

IDENTIFICAÇÃO

DOENÇA DE WILSON: DIAGNÓSTICO PRECOCE E EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA

AUTORES :

Mariah Malheiros Costa Martins¹; Constantino Giovanni Braga Cartaxo²;

1 Acadêmica de Medicina (CCM/HULW -UFPB/João Pessoa/PB/BR)

2 Professor de pediatria clínica, chefe da enfermagem de pediatria, orientador (CCM/ HULW - UFPB/
João Pessoa/PB/BR);

PALAVRAS-CHAVES: Degeneração Hepatolenticular, Doença de Parkinson
Secundária, Distonia

Autor para correspondência: Constantino Giovanni Braga Cartaxo; Rua Giacomo Porto, nº
200 apto 301, Miramar, CEP: 58032-110 Email: Constancartaxo@gmail.com.br; Contato: (83)
99540702

RESUMO:

Doença de Wilson (DW) é uma doença hereditária rara, decorrente da deposição de cobre nos tecidos. **Objetivo e justificativa:** relatar caso de caso de DoW com manifestações neurológicas precoces, incomuns para faixa etária pediátrica. **Relato de caso:** J.B.P, 13 anos, masculino, com tremores em mão e sonolência há 5 dias, na admissão. Relatou tratar há dois anos com azatioprina e prednisona, por hepatite autoimune, marcadores sorológicos negativos e resposta completa aos imunossupressores. Ao exame físico, apresentava leve fasciculação em língua, contratura em mão e 4^o e 5^o pododáctilos esquerdos padrão distoncial, força muscular reduzida (grau 4), dismetria e desdiadococinesia à esquerda, associada a tremores de repouso e à intenção. Exame de lâmpada de fenda com presença do anel de Kayser Fleischer. Evoluiu com piora dos sintomas distônicos. Ceruloplasmina 3,8 mg/dL (NL: 22 a 58 mg/dL), cobre sérico total 16 µg/dL (NL: 80 a 160 µg/dL) e Cuprúria de 24 horas 470,82 mcg/dia (NL: 15 a 60 mcg/24h). EEG normal, RNM com hipersinal em gânglios da base (putâmen e caudado), sugestiva de doença metabólica. Biópsia hepática: esteatose macrogranular moderada difusa, glicogenação nuclear focal de hepatócitos e cirrose (estadiamento 4). Tratado com D-penicilamina, piorou clinicamente, com recorrência dos sintomas e melhora posterior. **Discussão:** a idade média do surgimento da DW varia entre 5 a 35 anos sendo, as manifestações neurológicas tardias, em geral, a partir dos 20 anos de idade. Na faixa etária pediátrica, o comprometimento hepático é a principal forma de apresentação, enquanto a forma neurológica está descrita em apenas 4 a 12% dos casos. **Conclusão:** O diagnóstico e tratamento precoce da DW, contribuem para o melhor prognóstico da doença.

ABSTRACT

Wilson's disease: Early Diagnosis and neurologic evolution.

Wilson's Disease (WD) is a rare hereditary disease due to deposition of copper in the tissues. **Objective** : Report a case which neurological manifestations presented in early and strongly way, very uncommon for the age. **Case report** : J.B.P., 13 years old, male, complained of drowsiness and tremors in hand for 5 days. On the physical examination, he presented mild fasciculation in the tongue, hand contractures, and fourth and fifth left toes with dystonic standard, reduced muscular strength (level 4), dysmetria and dysdiadokokinesia to the left, associated with rest and intention tremors. Deep reflexes, balance, and march were normal. Detected by slit lamp the presence of Kayser Fleischer ring. Evolved a worsening of dystonic symptoms. Report that he was treating for two years using azathioprine and prednisone, for autoimmune hepatitis, with negative serological markers and complete response to immunosuppressive. Ceruloplasmina 3,8 mg/dL (NL: 22 to 58 mg/dL) , total serum copper 16 µg/dL (NL: 80 to 160 µg/dL), and Cuprúria 24 hours 470,82 mcg/day (NL: 15 to 60 mcg/24h). Normal EEG, NMRI with hyperintense basal ganglia (putâmen and caudado), suggestive of metabolic disease. Hepatic biopsy with: macrogranular moderate diffuse steatosis, and focal hepatocyte nuclear glycogenation, cirrhosis (stage 4). Started with D-penicillamine, and obtained initial worsening, with recurrence of symptoms despite the instituted treatment. **Discussion** : The average age of onset of the disease ranges from 5 to 35 years, however the neurological manifestations occur late, in general, from 20 years old. In pediatric patients, the hepatic involvement is the primary form of manifestation, while the neurological form is described with just 4% to 12% of the cases. **Conclusion** : The early diagnosis and treatment contribute for a better prognosis of the disease.

INTRODUÇÃO:

A degeneração hepatolenticular, também conhecida como Doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo raro (1:30.000)^{1,2,3}, cujo diagnóstico e tratamento precoces evitam as graves e definitivas complicações sendo invariavelmente fatal sem este.

Decorre de uma mutação do gene ATP 7B, localizado no cromossomo 13, que reduz a excreção do cobre pela via biliar, diminuindo sua incorporação à ceruloplasmina e deposição desse metal nos tecidos, especialmente fígado, cérebro e córnea.

A doença pode acometer qualquer faixa etária, prevalecendo entre 5 a 35 anos^{2,3,4}. O diagnóstico pode ocorrer em contextos clínicos distintos como em indivíduos assintomáticos com alterações laboratoriais e/ou triagem familiar positiva. O quadro hepático é responsável pela maioria dos casos pediátricos, variando desde hepatite fulminante a hepatite crônica⁴.

Na faixa etária pediátrica a apresentação neurológica é incomum constituindo apenas 4 a 12% dos casos^{5,6,7}. É caracterizado por disfunção extrapiramidal, com alterações motoras marcantes, entretanto sem alterações sensitivas. São observados tremores de repouso e intenção, disartria, rigidez, distonia, aumento dos reflexos, salivação, disfagia, ataxia ou ainda apresentar alterações psiquiátricas como distúrbios do comportamento⁸.

Um sinal, não patognomônico que demonstra comprometimento extra-hepático na DW, é o anel de Kayser-fleischer com incidência de 5,6 a 63%, devido ao menor tempo de impregnação^{7,5,6}. Consiste em halo amarelo acastanhado, resultante da deposição de cobre no limbo da córnea, mais precisamente na membrana de Descemet. Sua presença relaciona-se com quadros neuropsiquiátricos em 95% dos casos e maior gravidade da hepatopatia^{9,10}. É confirmado pelo exame em lâmpada de fenda e sua ausência não exclui a doença.

Não existe um parâmetro isolado que defina a DW. Seu diagnóstico baseia-se na observação de dados clínicos e laboratoriais que evidenciam o metabolismo anormal do cobre. Devido à clínica inespecífica, as vezes oligossintomática, sempre

Autor para correspondência: Constantino Giovanni Braga Cartaxo; Rua Giacomo Porto, nº 200 apto 301, Miramar, CEP: 58032-110 Email: Constancartaxo@gmail.com.br; Contato: (83) 99540702

deve ser hipótese diagnóstica em indivíduo de qualquer idade, com anormalidades hepáticas ou neurológicas.⁷ A dosagem de ceruloplasmina baixa (<20mg/dL), cuprúria de 24 horas elevada (>100mcg/dL) e cobre sérico livre aumentado (>25mcg/dL), definem o diagnóstico.

O tratamento deve ser instituído precocemente de forma a evitar ou minimizar os efeitos nocivos da impregnação. Consiste na utilização *ad eternum* de fármacos que removam o excesso de cobre acumulado, através do efeito quelante ou de drogas que reduzam a absorção do metal. No Brasil estão disponíveis apenas a D-penicilamina (1 g/dia) e o acetato de zinco.

Os autores descrevem o caso clínico chamando a atenção para o diagnóstico e terapêutica precoces por ter, a identificação tardia, contribuído grandemente para a má evolução clínica do paciente, com quadro neurológico definitivo.

DESCRIÇÃO DO CASO

J.B.P, 12 anos e 11 meses, masculino, pardo, estudante do 9º ano, solteiro, natural de Guarabira e procedente de Sertãozinho PB.

QP: Tremores em mãos e sonolência há 5 dias

HMA: Mãe relata que há cinco dias, seu Filho apresenta tremores em 3º, 4º e 5º quirodáctilos esquerdos, estando relacionados com o movimento de flexão da mão, progredindo com parestesia e hipertonia em 4º e 5º pododáctilo ipsilateral e, em seguida, afetando a mão direita com tremores e contratura leve. Os sintomas ocorreram de forma súbita, tendo um curso recorrente e evoluindo com a progressão do quadro neurológico. Melhorava com o sono e piorava durante o estresse físico e mental. Nega alterações comportamentais.

A genitora refere que a 2 meses vem notando o paciente mais sonolento, porém esse sintoma intensificou-se há cinco dias concomitante aos tremores, estando o paciente mais letárgico.

Há dois anos, teve hepatite aguda, cursando com icterícia, edema de MMII e astenia, elevação de transaminases e sorologias negativas para hepatites virais, FAN 1:80 padrão citoplasmático pontilhado, eletroforese de proteína revelando

hipergamaglobulinemia. As sorologias para anticorpo anti- músculo liso e anticorpo microsomal fígado e rim foram negativas. USG fígado de tamanho normal, com textura heterogênea de aspecto micronodular, bem como presença de esplenomegalia. Biópsia hepática revelando hepatite crônica em discreta atividade(estadiamento 3) com infiltrado linfocitário, necrose em saca bocados, esboços de nódulos e glicogenação nuclear focal. Recebe diagnóstico presuntivo de uma forma variante de hepatite autoimune cujos marcadores sorológicos não foram positivado. Iniciou-se tratamento com azatioprina e prednisona obtendo melhora clínica e laboratorial.

Dos antecedentes familiares genitores com bom estado de saúde, tia materna com hepatite aos 16 anos, no entanto a mãe não soube precisar a causa. Embora negue consanguinidade entre os pais, afirma que há tendência para doenças neurológicas e psiquiátricas em família paterna, contudo não soube precisar os referidos distúrbios.

À admissão encontrava-se em bom estado geral, consciente e orientado, porém apático, fácies cushingóide secundária à corticoterapia, anictérico, acianótico afebril e com ginecomastia sem glândulas mamárias palpáveis. O exame cardiovascular e respiratório e exame abdominal revelaram-se normais. Ao exame neurológico apresentava-se bradicinético, hipomimia facial, leve fasciculação em língua, contratura em mão e 4^o e 5^o pododáctilos esquerdos padrão distonicial (**FIGURA 4 e 5**), força muscular reduzida (grau 4), dismetria e desdiadocinesia à esquerda, associada a tremores de repouso e intenção. Reflexos profundos, equilíbrio e marcha, bem como funções esfínterianas encontravam-se normais. Detectado presença do anel de Kayser Fleischer em exame oftalmológico com lâmpada de fenda. (**FIGURA 1 e 2**)

Exames laboratoriais: ceruloplasmina 3,8 mg/dL (NL: 22 a 58 mg/dL) , cobre sérico total 16 µg/dL (NL: 80 a 160 µg/dL) e Cuprúria de 24 horas 470,82 mcg/dia (NL: 15 a 60 mcg/24h). EEG sem alterações. RNM (**FIGURA 3**) com hipersinal em gânglios da base (putâmen e caudado), sugestiva de doença metabólica, dentre elas a doença de Wilson. Biópsia hepática revelou cirrose (estadiamento 4), mostrando que houve progressão a despeito de terapêutica imunossupressora e achados inespecíficos, porém mais característicos de doenças metabólicas como estatoze macrogranular moderada difusa e glicogenação nuclear focal de hepatócitos . Iniciou D-penicilamina

Autor para correspondência: Constantino Giovanni Braga Cartaxo; Rua Giacomo Porto, nº 200 apto 301, Miramar, CEP: 58032-110 Email: Constancartaxo@gmail.com.br; Contato: (83) 99540702

e ácido valpróico com regressão dos tremores, porém com piora dos sintomas distônicos com enrijecimento das extremidades, espasmos musculares, inversão do ciclo sono-vigília, alterações de marcha e disartria. Reduziu-se a dose da D-penicilamina e para re-introduzir-se gradualmente, com associação de sais de Zinco e piridoxina, havendo melhora, com posterior estabilização do quadro.

A investigação familiar demonstrou, no irmão, ceruloplasmina limítrofe 23,3 (NI: 22 a 58 mg/dL) e transaminases normais.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da DW é obtido a partir da análise conjunta de dados clínicos com exames laboratoriais, o escore de Leipzig (2001) é uma ferramenta que auxilia esse diagnóstico, em que pontuação maior ou igual a quatro confirma DW^{2,4,9}, o caso em estudo, obteve oito pontos no escore.

As manifestações da DW são inespecíficas, similar a outras doenças de cunho hepático, neurológico e psiquiátrico. Doentes com aparente hepatite auto-imune na infância, ou em adultos que não respondem prontamente ao tratamento, devem ser avaliados com cuidado para DW pois a elevação de imunoglobulinas e anticorpos inespecíficos são encontrados em ambas as condições^{2,3,9}.

Os sinais e sintomas neurológicos da DW são divididos em três síndromes conforme a manifestação clínica principal: distonia, tremor ou parkinsonismo, podendo estarem sobrepostas umas as outras. Na literatura os sintomas neurológicos mais comuns são distonia, disartria e dificuldade de deambular.^{11,12,13} Denny- Brown (1964) já enfatizava que a postura distônica era fator de mau prognóstico relacionado a lesão putaminal.¹³

Ainda não se conhece bem os aspectos que influenciam a determinação dos sintomas neurológicos, a idade de apresentação e a rápida progressão da doença em alguns pacientes⁹. Alguns estudos observam associação entre mutações (pA1135fs) e quadro neurológico grave e precoce, contudo por possuir amostragem limitada não permite correlação genótipo-fenótipo definitiva⁸

Em geral, a manifestação neurológica surge tardiamente, a partir dos 20 anos de idade, sendo incomum na faixa etária pediátrica (4 a 12%)^{5,6,7}, entretanto há discordância em uma das referências cujos sintomas neurológicos predominam na infância (66%), o autor justifica essa divergência pela elevada consanguinidade existente no território asiático¹¹.

A progressão dos sintomas neurológicos apresentadas pelo paciente, decorreram do diagnóstico tardio o qual foi influenciado pela apresentação clínica de hepatite autoimune, semelhante a apresentação da forma hepática da DW, bem como pela má resposta terapêutica ao tratamento instituído⁹. Tal fato, reforça a necessidade de investigação de DW em todos os pacientes com hepatopatia crônica autoimune ou não, contribuindo, assim, para o melhor prognóstico^{4,5,8,9,11}.

O arsenal terapêutico para o tratamento da DW é composto pela D-penicilamina, acetato de zinco, trientine e tetratiomolibdato de amônio. A literatura é controversa quanto a droga mais eficaz, contudo a maioria delas afirma que o tetratiomolibdato tem menor piora neurológica inicial sendo, portanto, opção inicial para forma neurológica da DW^{2,3,4,7,10,14,15}. No caso em análise, foi utilizada associação de D-penicilamina e zinco observando-se deterioração inicial e posterior estabilização clínica. Atualmente o paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial e terapia multidisciplinar.

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS:

1. Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Semin Neurol* 2007. 27 (2): 123-32
2. Roberts EA, Schilsky ML; Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008;47 (6): 2089-111
3. Roberts EA, Schilsky ML; Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
4. European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of hepatology* 2012. Elsevier. 56: 671-85
5. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999.28:186-90.
6. Yüce A, Koçak N, Demir H, Gürakan F, Ozen H, Saltik IN et al. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. *Indian J Gastroenterol* 2003. 22: 4-6.
7. Sócio SA, Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV, Pimenta JR, Campos LF et al. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento. *Rev. paul. Pediatr* 2010. 28 (2): 134-40
8. Royden JJR, Zacharias IA. Wilson Disease. In: Jones HR, Srinivasan J, Allam GJ, Baker RA. *Netter's Neurology*, 2nd Edition, Elsevier; 2011. 319-23
9. Verga PJ, Llanillo, LH. Doença de Wilson. In: Silva RL, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em Pediatria*. 1th ed. São Paulo. Manole, 2012
10. Araujo FC. Doença de Wilson: a experiência de seis décadas no HC-FMUSP. São paulo. Dissertação [Mestrado em gastroenterologia] – Faculdade de Medicina da USP; 2012.
11. Noureen N, Rana MT. Neurological Wilson Disease in children: a three years experience from Multan. *J Pak Med Assoc* 2011; 61 (8): 743-8

12. Grow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Sewell AJW. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000. 46: 415-19
13. Machado AAC. Manifestações neurológicas na doença de Wilson: estudo clínico e correlações genotípicas. São Paulo. Tese [Doutorado em neurologia]- Faculdade de Medicina USP; 2008.
14. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nature Clinical Practice neurology* 2006. 2 (9): 482-93
15. Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatr Transpl* 2002. 6:15-9.

IMAGENS

Figura 1 : Anel de Keyser Fleischer visto ao exame desarmado

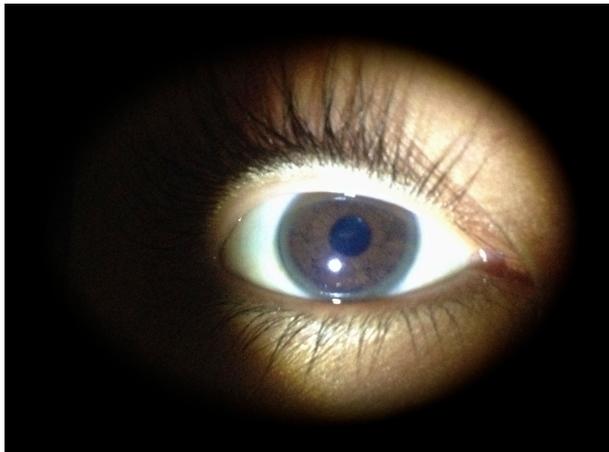


Figura 2 : Exame em lâmpada de fenda evidenciando anel de Kayser Fleischer

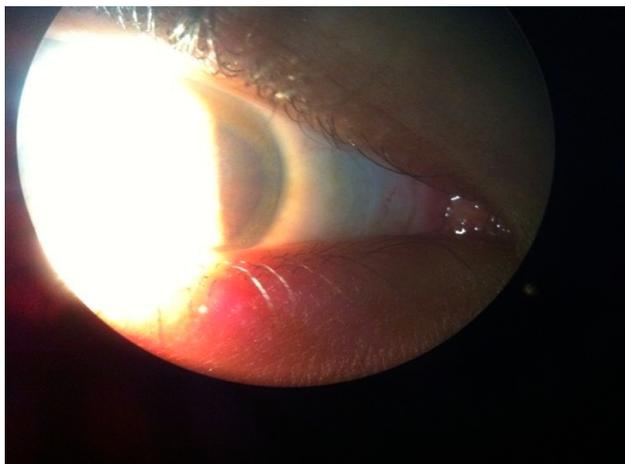


Figura 3: RNM em T1 demonstrando hipersinal em gânglios da base (putâmen e caudado)



Figura 4 e 5: Distonia em membros

