

Artigo Técnico

Gastroenterologia – Julho / 2007

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma desordem genética recessiva e autossômica rara, que interfere com o metabolismo do cobre, sendo caracterizada por manifestações hepáticas e neurológicas. O tratamento farmacológico da doença de Wilson é baseado no uso dos queladores de cobre, visando a sua excreção.

Fármaco em estudo: sulfato de zinco

Autoria: ALA, A; WALKER, A.P.; ASHKAN, K. et al. Wilson's Disease. *Lancet*. p. 369: 397–408. 2007.

Resumo

Introdução

A doença de Wilson é uma desordem genética recessiva e autossômica rara, que interfere com o metabolismo do cobre, sendo caracterizada por manifestações hepáticas e neurológicas. A doença afeta um em 30.000 a 100.000 pessoas, e foi descrita pela primeira vez como síndrome por Kinnier Wilson em 1912. Nas duas últimas décadas ocorreram avanços importantes em nossa compreensão da patogênese, biologia celular e genética molecular desta doença. Na maioria dos casos, os primeiros sintomas aparecem entre a segunda e terceira décadas de vida. Nos pacientes doentes, ocorre um acúmulo do cobre no fígado, que é causado por uma excreção reduzida deste metal na bile.

Manifestações clínicas da doença

A graduação clínica da doença de Wilson é ampla e o conhecimento das várias apresentações da doença é importante. Em termos gerais, os pacientes podem apresentar-se com falência hepática aguda, hemólise, ou ambos, além de doença neurológica. Pacientes com sinais neurológicos ou psiquiátricos tendem a ser mais velhos do que aqueles com as características hepáticas somente. A maioria dos pacientes com comprometimento neurológico tem doença hepática, mas não costumam ser sintomáticos para este segundo órgão.

A doença de Wilson pode apresentar-se como falha hepática fulminante, coagulopatia e encefalopatia com anemia hemolítica (teste de Coombs negativo), falha renal, e o cobre sérico está substancialmente aumentado. Em torno de 5% dos pacientes apresentam-se desta forma. As concentrações séricas de fosfatase alcalina estão freqüentemente diminuídas, e esta característica conduziu ao achado de que uma relação entre a concentração de fosfatase alcalina (UI/L) e a concentração de bilirrubina (mg/dL) menor que dois pode ser diagnóstica nesta doença.

Os achados oftálmicos incluem a presença de anéis K-F e cataratas "sunflower"; estes achados são reversíveis com a terapia médica ou após o transplante hepático. Os anéis K-F são mais aparentes na periferia da córnea. São causados pela deposição de cobre na superfície interna da córnea e na membrana de Descemet. Os anéis têm uma aparência marrom dourada. Outros achados oftálmicos menos comuns incluem a cegueira noturna, estrabismo e neurite óptica.

Resultados

Não há um teste específico para se diagnosticar a doença de Wilson. O grande desafio é a presença de sinais inespecíficos que podem ser confundidos com doenças que afetam outros sistemas.

O diagnóstico é fácil em pacientes com manifestações neurológicas, anéis K-F e uma baixa concentração de ceruloplasmina. A análise molecular de mutações no gene ATP7B (quando disponível), pode, em potencial, ser diagnóstica.

Tratamento

O tratamento farmacológico da doença de Wilson é baseado no uso dos queladores de cobre, visando a sua excreção. O transplante hepático é bem sucedido nos pacientes com falha hepática não responsiva ao tratamento médico. A doença de Wilson era progressiva e fatal até 1951, quando o dimercaprol, um agente quelante foi usado. Em 1956, John Walshe relatou o benefício clínico da penicilamina oral, que revolucionou o tratamento da doença. Entretanto, alguns pacientes não toleraram a penicilamina e, em 1969, a trientina foi introduzida como uma alternativa. O zinco foi usado pela primeira vez em meados dos anos 60, e ganhou reconhecimento para os pacientes assintomáticos, como terapia de manutenção após um período inicial de tratamento com um quelante.

Zinco

O zinco induz a metalotioneína intestinal, que se liga preferencialmente ao enterócito. A absorção de cobre para a circulação é reduzida. Além disso, o zinco pode induzir enzimas ligantes também nos hepatócitos, reduzindo assim os efeitos prejudiciais do cobre livre no fígado. A dose de zinco para adultos é de 150 mg por dia, dado em três doses. Nos pacientes com doença hepática grave, a terapia de manutenção com zinco é efetiva após um período inicial de tratamento com a trientina e o zinco (administrados em horários separados).

Exemplificação de Fórmula

01. Zinco elementar (sulfato) cápsula

Zinco elementar (sulfato).....50 mg
Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: 1 cápsula 3 vezes ao dia ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

Referências:

1. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327–37.
2. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819–21.
3. Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol* 1968; 53: 883–901.
4. Muller T, Langner C, Fuchsbichler A, et al. Immunohistochemical analysis of Mallory bodies in Wilsonian and non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *Hepatology* 2004; 39: 963–69.
5. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 762–67.
6. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968; 55: 354–67.
7. Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998; 4: 588–93.
8. 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: 344–50.

Artigo Técnico Gastroenterologia é parte integrante do SAP[®], produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.