



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOÃO FRANCISCO MARTINS

DOENÇA DE WILSON: UM ESTUDO

RETROSPECTIVO

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO FREIRE

MESTRE JOÃO LEMOS

ABRIL/2014

Doença de Wilson: Um estudo retrospectivo

João Francisco Martins ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência:

João Francisco Martins

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Leonideo de Abreu, N°71, 4715-202 Nogueira – Braga

Email: Joaofranciscomd@gmail.com

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO.....	7
II.	MÉTODOS.....	9
III.	RESULTADOS.....	11
IV.	DISCUSSÃO.....	15
V.	BIBLIOGRAFIA.....	19

RESUMO

Introdução: A Doença de Wilson (DW), ou degenerescência hepato-lenticular, é uma afecção autossômica recessiva rara. É causada pela mutação do gene ATP7B com consequente disfunção hepatobiliar que culmina com a acumulação multissistêmica do cobre, dando origem a quadros clínicos neuropsiquiátricos e/ou hepáticos.

Objectivos: Foi realizado um estudo retrospectivo demográfico e clínico dos doentes com Doença de Wilson observados no serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC) entre 1980 e 2013.

Métodos: Foi seleccionada uma amostra de conveniência de doentes com o diagnóstico de DW orientados na consulta de Doenças do Movimento do serviço de Neurologia dos CHUC-HUC. Este grupo foi posteriormente dividido segundo as formas de apresentação inaugurais: 1. Doença Hepática, 2. Doença Neuropsiquiátrica, 3. Associação Hepato-neuropsiquiátrica, 4. Assintomático. Foram registadas variáveis demográficas (sexo, idade) e clínicas (história de consanguinidade, história familiar de DW, apresentação clínica inicial [neuropsiquiátrica, hepática, associação hepato-neuropsiquiátrica], parâmetros laboratoriais aquando do diagnóstico [cobre sérico, excreção de cobre urinário durante 24 horas, ceruloplasmina sérica], presença de anel de Kayser-Fleischer, tratamento médico inicial [D-penicilamina, trientina, zinco, ou associação], existência de alteração terapêutica médica, motivo dessa alteração, terapêutica de substituição, realização de transplante, tempo decorrido entre o início do tratamento médico e o transplante, tempo decorrido entre o primeiro sintoma e a realização do transplante, e tempo de seguimento). Estas variáveis foram comparadas entre os diversos grupos, e também foi procurada uma possível correlação com parâmetros relativos ao transplante hepático.

Resultados: A idade do sintoma inaugural foi de $17,8 \pm 7,9$ anos e a idade do diagnóstico foi de $19,5 \pm 7,4$ anos. A maioria dos doentes apresentou quadro neuropsiquiátrico inaugural

(40%). No que diz respeito aos parâmetros laboratoriais: cobre sérico foi de $51,3 \pm 18 \mu\text{g/L}$; excreção urinária de cobre das 24 horas foi de 161 (61, DI) $\mu\text{g}/24\text{h}$; ceruloplasmina sérica foi de $0,22 \pm 0,22 \text{ g/L}$. O anel de Kayser-Fleischer (AKF) estava presente em 60% dos doentes. A D-penicilamina foi opção terapêutica em 73% dos doentes, com efeitos adversos em 36,4%. Valores elevados de cobre urinário parecem estar relacionados com a presença de AKF. Foram sujeitos a transplante hepático 5 (33%) doentes. Factores como forma puramente hepática e aparecimento e/ou diagnóstico tardios da doença de Wilson parecem antecipar a realização de transplante.

Conclusão: A doença de Wilson tem uma apresentação fenotípica variável pelo que o índice de suspeita diagnóstica deve ser elevado perante quadros clínicos que o passam sugerir. Estudo futuros com uma maior amostra poderão permitir a individualização diagnóstica e terapêutica nas diferentes formas clínicas da doença.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Wilson, Degenerescência hepato-lentiular, Cobre, Apresentação clínica, Diagnóstico, Ceruloplasmina, Anel de Kayser-Fleischer, Tratamento, Transplantação hepática.

ABSTRACT

Introduction: Wilson's disease, or hepatolenticular degeneration is a rare autosomal recessive disease. The mutation in the ATP7B gene with consequent hepatobiliary dysfunction culminates in the multisystemic accumulation of copper which leads to a broad spectrum of clinical symptoms, including hepatic and neuropsychiatric presentations.

Objectives: Demographic and clinical retrospective analysis of patients with Wilson's disease seen at the Neurology department of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC-HUC) between 1980 and 2013 was performed.

Methods: A convenience sample of patients with the diagnosis of Wilson's disease was selected attending for consultation of movement disorders at the Neurology service of CHUC-HUC. This group was further classified according to their symptoms of initial presentation: 1. Liver disease; 2. Neuropsychiatric disease; 3. Hepato-Neuropsychiatric disease; 4. Asymptomatic. Demographic (gender, age) and clinical variables (familial consanguinity, familial history, initial clinical presentation [neuropsychiatric, hepatic, hepato-neuropsychiatric], initial laboratory findings [serum copper, urinary copper excretion, serum caeruloplasmin], Kayser-Fleischer ring (AKF) analysis, initial medical treatment [D-penicillamine, trientine, zinc, other treatments], changes in treatment regimens, treatment change's reason, substitution's treatment, liver transplantation, time elapsed between the beginning of medical treatment and liver transplantation, time elapsed between the first symptom and liver transplantation, follow-up period). These variables were compared between the different groups, and have also searched a possible correlation with parameters related to liver transplantation.

Results: The mean age at the initial symptom presentation was $17,8 \pm 7,9$ years. The mean age at the definitive diagnosis was $19,5 \pm 7,4$ years. Most patients presented initial

neuropsychiatric symptoms (40%). Laboratory findings at presentation: serum copper was $51,3 \pm 18 \mu\text{g/L}$; urine copper excretion was $161 (61, \text{DI}) \mu\text{g}/24\text{h}$; and serum caeruloplasmin concentration was $0,22 \pm 0,22 \text{ g/L}$. A Kayser-Fleischer ring was observed in 60% of patients. D-penicillamine was the most common initial therapy (73%). Side effects of treatment with D-penicillamine occurred in 36,4% of patients. High values of urine copper excretion seem to be related to the presence of AKF. Liver transplantation was performed in 5 (33%) patients. Factors such as exclusively hepatic disease and onset and / or delayed diagnosis of Wilson's disease seem to anticipate the realization of transplantation.

Conclusions: Wilson's disease has a variable phenotypic presentation so that the index of clinical suspicion should be high face the clinical picture may suggest. Future studies with a larger sample may allow individual diagnosis and therapy in different clinical presentations of the disease.

KEY WORDS

Wilson disease, Hepatolenticular degeneration, Copper, Clinical presentation, Diagnosis, Caeruloplasmin, Kayser-Fleischer ring, Treatment, Liver transplantation.

I. INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson (DW) é uma afecção autossômica recessiva rara descrita pela primeira vez em 1912 por Alexandre K. Wilson.^{1,2} A sua incidência está estimada em 30/1000000 casos e a prevalência varia entre 1/20 000 e 1/40 000.³ É causada pela mutação no gene ATP7B, localizado no cromossoma 13, responsável pela codificação da ATPase transportadora do cobre. A deficiência ou ausência deste gene leva à acumulação de cobre, inicialmente no fígado e mais tarde no cérebro, olhos e rins, com consequente toxicidade e manifestações sobretudo hepáticas e neuropsiquiátricas.^{4,5} Até ao momento foram descritas mais de 500 mutações no gene ATP7B,⁶ embora apenas 380 tenham sido associadas à patogénese da doença.³ A mutação H1069Q, relacionada com uma alteração moderada do metabolismo do cobre e com o aparecimento mais tardio dos sintomas,⁷ está presente em mais de 60% dos doentes caucasianos¹ e em cerca de 35 a 45% dos alelos da doença nas populações europeias.⁶ O cobre é um elemento essencial para o funcionamento das células e, em níveis elevados ou sob a forma livre, pode ser extremamente tóxico e produzir danos celulares irreversíveis.⁷ Quer a proteína ATP7B, codificada pelo gene ATP7B, quer a ceruloplasmina, estão relacionadas com o transporte do cobre. Enquanto a primeira é responsável pelo seu transporte para o compartimento trans-Golgi, a segunda incorpora-o na sua estrutura sendo posteriormente secretada para a corrente sanguínea.^{4,7} O principal mecanismo fisiopatológico é um defeito funcional na proteína ATP7B,^{3,4,6,8} levando às alterações do metabolismo do cobre e culminando com a expressão fenotípica neurológica e hepática característica da DW.

Apesar da patogenia da doença decorrer de uma disfunção ao nível do sistema hepatobiliar, as consequências da toxicidade do cobre são multissistémicas⁷ dando origem a um vasto espectro de apresentações clínicas e diferentes prognósticos.⁹ Os primeiros sintomas aparecem na primeira década de vida, e a maior parte dos casos ocorrem entre os 5 e os 35

anos de idade.¹ As apresentações clínicas mais comuns são consequência do envolvimento hepático e/ou neurológico,³ com predomínio de sintomas hepáticos em doentes jovens, na primeira década de vida, e de sintomas neurológicos mais comumente na terceira década.¹ Cerca de 40 a 50% dos indivíduos com DW apresentam disfunção hepática como manifestação clínica inicial.⁷ O espectro clínico da doença hepática é bastante vasto,⁹ embora o desenvolvimento de uma cirrose progressiva, sem características específicas seja a forma de apresentação mais frequente.⁷ A hepatite fulminante é a apresentação mais frequente em crianças e adultos jovens.¹⁰ A apresentação neurológica constitui o fenótipo inicial em 40 a 60% dos doentes, sendo a disartria a manifestação neurológica mais comum (85 a 97% dos pacientes).¹¹ Outros sintomas e sinais neurológicos como distonia (presente em 11 a 65%), tremor (22 a 55%), parkinsonismo (19 a 62%), coreoateatose (6 a 16%) e hipotonia (30%) podem estar presentes,^{11,12} e a generalidade desses sintomas ocorre de forma insidiosa e progressiva durante meses a anos.¹ O tratamento médico *ad eternum* é necessário em todos os doentes estando actualmente disponíveis cinco fármacos: Sulfato de Zinco, Acetato de Zinco, D-Penicilamina, Trientina e mais recentemente o tetratiomolibdato de amónio.¹³ Todos têm como objectivo final a redução dos níveis plasmáticos do cobre, diminuindo deste modo a sua toxicidade.

Apesar da sua importância são raros os estudos casuísticos sobre a doença na Europa.¹⁴⁻¹⁶ No presente estudo procedeu-se à análise retrospectiva do grupo de doentes com Doença de Wilson observados no serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

II. MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos dos doentes com DW observados no período entre os anos de 1980 e 2013. A selecção foi feita através da consulta da base de dados electrónica hospitalar utilizando como palavras-chave: “Doença de Wilson”, “Degenerescência hepato-lenticular”. O diagnóstico da DW foi baseado nos seguintes critérios: presença de sinais ou sintomas neuropsiquiátricos e/ou hepáticos, ceruloplasmina sérica $< 0,1$ g/L; excreção urinária de cobre das 24 horas ($>100\mu\text{g}/24$ h); cobre sérico total (>200 $\mu\text{g}/\text{L}$) e presença de Anel de Kayser-Fleischer (AKF) detectado por lâmpada de fenda.³ Os doentes com quadro hepático inaugural foram definidos pela presença da doença hepática evidenciada por biópsia, ecografia e/ou RMN abdominal. Os doentes com quadro neuropsiquiátrico inaugural foram definidos pela presença de sintomas neurológicos (disartria, distonia, parkinsonismo, coreoateatose e hipotonia) e/ou psiquiátricos (paranóia, esquizofrenia e/ou depressão).³

Neste estudo, seleccionaram-se as seguintes variáveis: sexo, idade aquando do primeiro sintoma, idade aquando do diagnóstico, tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, história de consanguinidade, história familiar de DW, apresentação clínica inicial (neuropsiquiátrica, hepática, mista), parâmetros laboratoriais aquando do diagnóstico (cobre sérico, excreção de cobre urinário das 24 horas, ceruloplasmina sérica), presença de anel de Kayser-Fleischer, tratamento médico inicial (D-penicilamina, trientina, zinco, ou associação), alteração da terapêutica médica seguida e motivo dessa alteração, terapêutica de substituição, realização de transplante hepático, tempo decorrido entre o início do tratamento médico e o transplante, tempo decorrido entre o primeiro sintoma e a realização do transplante, e tempo de seguimento. A colheita de dados para o presente estudo foi maioritariamente obtida através da análise dos processos clínicos; sempre que necessário foi ainda efectuado o contacto por via telefónica de modo a complementar a informação. Todos

estes dados foram introduzidos numa base de dados electrónica (Microsoft Excel 2007) criada para o efeito.

Os doentes foram distribuídos por 4 grupos em função do seu quadro clínico inicial: 1. doença hepática (H); 2. doença neuropsiquiátrica (NP); 3. associação hepato-neuropsiquiátrica (AHN); 4. assintomático (A). Foi posteriormente realizada a análise descritiva das variáveis demográficas e clínicas seleccionadas para o estudo e procedeu-se à comparação destas entre os vários grupos; finalmente correlacionaram-se de forma univariada a idade do primeiro sintoma, tempo decorrido entre o início do tratamento médico e o transplante, e idade do diagnóstico. Os resultados foram apresentados através de média e respectivo desvio-padrão (DP) ou mediana e respectivo desvio inter-quartil (DI). Para a comparação entre grupos foi utilizado o teste ANOVA (“analysis of variance”) ou o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, e o teste χ^2 ou teste exacto Fisher para variáveis nominais (devido ao número reduzido de doentes no grupo assintomático este foi excluído da análise); para os estudos de correlação univariada utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Os dados foram analisados estatisticamente com o programa SPSS para o Windows (versão 20.0.0). A distribuição de uma amostra foi considerada normal quando o valor de $p > 0,05$ (teste Shapiro-Wilk); um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

III. RESULTADOS

Este estudo incluiu 15 doentes com diagnóstico confirmado: 9 (60%) do sexo masculino e 6 (40%) do sexo feminino. O tempo de seguimento deste grupo de doentes foi $19,3 \pm 8,37$ anos. A idade do primeiro sintoma foi $17,8 \pm 7,9$ anos enquanto a idade do diagnóstico foi $19,5 \pm 7,4$ anos. O tempo decorrido entre o sintoma inicial e o diagnóstico definitivo da DW foi 1,7 anos. Seis doentes (40%) apresentaram um quadro neuropsiquiátrico inaugural, 3 (20%) um quadro hepático inaugural, 5 (33,3%) uma associação hepato-neuropsiquiátrica, e 1 (6,7%) encontrava-se assintomático. Do grupo total de doentes 6 (40%) tinham história familiar de DW e 7 (46,7%) não apresentavam história familiar; em 2 doentes não foi possível obter informação sobre história familiar. Metade dos doentes tinha história de consanguinidade (num doente não foi possível obter esta última informação).

No que diz respeito aos parâmetros laboratoriais aquando do diagnóstico o valor de cobre sérico foi $51,3 \pm 18$ $\mu\text{g/L}$ em 6 doentes, a excreção urinária de cobre das 24 horas foi 161 (61, DI) $\mu\text{g}/24\text{h}$ em 7, a ceruloplasmina sérica foi de $0,22 \pm 0,22$ g/L em 8. O anel de Kayser-Fleischer encontrava-se presente em 9 (60%) doentes.

Na maior parte dos doentes (73%) o uso da D-penicilamina foi a primeira opção terapêutica; em 3 doentes a terapêutica selecionada foi trientina (1), trientina e zinco (1), D-penicilamina e zinco (1); um doente não recebeu tratamento médico, tendo sido encaminhado directamente para a realização de transplante hepático. Apenas nos doentes que estavam a ser tratados com D-penicilamina houve necessidade de alterar a terapêutica inicial pelos seguintes motivos: trombocitopenia (2), miastenia gravis (1), nefropatia complexa imune (1). Como terapêutica de substituição foram utilizados trientine (1), zinco (2), ou a associação destes (1). Cinco (33,3%) doentes foram sujeitos a transplante hepático, cerca de 100 meses após o

primeiro sintoma. O tempo decorrido entre o início do tratamento médico e a realização de transplante foi 74 meses. (Tabela nº1).

	Doença Hepática (3 doentes)	Doença Neuropsiquiátrica (6 doentes)	Associação hepato-neuropsiquiátrica (5 doentes)	P-value
Masc / Fem, nº (%)	1 (33,3%) / 2 (66,7%)	5 (83,3%) / 1 (16,7%)	3 (60%) / 2 (40%)	0,326
História Familiar, nº (%)	2 (66,7%)	1 (16,7%)	2 (40%)	0,626
Consanguinidade, nº (%)	1 (33,3%)	3 (50%)	2 (40%)	0,697
Idade do 1º sintoma, anos	19,67 ± 8,327	17,83 ± 7,574	20,00 ± 5,874	0,870
Idade do diagnóstico, anos	20,33 ± 8,505	20,67 ± 5,046	21,40 ± 5,857	0,967
Tempo decorrido entre o sintoma inicial e o diagnóstico, meses	12	12 (33, DI)	12 (12, DI)	0,214
Cu Sérico, µg/L	76,0	42,7 ± 14,6	61,0	-
Excreção urinária de Cu das 24h, µg/24h	312,0	138,0 ± 141,0	496,0	-
Ceruloplasmina Sérica, g/L	-	0,16 ± 0,146	0,51 ± 0,268	0,239
Presença de Anel Kayser-Fleischer, nº (%)	1 (33,3%)	4 (66,7%)	4 (80%)	0,406
Tratamento inicial com D-Penicilamina, nº (%)	2 (66,7%)	5 (83,3%)	4 (80%)	0,413
Tempo entre o 1º sintoma e o transplante, meses	18,5	180	108	-
Realização de transplante, nº (%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	1 (20%)	0,406

Tabela nº1. Análise demográfica e clínico-laboratorial dos doentes com doença de Wilson.

Quanto à análise inter-grupo (H, NP, AHN), as variáveis idade aquando do primeiro sintoma, idade aquando do diagnóstico, e o tempo decorrido entre estas duas variáveis não

diferiram entre os grupos ($p=0,870$, $p=0,967$, $p=0,214$, respectivamente). De igual modo, a distribuição entre sexos, a história familiar de DW, ou consanguinidade, ceruloplasmina sérica, a presença de AKF, e a realização de transplante também não pareceram diferir entre os grupos ($p=0,326$, $p=0,626$, $p=0,697$, $p=0,239$, $p=0,406$, $p=0,406$, respectivamente). Tendo em conta o número reduzido de doentes com parâmetros obtidos, não foram realizados valor de p para o cobre sérico e excreção urinária de cobre durante 24 horas.

Aparentemente, quanto mais tardia foi a apresentação da doença menor tempo decorreu entre o início do tratamento médico e o transplante (coeficiente de correlação de Pearson $-0,976$, $p=0,024$) (Gráfico n°1); de igual modo quanto maior a idade aquando do diagnóstico menos tempo decorreu entre o início do tratamento médico e a realização de transplante (coeficiente de correlação de Pearson $-0,985$, $p=0,015$) (Gráfico n°2). Tendo em conta o número reduzido da amostra não se procedeu à análise multivariada.

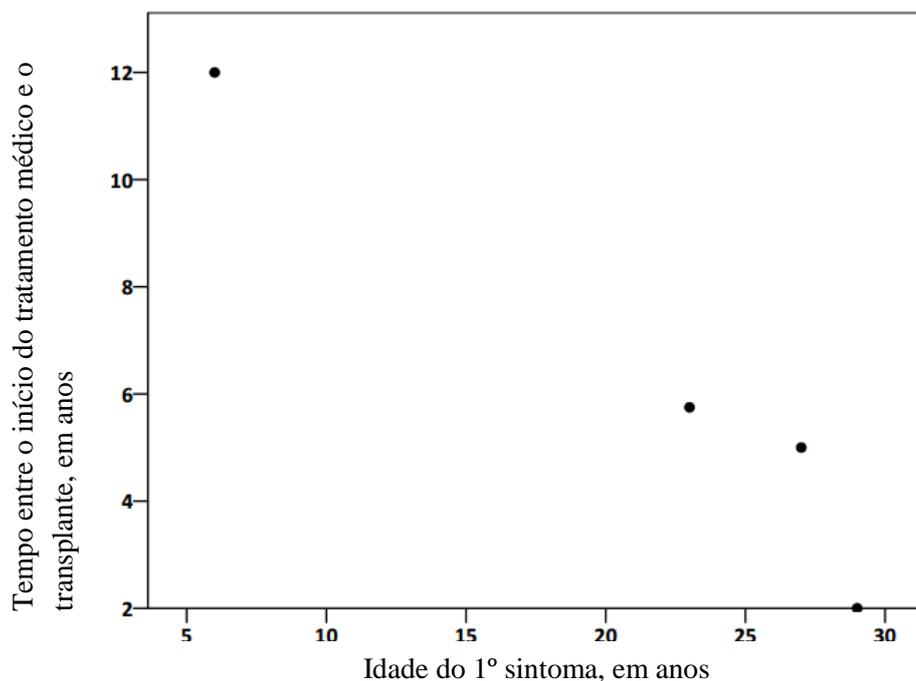


Gráfico n°1. Correlação do tempo entre o início do tratamento médico e o transplante vs. idade do 1º sintoma

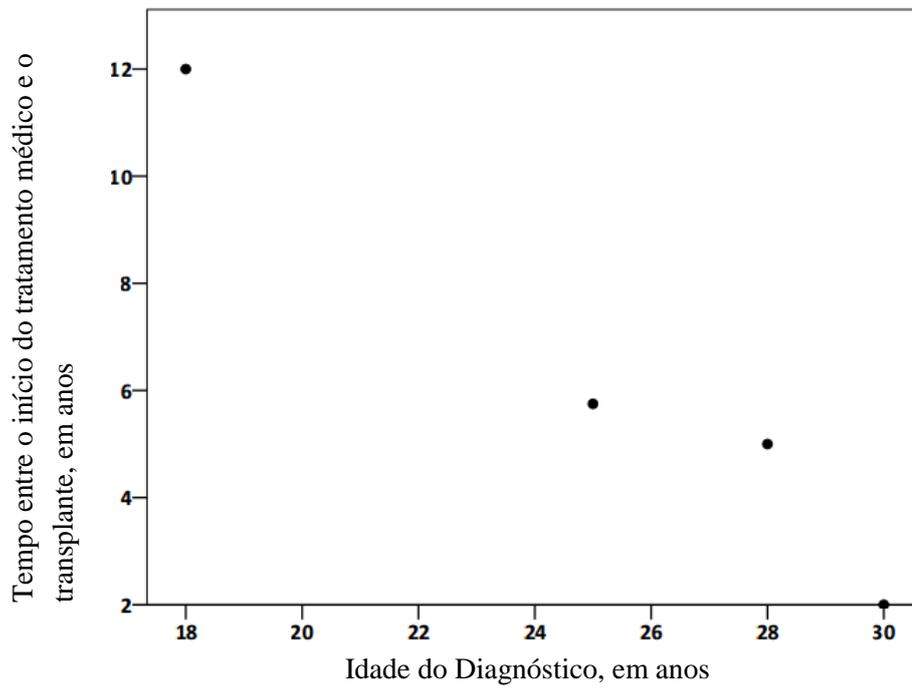


Gráfico nº2. Correlação do tempo entre o início do tratamento médico e o transplante vs. a idade do diagnóstico

IV. DISCUSSÃO

Procedeu-se neste estudo à análise retrospectiva dos registos clínicos de indivíduos com DW incluindo formas de apresentação, perfil evolutivo e estratégias terapêuticas diversas. Apesar de existirem na literatura diversos estudos sobre este tema, os resultados não são uniformes.¹⁷⁻²¹ A faixa etária em que se iniciou a DW situou-se na maioria dos casos entre os 6 e os 29 anos, valores idênticos aos encontrados noutras séries.³ No entanto, existem casos com início mais precoce (3 anos) ou mais tardia (8ª década),³ pelo que o diagnóstico deve ser ponderado nestes extremos etários.^{1,3,7,9,11,22} Apesar da idade média de apresentação da doença coincidir com os resultados de estudos epidemiológicos já realizados, o nosso estudo pode não reflectir a verdadeira distribuição da DW na comunidade tendo em conta o possível enviesamento resultante da referenciação dos doentes para um hospital diferenciado como os CHUC-HUC, incluindo casos com possível indicação para transplante ou complexidade do diagnóstico. Importa, no entanto, salientar que neste estudo as formas iniciais neuropsiquiátricas da doença tiveram início mais precoce relativamente aos doentes com formas iniciais hepáticas, ao contrário do referido na literatura.^{14,15,17-20} Assim, as manifestações hepáticas iniciaram-se aos $19,67 \pm 8,327$ anos, o que de certa forma não está em concordância com a literatura prévia (entre os 11 e os 15 anos).^{1,11} Já a média de idade de apresentação das formas neuropsiquiátricas – $17,83 \pm 7,574$ anos – é idêntica à da grande maioria das séries ($18,9$ anos⁷, $21,1 \pm 8,9$ anos¹⁷, $24,4 \pm 9,2$ anos¹⁹). Esta diferença será devida ao facto de o nosso estudo ser dirigido a doentes orientados em Neurologia e não incluir doentes em idade pediátrica, ao contrário das séries referidas atrás.

O tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico da doença variou entre – 12 (12 DI) e 12 (33 DI) meses – valores que estão próximos dos obtidos noutros estudos ($18,5 \pm 12,4$ meses).¹⁷

A maioria dos doentes (40%) evidenciou uma forma de apresentação neuropsiquiátrica, embora dentro dos valores médios apresentados na literatura (18 a 68% dos casos).¹¹ Esta maior frequência deve-se, provavelmente, ao enviesamento resultante da maior referenciação de casos neuropsiquiátricos à consulta de neurologia dos CHUC-HUC e da pequena dimensão da amostra.

O AKF e a ceruloplasmina sérica, o cobre sérico e a excreção urinária de cobre das 24 horas são os parâmetros diagnósticos não invasivos mais importantes para o diagnóstico de DW.²² O “*gold standard*” para o diagnóstico da DW é a biópsia hepática com doseamento de depósitos de cobre.^{23,24} A excreção de cobre na urina das 24 horas de pacientes sintomáticos não tratados está geralmente acima dos 40µg/24h¹ podendo ser sugestiva de doença em crianças assintomáticas.²² Segundo R. Rosencrantz e col.¹, um valor próximo dos 100 µg/24h aumenta a sensibilidade do diagnóstico, mas reduz a especificidade. No presente estudo encontramos valores de excreção de cobre na urina das 24 horas na ordem dos 161 µg/24h (9 doentes) tendo 8 doentes (88,9%) evidenciado valores superiores a 100 µg/24h. Valores de ceruloplasmina sérica abaixo de 0,2 g/L são sugestivos de DW,¹⁶ facto confirmado em 66,7% dos nossos doentes. No que diz respeito ao cobre sérico 66,7% dos doentes apresentaram um valor superior ao referido na literatura (>200 µg/L).³ Dentro destes parâmetros analíticos o de maior sensibilidade foi o cobre sérico, seguido da ceruloplasminas sérica. Esta última não apresentou valores diferentes entre as várias forma clínicas de DW, embora valores mais baixos sejam encontrados em doentes com manifestações neuropsiquiátricas da DW.³ A presença do AKF, traduzindo deposição de cobre na membrana de Descemet corneana,⁵ não é específica da DW, podendo estar presente noutras doenças – cirrose biliar primária, distúrbios colestáticos crónicos e colestase neonatal.¹⁰ Neste estudo, o AKF foi detectado 66,7% das formas neuropsiquiátricas, 80% das formas de associação e em apenas 33,3% das formas de apresentação hepática. Embora estas diferenças não sejam estatisticamente significativas dada

a pequena dimensão da amostra, estes dados corroboram o maior predomínio de AKF nas formas com envolvimento neurológico (90.4 - 100%)^{1,3,25} vs. Formas puramente hepáticas (50-60%)²⁵. Correlacionando o valor da excreção urinária de cobre das 24 horas com a presença do AKF verificamos que o valor da excreção urinária de cobre das 24 horas é superior nos indivíduos com presença de Anel de Kayser-Fleischer – 369 µg/24h vs 123 µg/24h, ainda que a diferença não seja estatisticamente significativa (p=0,297). Segundo M. Fenu e col.²⁵, o doseamento de cobre urinário das 24 horas tem valores mais altos em doentes com AKF, o que pode representar um indicador de sobrecarga de cobre e ser um factor de mau prognóstico em doentes hepáticos e neurológicos.

Apesar de existir alguma controvérsia acerca da melhor terapêutica a iniciar, segundo as *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson disease*,³ todos os doentes sintomáticos deverão iniciar um agente quelante (penicilamina ou trientina). Neste estudo todos os doentes iniciaram um agente quelante do cobre, na maioria (73%) a D-Penicilamina. A terapêutica com D-Penicilamina foi descontinuada em 36,4% dos doentes devido a trombocitopenia, miastenia gravis ou nefropatia complexa imune. Estes efeitos adversos bem como lupus eritematoso sistémico e leucopenia¹¹ foram relatados por Wiggelinkhuizen e col.²⁶ em 24.4% dos doentes sob monoterapia. Apenas um doente do nosso estudo iniciou terapêutica com trientina e não evidenciou a ocorrência de efeitos adversos. R.M. Taylor e col.²⁷ sugeriram que a trientina parece ter uma eficácia terapêutica semelhante à D-Penicilamina e provocar menos efeitos secundários.

O transplante hepático é a alternativa a ponderar quando a terapêutica farmacológica não evita a progressão da doença.⁸ Este procedimento foi adoptado sobretudo em doentes com apresentação hepática da doença (66,7%). O tempo decorrido entre o 1º sintoma e a realização do transplante foi substancialmente encurtado nos doentes com manifestação puramente hepática (18,5 meses), ainda que o reduzido número de doentes transplantados não permita

fazer a comparação com as outras formas de DW. Em alguns estudos o transplante hepático mostrou ser efectivo na cura da doença,^{9,28} situação que não abordamos no nosso estudo. A idade do primeiro sintoma e a idade do diagnóstico estão correlacionadas negativamente com o início do tratamento médico e a realização do transplante.

Os doentes com DW, independentemente do envolvimento hepático ou neurológico inicial, foram diagnosticados em idades jovens, facto que consideramos decisivo por ser uma doença tratável. Dentro dos exames laboratoriais, os níveis baixos de ceruloplasmina sérica revelaram-se como o indicador mais sensível para o diagnóstico de DW, tanto mais que não foi realizado o exame *gold-standard* para este efeito – a biópsia hepática. A D-Penicilamina permanece como o tratamento preconizado na maioria dos doentes, independentemente da forma de apresentação da doença, apesar da percentagem substancial de efeitos adversos que obriga a reajuste terapêutico em alguns casos. O transplante hepático permanece como terapêutica excepcional e decisiva em doentes devidamente seleccionados.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis.* 2011;31:245–259. doi:10.1055/s-0031-1286056.
2. Marsden CD. Wilson ' s Disease. *Q J Med.* 1987;(248):959–966.
3. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671–85. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007.
4. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369:397–408. doi:10.1016/s0140-6736(07)60196-2.
5. Roberts E a, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089–111. doi:10.1002/hep.22261.
6. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis.* 2011;31:233–238. doi:10.1055/s-0031-1286054.
7. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol.* 2007;27:123–132. doi:10.1055/s-2007-971173.
8. Dong Q-Y, Wu Z-Y. Advance in the pathogenesis and treatment of Wilson disease. *Transl Neurodegener.* 2012;1(1):23. doi:10.1186/2047-9158-1-23.
9. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:531–539. doi:10.1016/j.bpg.2010.07.014.

10. Reports C. Casos Clínicos Doença de Wilson : a propósito de dois casos clínicos. *Soc Port Med Interna*. 2010;17:21–25.
11. Lorincz MT. Neurologic Wilson’s disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:173–187. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x.
12. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson’s disease: Report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006;21:2192–2196. doi:10.1002/mds.21170.
13. Purchase R. The treatment of Wilson’s disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. *Sci Prog*. 2013;96:19–32. doi:10.3184/003685013X13587771579987.
14. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson’s disease in the Republic of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:298–300.
15. Park RH, McCabe P, Fell GS, Russell RI. Wilson’s disease in Scotland. *Gut*. 1991;32:1541–1545. doi:10.1136/gut.32.12.1541.
16. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson’s disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56:115–120. doi:10.1136/gut.2005.087262.
17. Bem RS de, Muzzillo DA, Deguti MM, Barbosa ER, Werneck LC, Teive HAG. Wilson’s disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:411–416. doi:10.1590/S1807-59322011000300008.
18. Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol*. 2009;16:852–857.

19. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int.* 2011;31:83–91. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02354.x.

20. Moores A, Hirschfield G, Lang T, Fox SH. Wilson’s disease: A Canadian perspective on the presentation and clinical outcomes in an adult ambulatory setting. *Mov Disord.* 2011;26:S336. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70616342\nhttp://dx.doi.org/10.1002/mds.23764\nhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=08853185&id=doi:10.1002%2Fmds.23764&atitle=Wilson%27s+disease%3A+A+Canadian+perspective+on+the+presentation+and+clinical+outcomes+in+an+adult+ambulatory+setting&stitle=Mov.+Disord.&title=Movement+Disorders&volume=26&issue=&spage=S336&epage=&aulast=Moores&aufirst=A.&aunit=A.&aufull=Moores+A.&coden=&isbn=&pages=S336-&date=2011.>

21. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, et al. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson’s disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:456–461.

22. Weiss KH, Stremmel W. Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(1):1–7. doi:10.1007/s11894-011-0227-3.

23. Castro MG, Sousa R, Marta S, Braga J. Gravidez e Doença de Wilson: Revisão de 3 Casos Clínicos. *Arq Med.* 2009;23 :151–157.

24. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000;46:415–419. doi:10.1136/gut.46.3.415.
25. Fenu M, Liggi M, Demelia E, Sorbello O, Civolani A, Demelia L. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2012;23. doi:10.1016/j.ejim.2012.04.005.
26. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:947–958. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03959.x.
27. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1061–1068. doi:10.1007/s00431-008-0886-8.
28. Schilsky ML. Wilson disease: Current status and the future. *Biochimie*. 2009;91:1278–1281. doi:10.1016/j.biochi.2009.07.012.