

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

DOENÇA DE WILSON
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
EXPERIÊNCIA DA HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG

Stephania Medina de Andrade Socio

Belo Horizonte

2008

Stephania Medina de Andrade Socio

DOENÇA DE WILSON
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
EXPERIÊNCIA DA HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2008

S678d Socio, Stephania Medina de Andrade.
Doença de Wilson em crianças e adolescentes [manuscrito];
experiência do serviço de hepatologia pediátrica do HC-UFG. /
Stephania Medina de Andrade Socio. -- Belo Horizonte: 2008.
62f.

Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado) : Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Degeneração Hepatolenticular. 2. Gastroenterologia. 3. Estudos
Retrospectivos. 4. Criança. 5. Dissertações acadêmicas. I. Ferreira,
Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WS 310

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Penna

Vice-Reitora

Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profa. Regina Lunardi Rocha

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (representante discente)

**Aos pacientes,
à minha família
e principalmente à minha filha, Catarina,
que é a minha maior inspiração.**

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira, pela paciência e pelo exemplo de dedicação e competência.

À Dra. Mariza Roquete, pelo exemplo profissional e pelos ensinamentos diários.

À equipe de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais, em especial ao Dr. Francisco José Penna, pelo exemplo de garra e competência.

Ao meu marido, Tales, pelo apoio e estímulo constantes.

À minha família, por estar sempre presente, incentivando minhas conquistas, principalmente à minha mãe, pelo carinho com que cuidou da minha filha em minha ausência.

E, finalmente, aos pacientes e suas famílias, que permitem, com sua solidariedade e sofrimento, abrir novos caminhos para o conhecimento.

RESUMO

Objetivos: descrever as formas de manifestações clínicas, alterações laboratoriais ao diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de doença de Wilson (DW). **Métodos:** estudo descritivo, retrospectivo de 17 crianças e adolescentes com diagnóstico de DW atendidos no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1985 a 2008. Os dados foram coletados de revisão de prontuários e durante as consultas ambulatoriais. As variáveis estudadas foram: idade ao diagnóstico, gênero, formas de apresentação clínica, alterações laboratoriais ao diagnóstico, presença de anel de Kayser-Fleischer (KF), história familiar da doença, tempo para normalização das aminotransferases, tratamento instituído e seus efeitos colaterais. **Resultados:** foram avaliados 17 pacientes com idades variando de 2,8 a 15,1 anos, média de 8,8 anos (desvio-padrão - DP = $\pm 0,9$), com predomínio do gênero feminino (58,8%). A forma de apresentação mais verificada foi a hepática (52,94%), seguida por assintomáticos provenientes de triagem familiar. O anel de Kayser-Fleischer (KF) foi encontrado em 41,2% dos pacientes. A ceruloplasmina encontrava-se alterada em 15/17 pacientes (mediana de 4 mg/dL) e o cobre urinário variou de 24 $\mu\text{g}/24\text{h}$ a 1.000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (mediana de 183,6 $\mu\text{g}/24\text{h}$). As principais alterações laboratoriais ao diagnóstico foram: elevação de aspartato-aminotransferase (AST) e alanina-aminotransferase (ALT). O tratamento instituído foi com D-penicilamina nas doses de 250 a 750 mg/dia. Foram observados efeitos colaterais em cinco crianças, sem necessidade de interrupção ou troca do tratamento. A resposta clínica e laboratorial, com níveis normais de aminotransferases, foi evidenciada em 13 pacientes após mediana de 10,7 meses de tratamento. Três pacientes morreram, um por hepatite fulminante e dois com complicações da insuficiência hepática grave. **Conclusão:** a doença de Wilson é rara na faixa etária pediátrica, em que a principal forma de apresentação é a hepática. Seu diagnóstico se baseia principalmente em dosagem de ceruloplasmina baixa e cobre em urina de 24 horas elevado, apresentando boa resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Doença de Wilson. Crianças. Adolescentes. Tratamento

ABSTRACT

Objectives: To describe the ways of clinical manifestation, laboratory alterations to the diagnosis and treatment in children and adolescents with Wilson disease (DW) in the Ambulatory of Pediatric Hepatology at UFMG Hospital das Clínicas. **Methods:** Descriptive retrospective study of 17 children and adolescents diagnosed with Wilson disease, who have been attended in the Ambulatory of Pediatric Hepatology at UFMG Hospital das Clínicas in the period from 1985 to 2008. The data were collected through the revision of medical dossiers filed in the Hospital das Clínicas da UFMG and along with ambulatory returning consultations. The variables under study were: age at the diagnosis, gender, clinical presentation, laboratory exams at the diagnosis, presence of the Kayser-Fleischer (KF) ring, the disease family history, complementary exams, time for regularization of the aminotransferases levels, the treatment and its side effects. **Results:** 17 patients were evaluated, with varying age from 2, 8 to 15, 1 years, with the average 8, 8 years (SD = $\pm 0, 9$), mostly from the feminine gender (58,8%). The predominant presentation form was the hepatic (52,94%), with one fulminant hepatic failure case, followed by asymptomatic ones coming from family screening. The Kayser-Fleischer (KF) ring was noted in 41,2% patients. The ceruloplasmin has been altered in 15/17 patients (median 4 mg/dl) and the urinary copper varied from 24 $\mu\text{g}/24\text{h}$ to 1000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (median 183,6 $\mu\text{g}/24\text{h}$). The main laboratory alterations to the diagnosis were the elevation of the aspartato-aminotransferase (AST) and alanina-aminotransferase (ALT). The established treatment was with D-penicillamine in doses from 250 to 750 mg/day. Slight side effects were observed in five children, with dizziness, nausea, vomit, headache, plaquetopenia, proteinuria and pain in the lower limbs. The clinical and laboratory answer, with aminotransferases regular levels was evidenced in 13 patients after a median of 10,7 month treatment, varying from one to 23,8 months. Three patients died, one due to fulminant hepatitis and two due to severe hepatic failure. **Conclusion:** The Wilson disease is rather rare in the pediatric age group, with the disease main presentation form is the hepatic one. The diagnosis may be established especially by reduced ceruloplasmin levels and urinary 24h copper excretion elevated. There was good answer and tolerance to the medical treatment.

Keys words: Wilson disease. Children. Adolescents. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina-aminotransferase
AST	Aspartato-aminotransferase
BT	Bilirrubina total
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
DW	Doença de Wilson
F	Feminino
FA	Fosfatase alcalina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GNDA	Glomerulonefrite difusa aguda
HA	Hepatite aguda
HC	Hepatite crônica
IQ	Intervalo interquartil
KF	Kayser-Fleischer
M	Masculino
MVR	Maior valor de referência
N	Não
PCR	Reação em cadeia da polimerase
S	Sim
SAME	Serviço de arquivo médico
TGI	Trato gastrintestinal
TX	Transplante hepático
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

- Figura 1 - Anel de Kayser-Fleischer na periferia da córnea..... 24
- Figura 2 - Foto de lâmina de biópsia hepática (cobre corado de vermelho).. 28

Quadros

- Quadro 1 - Classificação de insuficiência hepática baseada no índice prognóstico de Nazer *et al.* (Gut, 1986)..... 34
- Quadro 2 - Classificação da insuficiência hepática baseada na experiência de Brewer *et al.* (Hepatology, 2005)..... 35
- Quadro 3 - Revisão dos critérios prognósticos de Nazer por Dhawan *et al.*... 35
- Quadro 4 - Relação dos principais trabalhos com casuística pediátrica..... 37
- Quadro 5 - Característica dos 17 pacientes quanto a gênero, idade, ceruloplasmina, cobre urinário, cobre livre e presença de anel de KF.... 48
- Quadro 6 - Pacientes e pontuações de Nazer *et al.*³² e Dhawan *et al.*¹⁷, apresentação clínica e evolução..... 50

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
Referências.....	13
1 OBJETIVOS.....	14
1.1 Objetivo geral.....	14
1.2 Objetivos específicos.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA – ARTIGO 1 – DOENÇA DE WILSON EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	15
Referências.....	38
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO 2 - DOENÇA DE WILSON EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA DA HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG.....	42
Referências.....	55
ANEXOS.....	57

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A doença de Wilson (DW) é uma desordem autossômica recessiva rara, que foi descrita pela primeira vez em 1912 por Samuel Alexander Kinnear Wilson¹, neurologista inglês que especulava a associação de uma doença neurológica que cursava com sinais extrapiramidais e uma doença hepática que cursava com cirrose^{2,3}, cujo termo proposto era “degeneração lenticular progressiva”. Em 1921, Hall (*apud* SOKOL, 1994)⁴ caracterizou melhor o envolvimento hepático e introduziu o termo “degeneração hepatolenticular”. Atualmente, a doença leva o nome de Wilson. Sua associação com a impregnação de cobre no organismo foi proposta por Cummings, em 1948⁵, e o gene responsável pela doença foi identificado em 1993, ATP 7B (também chamado de *WND*), e localizado no cromossomo 13, *locus* 13q14.3-q21.1.

A prevalência estimada da doença é de uma em cada 40.000 pessoas⁶, exceto no subgrupo específico de indivíduos consangüíneos, que pode chegar a 60% em algumas populações. A prevalência de indivíduos portadores (heterozigotos) é estimada em um para cada 90 pessoas⁷.

A idade de apresentação varia dos cinco aos 40 anos de vida, com predominância pela segunda década de vida. A forma de apresentação mais freqüente é a hepática, podendo ocorrer como hepatite aguda, crônica ou insuficiência hepática fulminante. Em adultos, as alterações neurológicas ou psiquiátricas são mais freqüentes do que em crianças e existem relatos de carcinoma hepatocelular como complicação tardia da doença⁸.

O diagnóstico depende da suspeita clínica diante de quadro de hepatopatia aguda ou crônica, principalmente se houver anemia hemolítica e/ou distúrbio neuropsiquiátrico associados, embora muitos pacientes possam apresentar-se de forma oligossintomática. Os exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico são: dosagem de ceruloplasmina sérica, cobre sérico, cobre urinário de 24 horas, cobre livre e cobre tecidual, além de avaliação oftalmológica.

O tratamento consiste na diminuição do teor de cobre na circulação a partir de dieta restritiva e do uso de drogas como a D-penicilamina, amplamente utilizada, a trientina, acetato de zinco e tetratiomolibdato, cujo uso correto

promove, na maioria dos casos, melhora clínica e laboratorial. Nos casos de insuficiência hepática grave, o transplante hepático é a opção viável.

Existem poucas publicações com casuística exclusivamente pediátrica⁹⁻¹¹, daí a importância deste estudo, o qual tem o objetivo de descrever as formas de manifestações clínicas, alterações laboratoriais ao diagnóstico e resposta à terapêutica instituída em crianças e adolescentes com doença de Wilson, no ambulatório de hepatologia pediátrica da UFMG.

É importante ressaltar que a realização desta pesquisa tornou-se possível graças a uma somatória de fatores. Na década de 70, foi formado o Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo Prof. Francisco José Penna, que agrega diversos profissionais num grande grupo de estudo e trabalho. Com o aumento da diversidade e da complexidade dos pacientes, fizeram-se necessárias a subdivisão do Serviço e a criação do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica, em 1987, pela Profa. Mariza Leitão Valadares Roquete, que passou a se dedicar exclusivamente a esta subespecialidade. Desde então, vários residentes e alunos da graduação e pós-graduação receberam treinamento. Também foi fundamental a participação do Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira, que acompanha e se dedica ao serviço há 10 anos. Todos contribuíram para o crescimento do ambulatório, para o entendimento dos pacientes que sofrem de doenças hepatobiliares e para que seu sofrimento seja minorado.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente. Essas recomendações permitem que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigo(s) científico(s), visando ao aumento da divulgação e do alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

1. Objetivos.
2. Revisão sobre o tema (ARTIGO 1): “Doença de Wilson em crianças e adolescentes”. Artigo a ser submetido à publicação na Revista Médica de Minas Gerais.

3. Seção de resultados e de discussão (ARTIGO 2): “Doença de Wilson em crianças e adolescentes: experiência da hepatologia pediátrica do HC-UFMG”. Artigo a ser submetido à publicação no *Jornal de Pediatria*.
4. Seção de comentários finais.
5. Anexos.

Referências

1. Wilson AK. Progressive Lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912; 34: 295-309.
2. Roberts EA, Schilsky ML. A practice Guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003; 37:1475-1492.
3. Hassan A, Masood F. Wilson’s disease: a review. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54:479-84.
4. Sokol RJ. Wilson disease and Indian childhood cirrhosis. In: Sucky Fj. *Liver disease in children*. 1 Ed. Mosby. St Louis. 1994; 747-72.
5. Cummings JN. The copper and iron content of the brain and liver in the normal and hepatolenticular degeneration. *Brain*. 1948; 71:410-5.
6. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson’s disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 223:39-46.
7. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ. Wilson disease. In: *Pediatric gastrointestinal disease pathophysiology, diagnosis, management*. 3 Ed. 2000; 1171-1184.
8. Kumagi T *et al*. Recent clinical features of Wilson’s disease with hepatic presentation. *JGastroenterol*. 2004; 39:1165-1169.
9. Sanchez-Albisua I *et al*. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson’s disease in childhood. *JPGN*. 1999;28:186-90.
10. Yuce A *et al*. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson’s disease in childhood. *Indian J Gastroenterology*. 2003;22:4-6.
11. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, Silva PD, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson’s disease in children: 37-year experience and revised King’s score for liver transplantation; *Liver Transplantation*, 2005; 11: 441-448.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Descrever as formas de manifestação clínica, alterações laboratoriais ao diagnóstico e a resposta ao tratamento instituído em crianças e adolescentes com diagnóstico de doença de Wilson do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

1.2 Objetivos específicos

- Definir as formas das apresentações clínicas e as principais alterações laboratoriais encontradas ao diagnóstico.
- Descrever a resposta clínica e laboratorial ao tratamento medicamentoso.
- Descrever a taxa de mortalidade nesta população específica
- Comparar os resultados da nossa população com aqueles encontrados em outras casuísticas exclusivamente pediátricas já publicadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

ARTIGO 1

DOENÇA DE WILSON EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

RESUMO

Objetivo: fazer revisão da literatura sobre as formas de apresentação, diagnóstico e tratamento da doença de Wilson em crianças e adolescentes. **Fonte dos dados:** sites de pesquisa médica como MEDLINE, LILACS e PUBMED, utilizando as seguintes palavras chaves: *Wilson disease / children*. **Síntese dos dados:** a doença de Wilson é uma desordem autossômica recessiva do metabolismo do cobre, que leva à impregnação deste metal em diversos tecidos como o fígado, cérebro, córnea e rins. Tem prevalência de 1:40.000 e evolui de forma progressiva e fatal se não tratada. Seu diagnóstico depende de suspeição clínica e exames laboratoriais, podendo ser difícil em situações como os assintomáticos ou com insuficiência hepática grave. A tríade clássica de apresentação é hepática, neurológica e oftalmológica. Na criança a forma de apresentação mais comum é a hepática (aguda ou crônica). Os critérios diagnósticos são baseados em presença de ceruloplasmina baixa, cobre em urina de 24 horas e cobre livre elevados e avaliação oftalmológica à procura do anel de Kayser-Fleischer (KF). O tratamento medicamentoso deve ser instituído o quanto antes de forma a evitarem-se as lesões teciduais do excesso de cobre, daí a grande importância do diagnóstico precoce. A droga de escolha é a D-penicilamina e deve ser usada em todos os pacientes, com o cuidado de monitoramento de seus efeitos colaterais e observação de eventuais pioras do quadro neuropsiquiátrico. Existem outras drogas, como a trientina, tetratiomolibdato e o zinco, que também têm efeito na redução do cobre orgânico. **Conclusão:** a doença de Wilson é uma afecção congênita rara cujo diagnóstico depende de suspeita clínica e exames laboratoriais e seu tratamento adequado evita a evolução para formas graves de doença hepática ou neurológica, permitindo boa sobrevida.

Palavras-chave: Doença de Wilson. Crianças. Adolescentes. Tratamento

ABSTRACT

Objective: A literature review about the Wilson disease presentation, diagnosis and treatment in children and adolescents. **Data sources:** Medical research sites such as MEDLINE, LILACS and PUBMED, using de key words as follows: *Wilson disease / children*. **Data synthesis:** Wilson disease is a copper metabolism authossomic recessive disorder that leads to the impregnation of this metal in different tissues such as the liver, brain, cornea and kidneys when if it is not appropriately treated. The diagnosis depends on clinical suspicion and laboratory exams, and might be difficult in situations as the asymptomatic ones or severe liver insufficiency. The classic triad presentation is the hepatic, neurological and ophthalmologic one in children, and the most common is the hepatic one (acute or chronic). The diagnosis criteria are based on the presence of low ceruloplasmine, elevated 24 hour urinary excretion of copper, high seric copper and ophthalmologic evaluation looking for the Kayser Fleischer (KF) ring. The medication treatment must be established as soon as possible so as to prevent tissue lesions due to copper excess, therefore the precocious diagnosis is very important. The drug choice is the D-penicilamin that must be used in all the patients, with careful monitoring of side effects and attention for occasional worsening of the neuropsychiatric state. There are other drugs as trientine, tetratiomolibdato and zinc that also have effect on the organic copper reduction. **Conclusion:** Wilson disease is a rare congenital disease which diagnosis depends on the clinical suspicion and laboratory exams, and the appropriate treatment prevents the evolution to severe forms of hepatic or neurological disease, allowing a satisfactory survival.

Keys words: Wilson disease. Children. Adolescents. Treatment

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A doença de Wilson foi descrita pela primeira vez em 1912 por Samuel Alexander Kinnear Wilson¹, neurologista inglês que especulava a associação de uma doença neurológica que cursava com sinais extrapiramidais e uma doença hepática cirrotizante. Hall (1921, *apud* SOKOL; NARKEWICZ, 2001)² caracterizou melhor o envolvimento hepático e introduziu o termo “degeneração hepatolenticular”. A associação desta doença com a impregnação de cobre no organismo foi proposta por Cummings, em 1948³. O gene responsável pela doença de Wilson, ATP 7B (também chamado de *WND*), foi identificado e clonado em 1993 por dois grupos distintos de pesquisa^{4,5}, localizado no cromossomo 13, *locus* 13q14.3-q21.1. Tem 22 éxons e codifica uma proteína, ATPase tipo P, presente no complexo de Golgi dos hepatócitos, com sítios de ligações específicos para o cobre. Existem mais de 200 mutações no ATP7B e não há predominância entre elas, a não ser de acordo com a localidade. As mutações H1069Q, 3400delC e 2299insC são mais freqüentes na Europa, enquanto R778L no Japão, China e Coréia⁶. Em um estudo realizado em São Paulo⁷, foram identificadas 25 mutações na população brasileira, sendo 12 inéditas e a de maior freqüência foi a 3402delC (30,8%).

Existem duas doenças que envolvem a regulação do cobre: a doença de Menkes, que é uma enfermidade ligada ao cromossoma X e se deve a um defeito no transporte de cobre da luz intestinal para o enterócito; e a doença de Wilson, que se deve a uma alteração na excreção desse metal pela via biliar e redução na incorporação do cobre à ceruloplasmina⁸⁻¹⁰.

2 METABOLISMO DO COBRE

O cobre é um elemento essencial para diversas funções metabólicas, é co-fator de diversas reações, como neurotransmissão (catecolaminas), coagulação, produção de ceruloplasmina, radicais livres, pigmentos (tirosinase), sendo sua regulação rigorosa devido à toxicidade pelo seu excesso^{8,11}.

A necessidade diária de cobre para um adulto sadio é em torno de 1,3 a 1,7 mg por dia⁹. Cerca de 50% não são absorvidos no trato gastrointestinal (TGI), sendo excretados nas fezes; 30% são perdidos na pele; e os 20% restantes deverão ser balanceados principalmente via excreção biliar¹². O cobre ingerido é absorvido no TGI através de um transportador presente na membrana do enterócito, CTR1, que circula pela corrente sangüínea ligado a albumina, histidina e transcupreína e, ao passar pelo sistema porta, é avidamente captado pelos hepatócitos por meio de um transportador de superfícies celular¹³. Dentro dos hepatócitos, o cobre é transportado por “chaperones” (proteínas citosólicas que carregam o cobre para compartimentos subcelulares e outras proteínas) e é transferido pelo carreador Cox17 para o citocromo C oxidase, pelo CCS para superóxido dismutase e HAH1 para a proteína ATP7B. Esta última está situada no complexo de Golgi e transporta o cobre para as cisternas para ser cedido para a apoceruloplasmina, formando a holoceruloplasmina (ou ceruloplasmina). A ceruloplasmina é uma α -glicoproteína que contém seis moléculas de cobre, é secretada na circulação pelo fígado e é responsável por cerca de 90% do cobre circulante. Sabe-se que a ceruloplasmina não é uma proteína carreadora de cobre, e sim tem a função de mobilizar o ferro dos depósitos corporais. O cobre reduz o ferro de ferritina em Fe^{3+} para a transferrina. O cobre que não foi absorvido se fixa à metalotioneína e glutathione para evitar sua ação oxidante e será excretado nas fezes após a descamação habitual dos enterócitos. O zinco estimula a síntese de metalotioneína e interfere na absorção de cobre pelo trato gastrointestinal, já que há maior afinidade desta proteína pelo cobre^{14,15}.

A concentração sérica normal de cobre em adultos é de 200 a 400 mg/L. O excesso de cobre é eliminado principalmente através de excreção biliar e uma pequena fração é excretada pela urina, aproximadamente 0,05 a 0,07 mg por dia. Quando o intestino e o fígado estão saturados de cobre, a metalotioneína é induzida a se ligar ao cobre e proteger os tecidos de sua toxicidade. A regulação do teor de cobre no organismo é feita no fígado pela migração da proteína ATP7B do aparelho de Golgi para os endossomas, e vice-versa, de acordo com a abundância ou escassez do metal⁸.

Os alimentos com alto teor de cobre são fígado, rins, cogumelos, frutos secos (amêndoas, avelãs, nozes), chocolate e frutos do mar.

2.1 Fisiopatologia

A mutação na proteína ATP 7B representa a base da doença de Wilson e leva à redução da excreção do cobre, que se acumulará em tecidos como fígado, rins, cérebro e córnea, promovendo, finalmente, injúria tecidual por geração de radicais livres, peroxidação lipídica da membrana e ácido desoxirribonucléico (DNA) e diminuição da síntese protéica¹³.

No início da doença, o depósito de cobre é predominantemente hepático. As lesões histológicas mais precoces são a esteatose, necrose hepatocelular e depósitos nucleares contendo glicogênio. Nesta fase, os depósitos de cobre estão difusamente distribuídos pelo citoplasma, o que torna difícil sua identificação pelos métodos histoquímicos de coloração. Com a progressão da lesão, o cobre é incorporado pelos lisossomas e então se torna mais fácil a detecção pelas colorações para o cobre (ácido rubeânico) e para a proteína ligadora de cobre (orceína) à microscopia¹⁵.

A hepatotoxicidade ainda não tem um mecanismo de lesão celular totalmente elucidado, mas sabe-se que o cobre ligado às proteínas não tem efeito nocivo, e sim a sua fração livre. Acredita-se que o cobre intracelular promova a polimerização de proteínas ricas em triol e iniba a polimerização de tubulinas, o que altera o tráfego de proteínas. O cobre também é oxidante e promove a liberação de radicais hidroxil livres, que, em última instância, irá levar a distúrbios da membrana plasmática, da fosforilação oxidativa na mitocôndria e da síntese protéica. Também estimula a expressão gênica do colágeno na célula estrelada hepática e promove a fibrogênese por meio de produtos da peroxidação de lipídeos. Os efeitos da reação em cadeia, iniciada pela peroxidação lipídica sobre as mitocôndrias hepáticas, parece ter relação direta com a forma fulminante da doença. Alguns modelos animais vêm sendo estudados na tentativa de melhor compreensão dessas alterações celulares associadas ao excesso de cobre no organismo¹³.

2.2 Apresentações clínicas

Apesar da doença de Wilson ser uma afecção congênita, sua apresentação habitualmente se dá a partir da segunda década de vida. Alguns casos são

identificados ainda na fase assintomática a partir de triagem familiar ou por um achado no exame físico ou laboratorial.

É representada pela tríade clássica de doença hepática, neurológica e oftalmológica. Entretanto, é raro este tipo de apresentação, especialmente em crianças. Nestas, geralmente o fígado é inicialmente afetado e posteriormente aparecem o anel de KF e a doença neurológica. Quando ocorre destruição celular maciça, a doença se apresenta de forma aguda e, com a lesão de muitos hepatócitos, pode exibir-se de forma fulminante e ocorrer hemólise secundária à liberação abrupta de cobre, evidenciando anemia hemolítica¹⁴. Contudo, quando a lesão é lenta e progressiva, o paciente pode permanecer assintomático por longo período de tempo e esta manifestar-se já após cirrose instalada e/ou com doença neuropsiquiátrica.

Durante o período fetal e até o terceiro mês de vida, a concentração de cobre no fígado de indivíduos hígidos é muito maior do que a encontrada em crianças maiores e adultos. No plasma, a concentração de ceruloplasmina é baixa até no primeiro ano de vida devido à imaturidade hepática na síntese desta proteína².

É raro o diagnóstico em indivíduos menores de três anos ou após os 40 anos. Entretanto, Ala A *et al.*¹⁶ têm o relato de dois pacientes de 70 e 72 anos com apresentação neurológica discreta e biópsia hepática apenas com esteatose e fibrose mínima e que foram tratados com trientina e zinco, mantendo-se o zinco. J Hui *et al.*¹⁷ descreveram uma criança de cinco anos com vômito e febre, sem sintomas de disfunção, mas com transaminases elevadas (aproximadamente 2,5 vezes o maior valor de referência - MVR), que evoluiu com enzimas em ascensão, sendo, então, investigada para diversas causas de hepatopatia crônica, com diagnóstico de doença de Wilson. Apresentava ceruloplasmina e cobre sérico baixos, cobre urinário elevado, biópsia hepática com fibrose mínima, com colorações de orceína e rodanina negativas, mas com cobre tecidual de 947 µg/g de tecido seco (normal 19-50,8 µg/g de tecido seco). Foi tratada com acetato de zinco, com normalização de aminotransferases em três meses.

David Wilson *et al.*¹⁸ descreveram o diagnóstico de uma criança de três anos com apresentação hepática e anel de KF incipiente. Lo Curto *et al.*¹⁹ referenciam o caso de uma criança de cinco anos com história de hepatoesplenomegalia desde os dois anos, cujo diagnóstico de doença de Wilson

se deu com cobre urinário elevado, depósitos de cobre no tecido hepático extraído de biópsia percutânea, apesar da dosagem de cobre tecidual ser normal, e ausência de anel de KF. O diagnóstico foi finalmente confirmado por avaliação genética com a verificação de duas mutações, p.H1069Q e p.R969Q. Há outro artigo sobre três crianças cujo diagnóstico de DW só se deu após identificação de mutações, pois apresentavam poucas alterações laboratoriais²⁰.

A presente casuística refere uma criança de dois anos e outra de três, com diagnóstico baseado em triagem familiar, com cobre urinário elevado, mas sem alterações de função hepática, neurológica ou oftalmológica. Parece haver associação com determinadas mutações genéticas e as formas de apresentação¹⁶.

2.2.1 Assintomática / pré-sintomática

Os assintomáticos são aqueles pacientes geralmente provenientes de triagem familiar. Estes teriam ainda a função hepática normal e biópsia com sinais discretos de lesão.

Os pré-sintomáticos são aqueles identificados a partir de alterações discretas nos exames laboratoriais ou no exame físico de rotina.

2.2.2 Hepática (crônica, aguda e fulminante)

A doença hepática é a forma mais freqüente de apresentação na faixa etária pediátrica e pode se apresentar de diversas maneiras, como insuficiência hepática aguda fulminante, hepatite crônica ou aguda, podendo ser encontrado com ou sem cirrose.

Sanchez-Albisua *et al.*²¹, em sua casuística de 26 crianças com doença de Wilson, com idades variando de quatro a 16 anos (média de 9,8 anos), identificaram alteração nos exames de função hepática como o principal motivo de consulta em 42% com sintomas não-específicos, 19% após avaliação de rotina e 27% com sintomas de doença hepática. Yuce *et al.*²² apresentaram um levantamento de 33 crianças com idades de seis a 15 anos e todos manifestavam doença hepática.

A forma de hepatite aguda ocorre em aproximadamente 25% dos casos e se dá de forma incomum, podendo evoluir com aparente resolução espontânea ou mimetizar outras doenças hepáticas, como doença viral (com marcadores sorológicos negativos) ou auto-imune. Inicialmente, há elevação nos níveis de aminotransferases, icterícia e hiperbilirrubinemia, que, com piora da lesão hepatocelular, pode evoluir com lise de hepatócitos e hemólise secundária à liberação de reservas de cobre. A forma fulminante da doença de Wilson é suspeita quando apresenta valores muito altos de cobre sérico, urinário e hepático, altos valores de bilirrubinas, anemia associada à hemólise, aminotransferases desproporcionalmente pouco elevadas⁸ e predominância de AST. Alguns artigos abordam esta relação com AST muito mais elevada do que com ALT¹⁸ ou a relação AST/ALT maior que quatro e fosfatase alcalina/ bilirrubina total (FA/BT) menor que dois²³, como preditores de doença de Wilson.

Tissieres *et al.*²⁴ encontraram associação de hepatite fulminante com a relação de FA e bilirrubina, na qual valores inferiores a um têm 86% de sensibilidade e 50% de especificidade para a doença. Segundo Schilsky¹⁵, ocorre mais freqüentemente em indivíduos do sexo feminino (2:1) e na segunda década de vida.

A apresentação crônica se dá com sinais de cirrose, hipertensão porta, hemorragia digestiva alta secundária a varizes esofágicas, aranhas vasculares, esplenomegalia, ascite, hipoalbuminemia, icterícia e encefalopatia. Muitas vezes os pacientes têm queixas de astenia, perda de peso, baixo rendimento escolar, amenorréia e podem apresentar associação com doença neurológica. Em menores de 20 anos, geralmente se apresenta de forma exclusivamente hepática. As alterações laboratoriais mais freqüentes são: elevação de aminotransferases e de bilirrubinas, alterações na coagulação, queda no valor de albumina sérica, além de anemia e trombocitopenia, entretanto, se as provas de função hepática estiverem dentro da normalidade, o diagnóstico não pode ser afastado, já que até 50% dos pacientes podem ter exames normais ou pouco alterados⁹.

2.2.3 Neurológica

A doença neurológica corresponde a 10 a 25% dos casos². O local de maior impregnação de cobre no sistema nervoso central são os gânglios da base

e cerebelo. As áreas do cérebro habitualmente envolvidas são aquelas relacionadas à coordenação motora. Não há alterações na função muscular ou sensorial. Geralmente há alteração precoce da função da fala, tremores, distonias. Esta última leva a anormalidades faciais e posturais. A incoordenação pode se apresentar por alteração na escrita, como micrografia. Muitos pacientes se assemelham à doença de Parkinson ou esclerose múltipla.

Entre as alterações neurológicas, destacam-se os distúrbios psiquiátricos, que podem ser inicialmente discretos, apenas com dificuldades de aprendizado, perda de habilidades e alteração do temperamento (choro, depressão, irritabilidade). Ocasionalmente se observam paranóia, alucinações, delírios e comportamento maníaco.

Em crianças são pouco freqüentes os sintomas neuropsiquiátricos. Sanchez-Albisua *et al.*²¹ relatam um caso de doença neurológica em 26 crianças avaliadas. Ghosh JB *et al.*²⁵ comentam dois casos de duas meninas indianas de 12 anos com diagnóstico a partir de doença neuropsiquiátrica, sendo uma com distúrbios da fala desde os sete anos de vida. Jen-Jung Pan *et al.*²⁶ mostraram diferença de idades nos tipos de apresentação, sendo a média de $21,5 \pm 7,9$ nos indivíduos com manifestação neurológica e $16,3 \pm 9,5$ anos que exibiam a forma hepática.

2.2.4 Oftalmológica

O anel de KF é decorrente do depósito de cobre na membrana Descemet no limbo da córnea, sendo geralmente bilateral e podendo ser visualizado por profissional experiente por meio do exame oftalmológico com lâmpada de fenda (FIG. 1). Não é patognomônico da doença de Wilson porque pode estar presente em outras doenças nas quais há impregnação da córnea por bilirrubina. Ele está habitualmente ausente no início da doença e detectável em indivíduos com doença neurológica ou psiquiátrica e regride com a instituição do tratamento adequado. Em torno de 50% dos pacientes com doença hepática apresentam anel de KF^{13,15}, que se verifica também em torno de 99% daqueles que têm doença neurológica ou psiquiátrica²⁷. Jen-Jung Pan *et al.*²⁶ descrevem associação de anel de KF em 27 dos 41 pacientes avaliados com doença neurológica contra sete com doença hepática.

Em crianças não é comum a identificação de anéis de KF. Em uma casuística polonesa com 36 pacientes com idades entre sete e 17 anos, dois (5,6%) apresentaram anel de KF, aos 16 anos, ocorrendo regressão após dois anos de tratamento²⁸. Marcellini *et al.*²⁹ registraram regressão do anel de KF em crianças assintomáticas após terapia isolada de sulfato de zinco. Para Sanchez-Albisua *et al.*²¹, o anel de KF foi evidenciado em três de 17 crianças avaliadas, todas com doença hepática grave e sem doença neuropsiquiátrica. Yuce *et al.*²², avaliando 33 crianças com idades de seis a 15 anos, evidenciaram o anel de KF em todas que tinham manifestação neurológica e em 58% das que tinham apenas doença hepática.

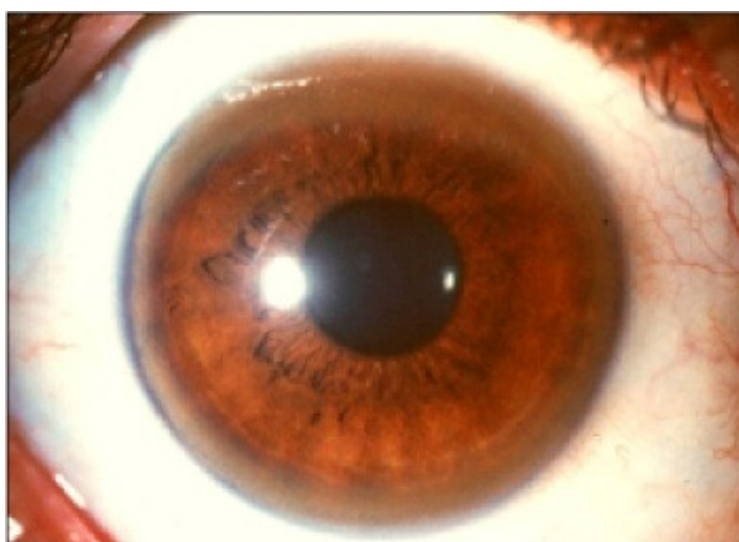


Figura 1 - Presença de anel pigmentado na periferia corneana demonstrando um Anel de Kayser-Fleischer

FIGURA 1 - Anel de Kayser-Fleischer na periferia da córnea.

Fonte: Moreira (2001)³⁰.

A catarata em girassol é outra alteração no exame oftalmológico associado à doença de Wilson, descoberta em 1922 por Siemerling e Oloff. É menos freqüente que o anel de KF e deve-se ao depósito de cobre nas lentes. É uma alteração que não interfere na acuidade visual e consiste em um anel central na região pupilar do cristalino com cor e extensões em forma de pétalas³⁰.

2.3 Outras apresentações

A apresentação **renal** é rara, geralmente regride com tratamento com quelante de cobre e se caracteriza por proteinúria, glicosúria, aminoacidúria, hematúria microscópica ou macroscópica, além de dificuldade de acidificação urinária, levando à tendência à formação de litíase renal. Está relacionada a disfunção tubular e alteração na perfusão renal, levando à redução na taxa de filtração glomerular. Sabe-se que a D-penicilamina usada no tratamento pode levar a alterações renais, como síndrome nefrótica e proteinúria.

A **osteopenia** é um achado freqüente, provavelmente associado a hipercalcúria e hiperfosfatúria secundária à lesão renal. Outras alterações músculo-esqueléticas são a artralguas, rabdomiólise e artrite acometendo grandes articulações, secundária ao acúmulo de cobre na sinóvia. Em estudo recente em crianças, foi identificada densidade mineral óssea significativamente menor nos pacientes com DW em comparação com crianças híginas, com 22,6% de prevalência de osteopenia e 67,7% de osteoporose³¹.

Entre as alterações **hematológicas**, a mais conhecida é a hemólise intravascular, que pode ser transitória, sendo decorrente da liberação abrupta de cobre durante a lise dos hepatócitos²¹. Quando associada à hepatite fulminante, é fator de pior prognóstico, contribuindo para insuficiência renal pelo excesso de hemoglobinúria. A colelitíase pode ocorrer como conseqüência das hemólises recorrentes.

É raro o acúmulo de cobre no miocárdio, mas pode levar a alterações **cardíacas** como arritmias, hipertrofia ventricular esquerda, hipotensão ortostática, morte súbita.

Alguns pacientes apresentam alteração na coloração da **pele**, pela deposição de melanina. Acanthose *nigrans* também pode estar presente. Outras alterações são relacionadas à própria cirrose, como a ginecomastia e amenorréia.

Há descrição de **neoplasias** como carcinoma hepatocelular em alguns pacientes³²⁻³⁴. Walshe *et al.*³⁵ fizeram revisão de 363 pacientes separados em grupos por tempo de seguimento. Observaram que no grupo de menos de 10 anos de seguimento não houve câncer, de 10 a 19 anos houve 4,2% dessa doença, 20 a 29 anos 5,3% e 30 a 39 anos 15%. Os tumores foram

hepatoblastomas, colangiocarcinomas e adenocarcinomas pouco diferenciados³⁵.

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico é um desafio para os pediatras, pois esse grupo de pacientes pode se apresentar de forma pouco sintomática, com exames pouco alterados. Por isso foram sendo criados sistemas de pontuações a fim de uniformizar critérios que auxiliam no diagnóstico daqueles indivíduos cujos exames habituais são inconclusivos.

O valor de **ceruloplasmina** está reduzido, sendo inferior a 20 mg/dL em 95% dos indivíduos com DW. Sabe-se que existem fatores que alteram o valor da ceruloplasmina, como crianças menores de um ano, heterozigotos (20%), deficiência grave de cobre, hepatites fulminantes, nefropatia ou enteropatia perdedora de proteínas e deficiência hereditária de ceruloplasmina, que podem reduzi-lo, enquanto que o uso de estrogênio, gravidez e estados inflamatórios podem elevá-lo mesmo em indivíduos hígidos¹⁵. Aproximadamente 5 a 25% dos pacientes com doença de Wilson têm valores normais, podendo ser secundários à resposta de fase aguda associada à doença hepática ativa; e cerca de 10% têm valores inexplicavelmente normais. Pacientes heterozigotos podem ter valores baixos e não apresentar qualquer manifestação da doença. Não se sabe ao certo a explicação para tantas variações nos valores de ceruloplasmina, porém parece ter relação com o tipo de mutação encontrada em cada indivíduo.

A **excreção urinária de cobre** de 24 horas reflete o cobre circulante não ligado à ceruloplasmina e tem como valor de referência diagnóstico níveis superiores a 100 µg/24h (>1,6 µmol/24h) em pacientes sintomáticos. É importante a certeza da coleta adequada, em frasco isento de cobre. Valores elevados também são encontrados em doenças biliares de longa duração, como cirrose, atresia de vias biliares, colangite esclerosante, hepatite auto-imune, entretanto, seus valores não excedem 300 µg/24h, exceto se houver necrose hepatocelular extensa, como na hepatite fulminante de qualquer etiologia.

Alguns estudos mostram que 16 a 23% dos pacientes com DW têm cobre urinário inferior a 100 µg/24h ao diagnóstico. O teste da D-penicilamina foi sistematizado para pacientes pediátricos e é realizado com a administração de 500 mg de D-penicilamina antes de iniciar-se a coleta e depois de 12 horas.

Durante a coleta de urina de 24 horas, o valor para diagnóstico deve ser superior a 1.600 µg de cobre/24h (>25 µmoles/24h) e é um método que eleva a sensibilidade do exame. Müller *et al.*³⁶ reavaliaram o teste da D-penicilamina em 38 crianças e encontraram sensibilidade de 76% e especificidade de 93% para valores de corte superiores a 25 µmoles/24h.

O **cobre sérico** dosado rotineiramente é aquele ligado à ceruloplasmina. O **cobre livre** é mais específico para o diagnóstico de doença de Wilson porque independe dos valores de ceruloplasmina e os valores propostos para diagnóstico de DW deverão ser superiores a 25 µg/dL (normal < 15 µg/dL). O valor do cobre não ligado à ceruloplasmina deve ser estimado a partir dos valores de ceruloplasmina e cobre sérico total. Há em torno de 3,15 µg de cobre por miligrama de ceruloplasmina, portanto, o cálculo deve ser:

cobre livre = cobre sérico (µg/dL) – [3,15 x valor da ceruloplasmina (mg/dL)].

Este valor pode estar elevado em outras doenças que levem à insuficiência hepática, em doenças colestáticas e intoxicações por este metal.

De acordo com o protocolo proposto em 2003 por Eve Roberts e Schilsky¹⁴, a dosagem de **ácido úrico** pode auxiliar no diagnóstico, estando reduzido nos pacientes com doença neurológica e nos pré-sintomáticos, em decorrência de disfunção renal associada.

A biópsia hepática tem significativo valor no diagnóstico, com coleta do material para dosagem do cobre tecidual e estadiamento das lesões hepatocíticas. A esteatose é uma das alterações mais precoces, podendo ser micro ou macrovesicular. Demais alterações seriam: necrose hepatocelular focal e núcleos glicogenados nos hepatócitos, inclusões de lipídeos e cobre nas mitocôndrias, alterações compatíveis com hepatite auto-imune como necrose em saca-bocado e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário.

A cirrose é frequentemente encontrada em pacientes na segunda década de vida. A dosagem da **concentração de cobre no tecido hepático** parece ser de grande valia no diagnóstico, entretanto, depende de diversos fatores, como o tempo de impregnação desse metal no tecido hepático, tamanho da amostra obtida (deve ser maior que 1 cm) e distribuição heterogênea do cobre no tecido. O primeiro fator citado é especialmente importante em crianças, uma vez que a incorporação do metal é progressiva e depende do tempo de doença. O valor para o diagnóstico é maior ou igual a 250 µg por grama de tecido seco. Mesmo

em pacientes heterozigotos, com concentração maior de cobre no tecido, este valor não ultrapassa o previamente citado.

A identificação do cobre celular não pode ser realizada em estágios iniciais da doença, já que ele ainda se encontra intracitoplasmático e o resultado poderia ser um falso-negativo. As colorações com a rodanina e orceína podem identificá-lo no tecido, todavia, poucos são os exames positivos. Ludwig (*apud* FERENCI *et al.*⁶) fala em menos de 10% de positividade da rodanina nos hepatócitos, por isso sua negatividade não descarta o diagnóstico. Lecca *et al.*³⁷ avaliaram 74 biópsias hepáticas (média de idade 28,5 anos) e testaram orceína, rodanina e *Timms*, concluindo que o uso de três métodos aumenta a sensibilidade (75%), o método *Timms* parece ser o mais sensível isoladamente (50%), seguido da rodanina (29,7%) e da orceína (27%). Existem apenas dois trabalhos^{21,22} que descrevem alterações histológicas em pacientes pediátricos.

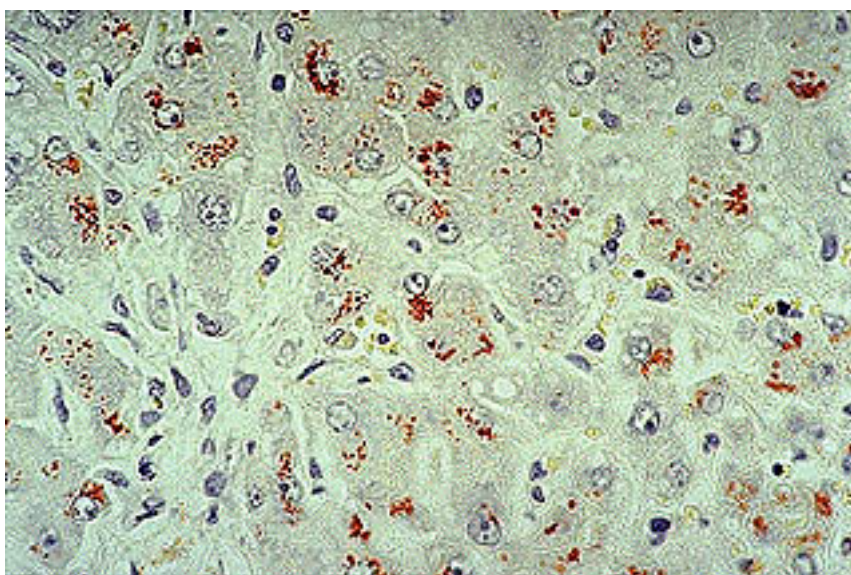


FIGURA 2 - Foto de lâmina de biópsia hepática (cobre corado de vermelho).

Fonte: *site*: escuela.med.puc.cl/.../imagenes/fotos/F102.jpg.

A triagem neonatal é um método de diagnóstico precoce que vem sendo estudado a fim de promover o diagnóstico de indivíduos pré-sintomáticos. Kroll *et al.*³⁸ realizaram um estudo retrospectivo acerca da dosagem de ceruloplasmina no diagnóstico neonatal de DW a partir da análise do material de recém-nascidos hígidos, comparando com as amostras neonatais de duas crianças com

diagnóstico de doença de Wilson. Os resultados mostraram valores significativamente diferentes nos grupos ($40,0 \pm 14,4$ mg/dL nos voluntários e 2,6 e 2,8 mg/dL, respectivamente, nos dois pacientes com DW), sugerindo ser possível o diagnóstico mesmo em indivíduos assintomáticos.

Os estudos de **neuroimagem** não são diagnósticos, mas auxiliam na suspeita clínica. A ressonância nuclear magnética é o método mais sensível de identificação de alterações associadas à DW no sistema nervoso central. O achado mais comum é o aumento da densidade em T2 nos gânglios da base, tálamo, podendo estar presente ainda no período assintomático.

A avaliação **genética** está em crescente avanço e tem sua principal utilidade na identificação de mutações mais comuns, como H1069Q, 3400delC e 2299insC, mais freqüentes na Europa, e R778L no Japão, China e Coréia. É um processo simples e rápido, usando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou uma técnica com enzimas que cortarão o DNA^{6,8}. Entretanto, se as mutações mais freqüentes não estiverem presentes, a identificação de novas mutações (*de novo*) é mais difícil e muito demorada, uma vez que o método envolve seqüenciamento genético. Análise de haplotipo pode detectar mutações desconhecidas, mas é necessário um membro da família com diagnóstico de DW. Ferenci *et al.*⁶ destacam uma proposta de pontuação que inclui o teste genético, sendo especialmente vantajoso para os pacientes assintomáticos provenientes de triagem familiar que não precisariam se submeter à biópsia hepática e fariam um teste menos invasivo para detecção de uma mutação específica daquela família (ANEXO A). Caprai *et al.*²⁰ descreveram o diagnóstico genético (mutações no ATP7b) de DW em três crianças com hepatopatia crônica com baixa pontuação pelo score de Ferenci⁶. A ausência de mutação detectável não descarta a doença de Wilson e é por isso que o diagnóstico clínico e laboratorial é indispensável.

2.5 Tratamento

O tratamento adequado deve ser iniciado precocemente a fim de diminuir os efeitos nocivos da impregnação do cobre nos diversos tecidos.

A dieta de restrição de alimentos que contêm grande quantidade de cobre é importante como adjuvante no tratamento, entretanto, não deve ser usada como

terapia única. Os alimentos com maior teor de cobre são: vísceras, cogumelos, frutos secos (amêndoas, avelãs, nozes), chocolate, frutos do mar. O teor de cobre na água também é um fator importante e deve ser menor que 0,2 ppm e, caso não seja, é recomendável a deionização ou destilação⁹.

O tratamento efetivo é o farmacológico, inicialmente com drogas quelantes de cobre. Walshe *et al.*³⁵ foram os primeiros a descrever o uso da D-penicilamina oral. Posteriormente, em 1982, após as observações de efeitos colaterais, Walshe desenvolveu a trientina como opção para os pacientes com intolerância à D-penicilamina. O zinco foi inicialmente usado para doença de Wilson na Holanda em 1969, mas só foi aprovado pela U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) em 1997 após a comprovação por Brewer *et al.*³⁹ de que induzia o balanço negativo de cobre, controlava o cobre sérico e urinário, removia reservas de cobre e protegia o fígado pela indução de metalotioneína. Entretanto, o zinco tem ação mais lenta e seria arriscado seu uso em pacientes com doença grave. A penicilamina e a trientina também possuem efeitos colaterais potencialmente graves, entre eles a indução de piora de quadros neurológicos, que pode ser irreversível após o seu uso. Daí surgiu o interesse de desenvolver novas drogas, sendo o tetratiomolibdato identificado, na década de 40, como indutor de deficiência de cobre em animais ruminantes que morriam por deficiência deste metal após pastagem em terreno com altas concentrações de molibdênio na Nova Zelândia e na Austrália. Possui poucos efeitos colaterais e é seguro para pacientes com doença neurológica^{29,39}.

A **D-penicilamina** é a droga mais amplamente utilizada e está indicada como terapia inicial tanto em indivíduos sintomáticos, com manifestação hepática e neurológica, quanto em assintomáticos. Age como quelante de cobre a partir do radical sulfidril, que reage com o cobre e forma o complexo penicilamina-cobre, promovendo a excreção urinária do metal. Também parece induzir a metalitioneína, interferir na ligação do colágeno e ter algumas ações imunossupressoras. A droga é absorvida pelo trato gastrintestinal e deve ser ingerida em jejum para que não haja interferência na sua biodisponibilidade. Após ser absorvida, 80% da substância circulam ligadas a proteínas plasmáticas, daí cerca de 80% são excretados pelos rins. Sabe-se que 10 a 50% dos pacientes apresentam piora dos sintomas neurológicos ou psiquiátricos logo após o início do tratamento, que podem não regredir com sua descontinuidade.

Uma publicação de Paul *et al.*⁴⁰ descreve uma menina de oito anos com diagnóstico de doença de Wilson com alterações extrapiramidais após uso de D-penicilamina, que regrediram após 20 horas da suspensão da droga. Após o início do tratamento, a melhora dos sintomas como icterícia e ascite se deu em dois a seis meses e a normalização da função hepática em um a dois anos.

Os efeitos colaterais precoces ocorrem nas primeiras três semanas de uso e são reações de hipersensibilidade como *rash* cutâneo, febre, linfadenomegalia, neutropenia, plaquetopenia e proteinúria. Outras reações como nefrotoxicidade, *lupus-like* (hematúria, FAN +), síndrome de Goodpasture, toxicidade medular chegando à aplasia, alterações dermatológicas, miastenia *gravis*, polimiosite, perda de paladar, deficiência de IgA, retinite serosa, hepatotoxicidade são mais tardias. A literatura²¹ enfatiza baixa incidência de efeitos colaterais em crianças, mas sempre deverão ser pesquisados.

O tratamento deve ser iniciado com doses de 250-500 mg/dia, em duas a três tomadas, e se eleva em 250 mg a cada quatro a sete dias até 750 a 1.000 mg/dia, administrada 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. A dose pediátrica é 20 mg/Kg/dia. Devido a seu efeito antipiridoxina, recomenda-se o uso de vitamina B₆ diariamente na dose de 25 a 50 mg/dia.^{14,41}

A monitorização da resposta é feita com dosagens de cobre urinário de 24 horas, que deverá ser mantido entre 200 e 500 µg/24h, e cobre livre, abaixo de 25 µg/dl. Os efeitos tóxicos medulares e renais também devem ser investigados por meio de hemograma e urina rotina⁴¹.

A **trientina** é uma droga quelante de cobre, especialmente indicada para pacientes com intolerância à D-penicilamina. Tem a função de quelar o cobre, porém, diferentemente da D-penicilamina, mobiliza diferentes *pools* de cobre do organismo. É pouco absorvido no trato gastrointestinal, de tal forma que interfere na absorção do cobre. Além disso, a fração absorvida é metabolizada e inativada. Aproximadamente 1% da droga que é ingerida e 8% do que são metabolizados são excretados por via urinária.

Os efeitos de piora neurológica após o uso da droga foram descritos, mas com menor frequência se comparado à D-penicilamina. Os efeitos colaterais, que são menos intensos, podem ser pancitopenia, deficiência de ferro, anemia sideroblástica, *lupus-like*, *rash* cutâneo e proteinúria (2 a 3%).

A dose usada é de 750 a 1500 mg/dia divididas em duas a três tomadas. Em crianças, usam-se 20 mg/kg/dia. Os cuidados de sua administração e monitorização são iguais ao da D-penicilamina^{14,41}.

O **zinco** é um metal que interfere na absorção do cobre pelo trato intestinal, por induzir a metalotioneína dos enterócitos (quelante endógeno de cobre). A metalotioneína tem maior afinidade pelo cobre em detrimento do zinco e é por isso que se liga ao cobre e impede sua entrada na circulação. O cobre é perdido nas fezes após a descamação habitual dos enterócitos¹⁴.

Marcellini *et al.*²⁹ acompanharam por 10 anos 22 crianças de três a 12 anos de idade, com diagnóstico de doença de Wilson, assintomáticos, que fizeram uso de terapia isolada de sulfato de zinco. Destacaram melhora importante nos níveis de transaminases, regressão do anel de KF, regressão das alterações histopatológicas como esteatose e inflamação, porém sem melhora da fibrose.

O seu uso está preconizado como terapia associada à D-penicilamina ou trientina, podendo ser usada como terapia única nos pacientes assintomáticos.

A dose preconizada é de 150 mg/dia de zinco elementar divididos em três tomadas, administrada longe das refeições, sendo 75 mg/dia em crianças com menos de 50 Kg.

As formulações podem ser com acetato, sulfato, gluconato ou outros sais. Há relatos de menos intolerância gástrica associada ao acetato¹⁴.

Os efeitos colaterais são poucos e 5 a 10% dos usuários manifestam intolerância gástrica. Existem descrições de deterioração hepática⁴² e efeito imunossupressor associado à redução da quimiotaxia dos leucócitos, além de elevação da lipase e amilase, sem alterações clínicas ou radiológicas compatíveis com pancreatite.

A monitorização da adesão ao tratamento deve ser feita a partir da dosagem de zinco urinário; e a monitorização do tratamento, com cobre urinário cujos valores objetivados devem ser de 50 a 125 µg/dia.

A droga mais nova é o **tetratiomolibdato**, que tem sua principal indicação para pacientes com doença de Wilson e sintomas neurológicos. Esta substância, quando ingerida com a refeição, age formando um complexo com a proteína e o cobre, que não é absorvido. E quando administrada longe da alimentação, é absorvida e forma um complexo com albumina e cobre livre e é excretada pela via biliar³⁹.

A dose é de 120 mg/dia, sendo 20 mg com a refeição três vezes ao dia e 60 mg sem refeição, ao deitar.

Os efeitos colaterais observados foram: anemia, leucopenia e elevação de aminotransferases, que responderam à redução da dose. Existem estudos que comprovam a baixa incidência de piora neurológica com o uso desta droga^{39,43}. Brewer *et al.*⁴⁴ comparam os efeitos colaterais do uso de tetratiomolibdato e trientina em estudo com 48 pacientes com apresentação neurológica da DW e mostram que há menos risco de deterioração neurológica com o uso do tetratiomolibdato.

Os **antioxidantes** têm mecanismos citoprotetores que envolvem a indução de metalotioneínas, as reservas de vitamina E e glutathione e a atividade de enzimas neutralizantes. Os pacientes com DW parecem ter níveis baixos de vitamina E, mas sua suplementação como terapia ainda não está bem elucidada⁸.

O **transplante hepático (TX)** é a única forma de tratamento para os que evoluem com insuficiência hepática grave e irreversível. As indicações de transplante são: insuficiência hepática fulminante, insuficiência hepática progressiva apesar da terapia adequada e complicações da hipertensão portal. Alguns pacientes com doença neurológica melhoram após o transplante hepático, no entanto, não deve ser uma indicação de transplante isoladamente.

A pesquisa de Wang *et al.*^{45,46} ressalta média de idade dos pacientes com DW transplantados de 13,5 anos (de seis a 20 anos), com elevação dos níveis de ceruloplasmina e redução do cobre urinário após o TX e nenhuma recidiva da doença.

2.6 Tratamento em situações especiais

2.6.1 Assintomáticos

É recomendado o uso de quelantes de cobre, como D-penicilamina e trientina, ou zinco, na tentativa de evitar a progressão da doença e surgimento de sintomas. Ainda não é bem definido o uso dessas drogas em pacientes pediátricos menores de três anos. Existem estudos que descrevem o uso de zinco isoladamente e com bons resultados²⁹.

2.6.1.1 Doença hepática

A droga mais usada é a D-penicilamina, porém a trientina, zinco e tetratiomolibdato têm sido mais usados à medida que se observam os efeitos colaterais e deletérios ao sistema nervoso central da D-penicilamina. Existem trabalhos que mostram boa resposta terapêutica com o uso dessas outras drogas^{47,48}.

Alguns estudos propõem pontuações de acordo com exames laboratoriais a fim de definir o prognóstico e a proposta terapêutica dos pacientes⁴⁹⁻⁵¹. Brewer *et al.*⁴⁹ e Dhawan *et al.*⁵¹ revisaram o sistema de pontuação de Nazer *et al.*⁵¹ (ANEXO B) - (Quadro 1) propuseram alterações de acordo com suas experiências. Brewer *et al.*⁴⁹ obtiveram boa resposta terapêutica em pacientes com pontuação superior a nove no escore de Nazer e sugeriram uma nova escala de insuficiência hepática graduada de leve a grave (Quadro 2), na qual apenas os casos graves teriam indicação de transplante hepático. Dhawan *et al.*⁵¹ salientaram sensibilidade de 87% e especificidade de 90% quando o valor de corte era maior ou igual a sete e fizeram nova proposta de pontuação com sensibilidade de 93% e especificidade de 97% com valor de corte maior ou igual a 11 (Quadro 3).

Quadro 1: Classificação de insuficiência hepática baseada no índice prognóstico de Nazer *et al.* (Gut, 1986)⁵⁰

Exames laboratoriais	Valores normais	Escore (por pontos)				
		0	1	2	3	4
Bilirrubina	0,2-1,2 mg/dL	< 5,8	5,8-8,8	8,8-11,7	11,7- 17,5	> 17,5
AST	10-35 UI/L	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
Prolongamento tempo protrombina	—	< 4	4-8	9-12	13-20	> 20

Quadro 2: Classificação da insuficiência hepática baseada na experiência de Brewer *et al.* (Hepatology, 2005)⁴⁹

	Valor Normal	Leve	Moderado	Grave
Testes laboratoriais				
Bilirrubina total	0,2-1,2 mg/dL	<8	8-15	>15
AST	10-35 UI/L	<150	150-250	>250
ALT	10-35 UI/L	<150	150-250	>250
Albumina	3,5-4,5 g/dl	>2,5	<2,5	<2,5
Prolongamento tempo protrombina	0 segundos	<8	8-15	>15
Achados clínicos				
Edema	Ausente	Pequeno	Moderado	Grande
Sangramento por alteração da coagulação	Ausente	Não	Raro	Frequente
Encefalopatia	Ausente	Ausente	Ausente	Pode haver

Fonte: Brewer (2005)⁴⁹.

Quadro 3: Revisão dos critérios prognósticos de Nazer por Dhawan *et al.*⁵²

Pontuação	Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	AST (UI/L)	RNI	Leucócitos ($10^9/\text{L}$)	Albumina (g/L)
0	< 100	< 100	<1,29	0-6,7	>45
1	100 – 150	100 – 150	1,3 – 1,6	6,8 – 8,3	34 – 44
2	151 – 200	151 – 300	1,7 – 1,9	8,4 – 10,3	25 – 33
3	201 – 300	301 – 400	2,0 – 2,4	10,4 – 15,3	21 – 24
4	>301	>401	>2,5	>15,4	<20

2.6.1.2 Doença neurológica

O tratamento desses pacientes é bastante delicado, uma vez que a maioria das drogas comercializadas tem risco de piorar o quadro neurológico de forma irreversível. Aparentemente, a droga de risco mais baixo é o tetratiomolibdato.

A droga de escolha preconizada pelo grupo de Brewer *et al.*^{49,52-54} é o tetratiomolibdato e zinco ou zinco isoladamente ou, em última escolha, a trientina e zinco.

2.6.1.3 Manutenção

De acordo com o Guideline de 2003¹⁴, a droga de escolha seria o zinco. Habitualmente, o tratamento foi de um a cinco anos e se institui a manutenção após o paciente ter enzimas hepáticas normais e função normal, além de cobre livre normal, cobre urinário entre 200 e 500 µg/dia.

2.6.1.4 Gravidez

O tratamento deve ser mantido e sua suspensão leva a risco de hepatite fulminante. Parece ser seguro o uso de D-penicilamina e trientina. Há raros casos de malformação fetal dificultando a diferenciação do risco geral da população. Em relação às dosagens, devem ser reduzidas à dose mínima (em torno de 25 a 50% da dose pré-gravidez), em especial no último trimestre - exceto o zinco, que pode ser mantido inalterado^{14,49}.

Quadro 4: Relação dos principais trabalhos com casuística pediátrica

Autor	Assunto	Localidade	Período	Número de pacientes	Média de idade	Anel de KF	Apresentação clínica
Sánchez-Albisua <i>et al.</i> ²²	Diagnóstico	Espanha	1982-1996	26	9,8 (±3,4)	19%	27% hepática 4% neurológica 8% triagem familiar
Yuce A. <i>et al.</i> ²³	Diagnóstico	Turquia	1980-1999	33	10,1 (±2,5)	63%	100% hepática 12% neurológica
Dhawan <i>et al.</i> ⁵¹	Revisão de critérios de gravidade	Inglaterra	1967-2000	74	11,9	59,6%	47,3% hepática
Arnon <i>et al.</i> ⁴⁹	Tratamento	Mont Sinai School	1998-2006	22	12,5 (±3,2)	2/10 (20%)*	32% hepatite aguda 10 foram seguidos: 20% hepatite crônica 20% neurológica 10% triagem fam 50% incidental
Caprai <i>et al.</i> ²¹	Diagnóstico genético relato de caso	Itália	1992-2004	18	7	-	-
Marcellini <i>et al.</i> ³⁰	Tratamento	Itália	1983-1993	22	6,2	3/22	Assintomáticos
Selimoglu <i>et al.</i> ³²	Relação tratamento e densidade óssea	-	-	31	9,0 (±3,2)	-	-
Wang <i>et al.</i> ^{46,47}	Associação de alterações histopatológicas com doenças hepáticas	China	1983 – 2000	1.020 crianças (20 com DW)	-	-	-
Müller <i>et al.</i> ³⁷	Reavaliação do teste da D-penicilamina	Inglaterra	-	38	10,2	18/38 (47%)	16 hepatite 13 assintomático 3 anemia hemolítica 4 Insuf hepática fulminante 1 neurológica 1 hematúria

(*) Foram inicialmente analisados 22 pacientes, mas apenas 10 foram selecionados, por manterem tempo de 12 a 60 meses de seguimento.

3 CONCLUSÃO

A DW é uma afecção rara e deve ser diagnosticada o mais brevemente possível, sob pena de degradação da função hepática e neurológica. Seu diagnóstico é um desafio em crianças, pois podem não apresentar todas as alterações laboratoriais e clínicas esperadas. A principal forma de apresentação na faixa etária pediátrica é a hepática, sendo raro o desenvolvimento de doença neuropsiquiátrica em menores de 18 anos e podendo não haver anel de KF ao exame de fundo de olho. Existem propostas de pontuações para exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico da DW. O tratamento é eficaz e deve ser instituído em todos os pacientes, a fim de reduzir-se a impregnação daquele metal nos diversos tecidos. A droga de escolha é a D-penicilamina, mas existem outras, como a trientina, tetratiomolibdato e zinco como opções terapêuticas para situações especiais.

Existem poucos trabalhos que envolvem apenas crianças, pois é uma doença rara, por isso muito conhecimento é extrapolado para este grupo de pacientes a partir de estudos em adultos. Daí a importância cada vez maior de se buscarem as peculiaridades dos pacientes pediátricos a partir de pesquisas neste grupo isoladamente.

REFERÊNCIAS

1. Wilson AK. Progressive Lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912; 34: 295-309.
2. Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. In: Sucky Fj. *Liver disease in children*. Data 2001; 2 Ed. 595-640.
3. Cummings JN. The copper and iron content of the brain and liver in the normal and hepatolenticular degeneration. *Brain*. 1948; 71:410-5.
4. Bull PC *et al*. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics*.1993; 5:327-337.
5. Tanzi RE *et al*. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genetics*.1993; 5:344-350.
6. Ferenci P *et al*. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003; 23:139-142.
7. Deguti MM, *et al*. Wilson disease: novel mutations in ATP 7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mut*. 2004; 23:398.
8. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1998; 12: 237-256.

9. Roquete MLV, Ottoni CMC. Doença de Wilson. In: Doenças do Fígado e das vias biliares na infância. 1996; Medsi; 2:246-281.
10. Negah Fatemi, Bibudhendra Sarkar; Molecular Mechanism of copper transport in Wilson disease; Environmental health Perspectives. 2002; 110,5:695-698.
11. Llanillo LH, Jara P. Doença de Wilson. In: Ferreira CT. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria diagnóstico e tratamento. 2003; Medsi. 47:623-636.
12. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ. Wilson disease. In Pediatric gastrointestinal disease pathophysiology, diagnosis, management. 3 Ed. 2000; 1171-1184.
13. Hassan A, Masood F. Wilson's disease: a review. J Pak Med Assoc. 2004; 54:479-84.
14. Roberts EA, Schilsky ML. A practice Guideline on Wilson disease. Hepatology. 2003; 37:1475-1492.
15. Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. Pediatric Transplantation. 2002; 6:15-19.
16. Ala A, Borjin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in Septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. Hepatology. 2005; 41:668-70.
17. Hui J, Fung ELW, Tang NLS, Chan MHM, To KF, Fok TF *et al.* Diagnosing Wilson's disease in a 5-year-old child. J Paediatr Child Health. 2002;38:412-13.
18. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. The Journal of Pediatrics. 2000; 137:719-722.
19. Lo Curto AG, Marchi A, Grasso M. Early Diagnosis of Wilson Disease in a Six-Year-Old Child. J Pediatr. 2006; 148:141.
20. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, LovicuM, Maggiore G; Direct Diagnosis of Wilson disease by molecular genetics; J Pediatr. 2006; 148:138-40.
21. Sanchez-Albisua I *et al.* A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. JPGN. 1999; 28:186-90.
22. Yuce A *et al.* Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. Indian J Gastroenterology. 2003; 22: 4-6.
23. Bonn D *et al.* Gene for Wilson's disease. Lancet. 1993; 342-1.481.
24. Tissieres P *et al.* Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. Pediatr Crit Care Med. 2003; 4:338-43.
25. Ghosh JB, Chakrabarty S, Singh A, Gupta D; Wilson's disease – Unusual features. Indian J Pediatr. 2004; 1:937-938.
26. Jen-Jung Pan *et al.* Wilson disease in chinese patients. Hepato-Gastroenterology. 2005, 52:166-170.
27. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 223: 39-46.
28. Oracz G *et al.* Prevalence of Kayser-Fleischer ring in patients with Wilson disease. Klin Oczna 2005;107:54-6.
29. Marcellini M *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: A single-hospital, 10 year follow-up study. J Lab Clin Med. 2005; 145:139-144.
30. Moreira DM. Anéis de Kayser-Fleischer. Arq Bras Oftalmol. 2001; 64.
31. Selimoglu, MA, Ertekin V, Hakan, Bone Mineral Density of Children with Wilson disease:Efficacy of Penicillamine and zinc therapy; 2008; 42:194-198.
32. Cheng WS, Govindarajan & Redeker AG. Hepatocelular carcinoma in a case of Wilson's disease. Liver. 1992; 12:42-45.

33. Iwadatw H, Ohira H, Suzuki T *et al.* Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med.*2004; 43:1042-5.
34. Savas N, Canan O. Hepatocelular carcinoma in Wilson's disease: rare association in childhood, *oediatr transpl* 2006; 10:639-643.
35. Walshe JM *et al.* Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease; *QJM.* 2003; 96:657-62.
36. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F *et al.* Re-evaluation of penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson disease in children; *J.Hepatol.* 2007; 47:270-276.
37. Lecca S *et al.* Ruolo dello studio istochimico multimetodico nella diagnosi di morbo di Wilson (presentazione di 74 casi e revisione della letteratura). *Pathologica.*1998; 90:771-775.
38. Kroll CA, Ferber MJ *et al.* Retrospective determination of ceruloplasmina in newborn screening blood spots of patients with Wilson disease; *Mol Genetic Metab* 89. 2006; 134-138.
39. Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *JCellMolMed.* 2003; 7:11-20.
40. Paul AC, Varkki S, Yohannan NB *et al.* Neurologic deterioration in a child with Wilson's disease on penicilamone therapy. *Indian J Gastroenterology.* 2003; 22:104-5.
41. Sander GB, Picon PD, Amaral KM. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – doença de Wilson – Penicilamina, Trientina, Acetato de Zinco; Portaria SAS/MS n 844, 2002.
42. Walshe JM & Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease abortes by treatment with pecicillamine, dimercaprol and a novel zero copper diet. *Archives of neurology.*1995; 52:10-11.
43. Brewer GJ. Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolibdate. *Arch Neurol.* 1991; 48:42-47.
44. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ *et al.* Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolibdate: IV. comparison of tetratiomolybdate and trientina in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006; 63:521-527.
45. Wang XH, Zhang F, Li XC *et al.* Eighteen liing raleted liver transplants for Wilson's disease: a single-center. *Transpl Proc.* 2004; 36:2243-5.
46. Wang XH, Cheng F, Zhang F *et al.* Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int.* 2005; 18:651-6.
47. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientina and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142:385-390.
48. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL, Wilson disase in Children: Serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (Trientine) treatment; *JPGN,* 2007; 44:596-602.
49. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatology.* 2005; 42:S13-S21.
50. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut;* 1986; 27:1377-1381.

51. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, Silva PD, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation; Liver Transplantation. 2005; 11:441-448.
52. Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolibdate: I initial therapy in 17 neurologically affected patients. Arch Neurol. 1994; 51:545-554.
53. Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolibdate II initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow up with zinc therapy. Arch Neurol. 1996; 53:1017-1025.
54. Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolibdate: III initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow up with zinc therapy. Arch Neurol. 2003; 60:379-385.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGO 2

DOENÇA DE WILSON EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA DA HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG

RESUMO

Objetivos: descrever as formas de manifestações clínicas, alterações laboratoriais ao diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de doença de Wilson (DW). **Métodos:** estudo descritivo, retrospectivo de 17 crianças e adolescentes com diagnóstico de DW atendidos no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1985 a 2008. Os dados foram coletados de revisão de prontuários e durante as consultas ambulatoriais. As variáveis estudadas foram: idade ao diagnóstico, gênero, formas de apresentação clínica, alterações laboratoriais ao diagnóstico, presença de anel de Kayser-Fleischer (KF), história familiar da doença, tempo para normalização das aminotransferases, tratamento instituído e seus efeitos colaterais. **Resultados:** foram avaliados 17 pacientes com idades variando de 2,8 a 15,1 anos, média de 8,8 anos (DP = $\pm 0,9$), com predomínio do gênero feminino (58,8%). A forma de apresentação predominante foi a hepática (52,94%), seguida por assintomáticos provenientes de triagem familiar. O anel de Kayser-Fleischer (KF) foi encontrado em 41,2% dos pacientes. A ceruloplasmina encontrava-se alterada em 15/17 pacientes (mediana de 4 mg/dl) e o cobre urinário variou de 24 $\mu\text{g}/24\text{h}$ a 1.000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (mediana de 183,6 $\mu\text{g}/24\text{h}$). As principais alterações laboratoriais ao diagnóstico foram elevação de aspartato-aminotransferase (AST) e alanina-aminotransferase (ALT). O tratamento instituído foi com D-penicilamina nas doses de 250 a 750 mg/dia. Foram observados efeitos colaterais em cinco crianças, sem necessidade de interrupção ou troca do tratamento. A resposta clínica e laboratorial, com níveis normais de aminotransferases, foi evidenciada em 13 pacientes após mediana de 10,7 meses de tratamento. Três morreram, um por hepatite fulminante e dois com complicações da insuficiência hepática grave. **Conclusão:** a doença de Wilson é rara na faixa etária pediátrica, cuja principal forma de apresentação é a hepática. Seu diagnóstico se baseia principalmente em dosagem de ceruloplasmina baixa e cobre em urina de 24 horas elevado, apresentando boa resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Doença de Wilson. Crianças. Adolescentes. Tratamento.

ABSTRACT

Objectives: To describe the ways of clinical manifestation, laboratory alterations to the diagnosis and treatment in children and adolescents with Wilson disease (DW) in the Ambulatory of Pediatric Hepatology at UFMG Hospital das Clínicas.

Methods: Descriptive retrospective study of 17 children and adolescents diagnosed with Wilson disease, who have been attended in the Ambulatory of Pediatric Hepatology at UFMG Hospital das Clínicas in the period from 1985 to 2008. The data were collected through the revision of medical dossiers filed in the Hospital das Clínicas da UFMG and along with ambulatory returning consultations. The variables under study were: age at the diagnosis, gender, clinical presentation, laboratory exams at the diagnosis, presence of the Kayser-Fleischer (KF) ring, the disease family history, complementary exams, time for regularization of the aminotransferases levels, the treatment and its side effects. **Results:** 17 patients were evaluated, with varying age from 2, 8 to 15, 1 years, with the average 8, 8 years (SD = $\pm 0, 9$), mostly from the feminine gender (58,8%). The predominant presentation form was the hepatic (52,94%), with one fulminant hepatic failure case, followed by asymptomatic ones coming from family screening. The Kayser Fleischer (KF) ring was noted in 41,2% patients. The ceruloplasmin has been altered in 15/17 patients (median 4 mg/dl) and the urinary copper varied from 24 $\mu\text{g}/24\text{h}$ to 1000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (median 183,6 $\mu\text{g}/24\text{h}$). The main laboratory alterations to the diagnosis were the elevation of the aspartato-aminotransferase (AST) and alanina-aminotransferase (ALT). The established treatment was with D-penicillamine in doses from 250 to 750 mg/day. Slight side effects were observed in five children, with dizziness, nausea, vomit, headache, plaquetopenia, proteinuria and pain in the lower limbs. The clinical and laboratory answer, with aminotransferases regular levels was evidenced in 13 patients after a median of 10,7 month treatment, varying from one to 23,8 months. Three patients died, one due to fulminant hepatitis and two due to severe hepatic failure. **Conclusion:** The Wilson disease is rather rare in the pediatric age group, where the disease main presentation form is the hepatic one. The diagnosis may be established especially by reduced ceruloplasmin levels and urinary 24h copper excretion elevated. There was good answer and tolerance to the medical treatment.

Keys words: Wilson disease. Children. Adolescents. Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson é uma afecção autossômica recessiva rara, cuja prevalência estimada é de uma em cada 40.000 pessoas e decorre da mutação do gene ATP 7B, localizado no cromossomo 13¹. Tal mutação leva à redução na excreção de cobre pelas vias biliares e de sua incorporação à ceruloplasmina, uma glicoproteína que transporta este metal pelo organismo². A partir daí, ele se acumula em diversos tecidos como fígado, sistema nervoso central, córneas e rins e gera lesões hepatocelulares cirrotizantes, demência, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações de função renal e cardíaca. A tríade clássica de apresentação é a partir da presença de doença hepática, neurológica e oftalmológica, com a forma hepática predominando na faixa pediátrica. Alterações neurológicas correspondem a 10 a 25% dos casos³, mas são especialmente identificadas em adultos. A impregnação do metal na córnea, anel de Kayser-Fleischer (KF), é a alteração oftalmológica mais freqüente, podendo estar ausente nas crianças e parece ter relação quadro neuropsiquiátrico⁴⁻⁷. São descritas alterações mais raras como: renais (proteinúria, hematúria, litíase), ósteoarticulares (osteopenia, artralguas, artrite), hematológicas (hemólise), cardíacas (arritmias, hipertrofia ventricular, morte súbita) e neoplasias (adenocarcinoma, hepatoblastoma)⁸.

O diagnóstico pode ser de grande dificuldade, pois não há um único exame definitivo. Depende de suspeita clínica diante de um paciente com doença hepática e/ou neuropsiquiátrica, alterações laboratoriais como: ceruloplasmina baixa, cobre urinário de 24 horas, cobre livre e dosagem de cobre no tecido hepático elevados. Ao exame oftalmológico, a existência de anel de KF ou catarata em girassol reafirma o diagnóstico.

O tratamento baseia-se em dois pilares: o principal, que é o uso de drogas quelantes de cobre, e o adjuvante, dieta restritiva de alimentos com alto teor do metal⁹. A D-penicilamina é a droga de escolha, porém vale lembrar o risco de piora neurológica em até 50% dos pacientes e dos diversos efeitos colaterais associados ao seu uso¹⁰. A trientina e o tetratiomolibdato são drogas menos utilizadas e cada vez mais testadas como alternativa terapêutica, sendo esta última a escolhida para indivíduos com sintomas neurológicos. O zinco é um metal que compete com o cobre no trato gastrointestinal e reduz sua absorção.

Tem indicação de uso apenas em assintomáticos ou em terapia de manutenção^{11,12}.

Existem poucas publicações com casuística exclusivamente pediátrica¹³⁻²² e este estudo tem como objetivo descrever as formas de apresentação clínica, alterações laboratoriais e resposta ao tratamento, complementando os conhecimentos acerca da DW nessa faixa etária, pois o seu diagnóstico apresenta impacto de muita importância, uma vez que há tratamento disponível e, sem este, a doença é invariavelmente fatal.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de série de casos, de 17 crianças e adolescentes com diagnóstico de doença de Wilson atendidos no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1985 a 2008.

Foram incluídos pacientes com idade inferior a 18 anos ao diagnóstico. Os dados foram coletados de revisão de prontuários arquivados no Serviço de Arquivos Médicos do Hospital das Clínicas da UFMG (SAME) e ao longo das consultas nos retornos ambulatoriais. Foram identificados 20 casos de doença de Wilson, no entanto, em três destes não se conseguiu recuperar o prontuário, pois não freqüentavam mais o ambulatório.

As variáveis estudadas foram: idade ao diagnóstico, gênero, formas de apresentação clínica, exames laboratoriais ao diagnóstico, presença de anel de Kayser-Fleischer (KF), ultra-sonografia abdominal, endoscopia digestiva alta, biópsias hepáticas, tempo para normalização dos níveis de aminotransferases após início do tratamento, tratamento instituído e seus efeitos colaterais. A idade ao diagnóstico foi definida a partir da data de nascimento e da data do resultado do primeiro exame que define o diagnóstico da doença.

As manifestações clínicas foram definidas como:

- Forma assintomática: caracterizada pela ausência de sinais e sintomas de doença hepática, neurológica ou oftalmológica; mas com alterações laboratoriais compatíveis com a DW.
- Forma hepática aguda, crônica e fulminante:

- a) hepatite aguda: forma de apresentação semelhante a uma hepatite aguda viral com icterícia, colúria, hepatomegalia com elevação de aminotransferases;
- b) hepatite crônica: sinais de hipertensão porta, hepatomegalia, esplenomegalia, elevação de enzimas hepáticas podendo a icterícia estar ausente ou não;
- c) insuficiência hepática fulminante: manifestações clínicas de hepatite aguda e aparecimento de encefalopatia até oito semanas após o surgimento de manifestações clínicas da doença hepática;
- Forma neurológica, caracterizada por alterações neuropsiquiátricas como alterações de comportamento, psicoses, distúrbios da fala, entre outras.

O diagnóstico se deu após exclusão de outras doenças hepáticas e os critérios para diagnóstico foram baseados no protocolo proposto pelo Ministério da Saúde de 2002 para diagnóstico de DW, no qual serão incluídos pacientes em um dos seguintes casos²³:

- Presença de pelo menos dois dos seguintes:
 - a) anel de KF;
 - b) ceruloplasmina reduzida (inferior a 20 mg/dL);
 - c) cobre livre maior de 25 µg/dL, calculado a partir da fórmula:
$$\text{cobre livre} = \text{cobre sérico (}\mu\text{g/dL)} - [3 \times \text{ceruloplasmina (mg/dL)}].$$
- Cobre urinário de 24 horas acima de 100 µg/24h.
- Cobre tecidual acima de 250 µg/g de tecido hepático seco.

O teste da D-penicilamina foi realizado com a administração de 500 mg de D-penicilamina antes de iniciar-se a coleta e depois de 12 horas nos casos onde houve dúvida diagnóstica através dos critérios existentes, uma vez que não dispomos da dosagem do cobre tecidual.

O exame oftalmológico foi realizado em todos os pacientes, com lâmpada de fenda à procura de anel de KF e catarata em girassol. Exames de imagem como ultra-sonografia abdominal e endoscopia digestiva alta também foram realizados de acordo com a indicação clínica. Os exames laboratoriais ao diagnóstico foram: dosagem sérica de AST e ALT, bilirrubina total e frações e

albumina. Os valores das aminotransferases foram considerados alterados quando acima do MVR.

O tratamento foi instituído com D-penicilamina para todos os pacientes com doses iniciais de 10 mg/Kg/dia (250 a 750 mg/dia), aumentadas para 20 mg/kg/dia após 30 dias do início do tratamento ou até 250 mg/dia, com o máximo de 1.000 a 1.500 mg/dia, divididas em três tomadas, cujo objetivo é manter o cobre em urina de 24 horas entre 200 e 500 µg/24h e cobre livre abaixo de 10 µg/dL. A piridoxina foi usada simultaneamente na dose de 25 mg/dia.

O acompanhamento ambulatorial foi feito mensalmente nos seis primeiros meses, bimestral de seis a 12 meses e trimestral a seguir. A monitorização laboratorial do tratamento foi realizada com dosagem do cobre urinário de 24 horas, cobre livre, avaliação da função hepática, hemograma, contagem de plaquetas e qualitativo de urina para controle dos efeitos adversos.

A triagem familiar foi realizada em todos os pais e irmãos de pacientes com diagnóstico de doença de Wilson.

A análise dos dados foi efetuada com os recursos estatísticos do *software* EPI INFO 6.04. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas por intermédio das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO E).

3 RESULTADOS

Foram avaliadas 17 crianças e adolescentes atendidos nos ambulatórios de hepatologia pediátrica do hospital das clínicas da UFMG, sendo 10 (58,8%) do gênero feminino, com idades ao diagnóstico variando de 2,8 a 15,1 anos, com média de 8,8 anos (DP ± 0,9). Nota-se que alguns pacientes (números 2,7,14) não cumpriam todos os critérios diagnósticos propostos pelo ministério da saúde e por isso foram submetidos ao teste da D-penicilamina a fim de sensibilizar o resultado, e desta forma, atingiram valores de cobre urinário diagnóstico.

As formas de apresentação foram predominantemente hepáticas, 11/17 pacientes (64,7%) distribuídos em seis casos de hepatite aguda, sendo um com a forma da hepatite fulminante e cinco da hepatite crônica. Dos pacientes, dois (11,9%) apresentaram-se com sintomatologia renal com quadro de glomerulonefrite; seis (35,3%) foram identificados a partir de triagem familiar com

um ou mais irmãos acometidos previamente, estando todos assintomáticos, mas com alterações de aminotransferases.

Os principais achados laboratoriais ao diagnóstico foram: elevação de AST, ALT (média: 4,6 MVR DP \pm 1,16 MVR; 3,9 MVR DP \pm 0,86 MVR, respectivamente) e bilirrubina total (média: 5,3 mg/dL DP \pm 3,4). A dosagem de albumina variou de 2,3 a 5,0, com média de 3,8 (DP \pm 0,7). O cobre urinário variou de 24 a 1.000 μ g/24h, com mediana de 183,6 μ g/24h (p25%=106,0 e p75%=497,4) e o cobre livre variou de 1,8 a 118,7 μ g/dL, com mediana de 26,7 μ g/dL (p25%= 20,4 e p75%= 41,1). A ceruloplasmina variou de 1 a 47 mg/dL, com mediana de 4 mg/dL (p25%= 3,0 e p 75%= 8,0).

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico e o anel de KF foi detectado em sete (41,2%), sendo um caso de assintomático e os demais com doença hepática grave ou crônica e com idades variando de sete a 12 anos (média de 10,6 anos).

Quadro 5 - Característica dos 17 pacientes quanto a gênero, idade, ceruloplasmina, cobre urinário, cobre livre e presença de anel de KF

Paciente	Idade (Anos)	Gênero (M/F)	Ceruloplasmina (mg/dL)	Cobre urinário (µg/24h)	Cobre livre (µg/dL)	Anel de KF S/N	Apresentação clínica
1	8	M	2,0	772,5	118,7	N	HA + GNDA
2	2	F	4,0	15,5	1,8	N	Assintomático
3*	10	F	3,0	164,0	12,25	S	Assintomático
4	14	F	2,0	240,0	26,7	N	Assintomático
5	7	F	1,0	188,0	24,85	N	Assintomático
6	13	M	3,0	884,4	78,55	N	HC
7*	9	M	4,8	98,3	22,8	N	HC
8	10	F	5,6	183,6	30,76	S	HA + GNDA
9*	10	F	7,0	1000,0	19,95	N	HC
10	12	F	10,0	1000,0	80,5	S	HÁ fulminante
11	11	M	8,0	645,4	23,7	S	HÁ
12*	5	F	4,4	24,39	41,14	N	Assintomático
13	7	M	7,3	453,0	27,8	S	HÁ
14	11	F	47,0	55,0	32,05	S	HC
15	14	M	38,0	609,7	44,7	N	HÁ
16	11	M	3,0	497,4	20,35	S	HC
17	3	F	8,89	106,0	10,0	N	Assintomático

Feminino (F); Masculino (M); Sim (S); Não (N); GNDA (glomerulonefrite difusa aguda); Hepatite aguda (HA); Hepatite crônica (HC)

*pacientes submetidos à biópsia hepática percutânea.

Durante o tempo de seguimento, 14/17 pacientes foram submetidos à ultrasonografia abdominal (82,4%) e 7/10 à endoscopia digestiva alta (41,2%). Entre eles, 64,3% apresentavam alterações ultra-sonográficas como hepatoesplenomegalia e sinais de cirrose e 42,9% exibiam varizes esofágicas.

Quatro pacientes foram submetidos à biópsia hepática, sendo uma realizada em criança de cinco anos cujo laudo era normal. As demais foram

realizadas em duas crianças de 10 anos, uma com esteatose hepática com fibrose discreta e outra com hepatite crônica inflamatória com infiltrado linfocitário e fibrose moderada e em uma criança de nove anos com necrose erosiva e cirrose.

O tratamento foi administrado em 16 dos 17 pacientes (um óbito por hepatite fulminante) com D-penicilamina em doses que variaram de 250 a 750 mg ao dia. Desses 16, cinco (31,3%) apresentaram efeitos colaterais como cefaléia (1/16), plaquetopenia (1/16), proteinúria (1/16), náuseas e vômitos (2/16) e dor em membros (1/16). A idade do início do tratamento variou de 2,8 a 15 anos, com média de 9,9 (DP \pm 0,9) anos. O tempo de normalização das aminotransferases variou de um a 23,9 meses, com mediana de 10,7 meses (p25% 3,2 e p75% 12,0) e refere-se a 14 dos 16 pacientes que iniciaram tratamento, uma vez que dois nunca obtiveram exames normais e morreram de complicações da hepatopatia crônica grave. A taxa de óbito foi de 18,8%^{4,24}.

O Quadro 6 evidencia as pontuações de gravidade de acordo com os critérios de Nazer e Dhawan para os pacientes da presente casuística e nota-se que, entre aqueles com Nazer maior que seis, dois morreram e um evoluiu com melhora após seis meses de uso de D-penicilamina.

Quadro 6 - Pacientes e pontuações de Nazer *et al.*²⁵ e Dhawan *et al.*¹⁵, apresentação clínica e evolução

Paciente	Pontuação Nazer	Pontuação Dhawan	Apresentação	Evolução
1	2	4	Hepatite aguda + GNDA	Boa resposta
2	0	0	Assintomático	Boa resposta
3	0	0	Assintomático	Boa resposta
4	1	1	Assintomático	Boa resposta
5	1	4	Assintomático	Boa resposta
6	7	10	Hepatite crônica	Nazer 0 e Dhawan 2 após 6 meses tratamento
7	4	4	Hepatite crônica	Boa resposta
8	1	4	Hepatite aguda + hematúria	Boa resposta
9	2	3	Hepatite crônica	Boa resposta
10	7	10	Hepatite aguda fulminante	Óbito
11	5	10	Hepatite aguda	Óbito
12	0	0	Assintomático	Boa resposta
13	6	8	Hepatite aguda	Boa resposta
14	8	9	Hepatite crônica	Óbito
15	6	7	Hepatite aguda	Boa resposta
16	2	4	Hepatite crônica	Boa resposta
17	5	5	Assintomático	Boa resposta

4 DISCUSSÃO

A doença de Wilson é uma causa rara de hepatopatia na criança, necessitando ser investigada e estudada cada vez mais nessa faixa etária. Existem poucos trabalhos que descrevem casuísticas exclusivamente pediátricas e geralmente com baixo número de pacientes como, o de Sanchez *et al.*¹³, com 26 crianças; Yuce *et al.*¹⁴, com 33 crianças; e de Dhawan *et al.*¹⁵, com 74 crianças.

A idade mais comum ao diagnóstico é a segunda década de vida, sendo raro o achado em menores de cinco anos e maiores de 40 anos, existindo relatos de casos na literatura cujo diagnóstico foi realizado em menores de cinco anos^{26,27} e em maiores de 40²⁸. Nesta casuística o diagnóstico mais precoce foi em uma criança com dois anos de idade, realizado a partir de triagem familiar,

estando assintomática à época, mas evoluindo com alterações de aminotransferases. A média de idade em trabalhos pediátricos é similar à descrita neste trabalho, 8,8 anos^{13,14,29}, não existindo qualquer concordância em relação à prevalência de gênero.

No que se refere às formas de apresentação, a hepática é a mais prevalente nessa faixa etária, como observado neste trabalho (64,7%), em concordância com pesquisas exclusivamente pediátricas que chegam a 100%¹⁴. Yuze *et al.*¹⁴ observaram seis casos de hepatite fulminante em 33 crianças que, de acordo com descrições da literatura, parece ser mais freqüente no gênero feminino, numa relação de 2:1, e principalmente na segunda década de vida⁶. No presente trabalho, houve um caso de hepatite fulminante em uma menina de 12 anos, o que enfatiza a importância de se investigar a DW diante desse quadro, principalmente para investigação da doença em outros membros da família.

Encontrou-se o anel de KF em 41,2% dos pacientes, com média de idade de 10,6 anos. A existência de anel de KF significa a impregnação do cobre na retina e é menos freqüentemente encontrado na faixa pediátrica, pois depende principalmente de tempo para impregnação do metal, com incidência de 5,6%³⁰ a 63% em casuísticas pediátricas¹⁴. Desta forma, a sua ausência não afasta o diagnóstico. A sua verificação tem sido relacionada à maior gravidade da doença hepática e principalmente associada com a forma de apresentação neuropsiquiátrica da doença, chegando a 100% de associação em um trabalho na faixa pediátrica⁶.

A forma neurológica tem como manifestações: tremores, disartria, ataxia, rigidez, sintomas psiquiátricos, entre outros⁷, e é observada em taxas de 25%³¹ a 70,7%³² em adultos. Na infância, esta apresentação é menos comum e é descrita em taxas de 4 a 12,2%^{13,14}.

Entre os exames laboratoriais, encontra-se a ceruloplasmina como o mais freqüentemente alterado (88,2%), seguido por dosagem de cobre urinário de 24 horas (70,6%). Nas séries pediátricas, a ceruloplasmina tem apresentado sensibilidade de 82 a 88%, enquanto a dosagem de cobre em urina de 24 horas apresentou sensibilidade de 81 e 100%^{13,14}.

As alterações histopatológicas do fígado, secundárias à impregnação do cobre, são progressivas, sendo os achados mais precoces a esteatose e necrose hepatocelular focal, evoluindo para fibrose periportal e cirrose macronodular⁸,

variações estas também observadas na histopatologia hepática das biópsias realizadas em quatro pacientes desse estudo. Encontramos uma histologia hepática normal em criança com cinco anos de idade, existindo relatos de casos que descrevem biópsias hepáticas em menores de cinco anos com alterações que variam desde discreta fibrose portal com estrutura lobular intacta até cirrose micronodular^{18,26,27,33}.

A biópsia hepática, por ser um exame pouco específico, não é essencial para o diagnóstico, exceto pela dosagem de cobre tecidual, que é significativa quando elevada. No entanto, a dosagem do cobre tecidual pode apresentar resultado falso-negativo em crianças, uma vez que depende do tamanho da amostra, do tempo de impregnação do metal e pode estar irregularmente distribuído^{13,14,32,34}. Em relação aos diferentes tipos de coloração orceína, *timms sulphur* e rodanina para detecção do cobre, os trabalhos citam diferentes sensibilidades³⁴, concluindo que o uso de três métodos leva à sensibilidade de 75%. Isso deve ao fato de que o cobre inicialmente encontra-se distribuído difusamente no citoplasma do hepatócito ligado à metalotioneína, que somente após a sua saturação é que se deposita nos lisossomos, onde somente então poderá ser detectado por colorações especiais, gerando resultados falso-negativos. Outro fator que dificulta o diagnóstico é a cirrose, que leva à dificuldade de exame em algumas áreas que não poderão ser coradas.

O tratamento adequado deve ser iniciado precocemente, a fim de diminuir-se os efeitos nocivos da impregnação do cobre nos diversos tecidos. A dieta de restrição de alimentos que contém grande quantidade de cobre é importante como adjuvante no tratamento, entretanto, não deve ser usado como terapia única. O tratamento efetivo é o farmacológico, inicialmente com drogas quelantes de cobre, sendo a mais utilizada e estudada a D-penicilamina, que, no entanto, apresenta uma série de efeitos colaterais como hipersensibilidade, supressão medular, desenvolvimento de doenças auto-imunes, deterioração neurológica, nefrotoxicidade, polineuropatia, neurite óptica e polimiosite^{4,16,35}. A D-penicilamina foi iniciada em 16 dos 17 pacientes avaliados neste trabalho, sendo bem tolerada, sem efeitos colaterais graves ou necessidade de suspensão da droga. Dhawan *et al.*¹⁵ identificaram 3/57 pacientes com supressão medular, sendo necessária a troca da medicação por trientina. Arnon *et al.*¹⁶ citam dois

trabalhos, de Merle *et al.* e Lorio *et al.*, com até 71,3% de efeitos colaterais que necessitaram de troca da medicação por trientina.

Outras drogas indicadas no tratamento da DW, como trientina, tetratiomolibdato e zinco, têm sido estudadas com bons resultados. A trientina tem sido descrita como opção naqueles indivíduos com impossibilidade do uso da D-penicilamina³⁵. O tetratiomolibdato é uma medicação segura, que deve ser usada naqueles com a forma de apresentação neurológica, pois a D-penicilamina pode piorar de forma irreversível o quadro neuropsiquiátrico⁴. O zinco é um elemento que compete com o cobre na sua absorção e impede internalização celular de certa quantidade do metal. Dessa forma, sua indicação é para indivíduos com doença assintomática ou em fase de manutenção^{36,37}.

A presença de boa resposta ao tratamento é considerada após a normalização dos exames de função hepática^{13,35}. Neste estudo, o tempo para resposta clínica apresentou mediana de 10,7 meses após o início do uso de D-penicilamina, sendo similar ao encontrado na literatura^{13,16,35}. A presente pesquisa verificou que dois pacientes não responderam com melhora clínica e laboratorial ao tratamento e evoluíram com insuficiência hepática grave e suas complicações, falecendo durante a espera em lista de transplante hepático.

O transplante hepático é a única forma de cura e está indicado nas formas de apresentação fulminante, pacientes com insuficiência hepática grave que não responderam ao tratamento e naqueles com complicações da hipertensão porta⁶. Estudos demonstram que a doença neurológica não deve ser isoladamente uma indicação do transplante hepático⁶ e que o escore de Child-Pugh não é adequado para indicação de transplante hepático em portadores de DW³⁵.

A fim de prever a evolução dos pacientes com DW, alguns critérios de gravidade vêm sendo estudados e o escore de prognóstico proposto por Nazer *et al.*, em 1986,²⁵ é o mais amplamente citado. Ele baseia-se em pesquisa que envolve tanto crianças quanto adolescentes e adultos, tendo como objetivo diferenciar os que provavelmente responderão de forma insatisfatória ao tratamento com quelante e terão risco de morte mais alto sem o transplante hepático. Em 2005, Dhawan *et al.*¹⁵ revisaram o índice prognóstico de Nazer, baseando-se em uma casuística pediátrica com 74 crianças (média de 11,9 anos), e propuseram acrescentar contagem de leucócitos e albumina sérica (ANEXO C) e mudar o ponto de corte de maior ou igual a sete para 11, de forma a elevar a

sensibilidade e especificidade do teste. Brewer *et al.*³⁵ sugeriram outra classificação de insuficiência hepática (ANEXO D) na qual apenas o grupo classificado como “grave” teria indicação de transplante e demonstraram satisfatórios com trientina e zinco em indivíduos com escore de Nazer superior a nove. Em nosso trabalho também se identificou um paciente com pontuação de Nazer de sete, que respondeu ao tratamento medicamentoso com D-penicilamina. Também se notou que o escore de Nazer *et al.*²⁵ foi superior na previsão de pior evolução clínica do que o escore de Dhawan *et al.*¹⁵, que errou em todos os três pacientes que evoluíram para óbito.

A partir do diagnóstico da DW, deve-se realizar a pesquisa da doença nos membros da família, principalmente em irmãos, pois o diagnóstico precoce a partir da triagem familiar é de suma importância na identificação da doença, principalmente na faixa pediátrica, permitindo o início do tratamento em um paciente assintomático e com melhor prognóstico. O diagnóstico genético tem sido proposto e deve ser empregado cada vez mais em casos mal-definidos com os exames habituais, no entanto, ainda não disponível na maioria dos serviços¹⁷. A triagem neonatal deverá ser mais estudada a fim de auxiliar na identificação de casos suspeitos³⁸.

5 CONCLUSÃO

A doença de Wilson é uma enfermidade rara e seu diagnóstico é um desafio para os pediatras, pois pode se apresentar de forma oligossintomática e com exames pouco alterados. A principal forma de apresentação é a hepática, ocorrendo com menos frequência que as alterações oftalmológicas, que, quando presentes, verificam-se em pacientes com doença hepática avançada. A forma de apresentação neurológica é raramente encontrada na faixa pediátrica. A identificação de casos baseada na triagem familiar gerada a partir de um caso-índice é uma maneira importante na identificação dos casos assintomáticos, sendo de grande relevância para o melhor prognóstico da doença no início do tratamento precoce. O diagnóstico baseia-se em alterações das aminotransferases, dosagem sérica de ceruloplasmina baixa, cobre em urina de 24 horas e cobre livre elevados. O tratamento com D-penicilamina demonstrou-se eficaz e bem tolerado, sem efeitos colaterais que impedissem o seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Wilson AK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912; 34: 295-309.
2. Roberts EA, Schilsky ML. A practice Guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003; 37:1475-1492.
3. Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. In: Sucky Fj. *Liver disease in children*. 2001 2^a. ed. 595-640.
4. Hassan A, Masood F. Wilson's disease: a review. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54:479-84.
5. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 223(1):39-46.
6. Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatric Transplantation*. 2002; 6:15-19.
7. Jen-Jung Pan *et al*. Wilson disease in chinese patients. *Hepato-Gastroenterology*. 2005; 52:166-170.
8. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1998; 12: 237-256.
9. Bonn D *et al*. Gene for Wilson's disease. *Lancet*. 1993; 342:1.481.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS, 844, 2002.
11. Tissieres P *et al*. Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4:338-43.
12. Walshe JM & Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease abortes by treatment with penicillamine, dimercaprol and a novel zero copper diet. *Archives of neurology*. 1995; 52:10-11.
13. Sanchez-Albisua I *et al*. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *JPGN*. 1999; 28:186-90.
14. Yuce A *et al*. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. *Indian J Gastroenterology*. 2003; 22:4-6.
15. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, Silva PD, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation; *Liver Transplantation*, 2005; 11: 441-448.
16. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL, Wilson disease in Children: Serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (Trientine) treatment; *JPGN*, 2007; 44:596-602.
17. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G; Direct Diagnosis of Wilson disease by molecular genetics; *JPediatr*, 2006; 148:138-40.
18. Marcellini M *et al*. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: A single-hospital, 10 year follow-up study. *J Lab Clin Med*. 2005; 145:139-144.
19. Selimoglu, MA, Ertekin V, Hakan, Bone Mineral Density of Children with Wilson disease: Efficacy of Penicillamine and zinc therapy; 2008; 42:194-198.
20. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F *et al*. Re-evaluation of penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson disease in children; *J.Hepatol*. 2007; 47:270-276.

21. Wang XH, Zhang F, Li XC *et al.* Eighteen living related liver transplants for Wilson's disease: a single-center. *Transpl Proc.* 2004; 36:2243-5.
22. Wang XH, Cheng F, Zhang F *et al.* Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int.* 2005; 18:651-6.
23. Sander GB, Picon PD, Amaral KM. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Wilson – penicilamina, trientina, acetato de zinco; Portaria SAS/MS, 844, 2002.
24. Deguti MM, *et al.*; Wilson disease: novel mutations in ATP 7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mut.* 2004; 23:398.
25. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*;1986; 27: 1377-1381.
26. J Hui *et al.*. Diagnosing Wilson's disease in a 5-year-old child. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38:412-13.
27. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *The Journal of Pediatrics.* 2000; 137:719-722.
28. Ala A, Borjin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in Septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology.* 2005; 41:668-70.
29. Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolibdate: III initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow up with zinc therapy. *Arch Neurol.* 2003; 60:379-385.
30. Oracz G *et al.* Prevalence of Kayser-Fleischer ring in patients with Wilson disease. *Klin Oczna* 2005; 107:54-6.
31. Kumagi T, *et al.* Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. *JGastroenterol.* 2004; 39:1165-1169.
32. Ferenci P *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International.* 2003; 23:139-142.
33. Lo Curto AG, Marchi A, Grasso M. Early Diagnosis of Wilson Disease in a Six-Year-Old Child. *J Pediatr.* 2006; 148:141.
34. Lecca S *et al.* Ruolo dello studio istochimico multimetodico nella diagnosi di morbo di Wilson (Presentazione di 74 casi e revisione della letteratura). *Pathologica.*1998; 90:771-775.
35. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatology.* 2005; 42 S13-S21.
36. Walshe JM *et al.* Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease; *QJM*, 2003; 96: 657-62.
37. Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *JCellMolMed* . 2003; 7: 11-20.
38. Kroll CA, Ferber MJ *et al.* Retrospective determination of ceruloplasmina in newborn screening blood spots of patients with Wilson disease; *Mol Genetic Metab* 89. 2006; 134-138.

ANEXOS

Anexo A - Escore para diagnóstico de DW proposto por Ferenci *et al.*

Sintomas	Pontuação
Anel de KF	
Presente	2
Ausente	0
Sintomas neuropsiquiátricos	
Presente	2
Ausente	0
Anemia hemolítica Coombs negativo	
Presente	1
Ausente	0
Exames laboratoriais	
Cobre urinário	
Normal	0
1-2X MVR	1
>2X MVR	2
Normal mas > 5X MVR após teste da D-penicilamina	2
Cobre tecidual	
Normal	-1
Até 5 X MVR	1
>5X MVR	2
Rodanina	
Ausente	0
Presente	1
Ceruloplasmina	
Normal	0
10-20	1
<10	2
Mutação genética	
Mutação em 2 cromossomos	4
1 cromossomo	1
Sem alteração detectável	0

Escore: ≥ 4 – diagnóstico DW altamente provável.

2-3 – diagnóstico DW provável, necessita mais investigação.

0-1 – diagnóstico DW improvável.

Anexo B - Critérios de Nazer

	Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	AST (UI/L)	RNI
0	< 100	< 100	<1,3
1	100 – 150	100 – 150	1,3 – 1,6
2	151 – 200	151 – 200	1,6 – 1,9
3	201 – 300	201 – 300	1,9 – 2,4
4	>300	>300	>2,4

Escore: > 7 sugere alto risco de mortalidade se não for submetido a transplante hepático.

Anexo C - Índice para DW preditor de mortalidade proposto por Dhawan

	Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	AST (UI/L)	RNI	Leucócitos ($10^9/\text{L}$)	Albumina (g/L)
0	< 100	< 100	<1,29	0-6,7	>45
1	100 – 150	100 – 150	1,3 – 1,6	6,8 – 8,3	34 – 44
2	151 – 200	151 – 300	1,7 – 1,9	8,4 – 10,3	25 – 33
3	201 – 300	301 – 400	2,0 – 2,4	10,4 – 15,3	21 – 24
4	>301	>401	>2,5	>15,4	<20

Escore : ≥ 11 preditor de mortalidade se não submetido a transplante hepático.

Anexo D - Classificação da insuficiência hepática baseada na experiência de Brewer *et al.* (Hepatology, 2005)

	Valor Normal	Leve	Moderado	Grave
Testes laboratoriais				
Bilirrubina total	0,2-1,2 mg/dL	<8	8-15	>15
AST	10-35 UI/L	<150	150-250	>250
ALT	10-35 UI/L	<150	150-250	>250
Albumina	3,5-4,5 g/dL	>2,5	<2,5	<2,5
Prolongamento tempo protrombina	0 segundos	<8	8-15	>15
Achados clínicos				
Edema	Ausente	Pequeno	Moderado	Grande
Sangramento por alteração da coagulação	Ausente	Não	Raro	Freqüente
Encefalopatia	Ausente	Ausente	Ausente	Pode haver

Fonte: Brewer, 2005

Anexo E – Protocolo de Pesquisa

Anexo F – Parecer ético