

BMJ Best Practice

Doença de Wilson

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	26
Acompanhamento	27
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
Referências	30
Imagens	33
Aviso legal	34

Resumo

- ◇ Uma doença autossômica recessiva de acúmulo de cobre e toxicidade causada por um defeito em uma enzima envolvida na excreção biliar do excesso de cobre.
- ◇ Afeta 1 em 40,000 pessoas.
- ◇ O diagnóstico muitas vezes passa despercebido; deve ser considerado em pacientes com 10 a 40 anos com hepatite, cirrose, descompensação hepática e sintomas sugestivos de distúrbios do movimento ou transtornos psiquiátricos.
- ◇ Detecção e testes diagnósticos: medição de cobre na urina de 24 horas, exame oftalmológico com lâmpada de fenda para verificar a presença de anéis de Kayser-Fleischer (KF), níveis sanguíneos de ceruloplasmina e biópsia hepática com medição de cobre quantitativo.
- ◇ Diferentemente de muitos distúrbios genéticos, ela é tratável. As manifestações hepáticas são tratadas com uma combinação de trientina e zinco (transplante de fígado, caso haja uma insuficiência hepática grave). As manifestações neurológicas são tratadas com zinco.
- ◇ Manutenção e terapia pré-sintomática: zinco. Se houver intolerância a zinco, a trientina é a próxima melhor opção para a manutenção.

Definição

A doença de Wilson é uma doença autossômica recessiva de acúmulo de cobre e toxicidade de cobre causada por mutações no gene ATP7B, que faz parte da via de excreção biliar de cobre.[1] [2] [3] Os pacientes geralmente têm 10 a 40 anos de idade e apresentam uma doença hepática ou uma doença neurológica de distúrbio do movimento. Os irmãos de um paciente têm 25% de probabilidade de serem afetados, e a investigação familiar permite fazer o diagnóstico naqueles que ainda não têm os sintomas.

Epidemiologia

A incidência mundial da doença de Wilson é aproximadamente de 30 casos por milhão de pessoas.[8] A doença de Wilson afeta cerca de 1 em 30,000 a 1 em 40,000 nascimentos.[9] [10] [11] Isso indica um número teórico de casos de aproximadamente 7500 a cada 10,000 pessoas nos EUA, caso todos os pacientes sejam diagnosticados e tenham uma longevidade normal. A doença não favorece um sexo em particular, e todos os grupos étnicos são igualmente afetados. A doença clínica geralmente aparece por volta dos 10 aos 40 anos de idade.[12]

Etiologia

A doença de Wilson é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene ATP7B. Foram descobertas mais de 250 mutações causadoras, de modo que, na maioria dos países, a maioria dos pacientes são heterozigotos compostos.[1] [2] [3] [12] [13] O produto gênico do ATP7B está envolvido na excreção do excesso de cobre na bile e na eliminação subsequente pelas fezes. Uma dieta normal contém aproximadamente 1.0 mg/dia de cobre, e cerca de 0.25 mg disso é excesso.

Fisiopatologia

O acúmulo de cobre causa níveis maiores que os normais de cobre livre (isto é, cobre sem ligação covalente com as proteínas). Os altos níveis de cobre livre provavelmente causam uma toxicidade por danos oxidativos.[14] Os danos causados por cobre nos sistemas biológicos são abrangentes, incluindo mitocôndrias, peroxissomos, microtúbulos, ácido desoxirribonucleico (DNA) e membranas plasmáticas. O resultado é uma lesão celular, inflamação e morte celular. A ceruloplasmina, sintetizada no fígado, é a principal proteína transportadora de cobre no sangue.

Na doença de Wilson, o excesso de cobre é inicialmente armazenado no fígado, onde a inflamação e a lesão celular resultam em hepatite. Com a exposição contínua a altos níveis de cobre, ocorre a fibrose (cirrose). Clinicamente, isso evolui para uma doença hepática em estágio terminal e insuficiência hepática.

Os gânglios da base e as áreas do cérebro que coordenam os movimentos são especialmente sensíveis ao acúmulo de cobre. Ocasionalmente, a substância branca também é afetada. A toxicidade do cobre resulta em inflamação, lesão neuronal e morte neuronal. As áreas inflamatórias são observadas como um sinal aumentado na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica. Posteriormente, a RNM pode mostrar uma perda de volume.

Não se sabe o que determina se os pacientes se apresentam com doença hepática ou neurológica, ou se eles se apresentam com manifestação precoce ou tardia da doença. O patrimônio genético parece influenciar muito essa variação.

Classificação

Comprometimento hepático

Os pacientes com comprometimento hepático geralmente têm 10 a 30 anos de idade, apresentam um quadro de hepatite, que pode ser recorrente, ou cirrose crônica ou insuficiência hepática. Segundo o escore de Nazer, a insuficiência hepática pode ser classificada como leve, moderada ou grave.[4] [5]

Comprometimento neurológico/psiquiátrico

Os pacientes que apresentam um comprometimento neurológico e psiquiátrico geralmente têm entre 10 e 40 anos de idade. Eles apresentam um ou mais sintomas de um distúrbio do movimento, que pode incluir a disartria, tremor, falta de coordenação, disfagia, sialorreia, distonia, disdiadococinesia, rigidez, anormalidade postural ou anormalidade da marcha.[6] Esses sintomas podem ser acompanhados ou precedidos por anormalidades comportamentais, incluindo depressão, incapacidade de se concentrar nas tarefas, memória ruim, insônia, delírios, instabilidade emocional, impulsividade, desinibição e outros comportamentos estranhos.[7]

Comprometimento hepático e neurológico/psiquiátrico misto

Ocasionalmente, os pacientes apresentam um comprometimento hepático e neurológico/psiquiátrico.

Pré-sintomático

Esses pacientes geralmente são diagnosticados após uma investigação familiar, embora possam ser diagnosticados ocasionalmente por observações casuais de anéis de Kayser-Fleischer (KF) ou enzimas aminotransferases elevadas.

Rastreamento

Atualmente, pesquisas estão em andamento e o rastreamento da população geral não está disponível.

Rastreamento de parentes de primeiro grau de um paciente diagnosticado:

- Os anéis de Kayser-Fleischer (KF) estão presentes em cerca de um terço dos casos
- Um nível elevado de cobre na urina (>100 microgramas) e os anéis de KF são suficientes para fazer o diagnóstico
- Se o diagnóstico não for definitivo, será necessário realizar uma biópsia hepática. Um valor >200 microgramas/g de peso seco é diagnóstico da doença de Wilson nesses pacientes. Nos portadores do gene, esse valor será ≤ 125 microgramas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 20 anos, antes saudável, tem um episódio de icterícia associada a cansaço. Constatou-se que ele tem enzimas aminotransferases séricas elevadas (aspartato transaminase [AST] 150 unidades/L, alanina aminotransferase [ALT] 175 unidades/L) e bilirrubina sérica elevada 77.0 micromoles/L (4.5 mg/dL). O exame oftalmológico para verificar a presença de anéis de Kayser-Fleischer é negativo.

Caso clínico #2

Uma mulher de 18 anos apresenta tremor bilateral nas mãos. Ela está terminando o ensino médio e, durante o ano, suas notas caíram muito ao ponto de fazê-la repetir de ano. Ela diz que sua memória não está boa agora e que tem dificuldade para se concentrar nas tarefas. Seu comportamento mudou nos últimos 6 meses. Ela passou a ter episódios frequentes de depressão, separados por episódios de comportamento estranho, incluindo roubo de itens de lojas e ingestão excessiva de álcool. Seus pais e outras autoridades começaram a suspeitar que ela esteja usando drogas ilícitas, o que ela nega. Sua caligrafia ficou muito ruim. Seus pais notaram que ela tem a fala levemente indistinta. O exame físico revela tremor nos membros superiores, distonia leve dos membros superiores e falta de coordenação discreta nas mãos. O exame com lâmpada de fenda revela anéis de Kayser-Fleischer.

Outras apresentações

A doença hepática pode se manifestar como uma hepatite aguda, a qual sofrerá uma recidiva caso continue não diagnosticada. No entanto, o comprometimento hepático pode continuar sendo subclínico sem icterícia, e os pacientes podem apresentar cirrose ou complicações da cirrose, como uma hemorragia por varizes. Ocasionalmente, os pacientes apresentam uma insuficiência hepática aguda e grave como a primeira manifestação da doença. Se também houver hemólise, é quase certo que o diagnóstico será de doença de Wilson.

A manifestação neurológica pode ser dominada por um único sintoma, como tremor, presente por vários anos. O paciente também pode exibir uma variedade de sintomas de distúrbios do movimento como uma manifestação aguda. Cerca de metade dos pacientes com manifestação neurológica teve sintomas comportamentais significativos por algum tempo (2-3 anos). A doença de Wilson pode ser confundida clinicamente com a doença de Parkinson caso haja rigidez facial e dificuldade para iniciar os movimentos, como andar.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença de Wilson é incomum e o diagnóstico muitas vezes passa despercebido. Ela pode se manifestar como uma doença hepática (com cansaço, icterícia e possivelmente ascite e edema) ou como um distúrbio neurológico do movimento (com tremor, distonia e rigidez), ou pode ser diagnosticada na fase pré-sintomática.^{[16] [9] [17] [14] [10] [11] [6] [18]}

O diagnóstico precoce é importante porque a terapia é eficaz e, quanto menos danos causados pela toxicidade do cobre, maior a probabilidade de recuperação. Pode haver uma história familiar de doença de Wilson e de mutação do gene ATP7B, e os familiares do paciente diagnosticado devem ser examinados.

Manifestações hepáticas

Um paciente que apresenta uma doença hepática causada pela doença de Wilson pode ter uma história de hepatite sem explicação ou elevações de aminotransferase observadas em um rastreamento de rotina, bem como plaquetopenia ou leucopenia ou hemorragia digestiva por hipertensão portal.

Os pacientes normalmente recebem um diagnóstico incorreto de cirrose alcoólica ou hepatite viral. Ambos são mais comuns que a doença de Wilson.

No exame físico do paciente que apresenta hepatite, pode haver icterícia e, ocasionalmente, há sensibilidade ao toque no fígado.

Se o paciente tiver cirrose, poderá haver aranhas vasculares, ginecomastia, ascite, edema periférico, facilidade para manifestar hematomas, refluxo hepatojugular ou encefalopatia.

Manifestações neurológicas

Um paciente com doença neurológica pode ter uma história de sintomas de distúrbio do movimento, incluindo tremor, falta de coordenação, caligrafia ruim, disartria, rigidez muscular, rigidez, anormalidade postural, anormalidade da marcha ou sialorreia.

Os pacientes costumam ter um comportamento estranho, instabilidade emocional e, ocasionalmente, delírios.[7] Outras formas de anormalidades comportamentais que podem estar presentes são acessos de raiva, depressão, perda de memória, incapacidade de se concentrar nas tarefas, impulsividade e desinibição sexual.

Os pacientes podem receber o diagnóstico incorreto de doença de Parkinson ou esclerose múltipla (embora não haja nenhum déficit sensorial).

No exame físico do paciente que apresenta a doença neurológica, pode-se observar o seguinte.

- Tremor (de qualquer tipo).
- Distonia e rigidez de qualquer parte do corpo, porém com maior frequência nas mãos. Isso pode causar anormalidades posturais e de marcha.
- Disdiadococinesia e demonstrações de desajeitamento ou de falta de coordenação.
- A caligrafia costuma ser ruim, mas pode ser pequena (micrografia).
- A fala pode ser anormal, mas as anormalidades não são específicas para a doença de Wilson. As palavras podem ser indistintas e o volume pode ser baixo (hipofonia). A fala pode ser quase do tipo gaguejante (ecolalia).
- A disfagia pode causar uma sialorreia e o paciente pode ter dificuldade com os músculos dos lábios e do rosto.
- Os movimentos extraoculares são ocasionalmente anormais.
- Os anéis de Kayser-Fleischer (KF) podem estar aparentes

[Fig-1]

(mas devem sempre ser confirmados pelo exame com lâmpada de fenda).

- A sensibilidade é normal, assim como a força e os reflexos musculares.

Testes da função hepática, incluindo tempo de protrombina

Os testes da função hepática (TFHs) são sempre anormais em pacientes com uma manifestação hepática. Na icterícia, pode haver níveis elevados de aminotransferase e bilirrubina. Na insuficiência hepática, a albumina pode estar baixa.

Nos pacientes com manifestação neurológica, os resultados dos testes da função hepática também podem estar anormais, principalmente os níveis de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), porque esses pacientes costumam ter algum comprometimento hepático.

Medição de cobre na urina de 24 horas

A amostra deve ser coletada em um recipiente sem oligoelementos. Níveis de cobre na urina de 24 horas >100 microgramas indicam a doença de Wilson.

Exame com lâmpada de fenda para anéis de KF

Os anéis de KF são formados por um pigmento marrom dourado que representa o depósito de cobre na membrana de Descemet da córnea.

Manifestações hepáticas:

- Normalmente não estão presentes em pacientes hepáticos (somente 50% a 62%) e pré-sintomáticos
- Raramente encontradas em pacientes com doenças hepáticas colestáticas como a cirrose biliar primária.

Manifestações neurológicas/psiquiátricas:

- Quase sempre (>99%) presentes na doença de Wilson neurologicamente sintomática
- Os anéis de KF associados a níveis de cobre na urina de 24 horas >100 microgramas são adequados para o diagnóstico em pacientes com sintomas neurológicos.

Ceruloplasmina sanguínea e cobre livre

A ceruloplasmina, sintetizada no fígado, é a principal proteína transportadora de cobre no sangue. Um baixo nível de ceruloplasmina fornece uma indicação de doença de Wilson. O nível normal é 200 a 350 mg/L (20-35 mg/dL). A ceruloplasmina sanguínea nem sempre é diagnóstica porque 10% a 25% dos pacientes têm resultados dentro da faixa normal. Devido aos portadores heterozigotos, cerca de 1% da população tem um nível de ceruloplasmina intermediariamente baixo. O ensaio pelo método enzimático parece ser mais exato.^[19]

Cerca de 90% dos pacientes com uma manifestação neurológica, 75% dos pacientes com uma manifestação hepática e 90% dos pacientes pré-sintomáticos têm um nível de ceruloplasmina baixo ou intermediariamente baixo.

Há sugestões de que o ensaio direto de cobre livre ajuda no diagnóstico.^[20]

Investigação adicional com biópsia e imagens do fígado

Um paciente com sintomas neurológicos ou psiquiátricos típicos da doença de Wilson e com exame positivo para anéis de KF não precisa passar por uma nova investigação. Um paciente com hepatite e cobre urinário elevado de >100 microgramas/24 horas provavelmente tem a doença de Wilson.

Se o diagnóstico for incerto, o teste diagnóstico definitivo será uma biópsia hepática com ensaio quantitativo do cobre (o normal é 20 a 50 microgramas/g de peso seco do tecido: na doença de Wilson, o nível é >200 microgramas/g). A ausência da coloração de cobre no tecido hepático não descarta a doença de Wilson.

- Manifestações hepáticas: na ausência de uma doença hepática obstrutiva crônica, a coloração histológica para cobre é inadequada e o ensaio quantitativo de cobre no fígado é o teste definitivo. A biópsia hepática e um resultado do ensaio de cobre >250 microgramas/g de peso seco indicam uma doença hepática. A análise histológica dos danos hepáticos também deve ser realizada. Na doença hepática obstrutiva crônica, a quantidade de cobre no fígado e na urina pode estar elevada e dentro da faixa da doença de Wilson. Às vezes, esses casos precisam de uma tentativa terapêutica. Um nível de cobre no fígado <150 microgramas/g de peso seco descarta a doença de Wilson.
- Manifestações neurológicas/psiquiátricas: um valor >200 microgramas/g de peso seco indica doença de Wilson em um paciente com sintomas neurológicos. Não é necessário fazer biópsia na maioria dos pacientes com a doença de Wilson neurológica porque o diagnóstico pode ser estabelecido pela quantidade de cobre na urina e pela presença dos anéis de KF.

A ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica é útil na manifestação neurológica. Os achados mais comuns são:

- Aumento da densidade nos gânglios da base
- O sinal "face do panda gigante" é observado nas imagens ponderadas em T2 da parte central do cérebro.

Esses achados são sensíveis para a doença de Wilson somente nos casos de manifestação neurológica. Eles não são específicos para a doença de Wilson. Os achados da RNM podem ser semelhantes em outros distúrbios neurológicos.

Teste de DNA para mutações do gene ATP7B

O problema com essa abordagem no passado era que, em muitas populações, havia centenas de mutações que causavam a doença de Wilson, tornando difícil a identificação de mutações específicas em um paciente. No entanto, este campo se desenvolveu tanto que um bom laboratório de DNA atualmente, dependendo da população, pode estabelecer o diagnóstico da doença de Wilson em 50% a 75% dos pacientes. É necessário que uma mutação da doença de Wilson seja mostrada para ambas as cópias do gene ATP7B para estabelecer o diagnóstico por teste de DNA.

A análise do DNA também pode ser usada de forma muito efetiva para irmãos genotípicos de um paciente com a doença de Wilson diagnosticada. Não é necessário conhecer a mutação ou mutações específicas do ATP7B no paciente. São caracterizados marcadores de DNA em ambos os lados de ambas as cópias do gene ATP7B no paciente. Se um irmão for compatível com os dois grupos de marcadores, ele foi afetado, se ele for compatível com um grupo, ele é portador e se ele não for compatível com nenhum deles, ele não apresenta risco.^[12]

Fatores de risco

Fortes

mutação do gene ATP7B

- Determinada por um teste genético, no qual os pacientes possuem 2 cópias mutadas do gene ATP7B. A penetrância é quase 100%.

Fracos**dieta não vegetariana**

- A dieta, principalmente o vegetarianismo, pode desempenhar um papel protetor.^[15] O cobre é muito menos biodisponível nos vegetais que na carne.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**história de hepatite (comum)**

- Episódio prévio de hepatite comum com manifestação hepática.

história de anormalidades comportamentais (comum)

- Podem variar, de perda de controle das emoções a depressão, delírios, perda de memória, incapacidade de se concentrar nas tarefas, impulsividade, desinibição sexual e outros comportamentos estranhos.

tremor (comum)

- Pode ser de qualquer tipo: fino, intencional ou em batimento de asa.

disartria (comum)

- A fala pode ser indistinta ou hipocinética, e pode exibir ecolalia, mas não de um aspecto específico.

distonia (comum)

- Mais comum nos membros superiores.

falta de coordenação (comum)

- Interfere em atividades como escrever, abotoar roupas e comer.

caligrafia ruim ou pequena (comum)

- Devido à falta de coordenação, a caligrafia costuma ser ruim e pode ser pequena (micrografia).

Outros fatores de diagnóstico**disdiadococinesia (comum)**

- Lentidão ao alternar as mãos da posição prona para a posição supina.

movimentos extraoculares anormais (comum)

- Esotropia (giro dos olhos), movimento ocular de busca anormal, movimentos oculares sacádicos (rápidos e intermitentes) anormais, diplopia (visão dupla) e distração do olhar e fixação.

sensibilidade, força e reflexos musculares normais (comum)

- Tudo isso é normal no exame físico da doença de Wilson.

história de hemorragia digestiva (incomum)

- Devida a hipertensão portal e varizes esofágicas subsequentes.

icterícia (incomum)

- Pode ser observada com hepatite.

sensibilidade no fígado (incomum)

- Pode ser observada com hepatite.

aranhas vasculares (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

ginecomastia (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

ascite (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

edema periférico (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

hematomas (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

refluxo hepatojugular (incomum)

- Pode ser observada com cirrose.

encefalopatia (incomum)

- Confusão mental; dificuldade para realizar tarefas mentais simples. Pode ser observada com cirrose.

disfagia (incomum)

- Pode ser observada com a manifestação neurológica/psiquiátrica.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Testes de função hepática <ul style="list-style-type: none"> Os testes da função hepática (TFHs) são sempre anormais na manifestação hepática. Poderá haver níveis elevados de aminotransferase e bilirrubina se o paciente tiver icterícia. Pode haver nível reduzido de albumina caso haja uma insuficiência hepática. Nos pacientes com manifestação neurológica, os resultados dos testes da função hepática também podem estar anormais, principalmente os níveis de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), porque esses pacientes costumam ter algum comprometimento hepático. 	anormal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
cobre urinário de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Amostra coletada em recipientes livres de oligoelementos. O nível >100 microgramas indica a doença. 	>100 microgramas
hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Causadas por hipertensão portal e sequestro esplênico. 	plaquetopenia e baixa contagem leucocitária
exame com lâmpada de fenda <ul style="list-style-type: none"> Quase sempre (>99%) presentes na doença de Wilson neurologicamente sintomática. Normalmente não estão presentes em pacientes hepáticos (somente 50% a 62%) e pré-sintomáticos. 	anéis de Kayser-Fleischer (KF)
ceruloplasmina no sangue <ul style="list-style-type: none"> Um nível normal de ceruloplasmina de 200 a 350 mg/L (20-35 mg/dL) não é útil, pois 10% a 15% dos pacientes afetados têm um nível normal de ceruloplasmina. O nível <180 mg/L (18 mg/dL) é positivo para a doença de Wilson. 	<180 mg/L (18 mg/dL)
biópsia do fígado para manifestação hepática <ul style="list-style-type: none"> A biópsia hepática e um resultado do ensaio de cobre >250 microgramas/g de peso seco indicam uma doença hepática. Um nível de cobre no fígado <150 microgramas/g de peso seco descarta a doença de Wilson. 	cobre no fígado >250 microgramas/g
biópsia hepática para manifestação neurológica/psiquiátrica <ul style="list-style-type: none"> A biópsia hepática e o ensaio de cobre >200 microgramas/g de peso seco indicam a doença de Wilson. 	cobre no fígado >200 microgramas/g

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Útil somente nos casos de manifestação neurológica com um alto índice de suspeita da doença de Wilson. Inespecífico para a doença de Wilson. Os achados da RNM podem ser semelhantes em outros distúrbios neurológicos. 	envolvimento dos gânglios da base (normalmente, aumento da densidade dos gânglios da base); o sinal da face do panda gigante é observado nas imagens ponderadas em T2 do mesencéfalo
cobre livre no sangue <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de cobre são pelo menos 6 vezes mais altos na doença de Wilson.[20] 	elevado
Teste de DNA para mutações do ATP7B <ul style="list-style-type: none"> Dependendo do laboratório e da população, mais de 50% dos pacientes com a doença de Wilson podem ser diagnosticados usando este procedimento. 	Mutações causadoras encontradas em ambas as cópias do gene definitivamente diagnosticam a doença de Wilson. Uma mutação causadora encontrada em um gene indica um portador heterozigoto.
Exame haplótipo de DNA (irmãos de um paciente afetado) <ul style="list-style-type: none"> Não é necessário saber sobre a mutação causadora no irmão afetado para aplicar este teste. 	Dois haplótipos compatíveis é indicação que foi afetado. Um haplótipo compatível é indicação de ser portador. Nenhum haplótipo compatível indica ausência de risco.

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite B viral	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com hepatite viral podem ter uma história de doença febril ou de transfusão de sangue, mas os sintomas e sinais podem ser idênticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Antígeno da hepatite B positivo.
Hepatite C viral	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com hepatite viral podem ter uma história de doença febril ou de transfusão de sangue, mas os sintomas e sinais podem ser idênticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpo específico para hepatite C positivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemocromatose	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com hemocromatose podem apresentar outras características como diabetes, pigmentação da pele, artrite, impotência masculina e aumento cardíaco com ou sem sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> Os parâmetros de ferro e a biópsia hepática são diagnósticos.
Deficiência de alfa 1-antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina podem ter uma doença pulmonar crônica como enfisema que ocorre antes do esperado (na faixa etária dos 40 aos 50 anos), bem como doença hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> Os testes mostram que há uma deficiência da enzima.
Hepatite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ter outras doenças autoimunes associadas e responderão à terapia com esteroides. No entanto, a doença de Wilson deve ser excluída antes que esse diagnóstico seja assumido. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ter exames para autoanticorpos positivos, incluindo o fator antinuclear (FAN), principalmente em um padrão homogêneo, anticorpo antimúsculo liso, anticorpo antimicrosomal fígado-rim e outros autoanticorpos.
Esteato-hepatite	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com esteato-hepatite costumam ser obesos e ter características clínicas de hepatite. A doença de Wilson deve ser excluída antes que esse diagnóstico seja assumido. 	<ul style="list-style-type: none"> Esteatose hepática e inflamação na biópsia.
Cirrose alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ter uma história e sinais de abuso de bebidas alcoólicas. A doença de Wilson deve ser excluída antes que esse diagnóstico seja assumido, mesmo que o paciente tenha o hábito de beber. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> Se os episódios hepáticos forem graves na doença de Wilson, poderá ocorrer uma hemólise. A hemólise na presença de uma doença hepática em uma pessoa com <40 anos deve exigir o teste para a doença de Wilson. 	<ul style="list-style-type: none"> Os testes para as causas alternativas de anemia hemolítica, incluindo o teste para antiglobulinas de Coombs, eletroforese da hemoglobina para HbS e o rastreamento de autoanticorpos para doenças autoimunes, são usados para determinar o diagnóstico.
Tremor essencial	<ul style="list-style-type: none"> Tremor sem nenhum outro sintoma neurológico de um distúrbio do movimento. Pode ter uma história familiar positiva. A doença de Wilson deve ser excluída antes de definir esse diagnóstico, especialmente em todos os pacientes com menos de 40 anos e em muitos com menos de 50 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.
Doença de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> A doença de Parkinson geralmente ocorre em idosos (>50 anos), mas os distúrbios do movimento costumam ser idênticos. O diagnóstico da doença de Parkinson é feito com base na história e no exame neurológico. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.
Doença psiquiátrica	<ul style="list-style-type: none"> A doença psiquiátrica não relacionada à doença de Wilson não será acompanhada por características da doença de Wilson. Os pacientes com a doença de Wilson e uma doença psiquiátrica primária provavelmente tiveram problemas na primeira infância, e esses pacientes quase sempre têm anéis de Kayser-Fleischer. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.

Abordagem passo a passo do tratamento

Diferentemente de muitos distúrbios genéticos, a doença de Wilson é tratável.[21] O objetivo do tratamento é remover os níveis tóxicos de cobre do corpo e impedir novo acúmulo de cobre. O tratamento é dividido em inicial e de manutenção para cada categoria de manifestação. A terapia para a doença de Wilson tem avançado consideravelmente ao longo dos últimos anos. As terapias mais antigas, como d-penicilamina, podem provocar o agravamento dos sintomas neurológicos em 10% a 50% dos pacientes e têm efeitos adversos graves em 20% a 30% dos pacientes. As recomendações atuais são o uso de zinco para bloquear a reabsorção intestinal de cobre, e de trientina para aumentar a excreção de cobre pela urina.[22] Em muitos pacientes, a recuperação geralmente é significativa e pode ser impressionante ao longo dos primeiros 2 anos de tratamento. O tratamento é feito no paciente como um todo e talvez precise incluir a fonoterapia e tratamentos sintomáticos para tremor e distonia.

Manifestações hepáticas

Se houver uma insuficiência hepática, os pacientes podem passar por uma triagem para verificar quem deve receber um transplante de fígado e quem deve receber uma terapia medicamentosa anticobre. O escore de Nazer (de 0 a 4), que se baseia na gravidade da anormalidade de aspartato transaminase (AST) sérico, bilirrubina e tempo de protrombina (TP) no momento da internação, é útil para a triagem.[5]

Escore de Nazer:[5]

- 0: bilirrubina <100 micromoles/L; AST <100 unidades/L; TP <4
- 1: bilirrubina 100 a 150 micromoles/L; AST 100 a 150 unidades/L; TP 4 a 8
- 2: bilirrubina 151 a 200 micromoles/L; AST 151 a 200 unidades/L; TP 9 a 12
- 3: bilirrubina 201 a 300 micromoles/L; AST 201 a 300 unidades/L; TP 13 a 20
- 4: bilirrubina >300 micromoles/L; AST >300 unidades/L; TP >30

Os pacientes com escores entre 10 e 12 devem ser transplantados (embora aqueles com sintomas neurológicos devam ser tratados clinicamente); aqueles com escores entre 1 e 6 devem ser tratados clinicamente, e aqueles com escores entre 7 e 9 devem ser avaliados com base em critérios clínicos. Foi publicado um sistema de escores considerado como tendo melhor sensibilidade e especificidade, porém não foi ainda validado.[23]

O principal objetivo do tratamento daqueles que recebem medicamentos anticobre é eliminar a toxicidade do cobre e restaurar a função normal do fígado.

- Em pacientes com insuficiência hepática que sejam candidatos ao tratamento clínico, a terapia é uma combinação de trientina e zinco durante 4 a 6 meses e, depois desse período, a trientina deve ser interrompida.[4] [24] O zinco deve ser mantido indefinidamente como terapia de manutenção.
- Em pacientes sem insuficiência hepática, diagnosticados por causa de cirrose ou hepatite, a terapia com zinco é prescrita no diagnóstico e é mantida indefinidamente.[25]
- Em pacientes com insuficiência hepática tratados clinicamente, se a função hepática piorar e o escore de Nazer ficar acima de 7, talvez seja necessário realizar o transplante, mas a decisão é tomada com base em critérios clínicos.
- Se o tratamento falhar em pacientes que fazem uma terapia de manutenção com zinco devido à intolerância (queimação no estômago ou náuseas), a trientina deverá substituí-lo.

A trientina tem alguns efeitos adversos (supressão da medula óssea, lúpus induzido por medicamento, proteinúria). Se ocorrer um efeito adverso durante o tratamento de um paciente com insuficiência hepática, e se o tratamento evoluir a ponto de melhorar os testes da função hepática, então a trientina simplesmente deverá ser suspensa. Se não ocorrer uma melhora, a penicilamina deverá substituir a trientina.[26]

Se a terapia com zinco não for tolerada durante o tratamento da insuficiência hepática, deve-se suspender o zinco e manter a trientina. A trientina deve ser usada como uma terapia de manutenção.

Manifestações neurológicas/psiquiátricas

O principal objetivo do tratamento inicial é eliminar a toxicidade do cobre e evitar uma perda adicional da função neurológica. A monoterapia com zinco é o tratamento de primeira linha.

Os pacientes nunca devem receber um transplante de fígado para indicações neurológicas. Os tratamentos clínicos com medicamentos anticobre terão o mesmo resultado e são muito mais seguros e menos onerosos.

Pacientes pré-sintomáticos

O maior objetivo do tratamento nesses pacientes é impedir o acúmulo de cobre, a ponto de causar problemas clínicos, e reduzir gradualmente o excesso de cálculos de cobre. A terapia de manutenção com zinco deve ser iniciada no diagnóstico.[25] Se o zinco não for tolerado, a trientina deverá substituí-lo. Insucessos de tratamento são causados invariavelmente por falta de adesão terapêutica com o esquema de tratamento, o que será detectado na entrevista com o paciente e pelo monitoramento dos níveis urinários de cobre e zinco.[25] Se os pacientes não observarem o tratamento, eles deverão ser veementemente aconselhados.

Crianças

O maior objetivo do tratamento de crianças é controlar a toxicidade de cobre e restaurar a função o máximo possível, caso tenha sido comprometida. Em longo prazo, o objetivo é impedir o novo acúmulo e a nova ocorrência de toxicidade do cobre. Na manifestação inicial, as crianças devem ser tratadas da mesma maneira que os adultos, com redução apropriada da posologia.

Gestantes

As mulheres com a doença de Wilson que engravidam precisam de terapia anticobre durante a gestação. O maior objetivo do tratamento é proteger a mãe contra a toxicidade do cobre e proteger o feto contra a possível teratogênese devida aos baixos níveis de cobre. A dose de zinco deve ser ajustada para manter a quantidade de cobre na urina de 24 horas entre 75 microgramas e 150 microgramas, em vez dos 50 microgramas a 125 microgramas geralmente recomendados. Não existe nenhuma contraindicação para a gestação em mulheres com a doença de Wilson na fase de manutenção do tratamento, a não ser que a função hepática esteja insatisfatória.

Aconselhamento alimentar

A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses devido ao alto teor em cobre. Posteriormente, os pacientes são aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se

o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
insuficiência hepática, grave (escore de Nazer ≥ 10)		
	1a	transplante de fígado
insuficiência hepática, leve a moderada (escore de Nazer de 1 a 9)		
	1a	trientina + zinco + restrição alimentar
	2a	transplante de fígado

Em curso		(resumo)
doença neurológica		
■ apresentação inicial (até 6 meses)	1a	monoterapia com zinco + restrição alimentar
■ após apresentação inicial	1a	monoterapia com zinco ou com trientina + restrição alimentar
assintomático/pré-sintomático ou doença hepática (sem insuficiência hepática) ou após o término de terapia de doença hepática		
	1a	terapia de manutenção com zinco + restrição alimentar
	2a	terapia de manutenção com trientina + restrição alimentar
	3a	terapia de manutenção com penicilamina + restrição alimentar

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

insuficiência hepática, grave (escore de Nazer ≥ 10)

1a **transplante de fígado**

- » Os pacientes deverão ser transplantados se tiverem uma insuficiência hepática grave (escore de Nazer ≥ 10) ou se desenvolverem uma nova deterioração grave na função hepática enquanto estiverem sob terapia medicamentosa anticobre.
- » A sobrevivência de um ano é de 79% a 87% após o transplante de doador cadavérico e vivo.
- » O transplante hepático não deve ser oferecido para pacientes com sintomas neurológicos, que devem ser tratados com terapia medicamentosa.

insuficiência hepática, leve a moderada (escore de Nazer de 1 a 9)

1a **trientina + zinco + restrição alimentar**

Opções primárias

» **trientina**: crianças <12 anos de idade: 500-750 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas; adultos: 1000 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

-e-

» **zinco**: crianças >10 anos de idade: 25 mg por via oral três vezes ao dia; adultos: 50 mg por via oral três vezes ao dia
Em gestantes, a dose de zinco deve ser ajustada para manter a quantidade de cobre na urina de 24 horas entre 75 microgramas e 150 microgramas.

- » Em pacientes com uma insuficiência hepática leve a moderada que são candidatos ao tratamento clínico, uma combinação de trientina e zinco é administrada durante 4 a 6 meses e, depois desse período, a trientina é interrompida.^{[24] [4]} Se a terapia com zinco não for tolerada durante o tratamento da insuficiência hepática, deve-se suspender o zinco e manter a trientina.
- » A trientina é um quelante que aumenta a excreção urinária de cobre. O zinco é adicionado ao equilíbrio de cobre negativo, bloqueando

Agudo

a absorção do cobre. Ele também induz metalotioneína no fígado, que se liga de maneira segura a parte do excesso de cobre hepático tóxico.

» A trientina tem alguns efeitos adversos (por exemplo, supressão da medula óssea, lúpus induzido por medicamento, proteinúria), que devem ser monitorados por urinálise e exames de sangue regulares. Ela provoca o agravamento neurológico em 1 a cada 4 pacientes, em comparação com 1 a cada 2 com a penicilamina.[27] [28]

» O zinco é mantido indefinidamente como uma terapia de manutenção.[4] Se a terapia com zinco não tiver sido tolerada durante o tratamento inicial da insuficiência hepática, a trientina deverá ser usada para a terapia de manutenção.

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses devido ao alto teor em cobre. Posteriormente, os pacientes são aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

2a transplante de fígado

» Em pacientes com insuficiência hepática tratados clinicamente, se a função hepática piorar e o escore de Nazer ficar acima de 7, talvez seja necessário realizar o transplante. No entanto, a decisão para dar continuidade ao transplante deve se basear em critérios clínicos.

Em curso

doença neurológica

■ apresentação inicial (até 6 meses)

1a

monoterapia com zinco + restrição alimentar

Opções primárias

» **zinco**: crianças >10 anos de idade: 25 mg por via oral três vezes ao dia; adultos: 50 mg por via oral três vezes ao dia
Em gestantes, a dose de zinco deve ser ajustada para manter a quantidade de cobre

Em curso

■ após apresentação inicial

1a

na urina de 24 horas entre 75 microgramas e 150 microgramas.

» O principal objetivo do tratamento inicial é eliminar a toxicidade do cobre e evitar uma perda adicional da função neurológica. Trientina ou penicilamina não deve ser administrada a pacientes recém-diagnosticados com doença neurológica até após 6 meses de tratamento com zinco.

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses devido ao alto teor em cobre, e os pacientes devem ser aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos em longo prazo. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

monoterapia com zinco ou com trientina + restrição alimentar

Opções primárias

» **zinco**: crianças >10 anos de idade: 25 mg por via oral três vezes ao dia; adultos: 50 mg por via oral três vezes ao dia
Em gestantes, a dose de zinco deve ser ajustada para manter a quantidade de cobre na urina de 24 horas entre 75 microgramas e 150 microgramas.

Opções secundárias

» **trientina**: crianças <12 anos de idade: 500-750 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas; adultos: 1000 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» A monoterapia com zinco pode ser continuada, se tolerada.

» A trientina poderá ser usada se o zinco não for tolerado. No entanto, ela provoca o agravamento neurológico em 1 a cada 4 pacientes com doença neurológica e, portanto, os pacientes devem ser rigorosamente observados. Ela também tem outros efeitos adversos (por exemplo, supressão da medula óssea, lúpus induzido por medicamento, proteinúria), que devem ser monitorados por urinálise e exames de sangue regulares.[27] [28]

Em curso

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, mas fígado e frutos do mar devem ser consumidos somente em pequenas quantidades. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Os pacientes devem continuar a evitar o fornecimento de água convencional se ela contiver mais de uma parte de cobre por milhão.

assintomático/pré-sintomático ou doença hepática (sem insuficiência hepática) ou após o término de terapia de doença hepática

1a terapia de manutenção com zinco + restrição alimentar

Opções primárias

» **zinco**: crianças >10 anos de idade: 25 mg por via oral três vezes ao dia; adultos: 50 mg por via oral três vezes ao dia
Em gestantes, a dose de zinco deve ser ajustada para manter a quantidade de cobre na urina de 24 horas entre 75 microgramas e 150 microgramas.

» O principal objetivo do tratamento nesses pacientes é impedir o acúmulo de cobre a ponto de causar problemas clínicos e reduzir gradualmente o excesso de cálculos de cobre. O zinco é totalmente eficaz para produzir um equilíbrio de cobre negativo e para evitar um novo acúmulo e toxicidade por cobre, e tem um perfil de segurança muito melhor que o das alternativas disponíveis: a saber, trientina e penicilamina. Ele age induzindo a metalotioneína das células intestinais, que tem uma grande afinidade pelo cobre e impede sua liberação na circulação. O cobre é perdido nas fezes porque ele está ligado dentro das células.

» Em pacientes com anormalidades hepáticas (mas não com insuficiência hepática) diagnosticados por causa de cirrose ou hepatite, o zinco pode ser usado como uma terapia única desde o início e mantido indefinidamente.[25]

» A terapia de manutenção com zinco também deve ser iniciada no diagnóstico em pacientes assintomáticos/pré-sintomáticos.[25]

» O zinco é mantido indefinidamente como uma terapia de manutenção.[4] Se a terapia com zinco não tiver sido tolerada durante o tratamento inicial da insuficiência hepática, a trientina deverá ser usada para a terapia de manutenção.

Em curso

» Insucessos de tratamento são causados invariavelmente por falta de adesão terapêutica com o esquema de tratamento, o que será detectado na entrevista com o paciente e pelo monitoramento dos níveis urinários de cobre e zinco.[25] Se os pacientes não aderirem ao tratamento, eles deverão ser fortemente aconselhados a fazer isso.

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses, e os pacientes devem ser aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos em longo prazo. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

2a **terapia de manutenção com trientina + restrição alimentar**

Opções primárias

» **trientina:** crianças <12 anos de idade: 500-750 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas; adultos: 1000 mg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» A trientina poderá ser usada se o zinco não for tolerado. A trientina tem alguns efeitos adversos (por exemplo, supressão da medula óssea, lúpus induzido por medicamento, proteinúria), que devem ser monitorados por urinálise e exames de sangue regulares. Ela provoca o agravamento neurológico em 1 a cada 4 pacientes, em comparação com 1 a cada 2 que usam a penicilamina.[28] [27]

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses, e os pacientes devem ser aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos em longo prazo. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

3a **terapia de manutenção com penicilamina + restrição alimentar**

Opções primárias

Em curso

» **penicilamina**: adultos: 0.75 a 1.5 g/dia por via oral administrado em 3-4 doses fracionadas

» Os pacientes que forem intolerantes a zinco e trientina poderão ser tratados com penicilamina. Ela tem uma longa lista de efeitos adversos (por exemplo, provoca o agravamento em 50% dos pacientes com sintomas neurológicos, causa reações de hipersensibilidade aguda em 25% a 30%, supressão da medula óssea, proteinúria, enrugamento prematuro, formação de cicatrizes anormais e doenças autoimunes [por exemplo, lúpus induzido por medicamento, síndrome de Goodpasture]), [14] [27] e deve ser usada com cautela durante a gestação.

» Se ocorrer um efeito adverso grave da trientina (por exemplo, supressão da medula óssea, lúpus induzido por medicamento, proteinúria) durante o tratamento de um paciente com insuficiência hepática, e se o tratamento tiver evoluído a ponto de melhorar os testes da função hepática, a trientina simplesmente deverá ser suspensa. Se não ocorrer uma melhora, a penicilamina deverá substituir a trientina. [26]

» A modificação alimentar não é mais um aspecto importante do tratamento, embora fígado e frutos do mar devam ser imediatamente restritos após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses, e os pacientes devem ser aconselhados a ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos em longo prazo. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

Novidades

Tetratiomolibdato

O tetratiomolibdato ingerido com alimentos forma um complexo com as proteínas alimentares e cobre, e impede a absorção do cobre, provocando um imediato equilíbrio de cobre negativo. Ingerido sem alimentos, ele é absorvido e forma um complexo com albumina e cobre livre no sangue. Esse complexo não é absorvido pelas células e permite a titulação rápida de cobre livre no sangue. O tetratiomolibdato é adequado para pacientes recém-diagnosticados com uma manifestação neurológica e que não foram tratados por mais de 8 semanas com trientina ou penicilamina, e para pacientes na fase de manutenção da terapia que, devido à não adesão terapêutica, desenvolveram novos sintomas neurológicos. O tratamento de primeira linha sugerido para pacientes com um comprometimento neurológico será com tetratiomolibdato associado a zinco por 8 a 16 semanas, seguidos por uma terapia com zinco isolada, indefinidamente, como terapia de manutenção.[29] [28] A deterioração neurológica ocorre em 3% a 4% dos pacientes tratados com tetratiomolibdato associado a zinco (em comparação com 25% a 50% daqueles tratados com trientina ou penicilamina).[29] [28] [27] A terapia deve continuar porque a deterioração provavelmente faz parte da história natural da doença nesse paciente, diferentemente das deteriorações associadas a trientina e penicilamina, que são eventos catalisados pelo medicamento. Anemia e/ou leucopenia ocorrem em 10% a 15% dos pacientes;[28] os pacientes devem parar de tomar o medicamento até as contagens começarem a se recuperar (geralmente 2 a 5 dias) e, então, recomeçar com a metade da dose original. Uma nova elevação das enzimas aminotransferases no sangue também ocorre em 10% a 15% dos pacientes;[28] os pacientes devem parar de tomar o tetratiomolibdato até os níveis enzimáticos voltarem ao nível basal (geralmente 2 a 5 dias) e, então, recomeçar com a metade da dose original. Se o paciente não tolerar a terapia com zinco, o tetratiomolibdato deverá ser administrado isoladamente por 8 a 16 semanas e, então, o paciente deverá começar a tomar trientina para uma terapia de manutenção.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento da terapia, da adesão terapêutica e dos efeitos adversos do medicamento é indicado para todos os pacientes. No entanto, a frequência do acompanhamento depende do indivíduo. No mínimo, cada paciente deve ser monitorado a cada 6 meses.^[22] Durante a anamnese, o médico deve investigar a presença de qualquer novo sintoma neurológico e psiquiátrico. O exame físico deve focar nos sinais de doenças hepáticas e neuropatias.

Os exames de sangue regulares incluem testes da função hepática, cobre sérico e ceruloplasmina. As medições do cobre na urina de 24 horas e da excreção de zinco é útil para verificar a adesão do paciente ao medicamento. É necessário realizar exames de urina e hemograma completo com diferencial dos pacientes submetidos à terapia de quelação para verificar as complicações relacionadas ao medicamento.^[22]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser alertados em relação à importância da adesão terapêutica. Os pacientes devem ser aconselhados a restringir a ingestão de fígado e frutos do mar imediatamente após o diagnóstico pelos primeiros 6 meses devido ao alto teor em cobre e, depois, devem ingerir apenas pequenas quantidades desses alimentos. Não existem restrições quanto a chocolate e outros alimentos que contêm cobre. Se o fornecimento de água comum tiver mais de uma parte de cobre por milhão, essa água não deverá ser consumida.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência hepática	curto prazo	média
Os pacientes podem apresentar uma insuficiência hepática aguda ou descompensada, incluindo uma ascite rapidamente progressiva, encefalopatia hepática e diátese hemorrágica.		
varizes esofágicas	longo prazo	média
Risco médio em pacientes com insuficiência hepática. As varizes podem se desenvolver nos primeiros 3 a 5 anos após o início da terapia. Elas ocorrem em cerca de 5% a 10% dos pacientes com insuficiência hepática. Elas ocorrem em um número menor de pacientes, talvez 2% a 3%, quando não há uma insuficiência hepática. As varizes esofágicas rompidas com um sangramento extremamente grave podem ser uma característica manifesta.		
aspiração	variável	alta
Ocorre em praticamente todos os pacientes com disfagia grave que se recusam a colocar uma sonda alimentar. Quando a sonda alimentar é colocada, ela ocorre somente se o paciente insiste em se alimentar também por via oral. Na maioria dos pacientes, a disfagia se remitirá depois de 1 a 2 anos da terapia anticobre, e a sonda alimentar poderá ser removida.		

Prognóstico

Em geral, quando o tratamento começa cedo o suficiente, o prognóstico é favorável. Se a insuficiência hepática for apenas leve a moderada (escore de Nazer de 1 a 9), a função hepática voltará ao normal em 6 a 12 meses.^[4]

A não ser que o fígado seja novamente lesionado (hepatite viral, danos por medicamentos etc.), e se o paciente aderir à terapia, a função hepática provavelmente será adequada para uma expectativa de vida normal. Um pouco de cirrose e hipertensão portal podem permanecer, e há um risco contínuo de hemorragia por varizes. O risco diminui ao longo dos anos de terapia anticobre.

Para os pacientes com sintomas neurológicos, a melhora dos sintomas começa cerca de 5 a 6 meses após o início do tratamento e a melhora continua durante cerca de 18 meses. Depois de 2 anos, os sintomas neurológicos residuais provavelmente serão permanentes. No entanto, na maioria dos pacientes, uma melhora durante os 2 anos é significativa. Quanto mais grave for o estado do paciente no início da terapia, mais os sintomas residuais tenderão a persistir após 2 anos.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update

Publicado por: American Academy for the Study of Liver Disease

Última publicação em:
2008

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update

Publicado por: American Academy for the Study of Liver Disease

Última publicação em:
2008

Artigos principais

- Askari FK, Greenson J, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med. 2003;142:385-390.
- Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gut. 1986;27:1377-1381.
- Brewer GJ. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001.
- Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LHJ, ed. Major problems in internal medicine. Vol 23. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1984:1-171.
- Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. J Lab Clin Med. 1998;132:264-278.
- Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. Arch Neurol. 2006;63:521-527.

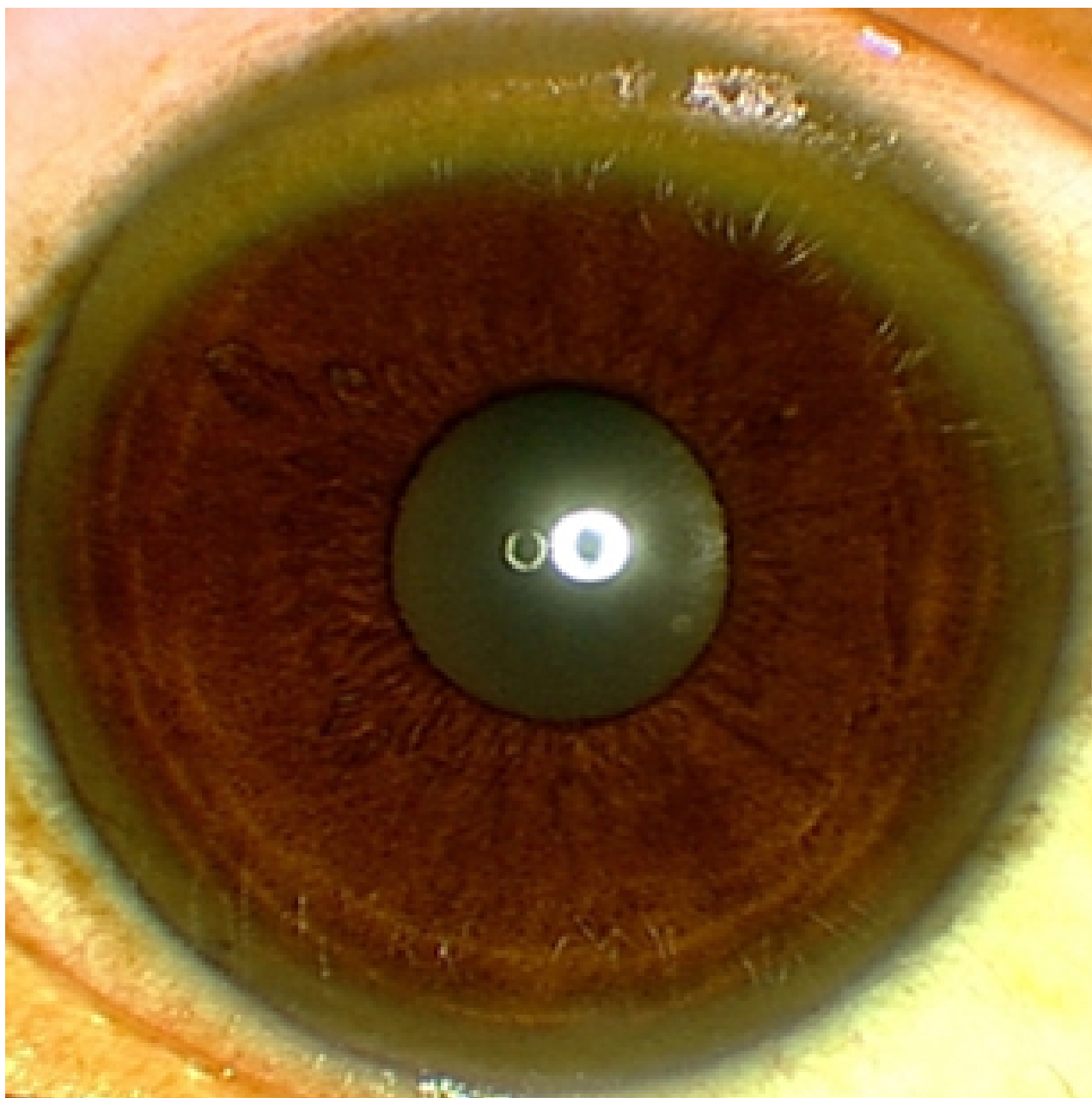
Referências

1. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993;5:327-337.
2. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nat Genet. 1993;5:344-350.
3. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. Biochem Biophys Res Commun. 1993;197:271-277.
4. Askari FK, Greenson J, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med. 2003;142:385-390.
5. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gut. 1986;27:1377-1381.
6. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 1987;44:365-370.

7. Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. In: Weiner WJ, Lang AE, Anderson KE, eds. Behavioral neurology of movement disorders. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:262-274.
8. Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet.* 2005;69:268-274.
9. Brewer GJ. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001.
10. Hoogenraad TU. Wilson's disease. London, UK: Saunders, 1996.
11. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LHJ, ed. Major problems in internal medicine. Vol 23. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1984:1-171.
12. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, et al. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology.* 2005;41:668-670.
13. Cox DW, Roberts E. Wilson disease. Seattle: GeneClinics, University of Washington; 2006. [Texto completo](#)
14. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine Baltimore.* 1992;71:139-164.
15. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R, et al. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr.* 1993;12:527-530.
16. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223:39-46.
17. Brewer GJ. Wilson's disease. In: Kasper DL, Braunward E, Fauci AS, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, 2004:2313-2315.
18. Brewer GJ. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Exp Opin Pharmacother.* 2006;7:317-324.
19. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, et al. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol.* 2009;51:925-930.
20. McMillin GA, Travis JJ, Hunt JW. Direct measurement of free copper in serum or plasma ultrafiltrate. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:160-165.
21. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet.* 2017 Jan 13;10:9-19. [Texto completo](#)
22. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47:2089-2111. [Texto completo](#)
23. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:441-448. [Texto completo](#)

24. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet*. 1982;1:643-647.
25. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med*. 1998;132:264-278.
26. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med*. 1956;21:487-495.
27. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol*. 1987;44:490-493.
28. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:521-527.
29. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol*. 2003;60:379-385.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Olho com anel de Kayser-Fleischer

Adaptado de BMJ (2009); utilizado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

George J. Brewer, MD

Morton S. and Henrietta K. Sellner Emeritus Professor of Human Genetics
Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI
DIVULGAÇÕES: GJB is an author of several references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Valentina Medici, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Internal Medicine, University of California Davis Medical Center, Sacramento, CA
DIVULGAÇÕES: VM declares that she has no competing interests.

Giacomo C. Sturniolo, MD

Professor of Gastroenterology
Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, University of Padua, Padova, Italy
DIVULGAÇÕES: GCS declares that he has no competing interests.