

**UMA REVISÃO SOBRE A DOENÇA DE WILSON
RELATO DE CASO**

***A study about Wilson's Disease
A relate of a case***

Ana Lúcia Cervi Prado¹ & Dilma C.B.R.P. da Fonseca²

RESUMO

A Doença de Wilson é uma doença causada por metabolismo deficiente de cobre é autossômica recessiva, caracterizada por cirrose hepática e alterações degenerativas dos gânglios da base. O cobre também é encontrado em toda a córnea, em especial na substância própria. Na periferia da córnea, o metal aparece em grumos granulares próximos da superfície endotelial da membrana de Descemet. Os depósitos nesta região são responsáveis pelo aparecimento do anel Kayser-Fleischer. O objetivo deste estudo foi adquirir maior conhecimento sobre a Doença de Wilson, suas causas, conseqüências, através de uma revisão de literatura, para então posteriormente traçar programas de tratamento efetivos e adequados ao estágio do comprometimento.

Palavras-chave: Anéis de Kayser-Fleisher, Deficiência de cobre, Doença autossômica recessiva.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)/RS

¹Mestre da cadeira de Fisioterapia aplicada à Neurologia no Departamento de Fisioterapia da UFSM.

²Acadêmica do Curso de Fisioterapia da UFSM

INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson é um distúrbio herdado em caráter autossômico recessivo, caracterizado por acúmulo de cobre no organismo, especialmente no fígado, cérebro, rins e córneas. O excesso de cobre no cérebro leva à lesão tecidual, e, por fim, quando não se institui um tratamento efetivo, conduz à morte.

JUSTIFICATIVA

O fato de possuir um caso na família com comprometimento motor, somado ao de estar estudando as desordens do movimento humano causados por comprometimentos orgânicos e suas possibilidades de tratamento fisioterapêutico, despertou o interesse em buscar informações a respeito, para registrá-las, já que na literatura usual da fisioterapia, esse tema não é abordado. Posteriormente, uma maior compreensão à luz deste conhecimento, permitirá que programas de tratamento mais efetivos sejam traçados.

Nas várias literaturas consultadas, foram encontradas diferentes denominações para a patologia: Degeneração Lenticular Progressiva, Doença de Wilson, Síndrome de Wilson e Pseudo-esclerose de Weistphal-Stuempell e Degeneração Hepatolenticular.

Será usada neste trabalho a denominação Doença de Wilson, a qual foi encontrada na maior parte da literatura.

PROPOSIÇÃO

O presente estudo tem por objetivo conhecer a Doença de Wilson através de uma revisão de literatura para propor a partir disto, programas de tratamento fisioterapêuticos mais efetivos. Comunicar os resultados, permite trazer à luz, a compreensão das causas e conseqüências da referida doença, tanto para o portador e sua família, como para a equipe de saúde envolvida.

REVISÃO DE LITERATURA

A Doença de Wilson é uma enfermidade rara,

caracterizada por alterações cerebrais degenerativas principalmente nos gânglios da base, e cirrose hepática. Há um distúrbio na excreção biliar de cobre, levando ao acúmulo de cobre no fígado, no cérebro e em outros tecidos. (Wyngaarden & Smith, 1982).

HISTÓRICO

A patologia foi descrita pelo neurologista inglês Samuel A K. Wilson em 1912. Wilson foi um eminente neurologista americano durante a primeira metade do século XX.

Em julho de 1911 Wilson recebeu a medalha de ouro da Universidade de Edinburgh, por uma tese de doutorado que intitulou "Degeneração Lenticular Progressiva": uma doença nervosa familiar associada à cirrose do fígado. No ano seguinte, publicou um artigo no mesmo tópico do diário Brain. Ele descreveu quatro pessoas afetadas que tinha estudado, dando detalhes da biópsia. O trabalho de Wilson introduziu o termo extrapiramidal em neurologia e focalizou atenção sobre a importância dos gânglios basais. Seguindo a apresentação do trabalho, seu nome se tornou ligado à doença, a qual também foi conhecida como degeneração hepatolenticular (Tita, 2001).

HISTÓRIA NATURAL

O cobre está presente na maioria dos alimentos e pequenas parcelas dele são tão essenciais quanto as vitaminas. Às vezes se ingere, mais cobre do que se necessita; as pessoas saudáveis eliminam o cobre de que não precisam, mas os doentes de Wilson não fazem isso espontaneamente, ocasionando um acúmulo de cobre no organismo com agravamento progressivo dos sintomas, evoluindo para óbito.

Baixas concentrações plasmáticas de ceruloplasmina e altas concentrações de cobre hepático são encontrados em bebês normais. No primeiro ano de vida os valores de ceruloplasmina se elevam e as concentrações de cobre hepático caem aos níveis normais do adulto.

Atualmente, a concentração de ceruloplasmina do soro se altera muito pouco nos homozigotos Wilson, e a concentração de cobre hepático aumenta constante-

mente com a idade. Porém, as manifestações clínicas desta doença são raras antes dos seis anos de idade e metade dos pacientes não tratados permanecem assintomáticos até os dezesseis anos. (Harrison, 1984).

GENÉTICA

A Doença de Wilson ocorre em todo o mundo, em todas as raças e nacionalidades.

A Doença de Wilson é transmitida como um traço autossômico recessivo e são encontrados elevados índices de consangüinidade entre os genitores dos indivíduos afetados.

Ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Para que seja transmitida hereditariamente, ambos os pais devem ser portadores de um gene anormal que é passado para a criança afetada. A doença só acontece se a pessoa tiver dois genes anormais (Wyngaarden & Smith, 1982).

Segundo Kalil et al. (2001), o locus do gene da doença está relacionado ao da enzima esterase-D das hemácias, no braço longo do cromossomo 13, posição 13q14-q21. O gene da Doença de Wilson, ATP7B, tem 7,5 Kilobases, predizendo uma adenosina-trifosfatase tipo P, proteína com 1411 aminoácidos. Essa proteína parece apresentar uma região para ligação do metal contendo cinco sítios específicos, uma região de fosforilação e um canal de cátions, além de um setor responsável pela conversão da energia da hidrólise da ATP em transporte de cátions. Aparentemente o produto do gen ATP7B está presente no aparato de golgi e é essencial para o transporte do cobre através das membranas das organelas intracelulares. A ausência ou função diminuída da ATP7B diminui a excreção hepática de cobre e causa o acúmulo deste metal na Doença de Wilson.

INCIDÊNCIA

A patologia se manifesta em geral, entre a primeira e a segunda década de vida.

Cerca de 1,1% da população mundial, 50 milhões de indivíduos são portadores heterozigotos de um gene da Doença de Wilson (Berkow, 1995).

Segundo Porto (1997), a Doença de Wilson tem incidência elevada entre judeus, italianos e japoneses, sendo constatada consaguinidade entre os pais das crianças. De acordo com Kalil et al. (2001), há registros de que em vários países seja de ordem de 1:93 a 1:180 habitantes, com uma incidência da doença variando de 15 a 30 casos por milhão de pessoas.

A idade média do aparecimento, tanto em homens quanto em mulheres, é de 23 anos nos Estados Unidos, porém é de 12 a 16 anos em outros países, segundo Wyngaarden & Smith (1982).

PATOLOGIA

O elemento cobre, em quantidades fisiológicas, é essencial à vida. Na Doença de Wilson, o cobre em excesso atua promovendo a formação de radicais livres e causa oxidação de lipídios e proteínas. O seu acúmulo acarreta efeitos tóxicos em células tanto do fígado, como núcleos basais do cérebro e dos rins.

Segundo Harrison (1984), o defeito metabólico que ocorre na doença de Wilson é uma incapacidade de manter o equilíbrio do cobre próximo de zero. O excesso de cobre tende a se acumular possivelmente porque os lisossomos hepáticos não apresentam o mecanismo normal de excretar na bile o cobre que foi clivado catabolicamente a partir da ceruloplasmina.

Normalmente, a perda de cobre pelo organismo ocorre principalmente por meio da bile. Grande parte do cobre biliar é secretada em uma forma pouco absorvível, sendo eliminada nas fezes.

Segundo Bennett & Plum (1997) na Doença de Wilson, a excreção biliar de cobre está comprometida, tendo como resultado, o cobre corporal total aumentado.

De acordo com Cambier & Dehen (1988), no cérebro podem ocorrer lesões ao nível dos núcleos lenticulares, causando atrofia ou necrose.

Segundo Merritt (1995) o cobre também é encontrado em toda a córnea, em especial na substância própria. Na periferia da córnea, o metal aparece em grumos granulares próximos da superfície endotelial da membrana de Descemet. Os depósitos nesta região são responsáveis pelo aparecimento do anel de Kayser-Fleischer.

QUADRO CLÍNICO

A forma clínica da Doença de Wilson é caracterizada pela tríade de uma síndrome neurológica peculiar, cirrose hepática e os anéis de Kayser-Fleischer da córnea, sendo que a maioria dos pacientes desenvolve a doença em vários estágios.

Nos primeiros anos de vida, até a adolescência, não existem sintomas ou sinais da doença, e isto caracteriza o estágio I (Seda, 1982).

Ainda de acordo com o autor, no estágio II, há freqüentemente hepato e esplenomegalia. Cerca de 30% dos pacientes que ingressam no estágio III ou neurológico não informam dados capazes de certificar que passaram pelo estágio hepático.

Stambury et al (1981), complementa que o primeiro sinal do acometimento hepático na Doença de Wilson é o fígado aumentado e endurecido. A evolução subsequente geralmente é aquela da hepatite subaguda ou crônica e às vezes mesmo a da hepatite aguda.

Na maioria dos casos, a Doença de Wilson apresenta-se como doença neurológica com comprometimento hepático latente. O início ocorre em 15 e 30 anos (Cambier & Dehen, 1988).

De acordo com os mesmos autores, nas manifestações neurológicas associam-se de maneira variáveis fenômenos distônicos e discinéticos.

A síndrome discinética caracteriza-se pelos tremores, que inicialmente são discretos e localizados no punho e surgem após a manutenção de uma posição. Esses tremores estendem-se e acentuam-se, adquirindo um caráter intencional, perturbando a excreção dos movimentos.

A síndrome distônica é muito variável. Ela pode ser do tipo parkinsoniano, associando uma rigidez plástica e uma distonia em flexão. Mais característica é uma hipertonia de ação que ocorre durante a marcha, ou durante movimentos voluntários.

De acordo com Bennett & Plum (1997), os sinais distônicos incluem lentificação de movimentos ou da fala, marcha desequilibrada, postura e face distônica, onde o lábio superior é fortemente puxado contra os dentes.

O sinal neurológico mais precoce é a perda da coordenação dos movimentos finos, como aqueles necessários para a escrita manual. Enquanto que

disartria, rigidez, salivação e titubeação são aspectos tardios.

DIAGNÓSTICO

Assim como em todas as doenças raras, o diagnóstico da Doença de Wilson necessita de sinais evidentes e precisos para ser confirmado.

De acordo com Harrison (1984), o diagnóstico é fácil, desde que haja suspeita. A Doença de Wilson deve ser considerada em qualquer paciente com menos de 40 anos de idade com distúrbio inexplicado do sistema nervoso central, sinais e sintomas de hepatite ativa crônica, elevações persistentes inexplicadas da transaminase do soro, anemia hemolítica adquirida ou cirrose.

Merritt (1995) afirma que o anel de Kayser-Fleischer é o aspecto diagnóstico mais importante.

ETIOLOGIA

A etiologia da Doença de Wilson ainda é bastante obscura, pois nenhuma das hipóteses a respeito do defeito genético nessa doença foi provada.

De acordo com Wyngaarden & Smith (1982), desconhece-se o distúrbio genético primário. Uma hipótese, lançada inicialmente por Uzman e cols, é de que o produto do gene mutante da Doença de Wilson seja uma proteína intracelular anormal, com o aumento da afinidade pelo cobre.

Conforme Stambury et al. (1981), essa proteína está presente no fígado e nos tecidos os quais o cobre está aumentado. A maior afinidade desta proteína para o cobre bloqueia a formação da ceruloplasmina, e a sua grande capacidade para ligar-se com o cobre resulta num acúmulo deste metal nos tecidos.

TRATAMENTO

A Doença de Wilson é facilmente tratável. Com a terapia adequada o desenvolvimento da doença pode ser interrompido e muitas vezes os sintomas podem ser revertidos.

De acordo com Cambier et al. (1988), o objetivo

do tratamento é evitar o acúmulo de cobre nos tecidos e remover as quantidades excessivas já depositadas.

Sem terapia efetiva pelo restante da vida, a doença é inevitavelmente fatal. Se o tratamento é iniciado precocemente, a recuperação sintomática é completa, podendo esperar uma vida com qualidade e extensão normais. Mas quando o tratamento é iniciado tardiamente a morte não pode ser evitada, ou a recuperação será apenas parcial (Bennett & Plum, 1997).

Ainda de acordo com os mesmos autores, o tratamento consiste em medicação associada a uma dieta alimentar com o mínimo possível de ingestão de cobre através da exclusão da dieta, de chocolate, nozes, mariscos, cogumelos, fígado, melado, brócolis, feijão e cereais ricos em cobre, pelo menos na fase da retirada do metal acumulado antes do diagnóstico.

Segundo Kalil, Coelho, Strauss (2001), há medicamentos que atuam em diferentes etapas do metabolismo do metal, embora os de uso consagrado tenham uma ação quelante, aumentando sua excreção urinária. O sucesso do tratamento depende da escolha adequada do agente terapêutico, sua tolerância por parte do paciente, utilização de doses apropriadas, a regularidade do uso, a forma clínica e a precocidade com que o mesmo seja iniciado. Quando o tratamento é seguido de forma adequada, os resultados são gratificantes, com grandes melhorias, bioquímicas e clínica do paciente. No entanto, como ocorre no tratamento de qualquer moléstia, existem situações em que, mesmo com a terapêutica correta, a resposta esperada não é obtida, por circunstâncias nem sempre compreensíveis.

Atualmente existem 3 medicamentos usados no tratamento da doença: a penicilamina; o trientine e o acetato de zinco.

A Doença de Wilson constitui-se numa das boas indicações, para o transplante de fígado, sobretudo, nos casos com cirrose hepática avançada. Evidências sugerem que o transplante corrige o distúrbio básico da doença (Kalil et al., 2001).

A interrupção completa do tratamento resultará em morte, algumas vezes num prazo de três meses. A diminuição da dosagem pode resultar numa progressão desnecessária da doença (Barros, 1998).

TRATAMENTO FISIOTERÁPICO

Como a Doença de Wilson é totalmente tratável quando diagnosticada cedo, é possível que não seja o caso de fisioterapia. Se o paciente é encaminhado para a fisioterapia, as técnicas de tratamento devem ser baseadas na sintomatologia. A avaliação feita no paciente é semelhante à realizada na doença de Parkinson ou a de Huntington. Consiste na descrição do tipo de movimento estranho presente, quando o mesmo está presente, e os fatores que influenciam o grau de distonia. Também devem ser analisadas a facilidade dos movimentos, a amplitude de movimento e a força, especialmente se a doença estiver progredindo.

O tratamento será elaborado, com o objetivo de aliviar os sintomas motores. Movimentos estranhos podem ser reduzidos através de técnicas que reduzem o tono. O posicionamento também é importante. As sessões de tratamento devem ser bem planejadas e estruturadas devido à instabilidade emocional do paciente (Umphred, 1994).

PROGNÓSTICO

O uso de penicilamina e o diagnóstico precoce, modificaram radicalmente o prognóstico da moléstia. Seu uso continuado possibilita regressão e acentuada melhora das alterações hepáticas, neurológicas e psiquiátricas. Pacientes tratados a partir da fase sintomática podem ter sobrevida normal. Pacientes com cirrose ou forma neurológica avançada o tratamento deve ser sempre instituído, embora muitas vezes a resposta possa não ser tão satisfatória. Quando ocorre insuficiência hepática severa, um transplante hepático em curto prazo poderá ser a melhor alternativa terapêutica (Kalil et al., 2001).

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura e

relato de caso.

RELATO DE CASO

W.F.P, do sexo masculino, nasceu de parto normal, a termo, com 3.100 g, 49 cm, com desenvolvimento dentro dos padrões normais, tendo sempre tido uma boa saúde e um bom rendimento escolar. Aos dezoito anos serviu o Exército, em sua cidade, onde passou por vários exames físicos e foi constatado que estava apto para o trabalho.

Aos vinte anos, os sinais e sintomas começaram a aparecer, quando foi diagnosticada hepatite.

Associados ao quadro digestivo, começaram a surgir outros sintomas como: andar arrastado, dificuldade de escrever, alteração na fala e significativa queda no rendimento intelectual (dificuldade em fazer contas e formular frases).

Durante um ano o paciente percorreu inúmeros médicos, sem qualquer diagnóstico conclusivo. Às custas de muitos exames foi diagnosticado a Doença de Wilson.

Como o seu diagnóstico foi tardio e muitas das seqüelas já haviam se instalado, hoje o mesmo não fala, não anda, depende da sua família para a higiene pessoal, porém tem plena consciência do seu estado. Houve mudança radical das feições do rosto, apresenta sialorréia, há perda quase completa da coordenação motora e ele só se locomove através de cadeira de rodas. Apresentou em alguns momentos depressão, fobias e agressividade.

Após o diagnóstico ter sido confirmado, iniciou-se o tratamento. W.F.P. utilizou penicilamina, o que apesar de ser um medicamento específico para a doença apresenta muitos efeitos colaterais, portanto foi substituído pelo medicamento Trientine.

Atualmente W.F.P faz fisioterapia e fonoaudiologia.

Sua avaliação fisioterápica inclui hipotrofia de membros inferiores e membro superior esquerdo, equilíbrio dinâmico e estático precários, hipertonia, marcha com ajuda de terceiros, grande limitação da amplitude de movimento global e inclinação da cabeça lateralmente à direita. Hoje a conduta fisioterápica dá ênfase para o melhor controle da cabeça e relaxamento da musculatura cervical. Realiza aplicação de Botox na região cervical de quatro em quatro meses aproximadamente.

Atualmente com vinte e sete anos, W.F.P continua o tratamento com este novo medicamento e com a esperança de uma melhora mais significativa, já que retornou a sugar líquidos utilizando canudo e a se alimentar com as próprias mãos.

CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura concluiu-se que a Doença de Wilson é rara e muitas vezes fatal, podendo ser de difícil suspeita. Quando o diagnóstico é precoce, a doença é facilmente tratável. Porém, se o diagnóstico for tardio, as conseqüências neurológicas são as seqüelas físico-motoras causadas pela alteração do tônus e da qualidade do movimento (coordenação, força, velocidade).

Tendo em vista as alterações graves que essa doença provoca na vida do seu portador, fica a sugestão para que ocorra a divulgação dos seus sintomas no meio acadêmico, para que o diagnóstico se estabeleça em tempo hábil de tratamento, evitando-se, assim, seqüelas irreversíveis e até mesmo a morte do paciente. Sugere-se, ainda, que sejam realizadas pesquisas sobre a Doença de Wilson, especialmente em relação ao tratamento fisioterápico, que foi poucas vezes referido na literatura.

SUMMARY

Wilson's disease, an illness caused by a copper-deficient metabolism, is autosomally recessive, and characterized by hepatic cirrhosis and degenerative alterations of the basal ganglia. Copper is also found throughout the cornea, particularly in its substance. In the periphery of the cornea, the metal appears in granulated clots near the endothelial surface of Descemet's membrane. The deposits in this region are responsible for the appearance of the Kayser-Fleischer ring. The objective of this study was to acquire greater knowledge of Wilson's disease

through a revision of the literature. It was concluded that it is a rare illness, which can lead to death.

Key-Words: Rings of Kayser-Fleisher, copper Deficiency, autosomally recessive Illness.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wyngaarden JB, Smith LH. Cecil Tratado de Medicina Interna, 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1982.
2. Tita M. O Elemento químico cobre (Cu) e sua Relação com a Doença de Wilson. 2001. 42f. Monografia (Graduação em Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.
3. Harrison TR. Medicina Interna, 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984.
4. Kalil NA, Coelho J, Strauss E. Fígado e Vias Biliares: Clínica e Cirurgia. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
5. Berkow, R. Manual Merck de Medicina: Diagnóstico e Tratamento, 16. ed. São Paulo: Roca, 1995.
6. Porto CC. Semiologia Médica, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
7. Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna, 20. ed. Rio de Janeiro, v. 1: Guanabara, 1997.
8. Cambier J, Masson M, Dehen H. Manual de Neurologia, 2. ed. São Paulo: Santos, 1988.
9. Merritt HH. Merritt Tratado de Neurologia, 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
10. Seda M. Reumatologia II, 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1982.
11. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. Bases Metabólicas das Doenças Hereditárias, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1981.
12. Barros IMM. A doença de Wilson. Disponível em: <<http://www.brasilvision.com.br/home/wilson/>>. Acesso em: 28 nov. 2003.
13. Umphred DA. Fisioterapia Neurológica, 2. ed. São Paulo: Manole, 1994.

Endereço para correspondência:
Dilma Cristina B.R.P.da Fonseca
Travessa H, 50 - Santa Rosa
Itajubá - Minas Gerais
35000-000
(0XX35)36237602
fonsecapac@aol.com