

# Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso

## *Wilson's disease (hepatolenticular degeneration): revision and case report*

Afonso Carlos da Silva<sup>1</sup>, Ana Paula Colósimo<sup>2</sup>, Débora Salvestro<sup>3</sup>

### RESUMO

Este estudo faz, inicialmente, revisão dos aspectos mais atuais referentes a conceito, quadro clínico, diagnóstico e tratamento do distúrbio metabólico do cobre, definido como doença de Wilson. E relata o caso clínico de um jovem acometido de uma sequência de sintomas superpostos de origem gastrointestinal, neurológico e psiquiátrico. Pela multiplicidade e gravidade dos sintomas, teve o diagnóstico final de transtorno psicótico agudo polimórfico, com intensa inibição psicomotora. A partir de uma análise integrada dos exames já solicitados, suspeitou-se de um distúrbio metabólico de origem hereditária ou adquirida que justificasse simultaneamente os sintomas. O distúrbio da excreção do cobre, doença de Wilson, veio justificar toda a sintomatologia referida e foi confirmado a partir da dosagem sanguínea baixa de ceruloplasmina e da presença dos anéis de Kaiser-Fleischer na córnea do paciente.

**Palavras-chave:** Cobre; Degeneração Hepatolenticular/diagnóstico; Degeneração Hepatolenticular/terapia;

### ABSTRACT

*It will be initially revised by the authors the most actual aspects of the concept, clinical situation, diagnosis and treatment concerning to a metabolic disturbance of the copper, Wilson's disease. Afterwards it will be described the clinical case of a young man attacked of a sequence of superposed symptoms of gastrointestinal, neurological and psychiatric origin. For the multiplicity and gravity of the symptoms acute polymorphic with intense psychomotor inhibition had the final diagnosis of "psychotic Upheaval". Starting from an integrated analysis of the exams, it was suspected about a metabolic disturbance of hereditary or acquired origin that justify all the symptoms simultaneously. The disturbance of the excretion of copper, Wilson's disease, came to justify all the referred symptomatology and it was confirmed by the decrease sanguine dosage of ceruloplasmin, the presence of rings of Kayser-Fleischer in the cornea of the patient and of neurological lesion at the magnetic nuclear ressonance. The diagnosis of Wilson's disease in patients with simultaneous digestive (hepática cirrhosis), neurological and inexplicable psychiatric disturbances will always have to be faneed because the precocious treatment will mainly prevent serious and permanent organic damages for the liver and brain. The specific treatment was initiated and the maintenance of exactly has provoked significant improvements and a gradual new outbreak of the symptoms reintegrating the patient the family and the society.*

**Key words:** *Hepatolenticular Degeneration/diagnosis; Hepatolenticular Degeneration/therapy; Copper.*

Recebido em: 25/09/2008  
Aprovado em: 03/03/2009

Instituição:  
Hospital Escola de Itajubá – MG, Brasil

Endereço para correspondência:  
Ana Paula Colósimo  
Rua Miguel Braga, 631, Bairro Boa Vista  
Itajubá – MG, Brasil  
CEP: 37505-030  
E-mail: colosimo@uol.com.br

O diagnóstico de doença de Wilson em pacientes com distúrbios digestivos (cirrose hepática), disfunção neurológica e distúrbios psiquiátricos simultâneos inexplicáveis deverá ser sempre aventado porque o tratamento precoce evitará prejuízos orgânicos graves e permanentes, principalmente para o fígado e cérebro. O tratamento específico foi iniciado e a manutenção do mesmo tem provocado melhoras significativas e progressivo recrudescimento dos sintomas, reintegrando o paciente, a família e a sociedade.

## INTRODUÇÃO: ASPECTOS DO METABOLISMO DO COBRE

O estudo do cobre data de 1816, quando Bucholz<sup>1</sup> constatou ser este um dos componentes dos tecidos vegetais e animais, porém a prova de sua essencialidade como nutriente foi dada em 1928, quando se demonstrou que ratos desmamados e alimentados exclusivamente com dieta láctea tornavam-se anêmicos e não reagiam à administração terapêutica de ferro se não recebessem cobre simultaneamente.<sup>2</sup> O cobre é absorvido principalmente em nível gástrico e duodenal<sup>3</sup> aproximadamente 15 minutos após sua administração oral. No sangue, liga-se inicialmente a aminoácidos e albumina, sendo transportado para os diversos tecidos.<sup>4</sup>

Após a absorção, 60 a 90% do cobre absorvido serão transportados ao fígado (principal órgão armazenador) e o restante será recolhido por células eritrocitárias, cerebrais (contém grandes quantidades) e renais.<sup>5</sup> Nas células hepáticas, uma fração menor do cobre será requerida para a síntese de proteínas cúpricas (Tabela 1). Após um a dois dias de sua absorção o cobre acha-se fortemente ligado, em torno de 93%, à ceruloplasmina<sup>6</sup> e os 7% restantes ligados fracamente à albumina e aos aminoácidos<sup>7</sup>. O cobre viável para as células virá então da albumina e aminoácidos.

Cerca de 80% do cobre são excretados por via biliar<sup>8</sup>, 16% passam diretamente através da parede intestinal e 4% são excretados pela urina.<sup>7</sup> A reabsorção do cobre intestinal (circulação entero-hepática) é praticamente nula.<sup>9</sup>

**Tabela 1 - Funções do cobre e das proteínas cupricas<sup>22</sup>**

Principais cuproenzimas	Participação metabólica
Ferroxidase I (Ceruloplasmina)	Oxidação do ferro e transporte plasmático de cobre
Superóxido Dismutase	Detoxicação celular de radicais superóxidos
Lisil-oxidase	Estabilização de fibras colágenas e elásticas
Citocromo C oxidase	Fosforilação oxidativa
Tirosinase	Formação de melanina
Dopamina B hidroxilase	Formação de epinefrina
Monoamino-oxidase	Deaminação de norepinefrina, histamina e serotonina
Uricase	Oxidação do ácido úrico
Triptofano 2,3,dioxigenase	Metabolismo do triptofano

## DOENÇA DE WILSON (DW)

### 1- DEFINIÇÃO

A doença de Wilson, degeneração hepatolenticular, é 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 concentração de ceruloplasmina sérica, enzima transportadora do cobre, está baixa em 95% dos pacientes com DW.

### 2- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ocorre em qualquer idade, desde os cinco até os 60 anos de vida, sendo o período de maior incidên-

cia compreendido entre oito e 20 anos de idade (2/3 dos casos). Deve-se suspeitar desse distúrbio quando pessoas jovens manifestam sinais de disfunção hepática crônica ou recorrente e distúrbios neuropsiquiátricos. Segundo Bearn<sup>6</sup>, as manifestações iniciais, em 40% dos casos, relacionam-se com comprometimento hepático, 40% com manifestações neurológicas e 20% com manifestações psiquiátricas.<sup>10</sup>

Em cerca de 50% dos indivíduos afetados apenas o fígado pode estar acometido. Os sintomas hepáticos são bastante diversificados: indisposição, anorexia, ascite, debilidade, alterações no peso, icterícia e aminotransferases aumentadas. Podem verificar-se em intervalos de meses ou anos, podendo ter período de latência até que os sintomas neurológicos se desenvolvam. Nas formas de acometimento hepático abrupto, a necessidade de diagnóstico precoce é fundamental, pois a falta do tratamento eficaz provavelmente acabará em óbito. Na maioria das vezes, entretanto, o acometimento hepático é gradativo e a doença não é reconhecida até que apareçam as manifestações neurológicas.

O comprometimento neurológico deve-se principalmente às lesões de gânglios da base e putâmen. Cerebelo, córtex e substância cinzenta podem também ser envolvidas. Os principais sintomas neurológicos são: tremor ou coreia, distúrbios da marcha, contratura ou rigidez (distonias), reflexos anormais, anormalidades da fala, dificuldade de deglutição, resposta ocular anormal, anormalidades psiquiátricas (depressão, psicoses e comportamento antissocial resultando em isolamento) e sintomas semelhantes ao mal de Parkinson.

Outros sintomas podem ser referidos: distúrbios renais (calciúria, uricosúria e disfunção tubular), amenorreia, episódios de aborto espontâneo, distúrbios oculares (anéis de Kaiser-Fleischer) e distúrbios músculo-ostearticulares (decorrentes da imobilização e distonias).

### 3- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de doença de Wilson, desde que suspeitado, é conseguido a partir de testes laboratoriais relativamente simples (Tabela 2). Esses testes definem o diagnóstico tanto em pessoas já doentes como naquelas ainda sem sintomas evidentes. A precocidade do diagnóstico é fundamental para a recu-

peração do paciente e para se evitarem sequelas graves, principalmente neurológicas e hepáticas.

**Tabela 2 - Testes diagnósticos**

> Ceruloplasmina sérica ocorre em 95% dos pacientes	< 20 mg/dL ( n: 21 a 53 mg/dL )
> Cobre hepático (biópsia)	> 250 mcg/g de peso seco (nL: até 50 mcg/g)
> Cobre urinário	> 100 mcg/24 h (n: 15 a 20 mcg/24 h)
Cobre sérico	Valores abaixo do normal: Homens: 70 a 140 mg/dL Mulheres: 85 a 155 mg/dL
> Anéis de Kaiser-Fleischer (Córnea) Ocorrem em 90% dos indivíduos já com manifestações neurológicas	Exame oftalmológico (lâmpada de fenda)
Tomografia cerebral e ressonância magnética	Atrofia principalmente dos gânglios da base e putâmen e também do córtex, cerebelo e substância cinzenta

Aspectos diagnósticos clássicos: ocorrem em quase todos os pacientes que já apresentam os sintomas neurológicos da doença de Wilson e em 2/3 dos casos com apenas manifestações hepáticas.

### 4- TRATAMENTO

A doença de Wilson é condição tratável. Com terapia própria o progresso da doença pode ser paralisado e a recuperação do paciente pode ser total. Aqueles que não são prontamente tratados podem sofrer consequências irreversíveis. O tratamento é direcionado para remover o excesso de cobre acumulado e prevenir sua reacumulação. A terapia deverá ser mantida por toda a vida.

### DIETA

A partir do momento em que se define o diagnóstico de DW deve-se iniciar dieta pobre em cobre. Canelas *et al.*<sup>11</sup> demonstraram que a dieta vegetariana promove acentuada redução do balanço positivo de cobre em pacientes com DW, mas somente a dieta não será medida suficiente para remover o excesso de cobre acumulado e sempre se fará necessário algum tipo de tratamento farmacológico. Deverão ser evitados alimentos reconhecidamente ricos em cobre: fígado, chocolate, frutos do mar, feijão, amendoim, castanha de caju e nozes.

## DROGAS

### Dimercaptopropanol (Bal)

Essa droga é um quelante de cobre que, usada por via intramuscular, aumenta consideravelmente a excreção de cobre por via renal. Requer tratamento diário, sendo muito dolorosa e seu uso frequentemente provoca hematomas e abscessos musculares, além de sérias reações de hipersensibilidade (febre e erupções cutâneas), o que acarreta, geralmente, abandono do tratamento. Com os resultados desapontadores, seu uso tem sido praticamente abandonado. Porém, Scheinberg e Sternlieb<sup>12</sup> propõem sua utilização temporária em associação com a D-penicilamina nos casos da doença com a forma distônica em estágios avançados.

### Penicilamina (dp)

A penicilina (dimetilcisteína) foi inicialmente utilizada para o tratamento de DW por Walshe<sup>13</sup>, em 1956. Seu uso oral acarreta aumento significativo dos níveis séricos de cobre e o incremento de sua eliminação por via renal.

A dose preconizada é a de 1 g/dia dividido em quatro tomadas, 30 a 45 minutos antes ou uma a duas horas depois das principais refeições. Para crianças a dose varia de 20 a 30 mg/kg/dia.<sup>14</sup> A DP acarreta espoliação de piridoxina, que deve ser suplementada na dose de 50 mg/dia.<sup>15</sup> Contraindicações e efeitos colaterais encontram-se na Tabela 3.

### Trientine (dicloridrato de trietilenotetramina)

O trientine é um quelante de cobre que pode ser empregado como alternativa segura nos pacientes que desenvolveram graves efeitos colaterais com a penicilamina. Foi introduzido no tratamento da DW por Walshe<sup>16</sup>, em 1969. Seus efeitos sobre a cuprúria são inferiores aos da penicilamina, mas os resultados clínicos têm sido bons.<sup>17</sup>

A dose é de 1-1,5 g/dia dividido em três tomadas antes das refeições. Contraindicações e efeitos colaterais podem ser vistos na Tabela 3.

### Acetato de zinco

O acetato de zinco é uma nova e efetiva arma no tratamento da DW e foi recentemente aprovado pela FDA. Usado tanto na manutenção quanto no tratamento, passou a ser importante alternativa para os pacientes que desenvolvem intolerância aos agentes quelantes de cobre (penicilamina e trientine). Pode ser usado por gestantes e crianças. Estudos em gestantes não revelaram aumento do risco de malformações fetais. O acetato de zinco eleva consideravelmente a excreção intestinal de cobre por dois prováveis mecanismos: o bloqueio da absorção do cobre em nível intestinal por ação competitiva e a indução da síntese de metalotioneína (proteína com acentuada afinidade com o cobre)<sup>18</sup> no fígado, rim e principalmente no intestino.

A dose recomendada é de 50 mg da forma elementar (correspondente a 170 mg de acetato de zinco) em três tomadas precedendo as refeições. Para conhecer as contraindicações e os efeitos colaterais, consultar Tabela 3.

## TRANSPLANTE DE FÍGADO

Sternlieb<sup>19</sup> indica o transplante de fígado para os pacientes com DW em três condições:

Pacientes jovens que iniciaram o quadro a partir de hepatite aguda fulminante.

Pacientes jovens, cirróticos, com perfil laboratorial de descompensação hepática grave

(hipoalbuminemia grave, hipoprotrombinemia incorrigível, hiperbilirrubinemia progressiva e anemia) que não melhorou após dois a três meses de tratamento com quelantes de cobre e medidas clássicas para os casos de insuficiência hepática e hipertensão portal.

Pacientes que foram corretamente e eficazmente tratados e desenvolveram insuficiência hepática

grave associada à hemólise (hepatite aguda fulminante).

Polson *et al.*<sup>20</sup> e Lui *et al.*<sup>27</sup> descreveram casos de pacientes com DW com graves alterações neurológicas (síndrome rígido oligocinética) e hepáticas que não responderam ao tratamento com quelantes de cobre e tiveram total regressão do quadro neurológico após o transplante de fígado.

**Tabela 3** - Principais efeitos colaterais das drogas mais usadas para o tratamento da doença de wilson (wilson's disease association: june 23, 1997)

Principais cuproenzimas	Participação metabólica	Principais cuproenzimas	Participação metabólica
Contraindicações	Gravidez, anemia aplástica e agranulocitose.	Sem dados.	Sem dados.
Precauções	Em alérgicos à penicilina e na associação com sais de ouro, antimaláricos, fenilbutazona e na disfunção renal pode aumentar os efeitos adversos.	Sem dados.	Sem dados.
Reações adversas: Sangue	Anemia aplástica, trombocitopenia, linfopenia, agranulocitopenia, leucopenia e leucemia	Anemia ferropriva. Trombocitopenia Anemia sideroblástica	
Cardiovascular	Periarterite nodosa e tromboflebite.		
SNC	Agravamento dos sintomas psiquiátricos e neurológicos em 10 a 50% dos pacientes.		
Endócrino	Ginecomastia, aumento dos anticorpos anti-insulina.		
Gastrointestinal	Náuseas e vômitos, desconforto epigástrico, diarreia, distúrbio do paladar, colite, estomatite, queilite, gengivoestomatite, úlceras bucais.	Epigastralgia, azia, melena, anorexia, úlceras bucais.	Náuseas, dispepsia, desconforto abdominal.
Renal	Proteinúria, falência renal aguda, síndrome nefrótica, nefrotoxicidade, nefrite túbulo-intersticial, lúpus eritematoso, glomerulonefrite		
Ocular	Neurite óptica, oftalmoplegia.		
Respiratório	Derrame pleural, hemorragia pulmonar, broncoespasmo, síndrome de Goodpasture, alveolite.	Bronquite, asma.	
Pele	Rash cutâneo, urticária, exantema, pápulas hemorrágicas, eritema, púrpuras, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, líquen plano, hirsutismo, dermatomiosite, unhas amareladas.	Dermatite de contato.	
Músculo-Esquelético	Miastenia gravis, ptose, disfagia, disartria, artrites.	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.	
Síndrome lúpica	Artralgia, pleurisia, febre, leucemia		
Teratogenicidade	Categoria "D": retardo no crescimento, Mannonisidosis útis laxis, Lysomal storage disorders. Vide quadro 4.	Categoria "C": Existem poucas informações. Não têm sido relatadas reações adversas. Vide quadro 4.	Sem informações.
Interações com droga	Antiácidos, sais de ouro, cloroquina, digoxina, indometacina, sais de ferro, contraceptivos orais, piridoxina.	Sais de ferro.	Sem informações.
Alterações de testes laboratoriais	Teste do nitroprussiato. Testes de coagulação sanguínea.	Sem informações.	Sem informações.

Aspectos diagnósticos clássicos: ocorrem em quase todos os pacientes que já apresentam os sintomas neurológicos da doença de Wilson e em 2/3 dos casos com apenas manifestações hepáticas.

**Tabela 4** - Categorias de risco de indução de defeitos congênitos (adotadas pela FDA)<sup>21</sup>

CATEGORIA A: estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre de gestação e não há evidência de risco em trimestres posteriores. A possibilidade de dano fetal parece remota.

CATEGORIA B: estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas inexistente estudo controlado em mulheres grávidas: as pesquisas de reprodução animal mostraram algum efeito adverso no feto (que não seja diminuição de fertilidade), não confirmado em estudos controlados em mulheres durante o primeiro trimestre (e não há evidência de risco em trimestres posteriores).

CATEGORIA C: estudos em animais demonstraram efeitos adversos no feto (teratogenia, morte fetal ou outro), não havendo estudos controlados em mulheres: as pesquisas em mulheres e animais não são disponíveis. Esses fármacos só devem ser administrados se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

CATEGORIA D: há evidência positiva de risco fetal humano, mas os benefícios de uso em mulheres grávidas podem justificar o uso a despeito do risco (por exemplo, se o fármaco é necessário numa situação de risco de morte por doença grave para a qual drogas mais seguras não podem ser usadas ou não são eficazes).

CATEGORIA X: estudos em animais e seres humanos demonstraram anomalias fetais ou há evidência de risco fetal baseada em experiências em humanos, ou ambos, e os riscos de uso do fármaco em mulheres grávidas estão claramente acima do possível benefício. O fármaco é contraindicado em mulheres que estão ou podem ficar grávidas.

## 5- RELATO DE CASO

### Informante: a mãe

W.F.P., 20 anos, masculino, branco, solteiro, balconista de farmácia e primeiro filho de uma família de classe média. Nascido de parto normal, desenvolveu-se nos padrões normais e teve as doenças próprias da infância. Era introvertido, mas teve bom rendimento escolar. Negava qualquer vício e também vida sexual ativa. Havia cumprido suas obrigações militares há um ano, sem intercorrências.

Há sete meses iniciou quadro dispéptico insidioso com náuseas, vômitos alimentares disfagia, sialorreia, constipação intestinal e períodos de diarreia. Por várias vezes chegou a ficar com a urina escura. Fez várias consultas médicas, tratado com digestivos e sem melhora. Nessa época foi aventada a hipótese de hepatite, que foi descartada devido à normalidade dos exames laboratoriais. Associado ao quadro digestivo percebeu-se dificuldade crescente para deambulação (arrastava os pés para deambular), descoordenação motora (disgrafia), alterações da fala e queda significativa no rendimento intelectual (fazer contas e formular frases), o que lhe custou a perda do emprego. Começou a ficar agitado, agressivo com os familiares e a ter insônia. Nessa fase foi encaminhado para avaliação neurológica, tendo sido internado para investigação diagnóstica. Foram realizados mapeamento cerebral, tomografia cerebral, ressonância magnética cerebral e estudo liquorico, que tiveram laudos normais. Com a piora do quadro psiquiátrico foi solicitada a avaliação do serviço de Psiquiatria. Devido ao pleiomorfismo do quadro (descoordenação motora, intensa contratura muscular, agitação, agressividade, desorientação, insônia), teve diagnóstico sindrômico de transtorno psicótico agudo polimórfico com intensa inibição psicomotora". Foi medicado com ansiolíticos e antipsicóticos, obtendo melhora do quadro psiquiátrico. Com a piora das queixas neurológicas, digestivas e também psiquiátricas, ocorreu significativa perda de peso e foi então encaminhado para avaliação clínica e para melhora no estado nutricional.

Pais com perfeita saúde e não eram consanguíneos. Negativa a história de doenças heredodegenerativas e/ou distúrbios psiquiátricos e/ou caso semelhante na família.

Ao exame físico apresentava-se em regular estado geral, emagrecido, hidratado, afebril, anictérico, eupneico, consciente e orientado. Não conseguia ficar em pé sozinho e quando ajudado tinha muita dificuldade para deambular, o que fazia arrastando os pés. Além

disso, manifestava: movimento involuntário dos membros superiores e da cabeça; força muscular diminuída, mas ainda preservada; atrofia muscular generalizada com tendência à contratura e períodos de distonia de torção (involuntária); muita dificuldade para falar; sialorreia intensa; boca entreaberta; tendência ao equinismo bilateral dos pés; pesquisa dos reflexos miotáticos profundos prejudicados pela contratura muscular; sensibilidade cutânea preservada (barestésica, tato, temperatura e dolorosa); aparelhos cardiovascular e respiratório sem alterações; abdome flácido e ausência de visceromegalias; gânglios não-palpáveis; tireoide não-palpável; sem alterações cutâneas.

A partir de anamnese, exame físico e dos exames já realizados, foi aventada a hipótese de distúrbio metabólico de algum oligoelemento. O distúrbio do metabolismo do cobre veio justificar toda a sintomatologia do paciente e foram solicitados exames laboratoriais:

hemácias 4,2 milhões/mm<sup>3</sup>, Hb 12,9 g/dL, Ht 38,2%, leucócitos 5.900 mil/mm<sup>3</sup>, plaquetas 154 mil/mm<sup>3</sup>, DHL 403 U/L, VHS 1ª hora 27 mm, bilirrubina total 0,6 mg/dL (indireta 0,4 mg/dL e direta 0,2 mg/dL), AST 36,0 U/L, ALT 49,0 U/L, gama glutamil transferase 102,0 U/L, fosfatase alcalina 251,0 U/L, ureia 29 mg/dL, creatinina 0,9 mg/dL, cobre sérico 47 mcg/dL (normal: 70 a 140 mcg/dL), cobre urinário 144,2 mcg/dl (normal: 2 a 80 mcg/24 h), ceruloplasmina 4,2 mg/dL (normal: 21 a 53 mg/dL). A ultrassonografia revelou sinais de hipertensão portal com veia porta principal com 17 mm (normal: até 12 mm) e veia esplênica com 10 mm (normal: até 9 mm), fígado com dimensões normais, mas ecotextura heterogênea com aspecto micronodular sugerindo cirrose, esplenomegalia discreta com preservação da ecotextura e rins com dimensões e contornos preservados, mas com ecogenicidade cortical ligeiramente acima do normal, tendo sido questionada nefrite intersticial. A tomografia e a ressonância demonstraram lesões nos núcleos da base (Figuras 1 e 2).



**Figura 1 e 2** - A seta mostra lesões dos núcleos da base.

O exame oftalmológico com lâmpada de fenda revelou os anéis de Kaiser-Fleischer (Figura 3) bilateralmente.



**Figura 3** - Anel de Kaiser-Fleischer

Com o resultado dos exames ficou definido o diagnóstico de **doença de Wilson (degeneração hepatolenticular)** e iniciado o tratamento com penicilamina, 1 g por dia dividido em quatro tomadas associado a medidas higienodietéticas (fisioterapia e alimentação pobre em cobre). No momento, o paciente encontra-se em tratamento há seis anos, com melhora do quadro geral, com regressão lenta, mas progressiva, dos sintomas neurológicos, psiquiátricos e digestivos. Exame ultrassonográfico do abdome não ressaltou piora do quadro hepatoesplênico e renal e o controle laboratorial seriado salientou incremento da cuprúria.

## 6- COMENTARIOS

Todo médico, independentemente de sua especialidade, deve estar sempre atento para essa desordem metabólica - doença de Wilson. É doença grave, de evolução fatal, mas que tem confirmação laboratorial relativamente simples e pouco onerosa. Pôde-se observar que especialistas em todo o mundo se preocupam com essa enfermidade e se empenham no desenvolvimento de novas medidas terapêuticas eficazes e com menos efeitos colaterais. Acredita-se, também, ser de muita importância a criação de centros de referência para a doença, no Brasil e fora dele, onde leigos e médicos interessados tenham acesso fácil, direto e livre.

## REFERÊNCIAS

1. Prasad AS. Trace elements: biochemical and clinical effects of zinc and copper. *Am J Hematol.* 1979; 6(1):77-87.

2. Evans GW. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol Rev.* 1973; 53:572-92.

3. Marceau N, Aspin N, Sasskortsak A. Absorption of copper 64 from gastrointestinal tract of the rat. *Am J Physiol.* 1970; 218:377-83.

4. Gluber CJ, Lahey ME, Cartwright GE, Winyrobe MM. Studies on copper metabolism. IX The transportation of copper in blood. *J Clin Invest.* 1953; 32:405-14.

5. Sternlieb J, Scheinberg JH. Radiocopper in diagnosing liver disease. *Semin Nucl Med.* 1972; 2:176-88.

6. Bearn AG, Kunkel HG. Localization of cobre 64 in serum fractions following oral administration: Na alteration in Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954; 85:44-8.

7. Cartwright GE, Wintorbe MM. Copper metabolism in normal subjects. *Am J clin Nutr.* 1964; 14:224-32.

8. Owen Jr CA, Orvis AL. Release of copper by rat liver. *Am J Physiol.* 1970; 218:88-91.

9. Van Berg HGF, Tangedahl TN, Hofmann AF, Northield TC, Larusso NF, McCall TT. Biliary secretion of copper in healthy man. *Gastroenterology.* 1997; 72:1228-31.

10. Matarazzo EB. Alterações psíquicas na degeneração hepatolenticular (Doença de Wilson). *Rev Psiquiatr Clin.* 1994; 21(2):37-41.

11. Canelas HM, Dc Jorge FB, Tognola WA. Metabolic balances of copper in patients with hepatolenticular degeneration submitted to vegetarian na mixed diets. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1967; 30:371-3.

12. Scheinberg JM, Sternlieb J. *Wilson's disease.* Philadelphia: Saunders; 1984.

13. Walshe JM. Wilson's disease: new oral therapy. *Lancet.* 1956; 1:25-6.

14. Lingam S, Wilson J, Nazer H, Mowat AP. Neurological abnormalities in Wilson's disease are reversible. *Neuropediatrics.* 1987; 18:11-2.

15. Gibbs K, Walshe JM. Penicillamine and pyridoxine requirements in man. *Lancet.* 1966; 1: 175-9.

16. Walshe JR. Manegemente of penicilamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *Lancet.* 1969; 2:1401-2.

17. Scheinberg JM, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med.* 1987; 317:209-13.

18. Hill GM, Brewer GI, Prasad AS, Hydrick R, Hrtmann DE. Treatment of Wilson's disease with zinc. I: Oral zinc therapy regimens. *Hepatology.* 1987; 7:522-8.

19. Sternlieb I. Wilson's disease transplantation when all else has failed. *Hepatology.* 1998; 8:975-6.

20. Polson RJ, Calne RY, Williams R, Marsden CD. Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease followin orthotopic liver transplantation. *Quart J Med.* 1987; 244:685-91.

21. Wannmacher L, Neves J, Freitas F. Uso de drogas na gestação. In: Freitas F Costa SM, editors. *Rotinas obstétricas.* 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p.303-9

22. Amancio OMS, Lopes FA, Nobrega FJ. Aspectos do metabolismo do cobre. *J Pediatr.* 1983; 55(2):148-55.

23. Barbosa ER, Scaff M, Comerlatti LR, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular. Avaliação critica dos critérios diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuro-psiquiatrio (São Paulo)* 1985; 43(3):234-42.

24. Barbosa ER, Scaff M, Canelas HM. Considerações a respeito do tratamento da degeneração hepatolenticular. *Rev Bras Neurol.* 1991;27(2):57-61.
  25. Amancio OMS, Hilario MOE. Deficiência de cobre. *Rev Nutr PUCCAMP.* 1989;2(1):98-114.
  26. Chaná P, Ferrada MJ, Uribe NB. Parkinsonismo en la enfermedad de Wilson: estudio de neuroimágenes: un enfoque fisiopatológico. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 1994;32(1):129-30.
  27. Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery of Neurological Deficits in a Case of Wilson's Disease after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998 Nov;30(7):3324-5.
  28. Baban NK, Hubbs DT, Roy TM. Wilson's Disease - Case Reports. *South Med J.* 1997;90(5):535-8.
-