

**Universidade Federal do Espírito Santo-UFES**  
**Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes-HUCAM**

**FERNANDA DOCKHORN COSTA**

**DOENÇA DE WILSON**

**Monografia Médica**

**VITÓRIA**

**2008**

**FERNANDA DOCKHORN COSTA**

**DOENÇA DE WILSON**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Vera Lúcia Ferreira Vieira

**VITÓRIA**

**2008**

### Ficha Catalográfica

Costa, Fernanda Dockhorn  
Doença de Wilson  
Vitória, 2008 (Residência Médica  
01/02/05 a 31/01/07).  
p. 38

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Vera Lúcia  
Ferreira Vieira

Monografia (Programa de  
Residência Médica de Clínica  
Médica) – Universidade Federal do  
Espírito Santo – conclusão do  
programa de residência médica.

1 – Doença de Wilson. 2 –  
Diagnóstico. 3 – Tratamento.

**FERNANDA DOCKHORN COSTA**

**DOENÇA DE WILSON**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Vera Lúcia Ferreira Vieira

Aprovada com conceito: \_\_\_\_\_

Vitória,

Nome do membro da banca \_\_\_\_\_  
Titulação Assinatura

Nome do membro da banca \_\_\_\_\_  
Titulação Assinatura

Nome do membro da banca \_\_\_\_\_  
Titulação Assinatura

Dedico esta Monografia aos meus familiares que  
sempre apoiaram meus estudos.

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que me deu o dom  
da vida.

Agradeço a toda a equipe do HUCAM que tão  
calorosamente me recebeu nesses dois anos de  
Residência Médica.

Nunca me esqueço dos pacientes, nossa principal  
fonte de conhecimento, sempre uma “lição de vida”.

“Quando você elimina o impossível, o que sobra por mais incrível que pareça só pode ser a verdade”.

*Arthur Conan Doyle*

## RESUMO

COSTA, Fernanda Dockhorn. **DOENÇA DE WILSON**

A doença de Wilson ou degeneração hepatolenticular é uma doença rara, apesar de ser um distúrbio primário de origem hereditária cujas manifestações clínicas decorrem do aumento do depósito de cobre no fígado. Leva ao acúmulo desse metal no cérebro, córnea e rins. Seu quadro clínico é muitas vezes silencioso e se não tratado o envenenamento por cobre pode levar a consequências graves e até a morte. Pode se manifestar pela forma hepática, neurológica e renal. Seu diagnóstico é feito através de exames clínicos, bioquímicos e história familiar. Seu tratamento deve ser precoce para não evoluir o seu quadro ou gerar consequências graves. O objetivo do tratamento é promover o balanço negativo de cobre, com a finalidade de remover os depósitos anormais desse metal no organismo, pode utilizar terapia medicamentosa como os agentes quelantes ou sais de zinco, transplante hepático ou dieta. Após uma revisão de literatura sobre o assunto, será apresentado um caso clínico, com os sintomas e os sinais da doença, mostrando como foi feito o seu diagnóstico e o tratamento aplicado.

Palavras-Chave: Doença de Wilson, Diagnóstico, Tratamento.



## ABSTRACT

COSTA, Fernanda Dockhorn. **WILSON'S DISEASE.**

Wilson's disease or hepatolenticular degeneration is a rare disease, in spite of being a primary source inherited disorder whose clinical manifestations stem the increase in the deposit of copper in the liver. It leads to the accumulation of this metal in the brain, kidney and cornea. His clinical picture is often silent and not treated the copper poisoning can lead to serious consequences and even death. One can express the way liver, neurological and kidney. His diagnosis is made through clinical, biochemical and family history. His early treatment should be not to move your table or generate severe consequences. The goal of treatment is to promote the negative balance sheet of copper, in order to remove the abnormal deposits of this metal in the body, may use drug therapy such as chelation or zinc salts, liver transplantation or diet. After a review of literature on the subject, will be presented with a case, with the symptoms and signs of the disease, showing how did your diagnosis and treatment applied.

Key- Words: Wilson's disease. Diagnosi. Treatment.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	12
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	13
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 PROBLEMA .....	15
1.2 JUSTIFICATIVA .....	15
1.3 OBJETIVO.....	15
1.4 HIPÓTESES.....	15
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 DOENÇA DE WILSON: CONCEITO, SINAIS E SINTOMAS.....	16
2.1.1 CONCEITO .....	16
2.1.2 SINAIS E SINTOMAS.....	17
2.1.2.1 Forma Hepática.....	19
2.1.2.2 Forma Neurológica .....	20
2.1.2.3 Forma Renal.....	21
2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....	22
2.2.1 DIAGNÓSTICO .....	22
2.2.1.1 Exames Laboratoriais de Importância .....	24
2.2.2 TRATAMENTO.....	25
2.2.2.1 Tratamento Farmacológico.....	25
2.2.2.2 Transplante de Fígado .....	29
2.2.2.3 Terapia Dietética .....	30
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	31
3.1 RELATO CASO.....	31
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	35

<b>5 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>37</b>
--	-----------

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Anel de Kayser-Fleisher .....	18
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sinais e Sintomas Neurológicos na Doença de Wilson: os movimentos ...	21
Tabela 2: TESTES DIAGNÓSTICOS NA DOENÇA DE WILSON .....	23
Tabela 3: Agentes Querelantes e Sais de Zinco .....	26
Tabela 4: Principais esquemas de manutenção para a doença de Wilson .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson foi descoberta por Westphal em 1883 que a denominou de pseudoesclerose quando observou a presença de tremores e rigidez em dois pacientes. Após alguns anos, em 1898, Strumpell evidenciou doença de fígado em autópsia de dois pacientes portadores de tremores.

Em 1912, Kinnier Wilson, residente sênior no National Hospital for Nervous Disease, em Londres escreveu um artigo que fazia parte de sua monografia de graduação com o título de 'Degeneração Lenticular Progressiva: uma doença nervosa familiar associada a cirrose do fígado', que revelou uma doença que herdou o seu sobrenome: a Doença de Wilson.

A doença de Wilson é uma disfunção genética que provoca um acúmulo excessivo de cobre no organismo. Deve ser diagnosticada e tratada antes que o envenenamento por cobre provoque danos graves e até mesmo a morte. O cobre está presente na maioria dos alimentos, e pequenas parcelas dele são tão essenciais quanto às vitaminas. Às vezes se ingere mais cobre do que se necessita; as pessoas saudáveis eliminam o cobre de que não precisam, mas os doentes de Wilson não fazem isso espontaneamente.

O locus do gene da doença se localiza no braço do cromossomo 13, na posição 13q14-q21 e está relacionado ao da enzima esterase-D das hemátias. Esse gene ATP7B, tem 7,5 kilobases, predizendo uma adenosina-trifosfatase tipo P, proteína com 1.411 aminoácidos. É localizado principalmente no fígado, rins, placenta e, em menor grau, no coração, cérebro, pulmões, pâncreas e músculos (GALIZZI FILHO, 2007).

Tem como defeito básico um distúrbio no deslocamento do cobre nos hepatócitos. A ATP7B situa-se nos hepatócitos, na rede transGolgi, que transporta o cobre na via secretória para incorporação à apoceruloplasmina e subsequente excreção na bile. O papel do cobre e da proteína ATP7B no sistema nervoso central é ainda pouco conhecido. Existindo duas proteínas que ligam o cobre à degeneração neuronal: a proteína precursora de amilóide (APP), relacionada à doença de Alzheimer e a proteína príon, relacionada à doença de Creutzfeldt-Jakob.

## **1.1 PROBLEMA**

A Doença de Wilson é uma doença rara e um distúrbio herdado em caráter autossômico recessivo, caracterizado por acúmulo de cobre no organismo. O excesso desse metal no organismo leva à lesão tecidual e, quando não se institui um tratamento efetivo, conduz o paciente à morte.

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

A Doença de Wilson é predominante em pessoas jovens, com 60 a 70% dos acometidos procurando cuidados médicos entre os 8 e 20 anos, sendo mais rara antes dos 3 e após os 40 anos. As manifestações clínicas são decorrentes do acúmulo de cobre nos diversos tecidos como fígado, córneas e rins. É uma doença progressiva e fatal se não for diagnosticada e tratada precocemente. O fato da maioria dos sintomas serem inespecíficos, respondendo pela alta frequência de diagnósticos efetuados tardiamente ou não-concretizados, especialmente em indivíduos sem história familiar. Geralmente, inicia-se com disfunções hepáticas, evoluindo para manifestações neurológicas, oftalmológicas e psiquiátricas.

## **1.3 OBJETIVO**

O objetivo desse trabalho foi mostrar aos profissionais de saúde a importância e a gravidade desta doença, que embora seja uma patologia relativamente rara, com uma incidência mundial inferior a 30 milhões de casos, seu quadro clínico silencioso muitas vezes pode possuir graves conseqüências. O tratamento precoce influencia sobremaneira a evolução da doença e muitas vezes salva a vida do paciente.

## **1.4 HIPÓTESES**

As hipóteses encontradas para a doença de Wilson são decorrentes de exames laboratoriais, exames neurológicos e psiquiátricos.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 DOENÇA DE WILSON: CONCEITO, SINAIS E SINTOMAS**

#### **2.1.1 CONCEITO**

Para Rey (1999), a doença de Wilson é uma doença rara, herdada com caráter autossômico recessivo e caracterizada por distúrbio do metabolismo do cobre, em que a incorporação desse metal na ceruloplasmina e sua excreção biliar estão fortemente reduzidas.

Peres e Fornaciari (2002) determinam que essa doença é de transmissão autossômica recessiva do metabolismo do cobre, com deficiente excreção biliar e conseqüente depósito do metal no fígado, córnea, rins e cérebro. O gene responsável localiza-se no braço longo do cromossomo 13. A prevalência varia de 1:30.000 a 1:200.000. As manifestações clínicas predominantes são neuropsiquiátricas e hepáticas, podendo ocorrer também anemia hemolítica, artropatia, osteoporose e doença renal.

Salum (2001) define a doença como sendo metabólica devido à diminuição ou ausência congênita da enzima ceruloplasmina, responsável pelo metabolismo do cobre, podendo evoluir com quadro de cirrose e hipercinesia por acontecimento da substância nigra do mesencéfalo, o diagnóstico é feito através da presença dos anéis de Kaiser-Fleisher, tubulopatia de Fanconi e osteoporose precoce.

Prado et al (2001) consideram que esta doença é um distúrbio caracterizado pela sobrecarga de cobre hepático, sendo transmitida de forma autossômica recessiva, com prevalência estimada de 1 para cada 30.000 nascimentos. Os defeitos primários responsáveis pelo acúmulo de cobre são: a redução na taxa de incorporação do cobre em ceruloplasmina e a inadequada excreção biliar. Acredita-se que ocorrência de mutações em um gene situado no cromossomo 13, denominado ATP7B, tem como conseqüência inadequada de cobre no interior dos hepatócitos.



Segundo Engel et al (op. cit.), nos pacientes com essa doença, dois fenômenos justificam o acúmulo e deposição de cobre nos tecidos:

- a) o fígado é incapaz de excretar o cobre para a bile, originando retenção deste metal em seu parênquima; e
- b) a produção hepática de proteína de transporte do cobre no sangue, a ceruloplasmina, é deficiente, resultando numa maior tendência de circulação deste metal na forma livre.<sup>1</sup>

Como não consegue ser eliminado, o cobre vai, com o passar dos anos, se acumulando no parênquima hepático. Quando a capacidade dos hepatócitos em suportar o excesso de cobre é ultrapassada, ocorre não somente lesão hepatocelular, mas este metal começa a circular de forma livre, não ligado à ceruloplasmina, originando depósitos em diversos tecidos sistêmicos, em especial o sistema nervoso central (TOMMASO, 2003).

### 2.1.2 SINAIS E SINTOMAS

Prado et al (op. cit.) consideram que todos recém-nascidos possuem fisiologicamente baixos níveis séricos de ceruloplasmina e elevadas concentrações de cobre hepático. Durante o primeiro ano de vida, os níveis de ceruloplasmina se elevam e os de cobre se reduzem conseqüentemente. Em crianças com doenças de Wilson, os níveis de ceruloplasmina se elevam muito pouco, e as concentrações de cobre permanecem elevadas. Entretanto, as manifestações clínicas do excesso deste metal são raras antes dos 6 anos de idade, e metade dos pacientes não tratados permanece assintomática durante a adolescência.

Já para Engel et al (op. cit.), a maioria dos pacientes com doença de Wilson é diagnosticada entre os 5 e 30 anos de idade. Em crianças, os sintomas hepáticos de forma hepática são mais proeminentes, enquanto nos adultos, é comum encontrarmos a sobreposição de sintomas neuropsiquiátricos com a forma neurológica. Pacientes com mais de 20 anos normalmente já evidenciam algum sinal ou sintoma de lesão do sistema nervoso central, e, em alguns, a lesão hepática é subclínica e estes sinais neurológicos são os únicos achados da doença de Wilson.

---

<sup>1</sup> ENGEL, Cássio L; et. al. Doença de Wilson. **Do internato à residência: Hepatologia**. Rio de Janeiro, v. 2, p. 37, 2004.

Galizzi Filho (op. cit.) apresenta que sendo moléstia sistêmica, é natural que o quadro clínico seja extremamente variável no polimorfismo de suas manifestações ou na sua gravidade. Manifesta-se, em geral, entre a primeira e a segunda décadas de vida e muito raramente após a quarta década ou antes dos primeiros três anos. É reconhecida uma forma predominantemente hepática, diagnosticada numa faixa etária mais jovem que a forma predominantemente neurológica, que ocorre, em geral, em idade mais avançada, podendo alcançar a terceira ou a quarta décadas de vida.

Rey (op. cit.) apresenta que:

O início dos sintomas pode ocorrer em qualquer idade, sendo o quadro clínico muito variável. Pode haver hepatomegalia, hepatite ou doenças hepáticas fulminante, mas também pode não haver sintomas hepáticos até a iminência da falência hepática. Com frequência, há um anel pigmentado na córnea. O envolvimento renal é caracterizado por depósitos granulares de cobre nos túbulos proximais, com degeneração, fragmentação e descamação. Também no sistema nervoso, a gama de manifestações é muito ampla, inclusive uma síndrome parkinsoniana.<sup>2</sup>

Dentre as manifestações oculares da doença de Wilson a mais comum é a presença do anel de Kayser-Fleischer, que corresponde à deposição de cobre na membrana de Descemet, na área límbica da córnea. Está presente na maioria dos pacientes com manifestações neurológicas e em 55 a 70% daqueles que só apresentam doenças hepáticas. Além da doença de Wilson, este anel pode ser encontrado em quadros de colestase prolongada (TOMMASO, op. cit.).

**Figura 1 Anel de Kayser-Fleisher**



Fonte: Associação Brasileira dos doentes de Wilson (2007)

---

<sup>2</sup> REY, Luís e col. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

As insuficiências hepáticas fulminantes, hemólise, distúrbios endócrinos e cálculos renais são eventos descritos como complicações menos freqüentes relacionadas à doença de Wilson (ENGEL et al, op. cit.).

Já Hortêncio et al (2001) determinam que o envolvimento hepático ocorre, em geral, antes dos 20 anos, ao passo que a forma neurológica tende a aparecer após os 20 anos, podendo existir superposição entre as duas formas da doença. As manifestações hepáticas podem se apresentar como hepatite crônica, cirrose e, mais raramente, hepatite fulminante.

### 2.1.2.1 Forma Hepática

Na forma hepática, para Galizzi Filho (op. cit.), os principais padrões de apresentação clínica são a hepatite crônica, a cirrose precedida ou não por inflamação crônica significativa e a insuficiência hepática fulminante. O quadro pode simular uma hepatite viral aguda, com o aparecimento de icterícia de intensidade variável e elevação das aminotransferases séricas. O desaparecimento dos sintomas é acompanhado, meses após, pela recorrência do quadro, o que chama a atenção para o caráter crônico da doença.

O autor continua a dizer que:

Outros pacientes apresentam-se com um quadro de cirrose hepática inativa, compensada, que pode ser anictérica, podendo advir complicações como as hemorragias digestivas altas por ruptura de varizes de esôfago, asinfecções ou mesmo a gradual ou súbita descompensação do quadro, com o surgimento de ascite, encefalopatia e edema periférico. São comuns a hepatoesplenomegalia e os demais estigmas sugestivos de insuficiência hepática, como as aranhas vasculares, o eritema palmar, a ginecomastia e outras manifestações inespecíficas das cirroses em geral.<sup>3</sup>

Na opinião de Engel et al (op. cit.), os efeitos tóxicos do cobre sobre o fígado podem determinar qualquer um dos três tipos de lesão:

A hepatite crônica ativa ocorre em grande parte dos pacientes com doença de Wilson, o depósito do cobre justifica um quadro de hepatite crônica, que, silenciosamente, evolui para cirrose. São comuns o aumento das transaminases, a icterícia e a hipergamaglobulinemia. Nestes pacientes, as primeiras manifestações

---

<sup>3</sup> GALIZZI FILHO, João. **Doenças hepáticas metabólicas: doença de Wilson**. Revista Prática Hospitalar. A 9, n 53, p. 79-85, set-out 2007.

podem ser extra-hepáticas, resultantes de complicações como hipertensão porta e insuficiência hepática.

A hepatite fulminante, muitas vezes letal, se caracteriza por icterícia, mal estar, ascite, hipoalbuminemia e níveis elevados de enzimas hepáticas no plasma. A maioria dos pacientes com esta forma evolutiva de lesão são adultos jovens, e já exibem graus variáveis de cirrose quando do diagnóstico. A destruição maciça de hepatócitos que ocorre na hepatite fulminante pode determinar uma liberação súbita de cobre na circulação, originando hemólise. Os anéis de Kayser-Fleischer podem estar ausentes. As medidas de cobre, urinário e plasmático, estão elevadas, mas a ceruloplasmina sérica está reduzida.

O último caso ocorre em todo paciente jovem que se apresentar com quadro de cirrose inexplicada, com marcadores virais negativos e sem história de alcoolismo, especialmente se também houver alguma anormalidade neurológica, deve ser cuidadosamente investigado para doença de Wilson.

#### **2.1.2.2 Forma Neurológica**

Galizzi Filho (op. cit.) diz que a forma neurológica é rara antes da puberdade, manifestando-se já na puberdade ou mesmo mais tarde, na idade adulta; caracteriza-se por uma síndrome clínica conseqüente ao comprometimento dos gânglios da base, sendo freqüente o surgimento de disartria, dispraxia, ataxia, distonia e sinais extrapiramidais tipo parkinsonismo, com tremores, além de alterações mentais, com limitação da capacidade intelectual e distúrbios de comportamento que podem sugerir um quadro puramente psiquiátrico.

Quando ocorrem na infância, continua o autor, tais manifestações levam a uma queda no aprendizado e a alterações no aproveitamento escolar, que não serão bem interpretadas se a moléstia não for diagnosticada. Quando há cirrose, algumas manifestações podem parecer encefalopatia hepática. Além das alterações psicomotoras, o quadro neurológico pode ainda se caracterizar por uma síndrome coréica com movimentos espontâneos, que podem ser muito grosseiros. Pode haver bradicinesia e hiper ou hiporreflexia. As alterações nos gânglios basais observadas à ressonância magnética do cérebro são características da doença.

Os distúrbios neurológicos e psiquiátricos ocorrem no adulto jovem e podem ser os primeiros sinais clínicos em determinados pacientes. São sempre acompanhados pelos anéis de Kayser-Fleischer. Estes anéis que adquirem a forma verde-dourada, nunca interferem com a visão, mas indicam que o cobre hepático foi liberado e produziu lesão cerebral. Quando um paciente com doença neurológica ou psiquiátrica não apresenta os anéis de Kayser-Fleischer ao exame clínico, pode-se praticamente excluir a doença de Wilson do diagnóstico diferencial (ENGEL et al, op. cit.).

**Tabela 1: Sinais e Sintomas Neurológicos na Doença de Wilson: os movimentos**

Distonia	Tremores	Disartria
Hipertonia	Espasmos	Disfonia
Rigidez	Contraturas	Disfagia

Fonte: ENGEL et al, 2004

Engel et al (op. cit.) analisando o quadro acima constata que:

Na maioria das vezes é crônico e insidioso, mas pode também ser agudo e rapidamente progressivo. A morte pode ser resultante dos efeitos da toxicose cúprica sobre o sistema nervoso central, com pouca ou nenhuma evidência de disfunção hepática. Entretanto, a hepatopatia costuma ocorrerem algum período durante a evolução da doença. Os pacientes com sobrevida aumentada quase sempre apresentam cirrose hepática.<sup>4</sup>

Os estudos de imagem do sistema nervoso central, como a ressonância nuclear magnética, costumam evidenciar comprometimento bilateral dos gânglios da base (TOMMASO, op. cit.).

As manifestações neurológicas iniciam-se usualmente a partir da segunda ou terceira década de vida e são representadas principalmente por distúrbios do movimento. A apresentação psiquiátrica pura pode ser encontrada em 20% dos pacientes e é manifestada principalmente por sintomas depressivos (PRADO et al, op. cit.).

### 2.1.2.3 Forma Renal

Os rins também podem ser afetados pela doença de Wilson. Depósitos de cobre nos túbulos proximais podem justificar glicosúria, aminoacidúria, acidose

---

<sup>4</sup> ENGEL et al. Op. cit.

tubular renal tipo II, ou mesmo todas em conjunto, no espectro da síndrome de Fanconi. Os efeitos patológicos do excesso de cobre em outros órgãos são mínimos (ENGEL et al, op. cit.).

Peres e Fornaciari (op. cit.) determinam que as manifestações renais podem se apresentar com síndrome de Fanconi ou defeito de acidificação renal. A frequência das manifestações renais varia de 3% a 10%. A urolitíase tem sido encontrada em 16% desses pacientes e pode ser decorrente de hipercalciúria ou defeito de acidificação. Hematúria e nefrocalcinose têm sido descritos, bem como proteinúria.

Já para o Tommaso (op. cit.), as manifestações renais predominam as decorrentes de lesão tubular, tais como hiperaminoacidúria, hiperfosfatúria, hipercalciúria renal e hiperuricosúria.

## **2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

### **2.2.1 DIAGNÓSTICO**

Galizzi Filho (op. cit.) determina que essa moléstia deve ser lembrada diante de todo paciente jovem portador de hepatopatia aguda ou crônica de causa desconhecida, especialmente quando há história familiar da doença ou de outros casos de hepatopatias ou problemas neurológicos de natureza não bem elucidada.

É uma doença de distribuição mundial que acomete preferencialmente semitas. A idade do diagnóstico é variável, sendo incomum seu diagnóstico após a quarta década de vida. Tradicionalmente, o diagnóstico da doença de Wilson é realizado mediante a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: anéis de Kayser-Fleischer, sintomas neurológicos típicos, baixos níveis de ceruloplasmina; e aumento do conteúdo de cobre hepático (PRADO et al, op. cit.).

O diagnóstico para Rey (op. cit.) é feito através da dosagem de ceruloplasmina, de cobre sérico e hepático.

Galizzi Filho (op. cit.) diz que:

A consangüinidade dos pais é certamente um fator favorecedor da ocorrência da moléstia. A presença de hemólise intravascular associada aos quadros descritos reforça grandemente a possibilidade diagnóstica de

doença de Wilson. O achado do anel de Kayser-Fleischer praticamente confirma o diagnóstico, embora sua ausência não o afaste.<sup>5</sup>

As alterações bioquímicas mais características se relacionam, naturalmente, continua o autor, com à cinética do cobre e aos níveis séricos da metaloproteína ceruloplasmina. Embora os níveis médios das concentrações séricas de ceruloplasmina sejam muito diferentes em indivíduos normais quando comparados aos pacientes homocigotos e aos heterocigotos, há uma considerável superposição de valores entre estes três grupos, o que na prática traz grandes dificuldades diagnósticas. É muito importante, além disso, considerar que embora muitos laboratórios se disponham a fazer tais testes, pouco são os que têm a oportunidade de fazê-los com a desejada freqüência para que possam se aprimorar e fornecer para que possam se aprimorar e fornecer resultados realmente confiável e reprodutível.

**Tabela 2: Testes Diagnósticos na Doença de Wilson**

TESTE	NORMAL	POSITIVO	FALSO-POSITIVO	FALSO-NEGATIVO
Anel de Kayser-Fleischer	Ausente	Presente	Colestases	DW não-neurológica
Ceruloplasmina	20-40 mg/dL	< 20 mg/dL	IHF	5% DW têm níveis normais
Cobre urina (24 h)	< 50µg/24 h	> 100 µg/24 h	Terapia de quelação	-
Histologia	-	↑↑ glicogênio e Cu/esteatose	-	-
Incorporação de Cu em ceruloplasmina	-	Baixo	Portador heterocigoto	-
Concentração de Cu (tecido hepático)	< 50 µg/peso seco	> 50 µg/peso seco	Colestases	-

FONTE: (PRADO et al, 2001).

Os parâmetros para o diagnóstico da doença de Wilson apresentados por Engel et al (op. cit.)<sup>6</sup> e Galizzi Filho (op. cit.)<sup>7</sup> são:

- Hepatopatia ou doença neuropsiquiátrica em crianças ou adultos jovens
- História familiar de doença de Wilson
- Anel de Kayser-Fleischer (60-85% das formas hepáticas e quase 100% das neurológicas não tratadas)
- História de hemólise Coombs negativa

<sup>5</sup> GALIZZI FILHO. Op. cit.

<sup>6</sup> ENGEL et al. Op. cit.

<sup>7</sup> GALIZZI FILHO. Op. cit.

- Ceruloplasmina sérica baixa (90-95% dos pacientes)
- Cobre sérico total baixo (80-90% das formas crônicas), normal ou elevado
- Cobre sérico livre aumentado nos pacientes não tratados
- Cobre urinário de 24 horas elevado (80-85% dos pacientes)
- Teste com penicilamina com aumento de 10 vezes no cobre urinário
- Cobre hepático elevado
- Diminuição da incorporação de cobre radioativo na ceruloplasmina
- Análise de haplotipos de DNA: método de exceção
- Hepatite crônica ativa e elevações persistentes inexplicadas das transaminases séricas;
- Anemia hemolítica na presença de hepatite;
- Cirrose hepática inexplicada;
- Distúrbios inexplicados do sistema nervoso central.

Engel et al (op. cit.) apresentam que é fundamental que todos os pacientes com suspeita de doença de Wilson sejam examinados por um especialista experiente, a procura dos anéis de Kayser-Fleischer. Como já dito, eles estão invariavelmente presentes nos pacientes com sintomas neurológicos, mas podem estar ausentes nos pacientes mais jovens, manifestando apenas a forma hepática da doença.

### **2.2.1.1 Exames Laboratoriais de Importância**

A ceruloplasmina é uma proteína sintetizada no fígado que se responsabiliza pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule em sua forma livre. Os níveis habituais de Ceruloplasmina variam de 20-50mg/dL. Nos pacientes com doença de Wilson, estes níveis estão caracteristicamente reduzidos (<20 mg/dL). Algumas outras situações também podem influenciar na concentração sérica desta proteína, como desnutrição, síndrome nefrótica intensa e insuficiência hepática (ENGEL et al, op. cit.).

Galizzi Filho (op. cit.) apresenta que o cobre sérico livre, que em condições normais circula em níveis não superiores a 10 µg/dL, nos pacientes com doença de Wilson, são encontrados no sangue em valores que ultrapassam os 25 µg/dL. Apesar do cobre sérico livre estar tipicamente aumentado, o cobre sérico total



(fração livre + fração ligada a proteínas de transporte) está geralmente reduzido, em correspondência à redução dos níveis de ceruloplasmina.

Para Prado et al (op. cit.):

A concentração hepática de cobre raramente excede 50 µg/dL de peso seco do fígado. A maioria dos pacientes com doença de Wilson, entretanto, apresenta valores superiores a 250 µg/dL. Em pacientes com colestase crônica, como na cirrose biliar primária, ocasionalmente também encontramos elevação substancial do cobre hepático.<sup>8</sup>

A excreção urinária de cobre ou urina de 24 horas, está caracteristicamente aumentada nos pacientes sintomáticos, e reflete, em última análise, o aumento do cobre sérico não ligado à ceruloplasmina (PERES e FORNACIARI, op. cit.).

## 2.2.2 TRATAMENTO

No começo da doença, o tratamento é bastante satisfatório, oferecendo uma qualidade de vida e sobrevivência praticamente normais. Por outro lado, quando o diagnóstico é tardio, o tratamento perde sua validade e influencia muito pouco o resultado final da doença, que é inevitavelmente o óbito (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS DOENTES DE WILSON, 2007).

O tratamento para Rey (op. cit.) é feito pela mobilização do excesso de cobre, fazendo com que a sua excreção seja estimulada ao mesmo tempo em que diminui-se a sua quantidade acumulada nos órgãos.

### 2.2.2.1 Tratamento Farmacológico

O tratamento da doença de Wilson deve visar à remoção do excesso de cobre o mais rápido possível. A droga de escolha é a D-penicilamina, que deve ser administrada via oral, na dose de 1.5 g/dia, fracionada em 4 vezes antes da refeição. Como esta droga pode ter um efeito antipiridoxínico, deve-se administrar também 25 mg/dia de vitamina B6 (piridoxina) (ENGEL et al, op. cit.).

---

<sup>8</sup> PRADO, Felício Cintra do; et. al. **Atualização terapêutica**. 20 ed. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2001.

**Tabela 3: Agentes Querelantes e Sais de Zinco**

AGENTES QUERELANTES	D-Penicilamina	VO
	Trientine	VO
	British Anti-Lewisite (BAL)	IM
	Tetrahiomolybdate (experimental)	VO
SAIS DE ZINCO	Sulfato de zinco	VO
	Gluconato de zinco	VO
	Acetato de zinco	VO

Fonte: ENGEL et al, 2004

**Tabela 4: Principais esquemas de manutenção para a doença de Wilson**

AGENTE	TERAPIA ORAL DE MANUTENÇÃO	PRECAUÇÕES
D- Penicilamina	750-1000 mg/dL, divididos em 3 vezes	Ficar atento para surgimento de aplasia de medula, LES, D. Goodpasture, proteinúria nefrótica
Trientine	750-1000 mg/dL, divididos em 3 vezes	Ficar atento para surgimento de Anemia Sideroblástica
Sais de zinco	150 mg/dL, divididos em 3 doses	Intolerância gastrointestinal

Fonte: ENGEL et al, 2004

A D-penicilamina constitui o agente farmacológico de primeira escolha no tratamento da doença de Wilson. Tem sido usada desde 1956 e é a forma mais importante de quelação do cobre, com aumento da excreção urinária. A dose a ser utilizada é de 20 mg/kg/dia. Duas a quatro doses diárias são administradas, com dose total variando de 1-2 g/dia. Plaquetopenia e leucopenia são complicações importantes, ocorrendo também anemia aplástica e agranulocitose. A toxicidade renal através da proteinúria e hematuria são reversíveis. Em algumas situações, mesmo após a suspensão da droga, ocorre progressão para síndrome nefrótica e glomerulonefrite membranosa. Em caso de piora dos sintomas neurológicos, o tratamento consiste na redução da dose de medicação. Pode ser necessária a troca da medicação por outro agente quelante ou sais de zinco, todavia as manifestações neurológicas nem sempre regredem. A medicação é segura durante a gravidez (TOMMASO, op. cit.).

Engel et al (op. cit.) considera que “a penicilamina deve ser mantida por pelo menos 6 meses para que se possa avaliar algum critério de melhora. Após este período, na ausência de resposta, a dose pode ser aumentada para 2 mg/dia”.<sup>9</sup>

Prado et al (op. cit.) consideram que o tratamento de manutenção é instituído após o desaparecimento ou redução significativa dos sintomas e obtenção de remissão clínica. A dose a ser utilizada nesta fase é de 0,5 g/dia duas vezes ao dia. A excreção urinária de cobre cairá para níveis em torno de 0,3-1,0 mg/dia. Mesmo com a completa resolução clínica e bioquímica é obrigatório o uso da droga por toda a vida.

Mais de 20% dos pacientes, continuam os autores, desenvolvem reações de sensibilidade à droga no primeiro mês de terapia. As reações comuns incluem febre, prurido e rash, e com menor freqüência linfadenopatia, leucopenia e trombocitopenia. A suspensão da droga, seguida por reintrodução gradual, eventualmente em associação com corticosteróides, é indicada.

Engel et al (op. cit.) apresentam que a hipersensibilidade à D-penicilamina em geral aparece nos primeiros 14 dias e pode causar erupções cutâneas, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia e proteinúria. Em qualquer período do tratamento mesmo após anos de uso rotineiro, podem sobrevir, além das citopenias, síndrome nefrótica, síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso, astralgias acentuadas e miastenia gravis. A interrupção do tratamento é necessária caso se desenvolva hipersensibilidade, mas pode-se tentar a reinstituição com doses baixas, gradualmente crescentes, associadas ao uso de corticóides.

A eficácia do tratamento, para os autores, deve ser avaliada clínica e laboratorialmente. As provas de função hepática revelam atenuação da lesão hepatocelular. Os anéis de Kayser-Fleischer começam a desaparecer, e o paciente experimenta uma melhora dos distúrbios do movimento, como a rigidez, os tremores e a própria fala. A ausência destes critérios de melhora pode significar que tenha havido, antes do início do tratamento, dano irreversível aos tecidos pela deposição crônica de cobre. Entretanto, não se deve chegar a esta conclusão antes de pelo menos dois anos de tratamento continuado.

A trientina deve ser utilizada em pacientes com efeitos colaterais graves à D-penicilamina, que ocorrem em cerca de 5 a 7% dos pacientes. O seu mecanismo de

---

<sup>9</sup> Engel et al. Op. cit.

ação é incerto, embora pareça ser capaz de induzir cupruriose e reduzir a absorção intestinal de cobre. A dose a ser administrada varia de 1 a 2 g/dia, dividida em três vezes. Efeitos colaterais são mínimos, sendo o principal deles a anemia ferropriva. A dose de manutenção é semelhante à da D-penicilamina. A trientina não é a droga de primeira escolha, devendo ser utilizada em pacientes intolerantes à D-penicilamina (PRADO et al, op. cit.).

Galizzi Filho (op. cit.) diz que a Dimercaptopropanol (2,3-dimercaprol, British anti-Lewisite ou BAL) foi a droga usada originalmente no tratamento da doença de Wilson, em incômodas injeções intramusculares, com razoável eficácia, freqüente toxicidade e surgimento da taquifaxia. Deixou de ser utilizada com o advento da penicilamina.

Acrescenta ainda que o Molibdênio ou tetratiomolibdato de amônia (MoS<sub>4</sub>) é considerado o mais eficiente agente anticúprico disponível, mas ainda carecendo de melhor avaliação clínica, pode ser usado em pacientes em crises agudas ou que não tenham tolerado ou respondido ao tratamento com penicilamina ou trientine, em doses orais de 30 mg duas a três vezes ao dia ou até mesmo 120 a 240 mg ao dia. Agiria dificultando a absorção de cobre quando administrado junto às refeições e formando conjugados séricos que impediriam a captação celular do metal.

Já Prado et al (op. cit.) consideram que:

Este medicamento pode ser indicado naqueles pacientes com apresentação neurológica da doença de Wilson, pelo fato de não induzir piora dos sintomas após o início da terapia. Ainda não há evidências suficientes para seu uso como droga da primeira escolha nesta situação. A dose a ser utilizada é de 60-100 mg/dia, dividida em duas tomadas. Parece ser droga promissora no tratamento da doença de Wilson, além de ser bem tolerada.<sup>10</sup>

A terapia com zinco oral foi recentemente aprovada nos EUA como modalidade terapêutica para doença de Wilson. Age reduzindo a absorção intestinal de cobre e induzindo a síntese de metalotioneínas. A dose a ser utilizada é de 50 mg de zinco elementar sob a forma de sulfato ou preferencialmente acetato, três vezes ao dia, administrada próximo às refeições. Efeitos colaterais são de ocorrência rara, sendo o principal a irritação gástrica. Alguns autores recomendam o uso do zinco somente em pacientes com intolerância à D-penicilamina e à trientina, visto que ainda não existem evidências suficientes demonstrando seus benefícios na redução da sobrecarga de cobre a longo prazo. Entretanto, outros autores indicam o zinco

---

<sup>10</sup> PRADO et al. op. cit.

como droga de primeira escolha em pacientes com doença de Wilson assintomática ou naqueles com sintomas neurológicos isolados (PRADO et al, op. cit.).

Galizzi Filho (op. cit.) acrescenta que o zinco atua bloqueando a absorção do cobre no intestino através do estímulo da síntese de metalotioneína, enzima que se liga ao cobre diminuindo sua absorção, na mucosa intestinal; não agiria diretamente, portanto, na mobilização dos depósitos tissulares do metal.

O tratamento farmacológico da doença de Wilson deve ser permanente. Qualquer interrupção resulta em recidiva (ENGEL et al, op. cit.).

#### 2.2.2.2 Transplante de Fígado

O transplante de fígado deve ser reservado para os pacientes que experimentam a temida exacerbação aguda do quadro hepático (hepatite fulminante), e para aqueles com insuficiência hepática crônica severa não- responsivos ao tratamento farmacológico. Após o transplante, não estão mais indicados os agentes terapêuticos para a doença de Wilson. Quando não tratada, a doença de Wilson é progressiva e fatal (ENGEL et al, op. cit.).

Prado et al (op. cit.) acrescentam que:

O transplante hepático é indicado em pacientes com insuficiência hepática aguda, fulminante na maioria das vezes, e em portadores de cirrose e descompensação progressiva apesar do tratamento clínico. O defeito metabólico primário é corrigido com o transplante hepático. Em revisão de 55 pacientes submetidos a transplante hepático devido a doença de Wilson, a sobrevida em um ano foi de 79%. A indicação em pacientes com sintomas neurológicos graves na ausência de descompensação hepática é controversa.<sup>11</sup>

Galizzi Filho (op. cit.) conclui que o transplante hepático está reservado aos pacientes que, por motivos diversos, não respondam bem à terapêutica medicamentosa: pacientes com insuficiência hepática fulminante, evoluindo com hemólise e hipercupremia, ou com hepatopatia crônica importante, como a cirrose descompensada. Evidências indicam que o transplante corrija o distúrbio básico da doença, embora haja alguns registros na literatura de persistência e até certo agravamento tardio das manifestações neurológicas em indivíduos operados; nestes

---

<sup>11</sup> PRADO et al. Op. cit.

casos pode ser necessário o uso de penicilamina ou trientine após o transplante, em vista do acentuado depósito de cobre.

### 2.2.2.3 Terapia Dietética

Prado et al (op. cit.) e Galizzi Filho (op. cit.) dizem que as evidências clínicas mostram que as medidas dietéticas tem pouca importância ao manejo da doença de Wilson. É aconselhável como medida de bom senso, evitar a ingestão excessiva de alimentos com elevado teor de cobre como ostras, legumes, nozes, castanhas, fígado, crustáceos, cogumelos e chocolates.

Uma dieta pobre em cobre não resulta concretamente em nenhum benefício, entretanto, devemos orientar os pacientes a evitar a utilização excessiva de alimentos que contêm este metal (ENGEL et al, op. cit.).

## 3 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura e relato de caso clínico.

### 3.1 RELATO CASO

#### ANAMNESE

MAB, sexo masculino, 37 anos, branco, casado, mecânico, natural do Ceara, residente em Aracruz-ES.

**QP:** “Tremores e fraqueza nas pernas”.

**HDA:** Paciente iniciou há cerca de um ano quadro de tremores em membros superiores e inferiores, inicialmente durante repouso depois com piora aos movimentos, associado à diminuição da força com dificuldade à deambulação. Apresenta também vertigem rotatória com náuseas aos movimentos. Procurou atendimento médico quando iniciou o uso de rivotril e vertix sem melhora do quadro.

**HPP:** Nega febre, cefaléia, alterações visuais, nega queixas cardiovasculares ou respiratórias. Nega queixas do sistema gastro-intestinal ou genitourinário.

Apresentou doenças comuns da infância (varicela, sarampo e parotidite).

História de uma internação anterior em setembro de 2004 por queda 3m de altura, não explicada, com traumatismo crânio-encefálico e deslocamento da mandíbula, sem alterações aos exames feitos no momento (tomografia computadorizada de crânio e eletroencefalograma normais).

**HPF:** Pai 69 anos, histórico de Hipertensão Arterial Sistêmica.

Mãe, 71 anos, hígida.

Pais com casamento consanguíneo, primos em primeiro grau. Possui 14irmãos, um falecido aos 30 anos com quadro neurológico não explicado.

Possui um filho hígido.

**EXAME FÍSICO:**

Paciente em bom estado geral, hidratado e corado, sem linfadenomegalias. Sem lesões de pele.

**ACV:** RCR-2T, bulhas normofonéticas. FC: 80 bpm. PA: 110/70 mmHg

**AR:** MVF, eupneico. FR: 17 irmp.

**AGI:** sem alterações.

**Exame Neurológico:**

Fácies sem expressão, riso “sardônico”, disartria leve. Bradipsiquismo. Tremor de extremidades principalmente à direita.

- Disartria
- Marcha: Base alargada com extensão dos pododactilos. Romberg negativo.
- Coordenação: Disdiadococinesia. Prova dedo-nariz com decomposição do movimento.
- Força: Grau V em todos os membros. Mingazini e Barre normais.
- Tônus: Diminuídos nos membros inferiores e rigidez em membros superiores.
- Reflexos profundos exaltados
- Reflexos superficiais: Cutâneo-abdominal positivo (sendo à direita maior); Babinski bilateral.
- Pares Cranianos: Discreta oftalmoplegia em reto lateral bilateral, presença de nistagmo horizontal.
- Limitação da capacidade intelectual.

**EXAMES ESPECIALIZADOS:**

- **TAP:** 75%; **INR:** 1,19; **Albumina:** 4,4.
- **Oftalmologista** (avaliação): Depósito pigmentar castanho-esverdeado na membrana de Descemet na periferia corneana (**Anel de Kayser-Fleisher**). Fundo de olho: Escavação de papila e placa cicatricial extensa de coriorretinite.
- **Tomografia Computadorizada** (13 de maio de 2005): normal.



- **Tomografia Computadorizada** (01 de dezembro 2005): Leve dilatação dos ventrículos laterais, 3 e 4 ventrículos. Pesquisa ampliação dos sulcos cerebrais fronto-parietal, fissuras de Sylvius e cisternas da base.
  
- **RNM:** (08 março de 2006)
  - ✓ Anomalia de sinal com acometimento bilateral e simétrico dos gânglios da base (principalmente o putâmen) mesencefálico, face dorsal da ponte, substância cinzenta periaquedutal e de forma mais evidente nos núcleos dentados, caracterizada por hipersinal heterogêneo T2 e Flair, hipossinal T1, sem realce pelo contraste endovenoso paramagnético.
  - ✓ Observa-se tênue hipersinal T1 e Hipossinal Gradiente Echo acometendo o globo pálido também de forma bilateral e simétrica.
  - ✓ A seqüência Gradiente Echo demonstra hipossinal de moderada intensidade acometendo de forma bilateral e simétrica as porções mais inferiores dos gânglios da base, o núcleo rubro discretamente e as fibras compactas na porção anterior dos pedúnculos cerebelares, observando-se importante componente de redução volumétrica, que acomete difusamente o mesencéfalo e o tronco cerebral com alargamento das cisternas perimesencefálicas, principalmente da cisterna da base com grande dilatação do IV ventrículo.
  - ✓ Anomalia de sinal de putâmen apresenta-se heterogênea com aspecto relativamente esponjiforme observando-se inclusive áreas de hipossinal Gradiente Echo circundadas por zona periférica de hipersinal, com restrição na técnica de difusão.
  - ✓ Alteração do sinal no trato córtico-espinhal bilateral.
  - ✓ Há sinais de redução volumétrica cerebral e cerebelar difusa com alargamento dos sulcos corticais e das fissuras cerebelares.
  - ✓ Observa-se ainda, tênue hipersinal acometendo o núcleo caudado, principalmente a cabeça com redução volumétrica e discreto hipersinal Flair na substância branca periventricular, principalmente junto ao corpo dos ventrículos laterais estendendo-se supostamente as coroas radiadas e centro semi-ovais.
  - ✓ **Impressão diagnóstica:** Ressonância Magnética do crânio demonstrando alteração de sinal nos gânglios da base, mesencéfalo, ponte e núcleos

denteados associada a importante perda volumétrica destas estruturas e também dos hemisférios cerebelares e cerebrais, devendo-se considerar a possibilidade de doença degenerativa com acometimento do sistema extrapiramidal- sugestivo de **Doença de Wilson**.

- **Ceruloplasmina** (17 de março de 2006): **2,2 mg/dl** (VR: 22-58mg/dl)
- **Cobre** (17 de março de 2006): **310mcg/dl** (VR: 70 a 140mcg/dl)

#### **RESUMO:**

- Síndrome extrapiramidal
- Anel de Kayse-Fleisher
- Ataxia
- Limitação da capacidade intelectual
- Ceruloplasmina sérica baixa
- Cobre sérico elevado
- Consangüineidade dos pais
- Não possui acometimento hepático

## 4 RESULTADO E DISCUSSÃO

A Doença de Wilson é transmitida como um traço autossômico recessivo e são encontrados elevados índices de consangüinidade entre os genitores dos indivíduos afetados. Ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Para que seja transmitida hereditariamente, ambos os pais devem ser portadores de um gene anormal que é passado para a criança afetada. A doença só acontece se a pessoa tiver dois genes anormais (WYNGAARDEN & SMITH, 1982).

Peres e Fornaciari (op. cit.) dizem que a doença de Wilson é predominantemente vista em crianças, adolescentes ou adultos jovens, sendo rara após os 40 anos. As manifestações clínicas iniciais são hepáticas em 42%, neurológicas em 44%, psiquiátricas em 10% e hematológicas, endócrinas ou renais em menos de 10% dos casos.

A forma clínica da Doença de Wilson é caracterizada pela tríade de uma síndrome neurológica peculiar, problema hepático e os anéis de Kayser-Fleischer da córnea.

De acordo com Harrison (1984), o diagnóstico da doença de Wilson embora seja fácil, desde que haja suspeita, como em todas as doenças raras, necessita de sinais evidentes e precisos para ser confirmado. Deve ser considerada em qualquer paciente com menos de 40 anos de idade com distúrbio inexplicado do sistema nervoso central, sinais e sintomas de hepatite ativa crônica, elevações persistentes inexplicadas de transaminase do soro, anemia hemolítica adquirida ou cirrose.

Merrit (1995) afirma que o anel de Kayser-Fleisher é o aspecto diagnóstico mais importante.

Peres e Fornaciari (op. cit.) complementam que para o diagnóstico da doença, consideram-se a presença ou não de anéis de Kayser-Fleisher, o nível plasmático de ceruloplasmina e cobre, a excreção urinária de cobre, a concentração hepática e a incorporação de cobre radioativo pela ceruloplasmina. Os anéis de Kayser-Fleisher são detectados pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda, e não são específicos para doença de Wilson, podendo ser encontrados em outras condições, como cirrose biliar primária, hepatite crônica, mieloma múltiplo, infestação por *Schistosoma japonicum* e terapia com cobre.

O nível sérico de ceruloplasmina baixo não é diagnóstico, podendo ser encontrado em outras condições, como hipoceruloplasminemia hereditária, insuficiência hepática fulminante, síndrome de má absorção intestinal, nefrose ou desnutrição. Apesar dessas limitações, a determinação plasmática da ceruloplasmina é o melhor screening para o diagnóstico (PERES e FORNACIARI, op. cit.).

O cobre sérico não ligado à ceruloplasmina representa 10% do cobre sérico total, estando consistentemente elevado nesses pacientes e em doenças hepáticas colestáticas. A excreção urinária de cobre aumenta nessas condições e em outras doenças hepatobiliares. A monitorização da excreção urinária de cobre é útil no acompanhamento da resposta à terapia quelante (PERES e FORNACIARI, op. cit.).

Quando o diagnóstico é precoce, a doença é facilmente tratável. Porém, se o diagnóstico for tardio, as conseqüências neurológicas são as seqüelas físico- motoras causadas pela alteração do tônus e da qualidade do movimento como coordenação, força e velocidade.

Apesar da idade mais avançada e pelo quadro exclusivamente neurológico do Relato de Caso apresentado, o quadro clínico é bem sugestivo de Doença de Wilson. O paciente se apresenta com a forma neurológica (síndrome extrapiramidal tipo parkinsonismo, ataxia, limitação da capacidade intelectual, sinais sugestivos na RNM), Anel de Kayser-Fleisher, além de níveis séricos baixos de ceruloplasmina e elevados de cobre, a consangüinidade dos pais reforça o diagnóstico.

Galizzi Filho (op. cit) relata que a Doença de Wilson é rara na quarta década de vida, porém quando diagnosticada nessa faixa etária é reconhecida a forma neurológica como predominante.

Tendo em vista as alterações graves que essa doença provoca na vida do seu portador, divulga-se os seus sintomas de forma que o diagnóstico se estabeleça em tempo hábil de tratamento, evitando-se assim, seqüelas irreversíveis e até mesmo a morte do paciente.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ASSOCIAÇÃO Brasileira da Doença de Wilson. **A doença de Wilson**. Disponível em: <[www.doençadewilson.org/adoença](http://www.doençadewilson.org/adoença)>. Acesso em: 15 nov 2007.

BIBLIOMED. **Doença de Wilson: artigo de revisão**. Disponível em: <[www.bilbiomed.com.br/doençadewilson](http://www.bilbiomed.com.br/doençadewilson)>. Acesso em 14 nov 2007.

BRITO, José Correia de Farias; et. al. Doença de Wilson: diagnóstico clínico e sinais das “faces do panda” à ressonância magnética. **Arquivo Neuropsiquiátrica**, v. 63, n. 1, p. 176-179, 2005.

CASTANEDA-REYNA, M. A.; et. al. Doença de Wilson: forma neuropsiquiátrica dominante. Apresentação de um caso e sua interpretação fisiopatológica baseada na ressonância magnética do cérebro. **Revista de Neurologia**, v. 34, n. 8, p. 745-750, abr/2002.

ENGEL, Cássio L; et. al. Doença de Wilson. **Do internato à residência: Hepatologia**. Rio de Janeiro, v. 2, 2004 p. 37-40.

GALIZZI FILHO, João. **Doenças hepáticas metabólicas: doença de Wilson**. Revista Prática Hospitalar. A 9, n 53, p. 79-85, set-out 2007.

HORTÊNCIO, Ana Paula Brito; et al. Doença de Wilson e Gravidez: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 23, n. 5, p. 329-332, 2001.

PERES, Luis Alberto B; FORNACIARI, Ingrid B. Doença de Wilson: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24, n. 1, p. 60-63, 2002.

PRADO, Ana Lúcia Cervi; FONSECA, Dilma C B R P da. Uma revisão sobre a doença de Wilson: relato de caso. **Saúde**, v. 30, n. 1-2, p. 69-7, 2004.

PRADO, Felício Cintra do; et. al. **Atualização terapêutica**. 20 ed. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2001.

REY, Luís e col. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

RODRIGUES, Adriano C T; DALGALARRONDO, Paulo. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia. **Arquivo Neuropsiquiátrico**, v. 61, n. 3-B, p. 876-880, 2003.

SALUM, Fernando A. **Dicionários de sinais e síndromes e outros termos médicos**. 2. ed. Rio de Janeiro: AB, 2001.

TOMMASO, Adriana Maria Alves de. **Doença de Wilson**. 2003. Disponível em: <[www.hepcentro.com.br/wilson.htm](http://www.hepcentro.com.br/wilson.htm)>. acesso em 15 nov 2007.

WYNGAARDEN, JB; SMITH, LH. **Cecil tratado de Medicina Interna**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1982.

HARRISON, TR. **Medicina Interna**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984.

MERRIT, HH. **Merrit Tratado de Neurologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.