

# Doença de Wilson em crianças e adolescentes: como fazer diagnóstico precoce

## *Wilson's disease in children and adolescent: a key to an early diagnosis*

Stephania de Andrade Sócio<sup>1</sup>, Alexandre Rodrigues Ferreira<sup>2</sup>, Eleonora Druve Tavares Fagundes<sup>3</sup>, Mariza Leitão Valadares Roquete<sup>4</sup>, Francisco José Penna<sup>5</sup>

### RESUMO

A doença de Wilson é uma desordem autossômica recessiva do metabolismo do cobre, que leva à impregnação desse metal em diversos tecidos como o fígado, cérebro, córnea e rins. Tem prevalência de 1:40.000 e evolui de forma progressiva e fatal se não tratada. Seu diagnóstico depende de suspeição clínica e exames laboratoriais, podendo ser difícil nos pacientes assintomáticos ou com insuficiência hepática grave. A tríade clássica de apresentação é hepática, neurológica e oftalmológica. Na criança, a forma de apresentação mais comum é a hepática (aguda ou crônica). Os critérios diagnósticos são baseados na presença de ceruloplasmína baixa, cobre em urina de 24 horas e cobre livre elevados e avaliação oftalmológica à procura do anel de Kayser-Fleischer. O tratamento medicamentoso deve ser instituído o quanto antes, de forma a evitarem-se as lesões teciduais do excesso de cobre, daí a grande importância do diagnóstico precoce. A droga de escolha é a D-penicilamina, mas é necessário o monitoramento de seus possíveis efeitos colaterais e eventuais pioras do quadro neuropsiquiátrico. Existem outras drogas, como a trientina, tetratiomolibdato e o zinco, que também têm efeito na redução do cobre orgânico.

**Palavras-chave:** Degeneração Hepatolenticular/diagnóstico; Degeneração Hepatolenticular/terapia; Criança; Doença de Wilson.

### ABSTRACT

*Wilson disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism that leads to the impregnation of the metal in different tissues such as the liver, brain, cornea and kidneys. There is a prevalence of 1:40,000 and evolution is progressive and fatal if untreated. The diagnosis depends on clinical suspicion and laboratory tests, and may be difficult in situations such as the asymptomatic patients or with severe liver insufficiency. The classic triad presentation is the hepatic, neurological and ophthalmologic disease. In children, the most common is the hepatic (acute or chronic). The diagnosis criteria are based on the presence of low ceruloplasmine, elevated copper in 24-hour urine and high seric copper and ophthalmologic evaluation in search of Kayser Fleischer ring. The medication treatment must be established as soon as possible so as to prevent tissue lesions due to copper excess, hence the great importance of early diagnosis. The drug choice is the D-penicilamin, with careful monitoring of side effects and attention for occasional worsening of the neuropsychiatric state. There are other drugs as trientine, tetratiomolibdato and zinc that also have an effect on the reduction of organic copper.*

**Key words:** Hepatolenticular Degeneration/diagnosis; Hepatolenticular Degeneration/therapy; Child; Wilson's Disease.

<sup>1</sup>Mestre. Pediatra especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG  
<sup>2</sup>Doutor, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG

<sup>3</sup>Doutora, Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG

<sup>4</sup>Doutora, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG

<sup>5</sup>Professor Titular – Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG

*Instituição*  
Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

*Endereço para correspondência:*  
Alexandre Rodrigues Ferreira  
Av. Alfredo Balena 190/4º andar  
Departamento de Pediatria  
Santa Efigênia – Belo Horizonte  
Minas Gerais – CEP 30130.100  
E-mails: alexfer@uai.com.br; eleonoradrue@uol.com.br; roquetemlv@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

A doença de Wilson é uma afecção autossômica recessiva, cuja prevalência estimada é de uma em cada 40.000 pessoas, e decorre da mutação do gene ATP 7B localizado no cromossomo 13. Tal mutação leva à redução na excreção de cobre pelas vias biliares e de sua incorporação à ceruloplasmina, uma glicoproteína que transporta esse metal pelo organismo.<sup>1</sup> Como consequência, o cobre se acumula em diversos tecidos como fígado, sistema nervoso central, córneas e rins e gera lesões hepatocelulares cirróticas, demência, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações de função renal e cardíaca. A tríade clássica de apresentação é composta de doença hepática, neurológica e oftalmológica.<sup>2,3</sup>

A doença de Wilson é uma hepatopatia rara, mas seu diagnóstico apresenta forte impacto, uma vez que há tratamento específico disponível, comprovadamente eficaz e, sem este, a doença é invariavelmente fatal. O tratamento precoce evita graves complicações. O diagnóstico pode ser difícil, pois não há um único exame com sensibilidade adequada e as manifestações podem não ser típicas, especialmente entre as crianças. Depende de alto grau de suspeição clínica, ou seja, a chave para o diagnóstico precoce é considerar a possibilidade da doença diante de um paciente com doença hepática e/ou neuropsiquiátrica.<sup>4</sup>

## METABOLISMO DO COBRE

O cobre é um elemento essencial para diversas funções metabólicas; é cofator de diversas reações, como neurotransmissão (catecolaminas), coagulação, produção de ceruloplasmina, radicais livres e pigmentos. A regulação da sua concentração no organismo ocorre dentro de estreitos limites, devido ao seu potencial tóxico.<sup>5</sup>

A necessidade diária de cobre para um adulto sadio é em torno de 1,3 a 1,7 mg por dia.<sup>3</sup> Cerca de 50% não são absorvidos no trato gastrointestinal (TGI), sendo excretados nas fezes; 30% são perdidos na pele; e os 20% restantes deverão ser balanceados principalmente via excreção biliar.<sup>5</sup> O cobre ingerido é absorvido no TGI através de um transportador presente na membrana do enterócito, CTRL1, que circula pela corrente sanguínea e, ao passar pelo sistema porta, é avidamente captado pelos hepatócitos por meio de um transportador de superfície celular.<sup>6</sup> Dentro dos hepatócitos, o

cobre é transportado por “chaperones” (proteínas citosólicas que carregam o cobre para compartimentos subcelulares e outras proteínas). A última etapa dessa transferência é feita para a proteína ATP7B, situada no complexo de Golgi, para ser cedida para a apoceruloplasmina, formando a ceruloplasmina. A ceruloplasmina é uma  $\alpha$ -glicoproteína que contém seis moléculas de cobre; é secretada na circulação pelo fígado e é responsável por cerca de 90% do cobre circulante.

O cobre que não foi absorvido no TGI se fixa à metalotioneína e glutatona, para evitar sua ação oxidante, e será excretado nas fezes após a descamação habitual dos enterócitos.<sup>6</sup>

A concentração sérica normal de cobre em adultos é de 200 a 400 mg/L. O excesso de cobre é eliminado principalmente através de excreção biliar e uma pequena fração é excretada pela urina, aproximadamente 0,05 a 0,07 mg por dia.<sup>3,5</sup>

A concentração de cobre no fígado é muito mais alta durante os primeiros meses de vida do que a encontrada em crianças maiores e adultos. No plasma, a concentração de ceruloplasmina é baixa até no primeiro ano de vida devido à imaturidade hepática na síntese desta proteína.<sup>5</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar da doença de Wilson ser uma afecção congênita, sua apresentação habitualmente se dá a partir da segunda década de vida; é pouco comum o diagnóstico em indivíduos menores de três anos ou após os 40 anos.<sup>2,6</sup> É representada pela tríade clássica de doença hepática, neurológica e oftalmológica. Entretanto, é raro esse tipo de apresentação, especialmente em crianças.

No início da doença, o depósito de cobre é predominantemente hepático. Por isso, em crianças, geralmente o fígado é inicialmente afetado e, posteriormente, aparecem o anel de Kayser-Fleischer (KF) e a doença neurológica.

## Forma assintomática

Alguns casos são identificados precocemente, ainda na fase assintomática, a partir de triagem familiar; outros, com base no achado casual de alteração em exames laboratoriais, como a dosagem de aminotransferases.

## Forma hepática (crônica, aguda e fulminante)

A doença hepática é a forma mais frequente de apresentação na faixa etária pediátrica<sup>4,7</sup> e pode se apresentar de diversas maneiras, como insuficiência hepática aguda fulminante, hepatite crônica ou aguda, com ou sem cirrose.

A forma de hepatite aguda ocorre em aproximadamente 25% dos casos, podendo evoluir com aparente resolução espontânea ou mimetizar outras doenças hepáticas, como hepatite viral (com marcadores sorológicos negativos) ou hepatite autoimune. Inicialmente, há elevação nos níveis de aminotransferases, icterícia e hiperbilirrubinemia, que, com piora da lesão hepatocelular, pode evoluir com lise de hepatócitos e hemólise secundária à liberação de reservas de cobre.<sup>4,7</sup>

A forma fulminante da doença de Wilson deve ser considerada nos casos com níveis muito altos de cobre sérico, urinário e hepático, altos valores de bilirrubinas, anemia associada à hemólise, aminotransferases desproporcionalmente pouco elevadas e predominância de AST. A relação AST/ALT maior que quatro<sup>8</sup> e fosfatase alcalina/ bilirrubina total (FA/BT) menor que dois<sup>9</sup> são preditores de doença de Wilson. Segundo Schilsky<sup>10</sup>, a forma fulminante ocorre mais frequentemente em indivíduos do sexo feminino (2:1) e na segunda década de vida.

A forma crônica apresenta-se com sinais de cirrose, hipertensão porta, hemorragia digestiva alta secundária a varizes esofágicas, aranhas vasculares, esplenomegalia, ascite, hipoalbuminemia, icterícia e encefalopatia. Muitas vezes, os pacientes têm queixas de astenia, perda de peso, baixo rendimento escolar, amenorreia e, mais raramente, podem apresentar doença neurológica associada. No entanto, é mais comum a forma exclusivamente hepática. As alterações laboratoriais mais frequentes são: elevação de aminotransferases e de bilirrubinas, alterações na coagulação, queda no valor de albumina sérica, além de anemia e trombocitopenia.<sup>3</sup>

No Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, a idade ao diagnóstico dos 17 pacientes acompanhados variou de 2,8 a 15,1 anos, com média de 8,8 anos  $\pm$  0,9. A forma de apresentação predominante foi a hepática (52,9%), seguida pelos assintomáticos provenientes de triagem familiar.<sup>11</sup>

## Forma neurológica

A doença neurológica corresponde a 10 a 25% dos casos<sup>1,5</sup>. O local de mais impregnação de cobre no siste-

ma nervoso central são os gânglios da base e cerebelo, relacionados à coordenação motora. Não há alterações na função muscular ou sensorial. Geralmente há alteração precoce da função da fala, tremores e distonias. A incoordenação pode se apresentar por alteração na escrita, como micrografia. Muitos casos se assemelham à doença de Parkinson ou esclerose múltipla.

Os distúrbios psiquiátricos podem ser inicialmente discretos, como dificuldades de aprendizado, perda de habilidades e alteração do temperamento (choro, depressão, irritabilidade). Ocasionalmente observam-se paranoia, alucinações, delírios e comportamento maníaco.<sup>1,5</sup>

Em crianças são pouco frequentes os sintomas neuropsiquiátricos. Sanchez-Albisua *et al.*<sup>4</sup> relatam um caso de doença neurológica em 26 crianças avaliadas. Ghosh *et al.*<sup>12</sup> descrevem duas meninas indianas de 12 anos, com diagnóstico a partir de doença neuropsiquiátrica, sendo uma com distúrbios da fala desde os sete anos de vida. Pan *et al.*<sup>13</sup> mostraram diferença de idades nos tipos de apresentação, sendo a média de 21,5  $\pm$  7,9 anos nos indivíduos com manifestação neurológica e 16,3  $\pm$  9,5 anos nos que exibiam a forma hepática.

## Manifestações oftalmológicas

O anel de KF é decorrente do depósito de cobre na membrana Descemet no limbo da córnea, geralmente bilateral, e pode ser visualizado por profissional experiente por meio do exame oftalmológico com lâmpada de fenda. Não é patognomônico da doença de Wilson porque pode estar presente em outras doenças nas quais há impregnação da córnea por bilirrubina. Ele está habitualmente ausente no início da doença. É mais frequentemente detectado em indivíduos com doença neurológica ou psiquiátrica e regride com a instituição do tratamento. O anel de KF está presente em torno de 99% dos pacientes que têm doença neurológica ou psiquiátrica<sup>1</sup>, mas em apenas 50% daqueles com doença hepática.<sup>6,10</sup>

Em crianças, não é comum a identificação de anéis de KF. Yuze *et al.*<sup>7</sup>, avaliando 33 crianças com idades de seis a 15 anos, evidenciaram o anel de KF em todas que tinham manifestação neurológica e em 58% das que tinham apenas doença hepática. O anel de KF foi encontrado em 41,2% dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.<sup>11</sup>

A catarata em girassol está também associada à doença de Wilson. É menos frequente que o anel de KF e deve-se ao depósito de cobre nas lentes. É uma alteração que não interfere na acuidade visual e consiste em um anel central na região pupilar do cristalino com forma de pétalas.<sup>14</sup>

## Outras manifestações

O acometimento renal é raro, geralmente regredido com tratamento com quelante de cobre e se caracteriza por proteinúria, glicosúria, aminoacidúria, hematúria microscópica ou macroscópica, além de dificuldade de acidificação urinária, com tendência à litíase renal. Está relacionada a disfunção tubular e alteração na perfusão renal, com redução na taxa de filtração glomerular.<sup>1</sup>

A osteopenia é um achado frequente, provavelmente associado a hipercalcúria e hiperfosfatúria, secundárias à lesão renal. Outras manifestações são as artralguas, rabdomiólise e artrite acometendo grandes articulações, secundária ao acúmulo de cobre na sinóvia.<sup>1,3</sup>

Entre as alterações hematológicas, a mais conhecida é a hemólise intravascular, que pode ser transitória, decorrente da liberação abrupta de cobre durante a lise dos hepatócitos<sup>4</sup>. Quando associada à hepatite fulminante, é fator de pior prognóstico, contribuindo para insuficiência renal pela hemoglobinúria. A coledíase pode ocorrer como consequência das crises recorrentes de hemólise.

É raro o acúmulo de cobre no miocárdio, mas são descritas alterações como arritmias, hipertrofia ventricular esquerda, hipotensão ortostática e morte súbita.<sup>1</sup>

Alguns pacientes apresentam alteração na coloração da pele, pela deposição de melanina. Acanthose *nigrans* também pode estar presente. Outras alterações são relacionadas à própria cirrose, como ginecomastia e amenorreia.<sup>1</sup>

Há descrição de alto risco de neoplasias, como o carcinoma hepatocelular<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é um desafio para os pediatras, pois esse grupo de pacientes pode se apresentar de forma pouco sintomática, com exames pouco alterados.

Além disso, não há um único exame com sensibilidade adequada. Depende de alto grau de suspeição clínica diante de um paciente com doença hepática e/ou neuropsiquiátrica.<sup>4,5</sup> A doença deve também ser pesquisada em todos os parentes de primeiro grau de um paciente com o diagnóstico.

A tríade clássica de apresentação é composta de doença hepática, neurológica e oftalmológica. No entanto, raramente está presente na faixa pediátrica, na qual predominam as manifestações hepáticas. O diagnóstico baseia-se em alterações laboratoriais do metabolismo do cobre, como: ceruloplasmina baixa e elevação do cobre urinário de 24 horas e do cobre livre.

Os níveis séricos da ceruloplasmina estão reduzidos, sendo inferior a 20 mg/dL em 95% dos indivíduos com doença de Wilson. Alguns pacientes com a doença têm valores normais, devido à resposta de fase aguda associada à doença hepática ativa ou devido à doença ainda em fase assintomática, sem disfunção hepática; até 10% dos pacientes têm valores inexplicavelmente normais.<sup>5</sup>

A excreção urinária de cobre de 24 horas reflete o cobre circulante não ligado à ceruloplasmina e tem como valor de referência diagnóstico níveis superiores a 100 µg/24h. Valores inferiores podem ser verificados em pacientes com doença de Wilson se o cobre livre não estiver aumentado<sup>5</sup>. É importante a coleta adequada, em frasco isento de cobre. Valores elevados também são encontrados em doenças biliares de longa duração, como cirrose, atresia de vias biliares, colangite esclerosante e hepatite autoimune, entretanto, seus valores não excedem 300 µg/24h, exceto se houver necrose hepatocelular extensa, como na hepatite fulminante de qualquer etiologia.<sup>1</sup>

Alguns estudos mostram que 16 a 23% dos pacientes com doença de Wilson têm cobre urinário inferior a 100 µg/24h ao diagnóstico. O teste da D-penicilamina foi sistematizado para pacientes pediátricos e é realizado com a administração de 500 mg de D-penicilamina antes do início da coleta e depois de 12 horas. Durante a coleta de urina de 24 horas, o valor para diagnóstico deve ser superior a 1.600 µg de cobre/24h e é um método que eleva a sensibilidade do exame.<sup>3,5</sup>

O cobre sérico dosado rotineiramente é aquele ligado à ceruloplasmina. O cobre livre é mais específico para o diagnóstico de doença de Wilson porque independe dos valores de ceruloplasmina e os valores propostos para diagnóstico de doença de Wilson

deverão ser superiores a 25 µg/dL. Valores entre 10 e 20 µg/dL podem ser encontrados em pacientes assintomáticos<sup>5</sup>. O valor do cobre não ligado à ceruloplasmina deve ser estimado a partir dos valores de ceruloplasmina e cobre sérico total. Há em torno de 3,15 µg de cobre por miligrama de ceruloplasmina, portanto, o cálculo deve ser:

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

Esse valor pode estar elevado em outras doenças que levem à insuficiência hepática, em doenças colelitáticas e intoxicações por esse metal.

A biópsia hepática tem significativo valor no diagnóstico, com coleta do material para dosagem do cobre tecidual e estadiamento das lesões hepatocíticas. A esteatose é uma das alterações mais precoces, podendo ser micro ou macrovesicular. Também podem ser encontradas: necrose hepatocelular focal e núcleos glicogenados nos hepatócitos, inclusões de lipídeos e cobre nas mitocôndrias, alterações compatíveis com hepatite autoimune como necrose em saca-bocado e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. As alterações histopatológicas, no entanto, são inespecíficas. A cirrose é frequentemente encontrada em pacientes na segunda década de vida. As colorações com a rodanina e orceína podem identificar os depósitos de cobre no tecido, todavia, a sensibilidade é baixa.<sup>3,5</sup>

A dosagem da concentração de cobre no tecido hepático parece ser de muita valia no diagnóstico, contudo, depende de diversos fatores, como o tempo de impregnação desse metal no tecido hepático, tamanho da amostra obtida (deve ser maior que 1 cm), distribuição heterogênea do cobre no tecido e disponibilidade de execução. O primeiro fator citado é especialmente importante em crianças, uma vez que a incorporação do metal é progressiva e depende do tempo de doença. O valor para o diagnóstico é igual ou superior a 250 µg por grama de tecido seco. Mesmo em pacientes heterozigotos, com mais concentração de cobre no tecido, esse valor não ultrapassa o previamente citado.<sup>5</sup>

Os estudos de neuroimagem não são diagnósticos, mas auxiliam na suspeita clínica. A ressonância nuclear magnética é o método mais sensível de identificação de alterações associadas à doença de Wilson no sistema nervoso central. O achado mais comum é o aumento da densidade em T2 nos gânglios da base, tálamo, podendo estar presente ainda no período assintomático.<sup>1</sup>

A avaliação genética não tem muita utilidade para o diagnóstico, uma vez que existem mais de 200 mutações descritas.<sup>2,5</sup> Pode ser útil na identificação de mutações mais comuns, como H1069Q, 3400delC e 2299insC, mais frequentes na Europa, e R778L no Japão, China e Coreia<sup>1</sup>. Em um estudo realizado em São Paulo<sup>16</sup>, foram identificadas 25 mutações na população brasileira, sendo 12 inéditas e a mais frequente foi a 3402delC (30,8%). Com isso, se as mutações mais reiteradas não estiverem presentes, a identificação de novas mutações é mais difícil e muito demorada, uma vez que o método envolve sequenciamento genético. Esta dificuldade torna o diagnóstico clínico e laboratorial indispensável.

Para o diagnóstico da doença de Wilson, segundo os critérios do protocolo proposto pelo Ministério da Saúde, os pacientes devem ser enquadrados em um dos seguintes casos<sup>17</sup>:

- presença de pelo menos dois dos seguintes:
  - Anel de KF;
  - ceruloplasmina reduzida (inferior a 20 mg/dL);
  - cobre livre superior a 25 µg/dL.
- cobre urinário de 24 horas acima de 100 µg/24h associado à ceruloplasmina reduzida;
- cobre tecidual acima de 250 µg/g de tecido hepático seco.

Em caso de apenas um exame do metabolismo do cobre alterado em pacientes com doença hepática crônica, o diagnóstico não deve ser descartado. Devem ser excluídas outras causas de hepatopatias crônicas, como hepatite autoimune, hepatite crônica pelos vírus B e C e deficiência de α1-antitripsina. Podem ser necessárias investigações mais avançadas, como dosagem de cobre hepático.<sup>5</sup>

## TRATAMENTO

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

A dieta de restrição de alimentos que contém grande quantidade de cobre é importante como adjuvante no tratamento, entretanto, não deve ser usada como terapia única. Os alimentos com alto teor de cobre são as vísceras, cogumelos, frutos secos (amêndoas, avelãs, nozes), chocolate e frutos do mar.<sup>3</sup>

O tratamento efetivo é o farmacológico, inicialmente com drogas quelantes de cobre. A D-penicilamina é a droga mais amplamente utilizada e está indicada como terapia inicial. Age promovendo a excreção urinária do metal. Também parece induzir a metalotioneína, além de ação imunossupressora. A droga é absorvida pelo trato gastrointestinal e deve ser ingerida em jejum para que não haja interferência na sua biodisponibilidade.

Cerca de 10 a 50% dos pacientes apresentam piora dos sintomas neurológicos ou psiquiátricos logo após o início do tratamento, que podem não regredir com sua descontinuidade. Desta forma, deve-se considerar uma alternativa a D-penicilamina em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas.<sup>1,3,5</sup>

Os efeitos colaterais precoces ocorrem nas primeiras três semanas de uso e são reações de hipersensibilidade como rash cutâneo, febre, linfadenomegalia, neutropenia, plaquetopenia e proteinúria. Outras reações como nefrotoxicidade, toxicidade medular, alterações dermatológicas, polimiosite, perda de paladar e hepatotoxicidade são mais tardias. No entanto, esses efeitos são raros em crianças que, em geral, toleram bem a medicação.<sup>3,5</sup> Entre os 16 pacientes em tratamento no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, cinco apresentaram efeitos colaterais como cefaleia (1/16), plaquetopenia (1/16), proteinúria (1/16), náuseas e vômitos (2/16) e dor em membros (1/16). No entanto, esses efeitos foram transitórios, não sendo necessária a suspensão ou troca do medicamento.<sup>11</sup>

O tratamento deve ser iniciado com doses de 250-500 mg/dia, em duas a três tomadas, com aumento de 250 mg a cada quatro a sete dias até 750 a 1.000 mg/dia, administrada 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. A dose pediátrica é de 20 mg/Kg/dia (iniciar com 10 mg/Kg/dia). Devido ao seu efeito antipiridoxina, recomenda-se o uso de vitamina B<sub>6</sub> diariamente na dose de 25 a 50 mg/dia.<sup>17</sup>

A monitorização da resposta é feita com dosagens de cobre urinário de 24 horas, que deverá ser mantido entre 200 e 500 µg/24h, e cobre livre, abaixo de 25 µg/dL. Os efeitos tóxicos medulares e renais também devem ser investigados por meio de hemograma e urina rotina.<sup>17</sup>

A trientina é uma droga quelante de cobre, especialmente indicada para pacientes com intolerância à D-penicilamina. Tem a função de quelar o cobre, porém, diferentemente da D-penicilamina, mobiliza diferentes *pools* de cobre do organismo. É pouco ab-

sorvida no trato gastrointestinal, interferindo na absorção do cobre.

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

A dose recomendada é de 750 a 1.500 mg/dia divididos em duas a três tomadas. Em crianças, usam-se 20 mg/kg/dia. Os cuidados de sua administração e monitorização são iguais ao da D-penicilamina.<sup>17</sup>

O zinco é um metal que interfere na absorção do cobre pelo trato intestinal, por induzir a metalotioneína dos enterócitos (quelante endógeno de cobre). A metalotioneína tem alta afinidade pelo cobre, diminuindo sua absorção. O cobre é perdido nas fezes após a descamação habitual dos enterócitos<sup>1</sup>. O seu uso está preconizado como terapia associada à D-penicilamina ou trientina, podendo ser usada como terapia única nos pacientes assintomáticos.

A dose preconizada é de 150 mg/dia de zinco elementar divididos em três tomadas, administrada longe das refeições, sendo 75 mg/dia em crianças com menos de 50 Kg. As formulações podem ser com acetato, sulfato, gluconato ou outros sais. Há relatos de menor intolerância gástrica associada ao acetato.<sup>1</sup> Os efeitos colaterais são poucos e 5 a 10% dos usuários manifestam intolerância gástrica. A monitorização da adesão ao tratamento deve ser feita a partir da dosagem de zinco urinário; e a monitorização do tratamento, com cobre urinário cujos valores objetivados devem ser de 50 a 125 µg/dia.<sup>17</sup>

A droga mais nova é o tetratiomolibdato, que tem sua principal indicação para pacientes com doença de Wilson e sintomas neurológicos. Essa substância, quando ingerida com a refeição, age formando um complexo com a proteína e o cobre, que não é absorvido. E quando administrada longe da alimentação, é absorvida e forma um complexo com albumina e cobre livre e é excretada pela via biliar.<sup>18</sup> A dose é de 120 mg/dia, sendo 20 mg com a refeição três vezes ao dia e 60 mg sem refeição, ao deitar. Os efeitos colaterais observados foram: anemia, leucopenia e elevação de aminotransferases, que responderam à redução da dose.

De acordo com o *Guideline* de 2003<sup>1</sup>, a droga de escolha para manutenção é o zinco. Habitualmente,

com o tratamento de um a cinco anos com um quelante, pode ser instituída a manutenção com zinco, após o paciente ter enzimas hepáticas normais e função normal, além de cobre livre normal e cobre urinário entre 200 e 500 µg/dia.

O transplante hepático é a única forma de tratamento para os que evoluem com insuficiência hepática grave e irreversível. As indicações de transplante são: insuficiência hepática fulminante e insuficiência hepática progressiva, apesar da terapia adequada e complicações da hipertensão portal. Alguns pacientes com doença neurológica melhoram após o transplante hepático, no entanto, esta não deve ser uma indicação de transplante isoladamente<sup>1</sup>.

## CONCLUSÕES

A doença de Wilson é uma enfermidade rara e seu diagnóstico é um desafio para pediatras e hepatologistas, pois pode se apresentar de forma oligossintomática e com exames pouco alterados. A principal forma de apresentação na faixa etária pediátrica é a hepática. O diagnóstico depende da observação de dados clínicos e laboratoriais, que evidenciam o metabolismo anormal de cobre, mas nenhum parâmetro é confiável isoladamente. O diagnóstico laboratorial baseia-se na dosagem sérica de ceruloplasmina (<20 mg/dL), cobre em urina de 24 horas(>100 mg/dL) e cobre livre (> 25µg/dL). Entretanto, muitos pacientes pediátricos não apresentam essa tríade. O erro mais frequente é pensar que todos os parâmetros devem estar alterados. A doença deve ser sempre considerada em qualquer indivíduo, em qualquer idade, desde que apresente anormalidades hepáticas ou neurológicas.<sup>4</sup> A principal exigência para estabelecer-se o diagnóstico da doença é pensar na sua possibilidade, mantendo alto grau de suspeição. O diagnóstico precoce é importante para o tratamento específico, contribuindo para melhorar o prognóstico dos pacientes e evitar a evolução para formas graves de doença hepática ou neurológica.

## REFERÊNCIAS

1. Roberts EA, Schilsky ML. A practice Guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003; 37:1475-92.
2. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Taner S, Sternlieb I *et al*. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003; 23:139-42.
3. Roquete MLV, Ottoni CMC. Doença de Wilson. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. Doenças do fígado e das vias biliares na infância. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p.247-81.
4. Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Veja A, *et al*. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *JPGN*. 1999; 28:186-90.
5. Llanillo LH, Jara P. Doença de Wilson. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria - diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.623-36.
6. Hassan A, Masood F. Wilson's disease: a review. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54:479-84.
7. 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.
8. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr*. 2000; 137:719-22.
9. Tissières P, Chevret L, Debray D, Devictor D. Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4:338-43.
10. Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatric Transplant*. 2002; 6:15-9.
11. Sócio SA. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: experiência da Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
12. Ghosh JB, Chakrabarty S, Singh A, Gupta D. Wilson's disease: unusual features. *Indian J Pediatr*. 2004; 1:937-8.
13. Pan JJ, Chu CJ, Chang FY, Lee SD. Wilson disease in chinese patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52:166-9.
14. Moreira DM. Anéis de Kayser-Fleischer. *Arq Bras Oftalmol*. 2001; 64:589-93.
15. Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, *et al*. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med*. 2004; 43:1042-5.
16. Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, *et al*. Wilson disease: novel mutations in ATP 7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mut*. 2004; 23:398.
17. Sander GB, Picon PD, Amaral KM. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Wilson – penicilamina, trientina, acetato de zinco: Portaria SAS/MS, nº 844, 2002. [Citado em 2009 out. 12]. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_d13\\_01.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d13_01.pdf)
18. Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *J Cell Mol Med*. 2003; 7:11-20.