

DOENÇA DE WILSON: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

WILSON'S DISEASE: KEY CLINICAL MANIFESTATIONS

Mariana Brandão Sampaio¹
Pedro Paulo Tavares Costa²
Isabelle Gomes Dias³
Rodrigo Máximo Silveira⁴
Luisa Maciel Oliveira⁵
Thais Magdala Dilly Mansur Novaes⁶

RESUMO: A Doença de Wilson é uma doença genética rara caracterizada pelo acúmulo excessivo de cobre em muitos órgãos. Tem implicações clínicas severas, como danos hepáticos, neurológicos e psiquiátricos, levando a uma ampla gama de sintomas. É causada por mutações do gene *ATP7B* no cromossomo 13, herdada de forma autossômica recessiva. A doença hepática é a primeira manifestação clínica em 40-60% dos casos de Doença de Wilson, embora possa acompanhar outros sintomas, geralmente o primeiro achado em crianças e jovens é um fígado gorduroso de grau leve a moderado. Após as manifestações hepáticas, os sintomas neurológicos são os achados clínicos mais frequentes, incluindo tremores, distonia, parkinsonismo, distúrbios da marcha, disartria e disfagia. O diagnóstico é feito por uma combinação de sinais clínicos e o tratamento visa remover o cobre acumulado e prevenir sua reincidência. A Doença de Wilson pode cursar com diversos sintomas, sendo sua apresentação clínica bem variada. Portanto, essa revisão objetiva ressaltar sobre as principais manifestações encontradas, com o intuito de auxiliar o médico generalista a incluir em seus diagnósticos diferenciais essa comorbidade.

1192

Palavras-chave: Doença de Wilson. Degeneração Hepatolenticular. Insuficiência Hepática.

ABSTRACT: Wilson's Disease is a rare genetic disorder characterized by excessive accumulation of copper in many organs. It has severe clinical implications, including hepatic, neurological, and psychiatric damage, leading to a wide range of symptoms. It is caused by mutations in the *ATP7B* gene on chromosome 13 and is inherited in an autosomal recessive manner. Liver disease is the first clinical manifestation in 40-60% of Wilson's Disease cases, although it may be accompanied by other symptoms, usually the first finding in children and young people is mild to moderate fatty liver. After the liver manifestations, neurological symptoms are the most common clinical findings, including tremors, dystonia, parkinsonism, gait disturbances, dysarthria, and dysphagia. Diagnosis is made by a combination of clinical signs, and treatment aims to remove the accumulated copper and prevent its recurrence. Wilson's Disease can present with several symptoms and its clinical presentation is quite varied. Therefore, this review aims to highlight the key manifestations to help general practitioners include this comorbidity in their differential diagnoses.

Keywords: Wilson's disease. Hepatolenticular Degeneration. Hepatic Insufficiency.

¹Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

²Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

³Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁴Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁵Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁶Médica pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson (DW) é uma condição genética rara, caracterizada pelo acúmulo excessivo de cobre no fígado, cérebro e outros órgãos. Essa desordem metabólica tem graves consequências clínicas, incluindo danos hepáticos, neurológicos e psiquiátricos. A principal causa dos sintomas clínicos na DW são alterações patológicas do tecido desencadeadas pelos efeitos tóxicos do excesso de cobre³. A apresentação clínica pode variar amplamente, mas as principais características da doença de Wilson são doença hepática e cirrose e distúrbios neuropsiquiátricos. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para prevenir complicações irreversíveis e melhorar a qualidade de vida dos pacientes². Neste artigo, revisaremos os aspectos bem estabelecidos na literatura médica sobre a Doença de Wilson, sobretudo as manifestações clínicas, mas também abordando sua fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de evidenciar as manifestações clínicas da Doença de Wilson. Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed, no mês de julho de 2024, utilizando o descritor “Doença de Wilson”, selecionando preferencialmente artigos em inglês. Foram selecionados 7 artigos, sendo alguns deles revisões de revistas com relevância mundial na área, como Nature Reviews, The Lancet e New York Academy of Sciences e relatos de casos de revistas de impacto como a Movement Disorders, da International Parkinson and Movement Disorder Society, e a Journal of the Neurological Sciences. Além desses, também foi selecionada a Diretriz de Doença de Wilson do Journal of Hepatology. As informações coletadas foram sintetizadas e organizadas em seções temáticas para uma apresentação clara e concisa dos principais achados.

DISCUSSÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença hereditária do metabolismo do cobre causada pelo acúmulo patológico de cobre em muitos órgãos, levando a uma ampla gama de sintomas².

O consumo alimentar normal e a absorção de cobre, contribuídos principalmente por leguminosas, batata, nozes e sementes, chocolate, carne bovina, vísceras e mariscos²,

excedem a necessidade metabólica, e a homeostase deste elemento é mantida exclusivamente pela excreção biliar de cobre. Na doença de Wilson, a excreção biliar defeituosa de cobre leva ao seu acúmulo, particularmente no fígado e no cérebro³.

1 Fisiopatologia

A doença de Wilson é causada por mutações do gene *ATP7B* no cromossomo 13, que codifica uma ATPase do tipo P transportadora de cobre (*ATP7B*) que reside na rede trans-Golgi dos hepatócitos. A *ATP7B* é responsável pelo transporte de cobre de proteínas chaperonas intracelulares para a via secretora, tanto para excreção na bile quanto para incorporação na apo-ceruloplasmina para a síntese de ceruloplasmina funcional³. A mutação na *ATP7B* e a inativação do seu transportador resultam em falha na excreção biliar de cobre e na síntese de ceruloplasmina, levando a uma homeostase de cobre perturbada. Isso causa sobrecarga hepática e sistêmica de cobre tóxico, sendo a principal causa dos danos teciduais e sintomas clínicos observados na DW². Essa doença é herdada de forma autossômica recessiva, o que significa que um indivíduo deve herdar duas cópias defeituosas do gene, uma de cada pai, para desenvolver a condição³.

2. Epidemiologia

A doença de Wilson é uma doença genética rara, com uma frequência genética de 1 em 90-150 e incidência de até 1 em 30.000, sendo mais comum do que anteriormente estimado. Mais de 500 mutações distintas foram identificadas no gene causador da doença³.

A subestimação da prevalência de DW pode estar relacionada à sua apresentação variável, levando a subdiagnósticos e diagnósticos incorretos, à baixa sensibilidade de certos testes de metabolismo de cobre e à penetrância clínica desconhecida relacionada à idade de mutações de *ATP7B*. Com o crescente conhecimento de DW entre médicos e a crescente disponibilidade de testes genéticos, o número de pacientes diagnosticados com DW parece estar aumentando. No entanto, novos métodos genéticos, incluindo o sequenciamento completo do gene *ATP7B*, são caros e não estão prontamente disponíveis em todos os países, mas são úteis quando disponíveis para definir melhor a prevalência².

3. Apresentação Clínica

A apresentação clínica pode variar amplamente, mas as principais características da doença de Wilson são doença hepática e cirrose, distúrbios neuropsiquiátricos, anéis de

Kayser–Fleischer na membrana de Descemet da córnea e episódios agudos de hemólise, muitas vezes em associação com insuficiência hepática aguda³.

Idade no início dos sintomas. A doença de Wilson pode apresentar sintomas em qualquer idade³, mas os sintomas neurológicos na DW geralmente começam na segunda ou terceira década⁶.

O diagnóstico de DW não deve ser excluído em caso de idade avançada, tendo em vista que o início tardio com DW manifestando-se > 70 anos de idade é bem documentado. Por outro lado, DW com início na primeira infância também foi relatado, sendo a idade mais jovem de início 9 meses. No entanto, todas as crianças diagnosticadas na primeira infância com DW geneticamente confirmada apresentaram sintomas hepáticos; atualmente não está claro se DW também deve ser considerada em bebês que apresentam comprometimento neurológico em uma idade tão jovem. Os neurologistas pediátricos devem, no entanto, estar cientes de apresentações incomuns de DW na infância, como câibras musculares espasmódicas e miopatia¹.

3.1 Manifestações hepáticas.

A doença hepática é a primeira manifestação clínica em 40-60% dos casos de Doença de Wilson, embora possa acompanhar outros sintomas¹. A doença hepática clinicamente evidente pode preceder as manifestações neurológicas em até 10 anos e a maioria dos pacientes com sintomas neurológicos têm algum grau de doença hepática na apresentação³.

Não há uma correspondência entre genótipo e fenótipo característico, então os sintomas e a gravidade da doença podem variar muito entre pacientes e famílias. As apresentações clínicas relacionadas ao envolvimento hepático são diversas, indo de alterações morfológicas assintomáticas a insuficiência hepática aguda. Fatores como idade, gênero e sobrecarga de cobre não são afetados principalmente pelo curso clínico. A razão exata para essa variabilidade não é clara, mas provavelmente envolve uma combinação de fatores genéticos, epigenéticos, hormonais e ambientais. O diagnóstico e tratamento precoce são cruciais para evitar a progressão da doença e o desenvolvimento de cirrose ou insuficiência hepática².

Comumente, o primeiro achado em crianças e jovens com Doença de Wilson é um fígado gorduroso de grau leve a moderado, evidenciado em exames de imagem hepática ou biópsia. Esses achados estão associados a uma função hepática anormal e níveis

discretamente elevados de aminotransferases. Ao longo do tempo, em pacientes não tratados, a doença hepática crônica com hipertensão portal, hepatoesplenomegalia, ascite, baixa concentração sérica de albumina e coagulopatia tendem a se desenvolver². Desta forma, a DW pode se manifestar tanto com insuficiência hepática crônica quanto com doença hepática aguda, podendo ser às vezes associada à anemia hemolítica de Coombs-negativa e insuficiência renal aguda³.

Insuficiência hepática aguda. A doença de Wilson entra no diagnóstico diferencial de qualquer paciente jovem que apresente hepatite aguda. Sua apresentação clínica pode ser indistinguível daquela da hepatite viral aguda, com icterícia e desconforto abdominal. Em alguns pacientes, os sintomas se resolvem espontaneamente, mas, uma vez feito o diagnóstico, é necessário tratamento vitalício. Por outro lado, pode ocorrer rápida deterioração com insuficiência hepática aguda. A DW é responsável por 6–12% de todos os pacientes com insuficiência hepática aguda encaminhados para transplante de emergência. Embora a cirrose já esteja presente na maioria dos casos, a apresentação clínica é aguda e progride rapidamente para insuficiência hepática e renal e, quando não tratada, acarreta uma mortalidade de quase 95%³.

Hemólise. A anemia hemolítica Coombs-negativa pode ser o único sintoma inicial da DW, embora a hemólise acentuada seja mais comumente associada à doença hepática grave. A hemólise pode se apresentar de forma aguda, recorrente ou crônica e de baixo grau, e pode ocorrer até mesmo na ausência de doença hepática evidente³.

3.2 Manifestações neurológicas

Após as manifestações hepáticas, os sintomas neurológicos são os achados clínicos mais frequentes na Doença de Wilson. A apresentação neurológica inicial ocorre em 18-68% dos pacientes, geralmente entre 20-30 anos de idade, embora possa ocorrer desde os 6 até os 72 anos. O principal espectro clínico dos sintomas neurológicos inclui diferentes distúrbios de movimento com um amplo espectro de movimentos involuntários, que frequentemente se sobrepõem³. Um sintoma neurológico característico e frequente da DW é o tremor, que é experimentado por até 55% dos pacientes neurológicos com DW no diagnóstico². Resumindo as características neurológicas mais comuns da DW, podemos distinguir formas clínicas onde há predominância de tremor, distonia, parkinsonismo, todos frequentemente

associados a disartria, distúrbios da marcha e postura, salivação e disfagia. Esses distúrbios podem afetar gravemente as atividades da vida diária⁵.

A distonia é relatada como o primeiro sintoma de DW em 11–65% dos pacientes. Pode ser focal, segmentar, multissegmentar (envolve vários segmentos, por exemplo, rosto e perna) ou mesmo generalizada. A apresentação distônica mais característica da DW é a expressão facial anormal ou risus sardonicus, que se apresenta como um sorriso fixo devido à distonia do músculo risório².

O parkinsonismo ocorre em 19–62% dos pacientes com DW e geralmente se apresenta como bradicinesia simétrica, rigidez, hipomímia, distúrbios da marcha e postura, bem como disartria, disfagia e salivação⁵. A ataxia como um sintoma de disfunção cerebelar ocorre em 30% dos pacientes com DW, geralmente não como um sintoma solitário, mas em combinação com outros distúrbios do movimento⁴. Além disso, distúrbios de marcha e postura são relatados em 44–75% dos pacientes com DW com apresentação neurológica e 57% têm caligrafia prejudicada, geralmente como um sinal precoce da doença².

A disartria parece ser o sintoma neurológico mais frequente, sendo relatada em até 97% dos pacientes neurológicos com DW. Não há disartria específica para DW, mas as manifestações podem ser divididas com base na predominância dos sintomas clínicos: 1) cerebelar; 2) extrapiramidal (distônica, parkinsoniana) e 3) mista (não classificada devido à sobreposição de sintomas)⁵.

Disfagia, definida como dificuldades em qualquer fase da deglutição, é relatada em até 50% dos pacientes com DW neurológica⁵. A disfagia varia de leve a grave e pode levar a complicações graves de saúde geral, incluindo broncoaspiração, pneumonia, desnutrição e perda de peso². A baba é um sintoma neurológico clássico da DW, que é observado em quase 68% dos pacientes com DW neurológica⁴.

3.3 Manifestações oftalmológicas.

As manifestações oftalmológicas da DW incluem o anel de Kayser-Fleischer e catarata de girassol, que são causadas pelo acúmulo patológico de cobre nos olhos. O anel de Kayser-Fleischer é causado pelo acúmulo de cobre na membrana de Descemet e aparece como coloração dourada, marrom ou verde na periferia da córnea². Os anéis de Kayser-Fleischer ocorrem em quase 100% dos pacientes com DW neurológica, 40–50% dos pacientes com DW hepática e 20–30% dos pacientes com DW pré-sintomática e são uma característica

diagnóstica importante³, embora um exame de lâmpada de fenda por um observador experiente seja necessário para a identificação correta. Recentemente, foi demonstrado que a tomografia óptica coerente (OCT) do segmento anterior pode ser um método alternativo para detectar deposições de cobre na córnea. A catarata em girassol aparece como um disco central com folhas semelhantes a pétalas radiantes localizadas sob a cápsula do cristalino e ocorre raramente (2–20%). Os estudos oftalmológicos mais recentes baseados em OCT e eletrorretinografia sugerem que a retina e o nervo óptico também podem ser afetados na DW².

3.4 Manifestações psiquiátricas

Sintomas psiquiátricos ocorrem frequentemente na apresentação clínica de DW³, principalmente secundários à patologia somática e cerebral da doença. Os sintomas psiquiátricos podem ocorrer antes, simultaneamente ou depois do diagnóstico e tratamento da DW. Dados epidemiológicos sugerem que até 30% dos pacientes com DW inicialmente se manifestam com sintomas psiquiátricos². A primeira manifestação psiquiátrica da DW pode até ocorrer na infância como um declínio no desempenho escolar, comportamento inadequado ou impulsividade. Algumas observações clínicas também sugerem que os sintomas psiquiátricos agudos podem se manifestar após o início de agentes anticobre ou, às vezes, nos primeiros meses de tratamento, paradoxalmente, mesmo quando o estado neurológico do paciente está melhorando².

Distúrbios de humor são a manifestação psiquiátrica mais comum da DW. Entre 20–60% dos pacientes com DW desenvolvem depressão, com uma taxa de tentativas de suicídio variando entre 4–16% dos pacientes com DW⁷. A alta frequência de síndromes depressivas na DW pode ser facilitada por uma reação do paciente à doença crônica, bem como à incapacidade física devido a déficits neurológicos. O transtorno bipolar foi relatado na DW com mais frequência do que na população saudável de mesma idade e gênero, totalizando 14–18%. No entanto, estudos sobre a prevalência e incidência de transtorno bipolar entre pacientes com DW raramente consideram uma diferenciação entre mania/hipomania bipolar e sintomas devido a danos cerebrais. Labilidade emocional, irritabilidade e agressividade, alegria superficial, euforia, desinibição social, hipersexualidade, falta de crítica e déficits no planejamento e antecipação de consequências sociais podem ser devidos a lesões do lobo frontal ou de suas vias².

4. Diagnóstico

A doença de Wilson deve ser considerada em qualquer paciente com anormalidades hepáticas, neurológicas ou psiquiátricas inexplicadas e/ou com um parente de primeiro grau com a doença. Normalmente, a combinação de anéis de Kayser–Fleischer e um nível baixo de ceruloplasmina sérica ($<0,1$ g/L) é suficiente para estabelecer um diagnóstico³. Anéis de Kayser-Fleischer devem ser pesquisados por um examinador experiente utilizando lâmpada de fenda e a sua ausência não exclui o diagnóstico.

A ceruloplasmina < 20 mg/dL é um forte indício de DW. No entanto, os níveis de ceruloplasmina nem sempre são confiáveis porque podem estar baixos por outras razões além da doença de Wilson (por exemplo, hepatite autoimune, insuficiência hepática grave em doença hepática avançada, doença celíaca, aceruloplasminemia familiar) ou em portadores heterozigotos de mutações ATP7B que não apresentam doença de sobrecarga de cobre. Por outro lado, a inflamação no fígado ou em outro lugar pode fazer com que a concentração de ceruloplasmina aumente para níveis normais, refletindo sua identidade como uma proteína de fase aguda³. Cobre urinário de 24 horas deve ser solicitado a todos os pacientes com suspeita da doença, a DW está tipicamente associada à excreção urinária de cobre de 24 horas > 100 microgramas ($> 1,6$ μ mol) em pacientes sintomáticos. Uma avaliação neurológica, incluindo neuroimagem (preferencialmente ressonância), deve ser considerada em todos os pacientes com sintomas neurológicos.

Assim, para muitos pacientes, uma combinação de testes que refletem o metabolismo de cobre perturbado pode ser necessária. Nenhum teste é específico por si só e, portanto, uma gama de testes deve ser aplicada. Uma pontuação diagnóstica baseada em todos os testes disponíveis foi proposta no 8º Encontro Internacional sobre a doença de Wilson, chamado de escore de Leipzig³.

5. Tratamento

O objetivo do tratamento na DW é remover o cobre acumulado no tecido e prevenir sua reacumulação. Em relação às medidas dietéticas, alguns alimentos com concentrações muito altas de cobre devem ser evitados, como nozes, chocolate, a maioria dos frutos do mar, produtos à base de soja, cogumelos e vísceras.

Em relação aos quelantes de cobre, vários medicamentos estão disponíveis para o tratamento da DW, incluindo D-penicilamina, trientina, zinco, tetratiomolibdato e

dimercaprol. Em relação à D-penicilamina, 30% dos pacientes não toleram seu uso em razão de seus efeitos colaterais e pode-se observar agravamento dos sintomas neurológicos em 10-20% dos doentes tratados com essa medicação durante a fase inicial do tratamento. Para pacientes gravemente sintomáticos e para aqueles cujos sintomas pioram com D-penicilamina ou Trientina isoladamente, considerar o uso de terapia combinada por meio da associação de Zinco, que atua como um inibidor da absorção de cobre³.

Uma vez feito o diagnóstico, o tratamento precisa ser para toda a vida. Há uma falta de evidências de alta qualidade para estimar os efeitos relativos do tratamento dos medicamentos disponíveis na doença de Wilson. Portanto, ensaios comparativos controlados randomizados prospectivos multicêntricos são necessários³.

CONCLUSÃO

A doença de Wilson é uma condição genética rara causada por mutações no gene ATP7B, resultando no acúmulo de cobre no fígado e no cérebro. Essa sobrecarga de cobre leva a sintomas variados, incluindo doenças hepáticas, distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Clinicamente, a DW pode se manifestar inicialmente como doença hepática, variando de fígado gorduroso a insuficiência hepática aguda, e pode evoluir para cirrose e mortalidade se não tratada. Neurologicamente, os sintomas incluem tremores, distonia, parkinsonismo, distúrbios da marcha, disartria e disfagia. O anel de Kayser-Fleischer, um sinal oftalmológico característico, é quase universal em casos neurológicos e pode ser acompanhado por catarata de girassol e alterações na retina. Psicologicamente, a DW pode estar relacionada à depressão e ao transtorno bipolar. O diagnóstico é feito por uma combinação de sinais clínicos, como o anel de Kayser-Fleischer, baixos níveis de ceruloplasmina e alta excreção de cobre na urina, além de testes adicionais. O tratamento visa remover o cobre acumulado e prevenir sua reincidência, com a necessidade de evitar alimentos ricos em cobre e usar medicamentos quelantes. O tratamento é vitalício e deve ser ajustado conforme a resposta do paciente. A DW é uma condição complexa que requer um diagnóstico preciso e tratamento contínuo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANDMANN O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5. PMID: 25496901; PMCID: PMC4336199.

2. CZŁONKOWSKA A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. **Nat Rev Dis Primers**. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3. PMID: 30190489; PMCID: PMC6416051.
3. EUROPEAN Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. **J Hepatol**. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007. PMID: 22340672.
4. LITWIN T, Dzieżyc K, Karliński M, Szafranski T, Członkowska A. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease - case report. **Psychiatr Pol**. 2016;50(2):337-344. English, Polish. doi: 10.12740/PP/45218. PMID: 27288679.
5. LORINCZ MT. Neurologic Wilson's disease. **Ann N Y Acad Sci**. 2010 Jan;1184:173-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x. PMID: 20146697.
6. MACHADO A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M, Barbosa ER. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. **Mov Disord**. 2006 Dec;21(12):2192-6. doi: 10.1002/mds.21170. PMID: 17078070.
7. SRINIVAS K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC, Khanna S. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! **J Neurol Sci**. 2008 Mar 15;266(1-2):104-8. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.009. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17904160.