predomínio em algumas regiões do planeta, sendo a mais comum no Brasil a variante p.A1135fs. O autor ainda discorre em seu trabalho citando vários estudos que mostram diferentes manifestações clínicas de acordo com cada mutação (principalmente os sintomas neurológicos) assim como resposta ao tratamento.

A doença pode se manifestar em qualquer faixa etária, sendo o início dos sintomas geralmente entre 5 a 35 anos. O diagnóstico tem distinção por paciente, existindo indivíduos assintomáticos, mas que mesmo assim apresentam alterações laboratoriais e também é investigado o histórico familiar. O acometimento hepático está presente na maioria dos casos diagnosticados em pediatria, apresentando-se em forma de hepatite fulminante a hepatite crônica (MARTINS; CARTAXO, 2014).

Na faixa etária pediátrica o padrão neurológica é observado com menos frequência, sendo um sintoma bem raro (cerca de 4 a 12%). Quando presente, é notado disfunção extrapiramidal, com distonias, entretanto alterações sensitivas não se observam. São detectados tremores, disartria, rigidez muscular, aumento dos reflexos, salivação, disfagia, ataxia e podem apresentar também alterações psiquiátricas e comportamentais (MARTINS; CARTAXO, 2014).

As manifestações clínicas iniciais dos doentes com DW são decorrentes da acumulação de cobre nos diversos tecidos e relacionam-se em 40% dos casos com manifestações hepáticas, 40% dos casos com manifestações neurológicas e 20% dos casos com manifestações psiquiátricas. Outros sintomas mais raros podem ser referidos como distúrbios renais (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), oculares, musculo-esqueléticos, hipoparatiroidismo, artrite e dores articulares, arritmias e cardiopatias ou endócrinos. Os sintomas hepáticos ocorrem geralmente antes dos 20 anos. As manifestações hepáticas podem variar de um indivíduo para o outro, podendo apresentar-se assintomático ou até mesmo desenvolver cirrose descompensada e/ou hepatite fulminante. O primeiro sintoma é a hepatomegalia com enrijecimento do órgão, podendo-se apresentar como hepatite crônica, cirrose e mais raramente, hepatite aguda. Pode haver a presença de indisposição, anorexia, ascite, debilidade, alterações no peso, icterícia e aumento das transaminases. Na maioria das vezes a doença não é reconhecida até que apareçam manifestações neurológicas, podendo inclusive ocorrer a morte antes das manifestações neurológicas (ALA et al, 2007).

Os sintomas neurológicos tendem a aparecer após os 20 anos. As lesões ocorrem primariamente nos gânglios da base e putâmen (figura 03). Os sintomas da doença incluem tremores, sendo inicialmente discretos e localizados, marcha desequilibrada, contraturas (distonias), anormalidades da fala, dificuldade de deglutição, postura e face distônica, resposta ocular anormal, anormalidades psiquiátricas (depressão, psicoses e comportamento antissocial resultando em isolamento) resultando numa diminuição progressiva da capacidade intelectual (MACHADO, 2008).

É possível observar as alterações cerebrais nos exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), sendo esta última mais sensível no que diz respeito às lesões do tronco cerebral. Nos cortes axiais na ponderação T2 da RM são vistas lesões na região do mesencéfalo denominada de face do panda gigante, que são características da doença (Figura 04). Esse sinal se deve à intensidade normal do sinal no núcleo vermelho e pars reticulata da substância negra, hiperintensidade do tegmento e hipointensidade dos colículos superiores. Também é possível ver o sinal da face do panda em miniatura na região da ponte, o qual se dá pela hipointensidade do fascículo longitudinal medial e trato tegmental central, em contraste à hiperintensidade do aqueduto abrindo-se no IV ventrículo (Figura 05) (BRITO et al, 2005).

Figura 03. RM ponderada em T2, em secção axial, mostra hiperintensidade de sinal nos gânglios da base e tálamo.

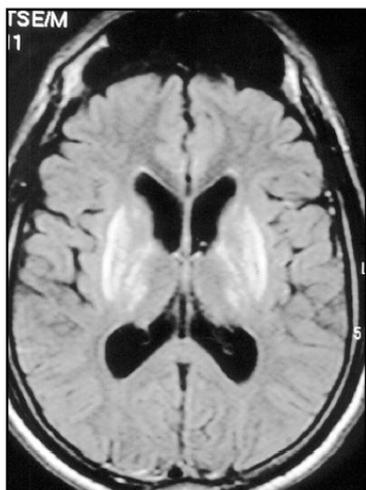


Figura 04. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a “face do panda gigante” no mesencéfalo (seta).

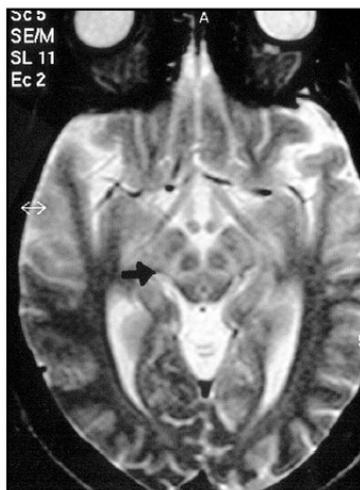
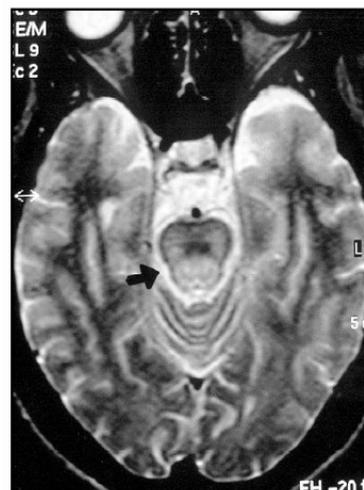


Figura 05. RM ponderada em T2, em secção axial, revela a “face do panda em miniatura” no tegmento da ponte (seta).



Fonte: BRITO et al, 2005

O diagnóstico de DW, desde que há suspeita do quadro clínico, é conseguido através da presença do anel corneal de Kayser-Fleischer, da diminuição dos níveis séricos de ceruloplasmina, do aumento dos níveis plasmáticos de cobre, da eliminação urinária do cobre e biópsia hepática. Estes testes definem o diagnóstico tanto em pacientes com sintomas já presentes como em pacientes assintomáticos. Um diagnóstico precoce é fundamental para a recuperação do paciente e para se evitarem danos de maior gravidade, principalmente ao nível neurológico e hepático (ALA et al, 2007).

O anel de Kayser-Fleischer (KF) é o teste diagnóstico mais importante sendo observado em aproximadamente 90% dos doentes com DW. Os anéis de KF, sendo geralmente bilaterais e simétricos, são alterações pigmentadas, de cor castanho-dourada, amarelo-dourada ou bronze, localizadas da membrana de Descemet. A deposição de grumos granulares de cobre na região perilímbica na córnea forma anéis, os quais frequentemente, podem ser vistos a olho nu, porém, o exame com lâmpada de fenda é geralmente necessário para o diagnóstico definitivo. A intensidade dos anéis tem correlação com a severidade da doença, sendo encontrado principalmente naqueles casos em que o paciente já se encontra com alterações hepáticas (SULLIVAN; CHOPDAR; SHUN-SHIN, 2002).

Figura 06. Anéis de Kayser-Fleischer



Fonte: DELGADINHO (2014).

Todavia, segundo Silva; Colósimo; Salvestro (2010), os anéis de KF raramente estão presentes quando o diagnóstico é feito na infância. Por outro lado, do ponto de vista bioquímico, muitos doentes pediátricos (com doença hepática sem envolvimento neurológico) apresentam excreção do cobre urinário de 24h e aumento das transaminases, demonstrando uma forma comum de apresentação da DW em crianças.

Em suma, o diagnóstico pode ser difícil, visto que não existe um único exame com sensibilidade adequada e as manifestações podem não ser típicas, em especial na faixa etária infantil. O que vai direcionar a suspeita da doença são as manifestações clínicas associada: doença hepática juntamente com alterações neuropsiquiátrica. Nas crianças, as alterações hepáticas serão predominantes, apresentando-se em forma de hepatite, aguda ou crônica, sendo este o motivo da busca hospitalar. Nestes pacientes, também serão notados ceruloplasmina baixa, cobre urinário de 24 horas aumentado, cobre livre e dosagem de cobre no tecido hepático elevados. Apenas alguns apresentam o anel de KF (SÓCIO et al, 2010). Já nos adultos, visto que a doença inicia-se desde o nascimento, conclui-se que os sintomas serão mais graves. Geralmente quando diagnosticado nesta fase, os pacientes apresentam histórico de comprometimento neurológico há algum tempo, porém nunca foi buscada ajuda médica. Visto isso, esses indivíduos apresentam sintomas tanto hepáticos quanto neurológicos/psiquiátricos mais graves, apresentando também, além das alterações laboratoriais já descritas, os anéis de Kayser-Fleischer (BRITO et al, 2005).

O tratamento em geral, tanto para adulto quanto para crianças, tem por finalidade a eliminação do excesso de cobre através do uso de quelantes (D-Penicilamina, Trietilenotetramina e Tetratiomolibdato), juntamente com a inibição da absorção de cobre

pelo trato gastrointestinal com a administração de sais de zinco. A combinação dos agentes quelantes com os sais de zinco tem sido uma prática terapêutica promissora (PRADO; FONSECA, 2004). Entretanto, um estudo realizado por Matos e colaboradores (2015) conclui que a D-penicilamina é bastante dispendiosa e tóxica, principalmente àqueles que apresentam sintomas neurológicos, levando à piora do quadro. Já a Trietilenotetramina, mesmo sendo considerada menos potente, é melhor tolerada na maioria dos casos.

Pinho e colaboradores (2016) realizou um estudo descrevendo um relato de caso de uma paciente portadora da Doença de Wilson que apresentou Elastose Perfurante Serpiginosa (EPS), doença provocada por intoxicação pela D-penicilamina a longo prazo. A doença se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas, as quais apresentam eliminação transepidérmica de fibras elásticas.

Especula-se que a D-penicilamina cause EPS por dois mecanismos: Atuando indiretamente por depleção do cobre necessário à atuação da lisil-oxidase, enzima importante para estabelecer ligações cruzadas de desmosina (...), que estabilizam a formação das fibras elásticas. (...) Na presença de D-penicilamina as moléculas de elastina recém-sintetizadas são instáveis e alvo de rápida proteólise e reação de corpo estranho (PINHO et al, 2016, p. 04).

Figura 07. Pápulas hiperqueratósicas na EPS.



Fonte: PINHO et al (2016)

Zhang (2017) publicou um estudo onde foram feitos testes com pacientes portadores de degeneração hepatolenticular utilizando células-tronco mesenquimais da medula óssea combinadas com penicilina e o resultado foi bem promissor, resultado em redução das

citocinas e grau de fibrose hepática destes pacientes em comparação com os que fizeram os teste apenas com penicilina. Este ensaio abre possibilidades para maiores estudos sobre este método de tratamento.

A partir de realizado o diagnóstico, deve ser introduzida também aos pacientes uma dieta com baixa concentração de cobre, principalmente no início dos sintomas. Os alimentos que contém uma quantidade mais acentuada de cobre são os frutos do mar, cogumelos, chocolate, amêndoas, derivados de animais, como fígado, leguminosas, como feijão e soja e também o café. Contudo, somente a dieta especializada não é suficiente para a eficácia do tratamento. O transplante de fígado é destinado para os casos de pacientes com doença hepática terminal ou fulminante (European Association for the Study of the Liver, 2012).

A doença de Wilson não tratada é fatal, com a maioria dos pacientes morrendo de doença hepática e uma minoria de complicações de doença neurológica progressiva. Com tratamento de quelação e transplante de fígado, a sobrevida torna-se prolongada, não sabendo-se ao certo a média de idade dos pacientes, mas em geral, o prognóstico de sobrevivência depende da gravidade de doença hepática e neurológica, e também da adesão ao tratamento medicamentoso. A função hepática torna-se normal após 1–2 anos de acompanhamento na maioria dos pacientes sem cirrose ou cirrose compensada na apresentação, e então permanece estável sem doença hepática progressiva. Já nos pacientes com insuficiência hepática aguda devido à doença de Wilson o tratamento se torna pouco eficaz, principalmente devido ao tempo necessário para remover o cobre tóxico do organismo (European Association for the Study of the Liver, 2012).

3. CONCLUSÃO

A chave para o diagnóstico da DW precoce está relacionada com seu elevado índice de suspeição, devendo sempre ser investigada. O diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para um melhor prognóstico da doença e seu atraso pode implicar em sequelas irreversíveis ou até mesmo ao óbito.

O cobre está associado a uma gama de processos enzimáticos. Seu metabolismo é orientado, sobretudo, pela expressão das proteínas ATP7A e ATP7B, que regulam a absorção, o acoplamento a ceruloplasmina e sua excreção biliar. Mutações no gene que transcreve a proteína ATP7B são a base para a DW e estão associadas a deficiência na excreção do cobre, com consequente acúmulo tecidual, sobretudo no fígado.

O não tratamento da DW pode ser fatal, principalmente quando há comprometimento hepático. Com tratamento correto o tempo de vida pode ser longo, porém os danos neurológicos causados pelo metabolismo errôneo do cobre são irreversíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, S. A. R. **The Effects of Gold and Silver Nanoparticles on Choline Estrase and Monoamino Oxidase Enzymes Activities.** International Journal of Chemistry, Vol. 3, No. 4; December 2011.
- ALA, A. et al. **Wilson's disease.** The Lancet, vol. 369, 2007.
- BARBOSA, M. T. de S. A. A. **O papel do cobre na doença de Wilson: estratégias terapêuticas.** Universidade de Lisboa – Faculdade de Farmácia, 2019.
- BARCELOS, T. D. de J. **Cobre: Vital ou Prejudicial para a Saúde Humana?.** Universidade da Beira Interior, Covilhã, Junho de 2008.
- BLACKBURN, N. J. et al. **Major changes in copper coordination accompany reduction of peptidylglycine monooxygenase: implications for electron transfer and the catalytic mechanism.** JBIC, vol. 5, p. 341-353, 2000.
- BRITO, J. C. de F. et al. **Diagnóstico Clínico E Sinais Das “FACES DO PANDA” À Ressonância Magnética: Relato De Caso.** Arq Neuropsiquiatr, vol. 63, p. 176-179, 2005.
- DELGADINHO, M. J. C. **Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco.** Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014.
- DÍAZ, T. G. et al. **Metabolismo do cobre na nutrição animal: Revisão.** PubVet. Maringá, v. 9, n. 5, p. 279-286, Jun., 2015
- European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.** Journal of Hepatology, vol. 56, p. 671-685, 2012.
- FAIA, R. et al. **Metabolismo do cobre e doença de Wilson: uma Revisão.** Revista Médica de Minas Gerais. 26:e-1833, 2017. .
- GOMES, C. S. de M. **Cobre: fisiologia e fisiopatologia.** Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, 2016.
- MACHADO, A. A. C. **Manifestações neurológicas na Doença de Wilson: estudo clínica e correlação genotípicas.** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2008
- MARTINS, M. M. C.; CARTAXO, C. G. B. **Doença De Wilson: Diagnóstico Precoce E Evolução Neurológica.** Universidade de João Pessoa, 2014.
- MATOS, C. et al. **Elevação das enzimas hepáticas, persistente e assintomática, como forma de apresentação da doença de Wilson em idade pediátrica.** Nascer e Crescer. Vol. XXIV, nº2, pag. 56-63. 2015.
- MCGRATH, A. P. et al. **Structure and Inhibition of Human Diamine Oxidase.** Biochemistry, Vol. 48, No. 41, 2009
- PINHO, A. et al. **Elastose Perfurante Serpiginosa e Doença de Wilson: Uma Consequência Rara, mas Previsível da Terapêutica a Longo Prazo com D-Penicilamina.** Acta Med Port, ed. 29 (3), p.227-230, Março/2016.
- PRADO, A. L. C.; FONSECA, D. C. B. R. P. da. **Uma Revisão Sobre a Doença de Wilson: Relato de Caso.** Saúde, Vol 30 (1-2): 69-75, 2004.

SILVA, A. C. da.; COLÓSIMO, A. P.; SALVESTRO, D. **Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso.** Rev Méd Minas Gerais. 20(N. Esp.): 404-411. 2010.

SÓCIO, S. de A. et al. **Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento.** Rev Paul Pediatr; 28(2):134-40. 2010.

SULLIVAN, C. A.; CHOPDAR, A.; SHUN-SHIN, G. A. **Dense Kayser-Fleischer ring in asymptomatic Wilson's disease (hepatolenticular degeneration).** Br J Ophthalmol, vol. 86, p. 114–123, 2002.

WALTER, G.; LYNDON, B. **Depression in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease).** Aust N Z J Psychiatry. 31: 880. Dec. 1997.

ZHANG, D. **A clinical study of bone mesenchymal stem cells for the treatment of hepatic fibrosis induced by hepatolenticular degeneration.** Genetics and Molecular Research, vol. 16, China, 2017.