



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
MORFOFUNCIONAIS

JÉSSICA QUEIROZ DE SOUSA SOBRINHO

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS CENTRAIS E
PERIFÉRICAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE WILSON EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA

2021

JÉSSICA QUEIROZ DE SOUSA SOBRINHO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS CENTRAIS E
PERIFÉRICAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE WILSON EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada a
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Morfofuncionais da Universidade
Federal do Ceará, como requisito
para obtenção do título de Mestre
em Ciências Morfofuncionais. Área
de concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de
Assis Aquino Gondim

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S850e Sobrinho, Jéssica Queiroz de Sousa.
Estudo das alterações neurológicas centrais e periféricas em pacientes com doença de Wilson em um hospital universitário do estado do Ceará / Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho. – 2021.
175 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

1. Doença de Wilson. 2. Neuropatia de pequenas fibras. 3. Sistema Nervoso. I. Título.

CDD 611

JÉSSICA QUEIROZ DE SOUSA SOBRINHO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS CENTRAIS E
PERIFÉRICAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE WILSON EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais. Área de concentração: Neurociências.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim (Orientador)

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Renato Evando Moreira Filho

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra da Cunha

Universidade Federal do Cariri

A Deus.

Ao meu esposo, pais e amigos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por permitir vivenciar esse ciclo em minha vida e por sempre ser tão bondoso.

Ao meu esposo por sempre me incentivar e ser meu ponto de equilíbrio.

Aos meus pais por sempre acreditarem em mim e me estimularem a viver sonhos maiores.

Ao Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim pela paciência e dedicação em todo processo de orientação.

À FUNCAP, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Aos meus amigos e pacientes pelas palavras de incentivo e todo carinho que me foi transmitido.

RESUMO

A Doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo raro, não ligado ao sexo, decorrente de mutação no gene ATP7B, que gera alteração no metabolismo do cobre. Trata-se de uma doença sistêmica e caracterizada por comprometimentos hepáticos, neurológicos e osteomusculares. Os estudos realizados com pessoas acometidas por essa doença no Brasil envolveram apenas a população do sul e sudeste do país. O objetivo desse estudo consistiu em descrever as alterações neurológicas centrais e periféricas em pacientes com doença de Wilson do estado do Ceará. Foram recrutados 14 pacientes com diagnóstico conclusivo de DW acompanhados por neurologista no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Os pacientes tiveram seus prontuários revisados; realizaram anamnese, avaliação neurológica, teste de enrugamento cutâneo e responderam aos questionários de Determinação de Qualidade de Vida (DEFU), Índice de Barthel e a Pontuação Composta de Sintomas Autonômicos (COMPASS 31). A idade média até o momento da pesquisa dos pacientes foi de $39,4 \pm 2,61$ anos (25 a 53 anos). Todos os pacientes apresentaram alterações neurológicas. Entre estes 8 apresentaram histórico familiar positivo de DW envolvendo irmãos, primos e sobrinho, 10 pacientes tinham pais consanguíneos e 6 residiam em regiões interioranas. A média de idade para o diagnóstico conclusivo de DW foi de $24,5 \pm 1,40$ anos (de 13 a 34 anos). Os sintomas neurológicos mais comuns foram: tremor, disfagia, disartria, alteração da marcha, rigidez, sialorreia, alteração da fala e bradicinesia. Os sinais neurológicos mais comuns foram: tremor, sinal de roda denteada, anéis de Kayser Fleisher e sinal de Babinski. O tratamento farmacológico mais utilizado foi a penicilamina. O sintoma psiquiátrico mais relatado foi quadro depressivo. Dentre os pacientes avaliados 71,4% (10) apresentaram algum sintoma de disfunção autonômica, desses 57% (8) obtiveram resultado anormal no teste de enrugamento cutâneo por imersão da mão na água. Dentre as características neurológicas apresentadas pelos pacientes desse estudo, destaca-se o acometimento das fibras nervosas periféricas sensitivas e autonômicas a partir do teste de enrugamento cutâneo. Nosso estudo comprova a presença de neuropatia periférica em 50% dos

pacientes acometidos com DW, assim como a correlação dessa disfunção com a presença de distúrbios autonômicos.

Palavras-chave: Doença de Wilson. Neuropatia de pequenas fibras. Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Wilson's disease (DW) is a rare autosomal recessive disorder, not linked to sex, due to a mutation in the ATP7B gene, which generates changes in copper metabolism. It is a systemic disease characterized by hepatic, neurological and musculoskeletal disorders. Studies carried out with people affected by this disease in Brazil involved only the population of the south and southeast of the country. The aim of this study was to describe the central and peripheral neurological disorders in patients with Wilson's disease in the state of Ceará. 14 patients with a conclusive diagnosis of DW were recruited, accompanied by a neurologist at the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Patients had their medical records reviewed; performed anamnesis, neurological evaluation, skin wrinkle test and answered the Quality of Life Determination (DEFU) questionnaires, Barthel Index and the Compound Score of Autonomic Symptoms (COMPASS 31). The mean age at the time of the patient survey was 39.4 ± 2.61 years (25 to 53 years). All patients had neurological changes. Among these 8 had a positive family history of DW involving siblings, cousins and nephews, 10 patients had consanguineous parents and 6 lived in inland regions. The average age for the conclusive diagnosis of DW was 24.5 ± 1.40 years (from 13 to 34 years). The most common neurological symptoms were: tremor, dysphagia, dysarthria, change in gait, stiffness, drooling, speech disorders and bradykinesia. The most common neurological signs were: tremor, cogwheel signal, Kayser Fleisher rings and Babinski signal. The most widely used pharmacological treatment was penicillamine. The most reported psychiatric symptom was depression. Among the evaluated patients, 71.4% (10) presented some symptom of autonomic dysfunction, of which 57% (8) obtained an abnormal result in the skin wrinkle test by immersing the hand in water. Among the neurological characteristics presented by the patients in this study, the involvement of sensitive and autonomic peripheral nerve fibers from the skin wrinkle test stands out. Our study proves the presence of peripheral neuropathy in 50% of patients affected with DW, as well as the correlation of this dysfunction with the presence of autonomic disorders.

Keywords: Wilson's disease. Small fiber neuropathy. System Nervous.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Frontispício do artigo original de SAK Wilson de 1912 (Brain34:295).....	16
Figura 2: Detalhe do fígado de um dos pacientes originais da descrição de SAK Wilson, destacando a cirrose.	17
Figura 3: Esquema de metabolismo do cobre	26
Figura 4: Fígado cirrótico na DW sem apresentar hepatite.	30
Figura 5: Mitocôndrias pleomórficas aumentadas na DW (Cortesia de Gilbert Moeckel, M. D.).....	31
Figura 6: Histologia do fígado na doença de Wilson. A deposição de cobre como grânulos castanho-dourados é mostrada na seção corada com rodanina (x 400)	32
Figura 7: Manifestações clínicas da Doença de Wilson, adaptado da referência (CZLONKOWSKA.; LITWIN; DUSEK, 2018).....	34
Figura 8: Imagem de uma paciente com Doença de Wilson antes de desenvolver o risosardônico	38
Figura 9: Imagem da paciente ilustrada acima após evolução da doença apresentando o riso sardônico	38
Figura 10: (A) Fígado quase normal com núcleos glicogenados e sem inflamação significativa. (B) Sem fibrose significativa (coloração tricrômica). (C) Esteatose leve e edema hepatocelular.	43
Figura 11: A imagem ponderada em T2 do cérebro de ressonância magnética mostra sinal de “face de panda gigante”.....	47
Figura 12: Imagem de RMN co cérebro ponderada em T2 mostra hiperintensidade anormal na ponte com sinal de “tridente” hipointenso característico (A) e “sinal de face de panda gigante” característico no mesencéfalo.....	48
Figura 13: Imagem de RMN co cérebro ponderada em T2 mostra hiperintensidade anormal de núcleos da base e tálamo.....	48
Figura 14: Teste de enrugamento cutâneo	57
Figura 15: Graduação do teste de enrugamento cutâneo (TEC).....	59
Figura 16: Fisiologia do enrugamento cutâneo estimulado.	60
Figura 17: Representação Geográfica da descendência familiar dos pacientes do Hospital Universitário do Ceará.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Prevalência da Doença de Wilson em vários países.....	20
Tabela 2- Sintomas neurológicos: antes do tratamento, durante o tratamento e atuais	66
Tabela 3 - Sintomas neurológicos.....	70
Tabela 4 - Sinais neurológicos: antes do tratamento, durante o tratamento e atualmente.....	71
Tabela 5 - Sinais neurológicos.....	77
Tabela 6 - Tratamentos farmacológicos dos pacientes com Doença de Wilson	78
Tabela 7 - Drogas psicotrópicas e quadro psiquiátrico nos pacientes com DW do HUWC	79
Tabela 8- Neuropatia periférica e queixas autonômicas nos pacientes com DW do HUWC	80
Tabela 9- Relação da neuropatia periférica com as disfunções autonômicas e neurológicas	83
Tabela 10- Exames dos pacientes com DW do HUWC.....	87
Tabela 11 - Complicações clínicas relacionadas à DW*.....	89
Tabela 12 - Revisão bibliográfica de estudos sobre neuropatia periférica na DW	100

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Definições e Histórico.....	15
1.2 Epidemiologia.....	19
1.3 Aspectos genéticos	21
1.4 Neurobiologia da mutação do gene <i>ATP7B</i>	23
1.5 Fisiopatologia	26
1.5.1 Alteração metabólica decorrente da alteração do gene <i>ATP7B</i>	26
1.5.2 Alteração nos sistemas decorrente da mutação do gene <i>ATP7B</i>	28
1.5.3 Alterações morfofuncionais hepáticas na DW	29
1.6 Manifestações clínicas	32
1.6.1 Manifestações Hepáticas	35
1.6.2 Manifestações neurológicas.....	35
1.6.3 Manifestações psiquiátricas	39
1.6.4 Outras manifestações	39
1.7 Diagnóstico	40
1.7.1 Cobre urinário 24 horas	41
1.7.2 Cobre sérico	41
1.7.3 Ceruloplasmina sérica.....	42
1.7.4 Biópsia hepática.....	42
1.7.5 Quantificação do cobre tecidual hepático.....	44
1.7.6 Anéis de Kayser-Fleisher	44
1.7.7 Teste genético	45
1.7.8 Exames de neuroimagem	45
1.7.9 Diretrizes para testes de diagnóstico	49
1.7.10 Achados patológicos	49
1.8 Tratamento.....	50
1.8.1 Dietoterapia	50

1.8.2	Penicilamina	51
1.8.3	Trientina.....	52
1.8.4	Zinco.....	52
1.8.5	Tetratiomolibdato	53
1.8.6	Terapias combinadas.....	53
2	OBJETIVOS.....	54
2.1	Principal	54
2.2	Secundários	54
3	MATERIAIS E MÉTODOS	55
3.1	População do estudo e Aspectos éticos	55
3.2	Protocolo experimental.....	55
3.2.1	Revisão de prontuários	55
3.2.2	Parâmetros de avaliação clínica	56
3.2.3	Anamnese.....	56
3.2.4	Exame clínico e neurológico	56
3.2.5	Teste de enrugamento cutâneo (TEC)	56
3.2.6	Eletroneuromiografia.....	61
3.2.7	Avaliação da funcionalidade (Índice de Barthel).....	61
3.2.8	Avaliação da capacidade autonômica (COMPASS 31)	61
3.2.9	Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida (DEFU).....	62
3.3	Análise Estatística	62
4	RESULTADOS	63
5	DISCUSSÃO.....	91
5.1	Perfil epidemiológico dos pacientes com DW avaliados em um hospital no Estado do Ceará	91
5.2	Manifestações neurológicas centrais e sintomas psiquiátricos	91
5.3	Estudo dos exames nos pacientes com DW	93
5.4	Manifestações neuromusculares, autonômicas e periféricas	94
5.5	Questionários de qualidade de vida e funcionalidade nos pacientes com DW ..	102

6 LIMITAÇÕES	104
7 CONCLUSÕES GERAIS	105
REFERÊNCIAS	107
APÊNDICE A – PUBLICAÇÕES SUBMETIDAS	126
1. Artigo enviado para o “ Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry ”.....	126
2. Artigo enviado para a “Revista Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo”.....	134
APÊNDICE B – PUBLICAÇÕES EM ANDAMENTO	153
1. Artigo: Giants quamous cell carcinoma in a Patient with Wilson’s Disease	153
APÊNDICE C: Resumo apresentado em evento científico.....	172
1. Resumo enviado para o “I International CAPES Print Symposium in Neurociences & III Simpósio Luso-Brasileiro de Neurociências”	172

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definições e Histórico

A Doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo raro, não ligado ao sexo, decorrente de mutação no gene ATP7B, que gera alteração no metabolismo do cobre. Essa doença apresenta manifestações hepáticas, neurológicas, psiquiátricas, musculoesqueléticas, oftalmológicas, conforme destacam extensas revisões de literatura sobre o tema (PFEIFFER, 2016; SHRIBMAN; WARNER; DOOLEY, 2019; FAIA; LEMOS; MOURÃO-JÚNIOR; ANDREAZZI, 2017).

Samuel Alexander K. Wilson (1878-1937) descreveu em 1912 uma doença neurológica progressiva associada à cirrose hepática, sendo também conhecida como degeneração hepatolenticular (Figura 1). SAK Wilson, apesar de reconhecer uma maior prevalência dessa doença em algumas famílias, não a considerou de caráter hereditário. O autor relata nesse artigo a descrição de quatro casos clínicos acompanhados por ele mesmo, dentre os quais três em que foi possível fazer estudos pós-morte, como análise microscópica dos órgãos e nervos e autópsia. Os pacientes foram acompanhados no período de 1905 a 1912, falecendo 1 a 3 anos após o início da observação clínica. Apenas uma paciente estava viva no período em que o autor escrevia sua pesquisa. Além desses quatro relatos pessoais, Samuel Alexander K. Wilson obteve o registro de dois outros casos clínicos que até então não haviam sido publicados por outros pesquisadores. A motivação de não terem sido publicados foi a perda dos registros clínicos dos pacientes. Todavia, ao rastrear os familiares e os hospitais, SAK Wilson conseguiu informações suficientes para descrevê-los. Os pacientes inseridos no estudo residiam em Londres e sua pesquisa teve duração de seis anos (WILSON, 1912).

Seu artigo destaca as alterações neurológicas que são associadas à disfunção hepática. Trata-se de uma doença que manifesta distúrbios de natureza motora extrapiramidal, com preservação dos reflexos abdominais e flutuação das respostas do reflexo plantar. A doença é caracterizada por movimentos involuntários, tremores, contraturas, disfagia, disartria e espasticidade. Estes sintomas podem estar associados a alterações psíquicas, além disso, a doença evolui progressivamente, podendo tornar-se fatal. Apresenta predominantemente a degeneração do núcleo lentiforme (formado pelo putâmen e globo pálido, localizado lateralmente à cápsula interna que corresponde ao núcleo caudado e o

tálamo) com perda neuronal e gliose, com presença de cavitações. Nos relatos dos casos clínicos o autor destaca a progressão da doença, que, embora existindo variação entre os casos, seu início era sempre insidioso, envolvendo apatia, letargia, falta de apetite, lentidão dos movimentos e dos processos mentais. Sua progressão em alguns meses envolvia quadros de rigidez muscular e deformidades, ocasionando alteração da marcha sendo, muitas vezes, acompanhada de tremores. À medida que a doença evoluía, o paciente apresentava alteração da face com um característico riso sardônico acompanhado de sialorreia (Figura 2) (WILSON, 1912).

Figura 1: Frontispício do artigo original de SAK Wilson de 1912 (Brain34:295)

Permissão da Oxford/Brain (4863580689227)

[MARCH, 1912.]

B R A I N .

PART IV., VOL. 34.

Original Articles and Clinical Cases.

PROGRESSIVE LENTICULAR DEGENERATION:
A FAMILIAL NERVOUS DISEASE ASSOCIATED WITH
CIRRHOSIS OF THE LIVER.¹

BY S. A. KINNIER WILSON, M.D., B.Sc. EDIN., M.R.C.P. LOND.
Registrar to the National Hospital, Queen Square, London.

(From the Laboratory of the National Hospital, Queen Square.)

Fonte: WILSON (1912)

Figura 2: Detalhe do fígado de um dos pacientes originais da descrição de SAK Wilson, destacando a cirrose.

Permissão da Oxford/Brain (4863580689227)

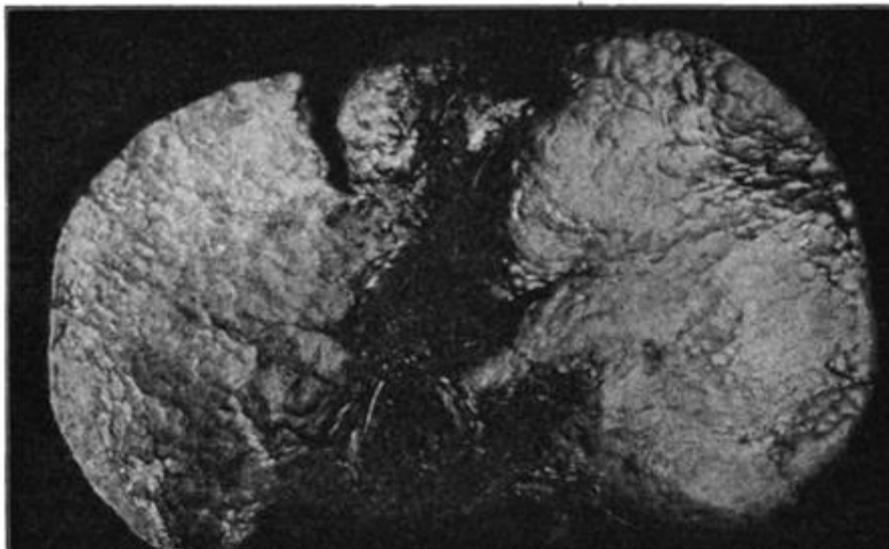


FIG. 60.—Liver (E. P., Case 9). Under surface.

Fonte: WILSON (1912)

O artigo original de Wilson no periódico *Brain* (1912) descreveu quatro casos clínicos que intitulou de “Degeneração lenticular progressiva: uma doença nervosa familiar associada à cirrose hepática” (WALSHE, 2017). SAK Wilson relata em sua obra a descrição por Gowers do caso de um menino com sintomas intermediários entre os da coreia e da tetania. O paciente tinha um irmão que faleceu com os mesmos sintomas que estava apresentando. A doença seguiu um curso gradual de sintomas que consistiam em espasmo tônico variando com ataques paroxísticos semelhantes, alteração da face com sorriso peculiar, dificuldade de fala e deglutição, postura espástica, piroxia no estágio mais grave, com perda importante de peso e “morte por exaustão” (WILSON, 1912).

SAK Wilson ainda encontrou quatro casos na literatura que se encaixavam em sua descrição, um dos casos foi datado em 1890. Em 1860, Frerichs descreveu em seu clássico tratado de doenças do fígado um relato de caso que possivelmente seria de Doença de Wilson. Anterior a este autor, em 1761, Morgagni descreveu diversos casos de doença hepática relacionada ao sistema nervoso, que podiam também estar relacionados à Doença de Wilson. No ano após a publicação do artigo de SAK Wilson no periódico *Brain*, o patologista austríaco Rumpel relatou o caso de um paciente com doença de Wilson que veio a

óbito; ele observou a presença de acúmulo de cobre no fígado e sugeriu a presença de excesso de prata nos olhos, porém suas observações passaram despercebidas. Em 1914, Bramwell descreveu o caso de uma família em que quatro irmãos morreram ainda jovens, entre 9 e 14 anos, com insuficiência hepática, correlacionando os casos com a Doença de Wilson. Essa quantidade de casos na mesma família chamou a atenção de Bramwell fazendo-o sugerir a investigação de uma mutação genética nos demais familiares, todavia, na época, a sua observação não obteve relevância (WALSHE, 2017).

Em 1921, Hall comprovou em seus estudos que essa afecção era herdada de forma recessiva (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002). Siemerling e Oloff (1922) relataram a correlação das cataratas nos formatos de girassóis com a Doença de Wilson. Vogt (1929) e Haurowitz (1930) encontraram nos casos de Doença de Wilson estudados a presença de acúmulo do cobre no cérebro e fígado. Em 1952, Scheinberg e Gitlin descobriram em seus estudos que pacientes com Doença de Wilson apresentavam baixos níveis de ceruloplasmina. Walshe e colaboradores no período de 1963 a 1970 demonstraram, por meio da utilização do cobre radioativo, que na doença pré-sintomática o fígado era capaz de armazenar o cobre injetado. Todavia, nos pacientes sintomáticos, observou-se a dificuldade de absorção e metabolismo do cobre pelo fígado, além de ser observada a sua deposição em outros órgãos, como o cérebro, por exemplo. Estudos posteriores comprovaram que a falha na regulação do balanço do cobre estava relacionada a uma baixa excreção biliar (WALSHE, 2012; WALSHE, 2017).

Em 1985, Frydman e colaboradores mapearam o gene ATP7B localizado no cromossomo 13q14. Neste mapeamento foram localizadas mutações que se acreditava serem responsáveis pela DW no indivíduo. No ano de 1951 surgiram os primeiros tratamentos. Em 1955, Jonh Walshe introduziu a penicilamina como tratamento para pacientes com Doença de Wilson, mudando o prognóstico da doença que na época possibilitou a sobrevivência e a recuperação clínica sustentada. Posteriormente, outros tratamentos médicos foram introduzidos, como o transplante hepático para pacientes com insuficiência hepática que apresentavam risco de vida ou para aqueles que eram intolerantes ao tratamento (AGGARWAL; BHATT, 2018).

1.2 Epidemiologia

A DW pode apresentar-se tanto na infância quanto na fase adulta, todavia a faixa etária geral para apresentação dos sintomas não ultrapassa os 50 anos de idade. Já foi descrita em diversas regiões do mundo e tem maior prevalência em comunidades cujo casamento é consanguíneo, como judeus iranianos e palestinos (FADDA; QUAIZ; ASHGAR, 2012). Entre 1949 e 1977, calculou-se uma prevalência de 29 por 1.000.000 na Alemanha Oriental (LO; BANDMANN, 2017). Saito (1981) descreveu uma prevalência de 33 por 1.000.000 em nascidos vivos no Japão, sendo detectadas 289 famílias, cada uma com pelo menos um caso.

Na década de 1980 foram realizados pequenos estudos na Europa e Estados Unidos e demonstrou-se que a incidência de Doença de Wilson era de 1:30.000. Também se verificou que havia uma maior frequência dessa enfermidade em comunidades próximas, provavelmente devido a menor taxa de migração e maior taxa de casamentos consanguíneos (FADDA; QUAIZ; ASHGAR, 2012).

Foram realizados estudos epidemiológicos em países como a Alemanha e Japão no ano de 1970. Nestes estudos foi detectada a prevalência de DW, sendo 29 casos confirmados em 1.000.000 de habitantes na Alemanha e 33 casos em 1.000.000 de habitantes no Japão. Em 1984, ao se estudar populações isoladas, observou-se a prevalência de 1 caso em 909 indivíduos, e em relação ao estudo genético foi detectado 1 caso de mutação alélica a cada 30.000 indivíduos. A China e os países asiáticos apresentam a maior prevalência de casos, sendo 58,7 em 1.000.000 de indivíduos, prevalência maior que nos países ocidentais. Em comunidades isoladas, como Ilhas Canárias (1 caso em 2.600 habitantes) e Sardenha (1 caso em 7.000 habitantes), há maior prevalência de DW devido à consanguinidade (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013).

Park (1991) realizou uma pesquisa acerca da prevalência da Doença de Wilson na Escócia. Durante o período do estudo até 1989, 33 casos foram identificados numa população de 5.090.700, sendo que nesse ano, 21 dos 33 ainda estavam vivos, apresentando uma prevalência de 4 por 1.000.000. Em 2012, a incidência foi estimada 1 em 30.000 em países como Alemanha e Japão (DUSEK; LITWIN; CZLONKOWSKA, 2015). Neste mesmo ano, realizou-se um estudo epidemiológico na Arábia Saudita onde 71 pacientes foram diagnosticados com DW, dos quais 93% eram sauditas, cinco iemenitas e sírios. A maioria dos indivíduos era da região da Arábia Saudita. Foram encontrados casos de DW no histórico familiar de

41 pacientes e a consaguinidade dos pais foi relatada em 26 deles (FADDA; QUAIZ; ASHGAR, 2012).

Em 2016, estimativas realizadas sugeriram uma taxa de prevalência no Reino Unido de aproximadamente 1 em 7.000 indivíduos, taxa acima do mencionado em relatos anteriores, e incidência de 1 por 55.000 nascidos vivos nos Estados Unidos (PFEIFFER, 2016). Cheung (2017) realizou um estudo epidemiológico em Hong Kong entre 2000 e 2016; foram identificados 211 pacientes com Doença de Wilson. O sexo masculino representou 49,3% dos casos (104 pacientes). Houve 170 casos diagnosticados de forma recente. Foram acompanhados por um período médio de oito anos e a idade média do diagnóstico foi de 27,2 anos. Sessenta e cinco pacientes (30,8%) receberam o diagnóstico antes dos 20 anos (CHEUNG; SETO; FUNG, 2017).

Estimou-se que no Brasil existem 6.000 casos de doença de Wilson (BEM, 2011). O estudo realizado por Martins (2014) com 15 pacientes observou que 60% (9) eram do sexo masculino. Apresentaram os primeiros sintomas por volta dos 17 anos de idade. Deste grupo, seis participantes tinham histórico familiar de DW e metade do grupo tinha história de consaguinidade (MARTINS, 2014).

Tabela 1- Prevalência da Doença de Wilson em vários países

País	Prevalência de DW	Ano	Referência
Alemanha Oriental	29/1.000.000 habitantes	1949-1977	LO; BANDMANN, 2017
Alemanha	29/1.000.000 habitantes	1970	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Japão	33/1.000.000 habitantes	1970	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Europa e Estados Unidos	33/1.000.000 habitantes	1980	FADDA; QUAIZ; ASHGAR, 2012
Japão	33/1.000.000 habitantes	1981	SAITO, 1981
China	58,7/1.000.000 habitantes	1984	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Escócia	4/ 1.000.000 habitantes	1989	DUSEK; LITWIN; CZLONKOWSKA, 2015

País	Prevalência de DW	Ano	Referência
Hong Kong	34/1.000.000 pacientes	2000- 2016	CHEUNG, 2017
Brasil	31.2/1000.000 pacientes	2011	BEM, 2011
Alemanha e Japão	33/1.000.000 habitantes	2012	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Sardenha	142/1.000.000 habitantes	2013	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Ilhas Canárias	384/1.000.000 habitantes	2013	CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013
Reino Unido	142/1.000.000 habitantes	2016	PFEIFFER, 2016
Estados Unidos	19/1.000.000 habitantes	2016	PFEIFFER, 2016

1.3 Aspectos genéticos

A origem genética da Doença de Wilson foi proposta por Hall em 1928, já em 1953 foi relatada à herança autossômica recessiva (BEARN, 1953). A doença foi mapeada a partir do cromossomo 13 e em 1993 o gene ATP7B foi identificado no cromossomo 13q14.3 e clonado simultaneamente por diversos grupos (BULL; THOMAS; ROMMENS; *Et al*, 1993). As mutações deste gene resultam em perda da função da proteína correspondente. A descoberta deste gene gerou entusiasmo e a expectativa de um diagnóstico precoce e preciso da DW, posteriormente diversas mutações relacionadas a DW foram identificadas e estão descritas no Banco de Dados de Mutações da Doença de Wilson - <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/>. A identificação da mutação é um processo demorado e oferecido apenas em laboratórios selecionados. Há frequentemente necessidade, portanto, de outros exames complementares para determinação do diagnóstico (AGGARWAL; BHATT, 2013).

O diagnóstico clínico preciso e o sequenciamento rápido de genes inteiros aumenta consideravelmente a taxa de detecção da mutação do gene ATP7B em pacientes com DW. Nos últimos anos houve grande interesse no uso de análise genética para diagnosticar os pacientes e realizar rastreamento de histórico familiar. Muitas mutações ocorrem com alta frequência em determinados grupos populacionais.

A mutação H1069Q está presente em dois terços da população da Europa Central e Estados Unidos. As mutações ponto p.R778L e p.R778G são comuns para análise genética na população chinesa e taiwanesa (AGGARWAL; CHANDHOK, G; TODOROV, 2013).

A DW é causada por mutações homozigotas e heterozigotas compostas no gene ATP7B. Localizado no braço curto do cromossomo 13, o gene ATP7B contém 20 íntrons e 21 éxons, sendo responsável por codificar uma ATPase transmembranar transportadora de cobre que medeia a excreção deste metal na bile e o carrega para a síntese funcional da ceruloplasmina. A penetrância do gene parece ser em geral completa. De acordo com as pesquisas realizadas foi observado que os pacientes podem ser homozigotos para uma mutação que causa a DW ou portar duas mutações diferentes que desencadeiam a doença, como heterozigotos compostos (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013).

A mutação p. H1069Q é uma das mutações mais comuns estando presente em 10 a 40% da população, e em caucasianos, de 30 a 70%. A maioria dos portadores é formado por heterozigotos compostos, com mutações diferentes em cada cópia do cromossomo (CHANG; HAHN, 2017). A causa mais comum de DW na Europa está relacionada à substituição de histidina por glutamina na posição 1069 (p. H1069Q) em uma sequência contendo histidina do domínio N na proteína ATP7B. Cerca de 50% a 80% dos pacientes com Doença de Wilson carregam pelo menos um alelo com mutação H1069Q. Essa mutação também ocasiona diminuição da estabilidade térmica e localização anormal da proteína na rede transGolgi (MOHR; WEISS, 2019).

Na década do ano 2000 estudos realizados sugeriram que a homozigose da mutação H1069Q desencadeava o aparecimento de manifestações neurológicas com maior frequência que os heterozigotos compostos H1069Q (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013).

Foram identificadas mais de 700 variantes patogênicas do gene ATP7B e a heterozigosidade composta em pacientes com DW é frequente. A maioria dessas variantes afeta a região transmembranar da proteína. Em pacientes pré-sintomáticos ou com manifestações principalmente hepáticas, as mutações estão frequentemente localizadas nos domínios M e N da proteína ATPase ou transportadora (MOHR; WEISS, 2019).

No Brasil, foi realizado em 2011 um estudo genético de DW em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. Dos 36 pacientes avaliados, 23 apresentaram a descrição do genótipo ATP7B. Foram constatadas, durante o estudo genético, 14 mutações

diferentes no gene *ATP7B*. Neste estudo observou-se que a substituição c.3207C>A no éxon 14 foi a mutação encontrada mais frequente, apresentando uma frequência alélica de 28,3%, seguida da mutação c.3402delC no éxon 15, com frequência alélica de 8,7%. Estes achados indicam que esses éxons são regiões importantes para detectar as mutações genéticas em pacientes da população sul-brasileira (BEM, 2011).

Deguti et al (2004) estudaram uma coorte de 60 pacientes com DW, para estudo genético, derivados de 46 famílias brasileiras que não apresentavam relação parental. Neste estudo a mutação c.3402delC (éxon 15), identificada em 24 linhagens distintas, sendo a mais comum, com uma frequência alélica de 34,8%. A segunda mutação mais frequente foi p.L708P (éxon 8) (14,1%), afetando 9 linhagens distintas; todos os pacientes dessa mutação residiam em cidades localizadas em Minas Gerais ou na Bahia. O Brasil possui alta heterogeneidade devido o histórico de imigração na população, isso dificulta o estudo das mutações da DW.

O estudo genético realizado por Bemet *al* (2013) detectou na população brasileira duas novas mutações relatadas pela primeira vez na literatura, mutação c.2018-2030del13 no éxon 7 e c.4093InsT no éxon 20. Nesse estudo não foi possível detectar uma associação da mutação c.3207C> A com manifestações predominantemente neurológicas. Estudos recentes têm sugerido que as mutações homozigóticas para H1069Q desenvolvem de forma mais tardia as manifestações neurológicas quando comparada com composto heterozigóticos para H1069Q. Todavia não houve confirmação dessa sugestão em estudos maiores realizados recentemente (MOHR; WEISS, 2019).

Estima-se que no Brasil existem 6000 casos de doença de Wilson (BEM, 2011). O estudo realizado por Martins (2014) com 15 pacientes, observou que 60% (9) eram do sexo masculino. Apresentaram os primeiros sintomas por volta dos 17 anos de idade. Deste grupo seis participantes tinham histórico familiar de DW e metade do grupo tinha história de consaguinidade (MARTINS, 2014).

1.4 Neurobiologia da mutação do gene *ATP7B*

O gene *ATP7B* é responsável pela decodificação da proteína transportadora da excreção biliar de cobre e o transporte desse metal para a síntese de ceruloplasmina funcional, diminuindo o nível sérico de cobre. O gene está localizado no cromossomo 13q14.3 e a proteína é sintetizada a partir de um gene que possui 21 éxons e mais de

80.000 pares de bases. A inativação deste transportador ou o gene *ATP7B* mutado geram desequilíbrio homeostático do cobre devido à falha da sua excreção pela bile. As proteínas *ATP7A* e *ATP7B* têm a função de transportar o cobre para a rede trans-Golgi para posteriormente incorporá-lo às enzimas dependentes de cobre, mas são igualmente responsáveis pela excreção do seu excesso. Processos fisiológicos importantes dependem da homeostase do cobre, como: montagem de quilomícrons, angiogênese, mielinização dos neurônios, cicatrização de feridas e resposta imune (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013).

O citocromo C oxidase é uma proteína complexa da membrana mitocondrial que atua no processo de respiração celular. Para que essa proteína exerça sua função é necessária a presença de átomos de cobre. A deficiência desse metal resulta na redução da atividade do citocromo C oxidase e da capacidade respiratória mitocondrial, principalmente no fígado, cérebro e coração. O cobre é um co-fator fundamental para superóxido dismutase 1 (SOD1), da citocromo c oxidase, ceruloplasmina e da tirosinase. A superóxido dismutase 1 (SOD1) se liga aos íons de cobre e zinco e é responsável pela destruição de radicais livres, a partir da catalisação da dismutação dos aniões superóxido (O_2^-) no citoplasma. Mutações genéticas que alterem a função da SOD1 desencadeiam o aumento da apoptose de células neuronais. A deficiência de cobre pode levar a alterações significativas no processo de proliferação, crescimento e atividade metabólica (BARCELOS, 2008).

O *ATP7B* codificado pelo gene mutante é incapaz de excretar o cobre do hepatócito. Essa disfunção desencadeará desequilíbrio no balanço e acúmulo tóxico do metal, distribuído inicialmente no citosol, o que gera redução da atividade do citocromo C, seguido da formação de radicais livres, deposição de glicogênio nuclear, disfunção da respiração mitocondrial, aumento da peroxidação lipídica e estresse oxidativo, resultando em dano celular com processo inflamatório ativo que irá induzir fibrogênese e, por fim, cirrose (ARAÚJO, 2014).

Haywood et al (2004) realizou um estudo experimental com ovelhas filhotes induzindo toxicose hepática não wilsoniana a partir da administração de cobre com suplementação de leite nos grupos de intervenção. Nesse estudo houve dois grupos de intervenção que receberam doses diferentes de cobre no leite. Após 40 dias foi realizado estudo histoquímico em algumas ovelhas do grupo controle e observou que havia presença de uma leve infiltração portal de leucócitos, enquanto as ovelhas do grupo de intervenção apresentaram apoptose dos hepatócitos, aumento reativo da atividade mitótica e anisoploidia nuclear dos leucócitos, ambas as alterações

presentes no trato portal e focalmente dentro dos lóbulos. Após 69 dias no grupo que recebeu maior dose de cobre, o estudo histoquímico revelou redução da marcação de cobre por corante rodanina e formação de fibras de colágeno nas regiões portal e periportal. Esse estudo comprovou que o excesso de cobre induz a hepatotoxicidade resultando em fibrose hepática, pois está relacionada ao estresse oxidativo derivado desse metal, induzindo assim a ativação das células hepáticas estreladas e aumento da expressão de colágeno.

As células estreladas hepáticas são células do fígado que tem a função de armazenar a vitamina A sob a forma de ésteres de retinol. É ativada em resposta a lesões hepáticas por infecção viral, exposição a produtos químicos tóxicos ou distúrbio metabólico. Quando ativadas, essas células passam a se proliferar profundamente e produzir grande quantidade de colágeno que será liberado nos espaços intracelulares, formando a base da fibrose hepática, esse processo de acúmulo de tecido conectivo no fígado embora não apresente qualquer sintoma, pode desencadear hipertensão portal ou cirrose. Altas concentrações de cobre podem induzir a apoptose dos hepatócitos e promover a degeneração e necrose celular (XU; ZHU; LIN, 2013).

A alteração metabólica desencadeada nessa doença gera um aumento gradual dos níveis de cobre no fígado e quando este órgão excede a sua capacidade de armazenamento, o excesso desse metal passa a danificar outros órgãos. Essa disfunção hepática pode gerar o acúmulo de outros metais, como ferro e manganês no cérebro, rim e células vermelhas do sangue (PFEIFFER, 2016; DALVI; PADMANABAN, 2014).

A ATP7B defeituosa gera sobrecarga nos hepatócitos, esse excesso é também liberado na circulação sanguínea gerando acúmulo secundário patológico em outros tecidos, particularmente no cérebro, desencadeando os distúrbios neuropsiquiátricos (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013). A toxicidade neurológica causada pelo excesso de cobre pode ocorrer de forma direta ou ser mediada pela inibição da MAO-A cerebral (LEGGIO, 2005). A exposição a grandes concentrações de cobre pode desencadear a degradação de neurônios dopaminérgicos, já que o cobre é catalisador da oxidação da dopamina (ZENDRON, 2015). A degeneração progressiva dos núcleos da base está relacionada a mutações do gene *ATP7B*. Embora algumas regiões do cérebro expressem essa proteína, a toxicidade é resultante do excesso de cobre em tecidos extra-hepáticos (MADSEN; GITLIN, 2007). A alta afinidade do cobre com a beta-amilóide para auxiliar a sua agregação e aumentar o estresse oxidativo via

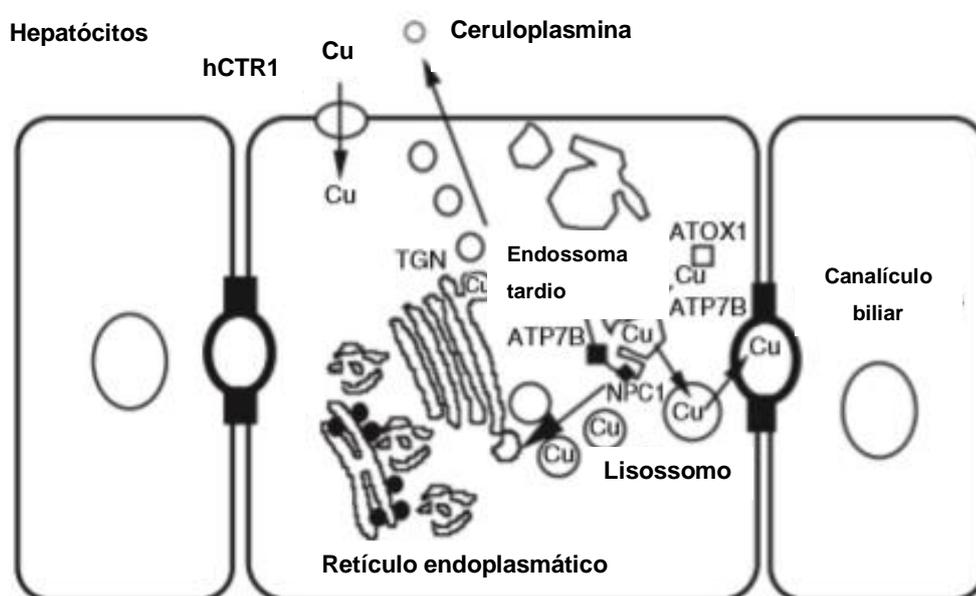
reação de Fenton é apontado como mecanismo neurotóxico desse metal (HSU; BONDY; KITAZAWA, 2018).

1.5 Fisiopatologia

1.5.1 Alteração metabólica decorrente da alteração do gene ATP7B

Figura 3: Esquema de metabolismo do cobre

Permissão da The Japan Society of Hepatology (4926711309681)



Fonte: (HARADA, 2014)

O cobre é um oligoelemento essencial à vida responsável por importantes processos metabólicos. Está na composição de numerosas cuproenzimas importantes para o processo de respiração celular, metabolização do ferro, desintoxicação de radicais livres, síntese de hemoglobina, elastina e colágeno (DANCYGIER, 2010).

Quando o indivíduo consome alimentos ricos em cobre, esse metal é absorvido parcialmente pela mucosa que reveste o estômago e intestino delgado, ocorrendo maior absorção no duodeno. É ingerido diariamente, aproximadamente, pelo ser humano cerca de 1 a 2,5mg/dia de cobre. A absorção varia entre 12 e 60%, presume-se que o local de absorção máxima do cobre em humanos ocorra no estômago e no intestino delgado proximal devido ao seu rápido aparecimento no plasma após a sua administração oral. No lúmen intestinal existem metalotioneínas de elevado peso molecular que se ligam ao cobre e o liberam para a membrana plasmática das células

absortiva. O cobre é absorvido pelas células intestinais através da DMT1 (Transportadora de Metal Divalente 1) que é significativamente expressa no duodeno proximal (AGGARWAL; BHATT, 2013; DANCYGIER, 2010).

Após a translocação da mucosa o cobre é transportado pelos capilares sanguíneos até a circulação portal conjugada à albumina e à transcuprina, a partir de um transporte ativo estabelecido por ATPases do tipo P. O transportador de alta afinidade do cobre responsável por sua captação nos hepatócitos é a proteína CTR1. O CTR1 proporciona facilidade na difusão do Cu nas células intestinais mesmo em baixas concentrações desse oligoelemento. A grande parte do cobre absorvido chega rapidamente aos hepatócitos tornando o fígado o local de maior armazenamento desse elemento. Ainda pode ocorrer ligação deste metal a peptídios e aminoácidos, como a histidina. No fígado o cobre é incorporado à ceruloplasmina. Essa além de ser o principal transportador de cobre na circulação sistêmica contribui também para a excreção biliar deste elemento (OLIVEIRA, 2017; ARREDONDO; NÚNEZ, 2005).

O cobre é exportado para a circulação portal pela ATPase ATP7A. A inativação da ATP7A nos enterócitos resulta em deficiência de cobre. Após seu armazenamento, ele se liga às metalotioneínas que irão controlar a concentração deste elemento e entregá-lo várias organelas intracelulares desempenhando o seu papel de proteger as proteínas intracelulares da toxicidade do cobre. O cobre possui propriedades redox para sua atividade enzimática, no entanto, livre na circulação, pode gerar rapidamente espécies reativas de oxigênio e ter um efeito deletério sobre a célula (AGGARWAL; BHATT, 2013).

As chaperonas são peptídios citolíticos que formam complexos transitórios com o cobre realizando assim a transferência desse metal para o local de síntese de proteínas. Sua função é garantir a chegada do íon Cu em trânsito até proteínas específicas dependentes de cobre. Uma chaperona de Cu específica é a ATOX 1, esta fornece cobre a proteína ATP7B por interação proteína-proteína direta. A função da ATP7B é promover a homeostase do cobre no organismo, a partir da incorporação desse metal a apoceruloplasmina quando está em baixas concentrações ou promovendo a excreção biliar de cobre quando esse está em elevadas concentrações (DANCYGIER, 2010; HARRIS, 2000).

No citosol o cobre é ligado à enzima Cu-Zn-SOD pela via chaperona de cobre de superóxido dismutase (CCS). Este elemento entra na mitocôndria através chaperona COX17 para incorporação na citocromo c oxidase, enquanto a chaperona antioxidante 1 (Atox1) disponibiliza o cobre à ATP7B. O excesso de cobre presente no citoplasma

em vesículas é captado pelo ATP7B e excretado por exocitose através dos canalículos biliares pela bile (CHANG; HAHN, 2017).

O ATP7B medeia a incorporação de moléculas de cobre na proteína chamada apoceruloplasmina originando a enzima ceruloplasmina. Essa enzima é responsável por 90% do cobre transportado no plasma e é uma fonte de cobre para os órgãos periféricos. É expressa principalmente no fígado, mas também é encontrada em pequenas quantidades no cérebro, rim, baço, estômago e outros órgãos. Na DW, a ATP7B defeituosa não consegue desempenhar sua função, ocasionando níveis baixíssimos de ceruloplasmina, além disso, não consegue ser redistribuída para as vesículas citoplasmáticas, resultando na dificuldade de transporte de cobre para os canais biliares (WALSHE, 2017).

A excreção do cobre no corpo humano ocorre através da bile, fezes, suor e urina. Todavia a maior via de excreção desse metal é a bile. Quando a excreção biliar apresenta disfunção ocorre o acúmulo de cobre, desencadeando toxicidade hepática, cirrose hepática ou a Doença de Wilson (DELGADINHO, 2014).

A sobrecarga de cobre na célula pode desencadear comprometimento grave da sua integridade e função devido a processos inflamatórios. A homeostase desse metal no fígado ocorre devido a uma proteína transportadora de cobre chamada ATP7B, uma ATPase do tipo P. Atualmente o único gene identificado que causa a doença de Wilson é o ATP7B (CHANG; HAHN, 2017).

1.5.2 Alteração nos sistemas decorrente da mutação do gene *ATP7B*

A alteração metabólica desencadeada na DW gera um aumento gradual dos níveis de cobre no fígado e quando este órgão excede a sua capacidade de armazenamento este metal sai do fígado para danificar outros órgãos. Essa disfunção hepática pode gerar o acúmulo de outros metais, como ferro e manganês no cérebro, rim e células vermelhas do sangue (PFEIFFER, 2016; WALSHE, 2017). Acredita-se que os níveis elevados de cobre no plasma sejam responsáveis por sequelas neurológicas na DW, mas o motivo da vulnerabilidade dos núcleos da base é desconhecido. Estudos patológicos mostram gliose e perda neuronal associados ao aumento da deposição do cobre (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

O cobre é um importante co-fator para muitas enzimas presentes no sistema nervoso central, todavia o seu excesso no organismo medeia a produção de radicais

livres (radical hidroxila) que é altamente nocivo, exceto se houver rígida regulação homeostática desse metal. Sua desregulação provoca dano oxidativo subjacente à doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, doença de Wilson e esclerose lateral amiotrófica (HAYWOOD; PARIS; RYVAR; BOTTERON, 2008).

O cobre não ligado à ceruloplasmina, ou seja, o cobre livre sérico, se liga à albumina, histidina e complexos de baixo peso molecular que facilmente atravessem a barreira hematoencefálica. Após atravessar essa barreira o transporte ou a distribuição do cobre é regulada pela proteína ATP7A nas células da glia e neurônios, ficando disponível para enzimas responsáveis pela biossíntese de neurotransmissores como a dopamina e norepinefrina. A mutação na proteína ATP7A impede a sua função, conseqüentemente o cobre ficará retido nas células endoteliais da barreira hematoencefálica deixando o cérebro deficiente de cobre, acarretando em sintomas neurológicos graves (SQUITTI; BRESSI; PASQUALETTI, 20019; ZATTA; FRANCK, 2007).

A elevada concentração de cobre nos núcleos da base leva às alterações neuropsiquiátricas, como tremores, distonia, alterações comportamentais, distúrbios de personalidade e quadro depressivo. Pode ocorrer acúmulo de cobre nas células tubulares renais desencadeando a insuficiência renal. É possível ainda ocorrer a expressão da enzima ATPase nas células epiteliais das glândulas sudoríparas e assim aumentar a excreção de cobre pelo suor e até mesmo pela saliva (FAIA; LEMOS; JÚNIOR; ANDREAZZI, 2017).

A homeostase do cobre está ligado ao zinco e o ferro. A desregulação de um desses metais leva a desequilíbrio dos demais. O cobre atua nas ferroxidases de ceruloplasmina, sendo essas responsáveis pela oxidação do ferro para a mobilização. No caso do zinco, já é de conhecimento atualmente que o alto consumo de zinco inibe a absorção de cobre. O desequilíbrio homeostático de um desses metais reduz a capacidade da células de regular as condições oxidativas, causando assim danos a célula (ANTOCUCCI; PORCU, IANUCCI; Et al, 2017).

1.5.3 Alterações morfofuncionais hepáticas na DW

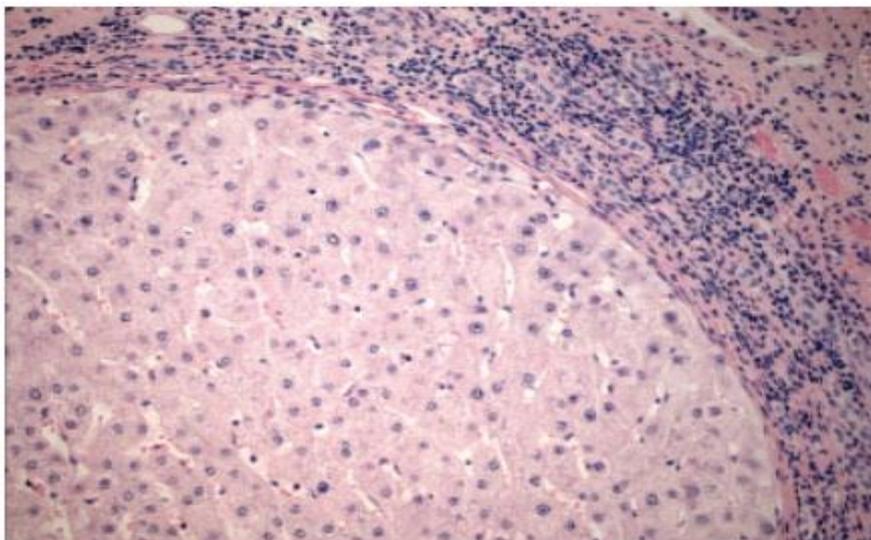
O diagnóstico da doença de Wilson pode ser sugerida a partir de estudos histológicos, todavia deve ser baseada em parâmetros clínicos e patológicos que incluem a avaliação do peso do cobre no tecido seco. A DW é descrita em estágios: esteatose (estágio I), hepatite de interface (estágio II), fibrose em ponte (estágio III) e

cirrose (estágio IV). O estudo histológico pode apresentar alterações precoces adicionais como inchaço e necrose hepatocelular, não é muito comum ser focal com presença ou não de infiltrado linfocítico e/ou colestase. À medida que a doença progride outros achados tornam-se visíveis: hiperplasia de células de Kupffer, infiltrado inflamatório mononuclear aumentado e aumento da deposição de colágeno pericelular. Os septos fibrosos podem estar espessos ou finos com processo inflamatório ativo linfoplasmocitário. A hepatite de interface na maioria dos casos não tem relevância (JONHCILLA; MITCHELL, 2011; EASL, 2012).

Na microscopia eletrônica é possível observar alterações características que incluem mitocôndrias pleomórficas grandes com espaço intramembranosos, cristas dilatadas e inclusões densas aumentadas. (JONHCILLA; MITCHELL, 2011). A presença de corpúsculos de Malloryeosinofílicos intracitoplasmáticos pode ser observada em até 50% dos casos de DW. No estágio cirrótico o fígado pode apresentar aspecto micronodular ou cirrose nodular com aspectos micro e macronodulares. O indivíduo pode apresentar também insuficiência hepática fulminante com achados histológicos de necrose e colapso. (MADAKSHIRA; DAS; UMAIR; DUTTA, 2018).

Figura 4: Fígado cirrótico na DW sem apresentar hepatite.

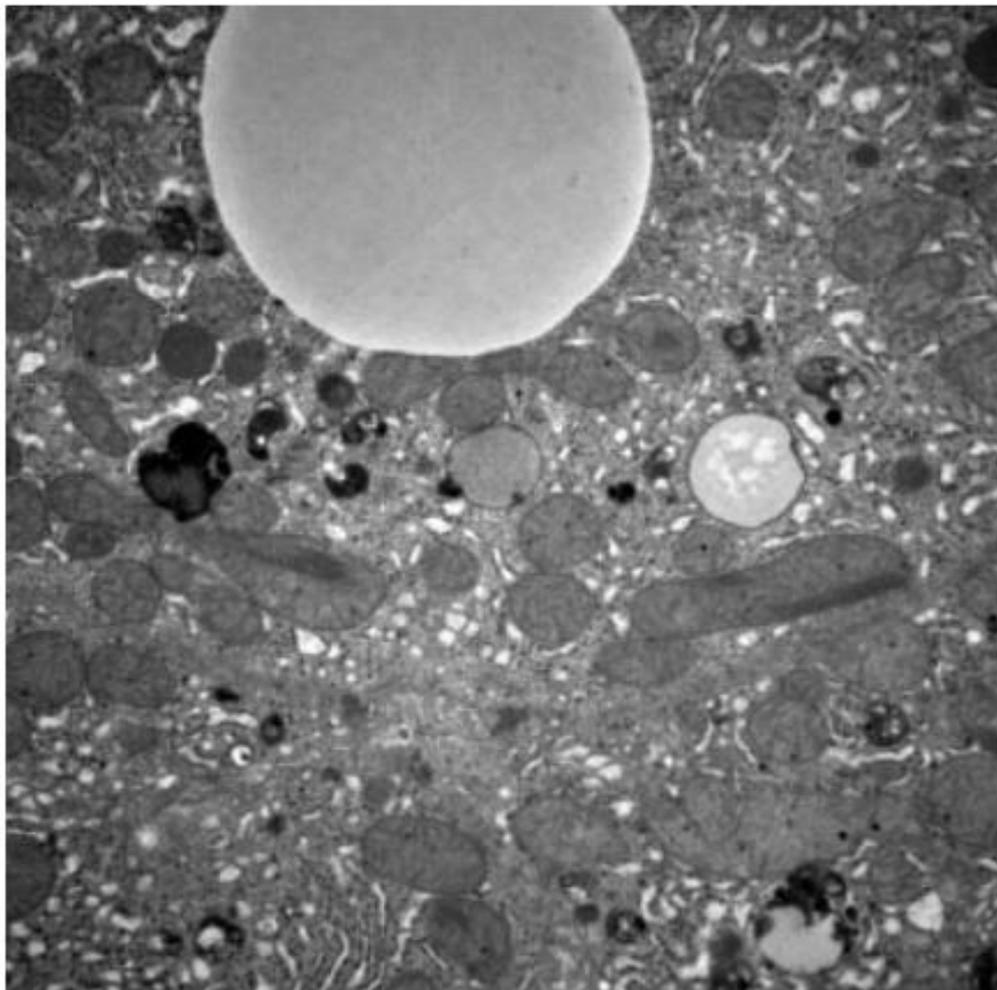
Permissão da Seminars in Liver Disease (4926710014651)



Fonte: (JOHNCILLA; MITCHELL, 2011)

Figura 5: Mitocôndrias pleomórficas aumentadas na DW (Cortesia de Gilbert Moeckel, M. D.)

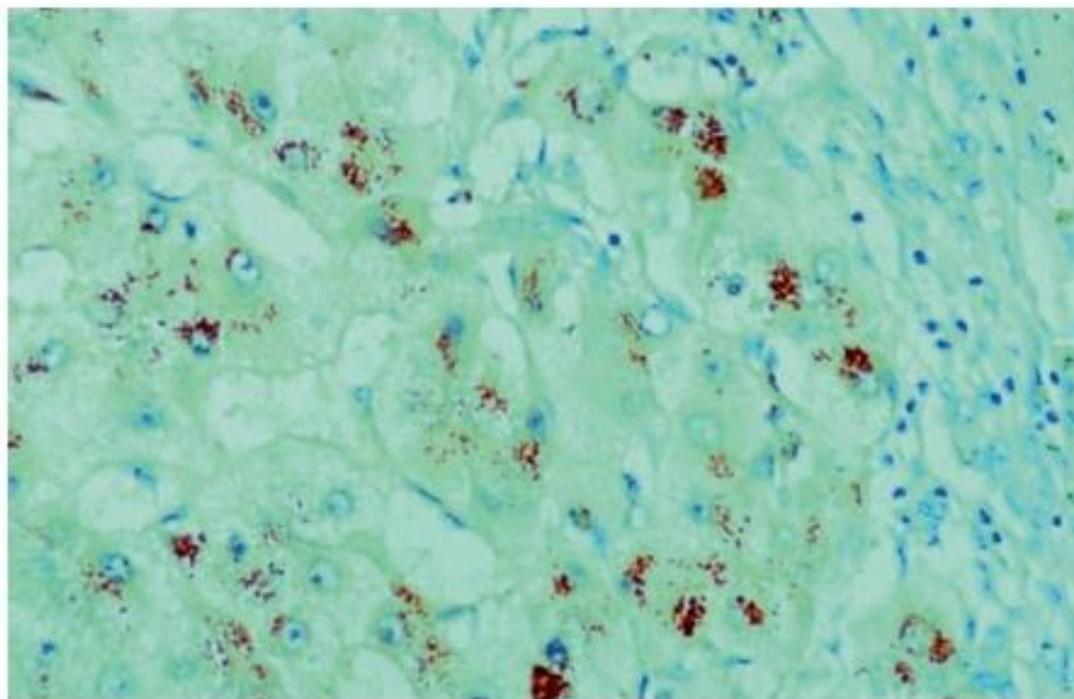
Permissão da Seminars in Liver Disease (4926710014651)



Fonte: (JOHNCILLA; MITCHELL, 2011)

Figura 6: Histologia do fígado na doença de Wilson. A deposição de cobre como grânulos castanho-dourados é mostrada na seção corada com rodanina (× 400)

Permissão da Springer Nature (4927911172351)



Fonte: (STREMMEL; MERLE, 2010)

Embora não haja nenhum recurso patognomônico na histologia hepática a presença de cobre em cortes histológicos corados com rodanina fornece evidências para sustentar a suspeita de DW. A coloração histoquímica negativa para cobre não descarta a possibilidade de diagnóstico de DW nos seus estágios iniciais (STREMMEL; MERLE, 2010).

1.6 Manifestações clínicas

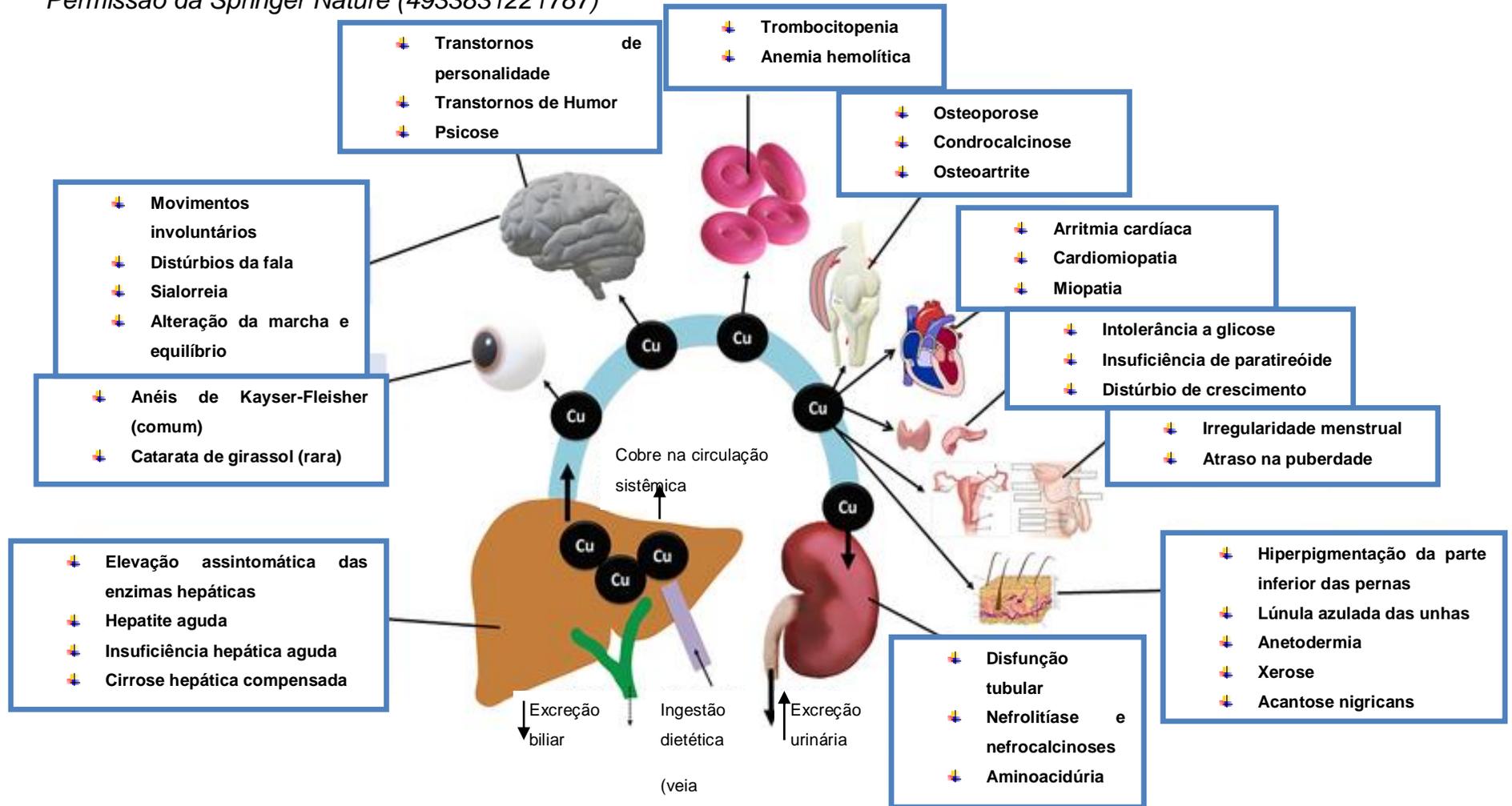
A doença de Wilson é sistêmica e caracterizada por comprometimentos hepáticos, neurológicos e osteomusculares. A idade do início dos sintomas varia de cinco a 50 anos. Embora haja registros na literatura de crianças sintomáticas abaixo dos três anos e adultos diagnosticados até a oitava década de vida (AGGARWAL; BHATT, 2013). Entre as escalas desenvolvidas para auxiliar na avaliação de forma prática está a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (PFEIFFER, 2016). Os três principais padrões de manifestações clínicas nessa doença são: hepáticas,

neurológicas e psiquiátricas, estando estas duas últimas apresentações clínicas geralmente combinadas (LO; BANDMANN, 2017).

A acumulação do cobre no fígado inicia-se após o nascimento e progride lentamente. O fígado e os núcleos da base são os que mais sofrem com a toxicidade deste metal. Os pacientes podem permanecer assintomáticos por décadas, por isso a importância de identificar os sinais alerta para doença de Wilson e permitir o diagnóstico precoce e tratamento imediato. Os sintomas iniciais são frequentemente inócuos; por exemplo, assintomática elevação das enzimas hepáticas, icterícia passageira, alteração da caligrafia, irritabilidade ou edema nas articulações (AGGARWAL; BHATT, 2013).

Figura 7: Manifestações clínicas da Doença de Wilson, adaptado da referência (CZLONKOWSKA.; LITWIN; DUSEK, 2018)

Permissão da Springer Nature (4933831221787)



1.6.1 Manifestações Hepáticas

Os sintomas hepáticos são a manifestação clínica inicial da Doença de Wilson em 40% a 50% dos pacientes. Essas manifestações costumam aparecer mais cedo por volta dos onze ou quinze anos. Aqueles que têm sintomas hepáticos costumam ser diagnosticados mais cedo quando comparados aqueles que apresentam outros sintomas (PFEIFFER, 2016).

Os pacientes com DW manifestam variadas alterações hepáticas, das quais as mais comuns são: hepatites (aguda ou crônica), insuficiência hepática aguda, esteatose, cirrose (compensada ou descompensada). Estes pacientes podem ter histórico familiar de acometimento hepático (SHRIBMAN; WARNER; DOOLEY, 2019). A sintomatologia é bastante diversificada, podendo incluir indisposição, anorexia, perda de peso, ascite, debilidade, icterícia e aminotransferases aumentadas (SILVA; COLÔSIMO; SALVESTRO, 2010). O paciente ainda pode apresentar trombocitopenia inexplicada, prurido, contusões faciais, varizes esofágicas, anemia hemolítica, esplenomegalia e insuficiência hepática lentamente progressiva (AGGARWAL; CHANDHOK; TODOROV, 2013). O carcinoma hepatocelular é uma consequência rara da cirrose induzida por Doença de Wilson (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

O paciente pode apresentar uma forma mais crônica semelhante à hepatite autoimune. A insuficiência hepática fulminante aguda com coagulopatia, encefalopatia, edema cerebral, insuficiência renal e alterações metabólicas é um quadro menos frequente nesses indivíduos. A combinação da proporção de fosfatase alcalina para bilirrubina total menor que 4 e proporção de aspartatoaminotransferase para alanina aminotransferase menor que 2,2 nesse cenário é altamente sugestiva para Doença de Wilson, principalmente se houver redução da taxa de hemoglobina (PFEIFFER, 2016).

1.6.2 Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas correspondem a 60% da apresentação inicial dos pacientes na terceira e quarta década de vida. O caso mais jovem relatado de manifestações neurológicas da DW foi em uma criança de quatro anos de idade. Os sintomas iniciais mais comuns são disfagia e disartria. Os sintomas iniciais podem ser discretos como tremores finos e perda de coordenação motora (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

A maioria das apresentações neurológicas consiste em um distúrbio do movimento associado a sintomas bulbares e pseudobulbares, não afetando as funções vitais relacionadas à medula oblonga. Inicialmente, essas manifestações podem ser sutis, podendo apresentar gradativamente de forma associada, alterações cerebelares. Apesar de poder manifestar sintomas leves e intermitentes por muitos anos, as alterações neurológicas podem também se desenvolver de forma muito rápida levando em poucos meses à incapacidade completa. A presença de sintomas bulbares, distúrbio de movimento misto, comprometimento cognitivo e psiquiátrico associados são sinais de alerta para a DW (SHRIBMAN; WARNER; DOOLEY, 2019; FERENCI, 2017).

As manifestações neurológicas na doença de Wilson são mais frequentes no estágio mais avançado da doença, geralmente quando acontece erro de diagnóstico da doença hepática ou quando essa permanece clinicamente silenciosa. Podem ainda surgir quando a doença não é tratada precocemente ou quando há baixa adesão ao tratamento (DUSEK; LITWIN; CZLONKOWSKA, 2019).

SAK Wilson (1912) observou clinicamente nos pacientes avaliados a presença de movimentos involuntários de braços e pernas, riso sardônico, espasticidade, boca aberta, disartria, disfagia, bradicinesia, tremores e alteração da marcha.

O paciente pode apresentar outros sintomas como: parkinsonismo, distonia, hipertonia, coreatetose, tremor, bradicinesia, apraxia, distonia facial, riso sardônico, comprometimento do controle motor axial, mudança da caligrafia, boca aberta com sialorreia, redução do piscamento dos olhos, movimentos oculares exploratórios e olhar aborrecido, disfunção autonômica, convulsões e dores de cabeça. Além de alterações cerebelares, como dismetria, tremor de intenção, marcha atáxica e disartria. A paralisia pseudobulbar pode estar presente, assim como convulsões que podem ocorrer em qualquer estágio da doença. Em pacientes com grave incapacidade neurológica o mutismo é comum (AGGARWAL; BHATT, 2013; SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

Em casos mais graves os pacientes podem apresentar distonia grave e dolorosa que pode evoluir para contraturas ao longo do tempo. Aqueles que possuem disfagia grave correm risco de aspiração. Quase um terço apresenta teste de função cardiovascular autonômica anormal, provavelmente devido ao envolvimento de neurônios autonômicos centrais (ROSENCRANTZ; SCHILSKY, 2011). Entre alguns sintomas raros estão a epilepsia refratária, câibras, crises oculogênicas, neuropatia

óptica e tosse devido a contração involuntária dos músculos respiratórios (SHRIBMAN; WARNER; DOOLEY, 2019).

Em 1985, Barbosa e colaboradores em seu estudo sobre degeneração hepatolenticular estudaram 95 casos de pacientes com essa enfermidade acompanhados no Hospital das Clínicas de São Paulo entre 1946 e 1984, sendo, entre estes, 5 casos assintomáticos. Dos 95 pacientes, 49 apresentaram sintomas neurológicos e 13 psiquiátricos. Os sintomas neurológicos foram: tremor (23 pacientes), disartria (18), posturas distônicas (5), coreia e/ou atetose (5), alteração da marcha (4), movimentos distônicos (2). O anel de Kayser-Fleischer esteve presente em 84 pacientes.

O estudo publicado por Machado *et al* (2006) avaliou 119 casos de pacientes com DW atendidos no Hospital das Clínicas de São Paulo, entre 1963 a 2004. Os distúrbios neurológicos apresentados por essa população foram: disartria (n=109, 91% dos casos), alteração da marcha (n=89, 75%), distonia (n=82, 69%), riso sardônico (n=86, 72%), bradicinesia (n=68, 58%), rigidez (n=78, 66%), instabilidade postural (n=54, 49%), tremor de repouso (n=6, 5%), tremor postural (n=65, 55%), distúrbios cerebelares (n=33, 28%), disartria (n=59, 50%), disfagia (n=19, 16%), atetose (n=17, 14%).

Yong *et al* (2012) recrutaram 45 pacientes com manifestações neurológicas diagnosticados com DW acompanhados em quatro hospitais universitários da Coreia no período de 1995 a 2011. Desses pacientes o anel de Kayser-Fleischer estava presente em 33 indivíduos. A prevalência era no sexo masculino (29 pacientes) com idade média de 33 anos. A idade média do início dos sintomas foi aos 21 anos. Apresentaram clinicamente pseudo-esclerose (91,1%), parkinsonismo (42,2%), distonia (24,4%) e coreia (2,2%).

Yong Li e *et al* (2019), fizeram um estudo retrospectivo com 4530 pacientes com DW internados no centro onde foi realizado o estudo. O objetivo da pesquisa era descrever as características clínicas dos pacientes com DW que desenvolveram queixas neurológicas após trauma leve, cirurgia, ou situações emocionais, caracterizando assim sintomas neurológicos agudos. Desses pacientes, 31 relataram manifestações neurológicas após as condições citadas acima. Os sintomas neurológicos mais relatados foram: tremor (23 pacientes), disartria (21) e sialorreia (6). Os menos frequentes foram marcha anormal (2) e tensão muscular (2). Os pacientes submetidos ao episódio estressante passaram a apresentar estes sintomas por volta de 2,79 horas, variando de 0,5 a 7 horas.

Figura 8: Imagem de uma paciente com Doença de Wilson antes de desenvolver o risosardônico

Permissão da Oxford/Brain (4863580689227)



FIG. 12.—Photograph of S. T. before the onset of the symptoms of progressive lenticular degeneration.

Fonte: WILSON (1912)

Figura 9: Imagem da paciente ilustrada acima após evolução da doença apresentando o riso sardônico

Permissão da Oxford/Brain (4863580689227)



FIG. 13.—Photograph of S. T., taken at Virginia Water. Characteristic appearance of face and upper limbs. Compare with fig. 12. [For this photograph I am indebted to Dr. G. W. Smith.]

Fonte: WILSON (1912)

1.6.3 Manifestações psiquiátricas

Os sintomas psiquiátricos e comportamentais são comuns e podem preceder os sintomas neurológicos e hepáticos ou simultaneamente a eles. Pode afetar de 30% a 40% dos pacientes com Doença de Wilson (FERENCI, 2017). Pacientes jovens podem apresentar sintomas psiquiátricos sutis que podem envolver labilidade emocional e mudanças comportamentais (ROSENCRANTZ; SCHILSKY, 2011).

Em crianças com essa doença, pode-se observar o declínio do desempenho escolar, alterações de personalidade, impulsividade, exibicionismo sexual e comportamento inadequado (FERENCI, 2017). As características psiquiátricas mais comuns são comportamento anormal (irritabilidade ou desinibição), alteração de personalidade, ansiedade, depressão, déficit de atenção, transtornos afetivos, catatonia, mania, distímia, dificuldade de planejamento e tomada de decisão, episódios de medo, semelhanças com transtorno afetivo bipolar de episódios maníacos/hipomaníacos (SHRIBMAN; WARNER; DOOLEY, 2019; BANDMANN; WEISS; KALER, 2015).

1.6.4 Outras manifestações

Manifestações endócrinas, renais, cardíacas e esqueléticas ocorrem em menos de 10% dos pacientes. As características endócrinas envolvem hipoparatiroidismo, irregularidade menstrual, frequência de abortos e infertilidade. As manifestações renais incluem nefrolitíase e aminoacidúria. As manifestações cardíacas incluem cardiomiopatia e arritmias cardíacas e as alterações esqueléticas incluem artrite e osteoporose prematura (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

Barbosa *et al* (1985) em estudo radiológico do esqueleto realizado em 34 casos de DW, demonstraram a presença de osteoporose em 27 (79,4%) e a cintilografia das articulações revelou anormalidades em 23 de 34 casos estudados (67,6%). As anormalidades osteomusculares são relatadas em até 88% dos pacientes podendo ser uma característica presente ou evoluir com o decorrer da DW (AGGARWAL; BHATT, 2013).

Foram realizadas descobertas oftalmológicas como anéis de Kayser-Fleischer e cataratas no formato de girassóis, além de outras manifestações clínicas como síndrome de Fanconi com aminoacidúria, amenorreia secundária, anemia hemolítica, icterícia transitória, pancreatite, cálculos biliares, rabdomiólise e disfunção de pequenas fibras (ROSENCRANTZ; SCHILSKY, 2011; DALVI; PADMANABAN, 2014;

SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002; GONDIM; ARAÚJO; OLIVEIRA; VALE, 2014).

Alguns autores descreveram que a hipercalcúria e episódios de cálculo renal são sinais comuns antes do diagnóstico. Náusea, vômitos, diarreia e piora da anasarca também são sintomas relatados por esses pacientes (CHANG; HAHN, 2019). Manifestações hematológicas podem surgir como pancitopenia do hiperesplenismo; essas manifestações devem servir de alerta ao médico sobre a possibilidade de DW (AGGARWAL; BHATT, 2013).

1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Wilson é baseado em uma ampla combinação de testes de laboratório e características clínicas. Esse distúrbio deve ser considerado em qualquer paciente jovem que apresente as manifestações clínicas neurológicas (essencialmente qualquer forma de distúrbio de movimento em jovem), hepáticas e psiquiátricas descritas. Cada um dos testes de diagnóstico possui suas limitações e apenas a combinação dos testes clínicos, bioquímicos e genéticos fornecem uma ferramenta poderosa e confiável para o diagnóstico (MERLE; SHAEFER; STREMMEL, 2007; SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

Os exames laboratoriais mais úteis para fins de diagnóstico são aqueles que medem a excreção de urina por 24 horas, ceruloplasmina sérica, cobre livre e quantificação da concentração hepática de cobre (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007). Entre os testes bioquímicos os parâmetros mais utilizados são: enzimas aspartatoaminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), γ -glutamiltanspeptidase (γ -GTP) que são marcadores de lesão hepática e nessa doença se apresentam alterados (SILVÉRIO; COUTO; OLIVEIRA, 2018).

A confirmação pela realização de testes genéticos é a maneira mais precisa para diagnosticar a doença, principalmente nas fases iniciais ou prodrômicas da doença, havendo história familiar positiva para DW. Exames de imagem como a ressonância magnética podem fornecer uma visão dos correlatos patológicos e anatômicos de sinais e sintomas clínicos e também auxiliam na confirmação diagnóstica (DALVI; PADMANABAN, 2014).

1.7.1 Cobre urinário 24 horas

A quantidade de cobre extraído da urina por um período de 24h pode ser útil tanto para o diagnóstico da Doença de Wilson quanto para o monitoramento do tratamento. Em pacientes não submetidos ao tratamento, a excreção de cobre por 24hs reflete a quantidade de cobre não ligado a ceruloplasmina presente na circulação (FERENCI, 2017).

A concentração de cobre urinário superior a $100\mu\text{g}/24\text{hs}$ ($> 1,6\text{mol} / 24 \text{ h}$) é considerada positivo para Doença de Wilson. Esse nível é atingido na maioria dos pacientes sintomáticos, todavia um nível de 40-100 μg não descarta esta doença em pacientes assintomáticos, necessitando assim de mais testes. Além disso, em pacientes heterozigotos com Doença de Wilson a excreção urinária de cobre raramente está acima de $70\mu\text{g}/24\text{hs}$. Essa medida pode se apresentar limitada pelo fato de que altos níveis urinários de cobre podem estar presentes em outras doenças hepáticas crônicas, como: hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e síndrome de Alagille. O exame pode apresentar-se alterado devido à contaminação da amostra durante a coleta ou até mesmo devido aos conservantes utilizados para análises de rotina contendo óxido de mercúrio (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

A excreção urinária de cobre com a administração de D-penicilamina foi considerada um teste diagnóstico útil. Esse teste envolve a administração de 500mg dessa medicação na linha de base e 12h após iniciado a coleta da urina. Se a concentração final de cobre na urina for maior que $1600\mu\text{g} / 24 \text{ h}$, o diagnóstico de DW é mais provável do que para outras doenças hepáticas (DALVI; PADMANABAN, 2014). Apesar das limitações, esse teste é provavelmente o melhor para triagem da Doença de Wilson em pacientes sintomáticos (PFEIFFER, 2016).

1.7.2 Cobre sérico

A medição do nível de cobre livre no plasma é útil para o diagnóstico da DW, porém só pode ser calculada após a medição da concentração total de cobre e ceruloplasmina no plasma. A quantidade deste metal ligado a ceruloplasmina é de 3,15g/mg de ceruloplasmina (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

Embora seja uma doença por sobrecarga de cobre, nível sérico total de cobre encontra-se geralmente diminuído devido à diminuição da ceruloplasmina na circulação. O cobre livre pode ser calculado subtraindo o cobre ligado a

ceruloplasmina da concentração total de cobre no soro. Na maioria dos pacientes não tratados é elevada acima de 200 μ g (FERENCI, 2017). Nos pacientes com insuficiência hepática aguda pode ocorrer maior liberação de cobre devido à danificação dos hepatócitos. Portanto, a normalidade da taxa de cobre circulante ou o aumento dessa taxa, apesar da redução do nível de ceruloplasmina, sugerem o aumento da quantidade de cobre não ligado a ceruloplasmina (PATIL; *et al*, 2013).

Os níveis séricos de cobre têm utilidade diagnóstica limitada, pois a sua validade como teste depende de uma medição bem realizada da ceruloplasmina. Esse teste é mais útil para o acompanhamento do tratamento do que para o diagnóstico (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

1.7.3 Ceruloplasmina sérica

A ceruloplasmina é uma proteína carreadora de 90% do cobre circulante em indivíduos normais. A sua concentração normal é de 20 a 40mg/dL. O nível dessa proteína abaixo de 20mg/dL é sugestivo de Doença de Wilson, todavia, isolada, não pode excluir e fechar diagnóstico. Esse teste é limitado, pois as concentrações de ceruloplasmina podem apresentarem-se baixas em 1% das pessoas normais, em 10% dos portadores heterozigotos de DW e em pacientes com deficiência de cobre, hipoceruloplasminemia hereditária, síndrome nefrótica e insuficiência hepática crônica (DALVI; PADMANABAN, 2014).

Cerca de 20% dos pacientes com DW terão níveis normais de ceruloplasmina sérica. A ceruloplasmina pode estar tipicamente diminuída em pacientes com Doença de Wilson que apresentam manifestações neurológicas, enquanto pode estar abaixo da faixa de normalidade em metade dos pacientes que apresentam sintomas hepáticos. Quando os anéis de Kayser-Fleisher não estão presentes, os níveis de ceruloplasmina nem sempre são confiáveis, pois podem estar alterados devido a outras enfermidades (FERENCI, 2017).

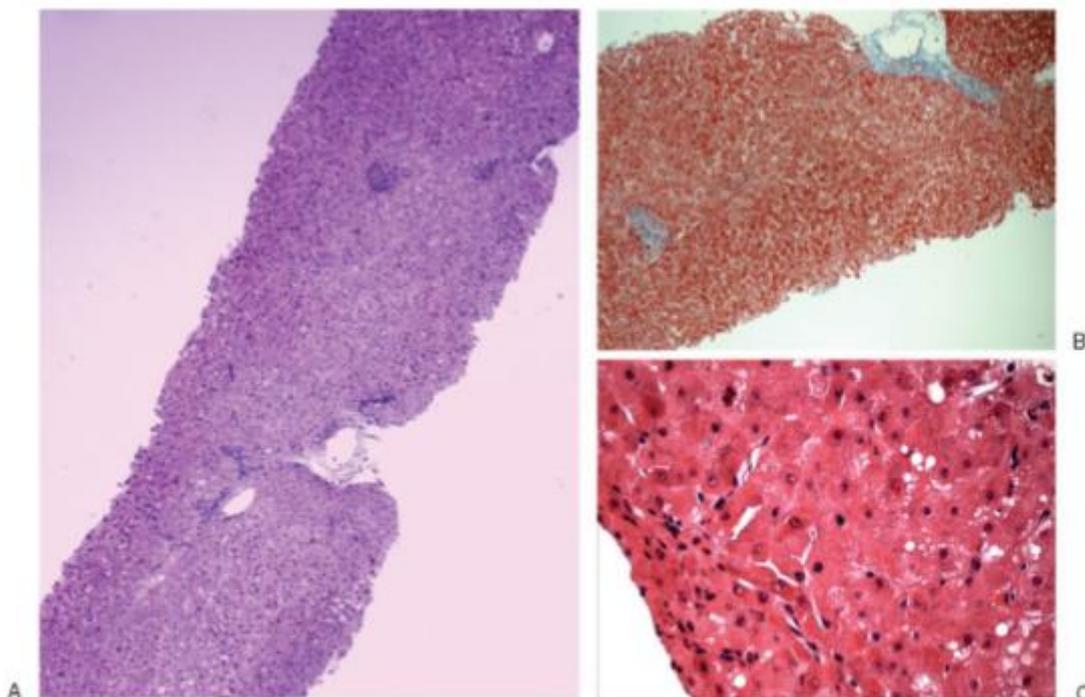
1.7.4 Biópsia hepática

A biópsia hepática só possui finalidade diagnóstica para essa doença se os sinais clínicos e os outros testes não permitirem um diagnóstico final ou em caso de suspeita de outra doença hepática associada (FERENCI, 2017). Os achados

histológicos incluem esteatose, núcleos glicogenados nos hepatócitos, necrose focal de hepatócitos, fibrose e cirrose (DALVI; PADMANABAN, 2014).

Figura 10: (A) Fígado quase normal com núcleos glicogenados e sem inflamação significativa. (B) Sem fibrose significativa (coloração tricrômica). (C) Esteatose leve e edema hepatocelular.

Permissão da Seminars in Liver Disease (4934191070605)



Fonte: (JOHNCILLA; MITCHELL, 2011)

Como a doença pode progredir, é possível observar na análise histológica depósitos lisossômicos densos de cobre e metalotioneína de cobre. É possível identificar também antecedentes de fibrose na insuficiência hepática aguda devido a DW, distúrbios hepatocelulares e alterações apoptóticas e necróticas (FERENCI, 2017). Cerca de metade desses pacientes possuem cirrose no momento da biópsia, outros não apresentam cirrose nem sinais de doença hepática. A detecção de cobre nos hepatócitos por avaliação histoquímica é altamente variável, principalmente na fase aguda da doença. A ausência de cobre na análise não exclui a doença de Wilson. A progressão da doença hepática para hepatocarcinoma é uma complicação extremamente rara na DW (DALVI; PADMANABAN, 2014; IWADATE; OHIRA; SUZUKI; Et al, 2004).

1.7.5 Quantificação do cobre tecidual hepático

O acúmulo de cobre no fígado é muito comum em pacientes com Doença de Wilson. Corantes específicas como rodamina ou orceína revelam reservas focais de cobre em menos de 10% dos pacientes, porque detectam apenas deposições lisossômicas de cobre. A medição para o parênquima hepático é a concentração de cobre, método de escolha para o diagnóstico da Doença de Wilson. O método de quantificação do cobre tecidual hepático é realizado a partir de uma biópsia hepática (FERENCI, 2017).

A maioria dos pacientes possui um fígado com teor de cobre superior a 250 $\mu\text{g/g}$ de peso seco e pode exceder até 3000 $\mu\text{g/g}$ de peso seco, sendo que a taxa de normalidade é $<50 \mu\text{g/g}$. As biópsias para determinação quantitativa do cobre devem ser secas e depois colocadas em um recipiente sem cobre. A remessa para determinação quantitativa de cobre não requer precauções especiais como congelamento. Em pacientes com envolvimento predominantemente neuropsiquiátrico a concentração hepática de cobre pode estar dentro do valor de normalidade em 20% dos pacientes (DALVI; PADMANABAN, 2014; FERENCI, 2017).

Aqueles que apresentam quadro de cirrose hepática têm um teor de cobre hepático abaixo de 250 $\mu\text{g/g}$ de peso seco, devido a uma distribuição desigual desse metal no parênquima hepático. A quantificação da concentração de cobre hepático continua sendo o melhor teste diagnóstico. Os métodos histoquímicos para detecção do excesso de cobre no fígado não são confiáveis. O estudo realizado Pilloniet al (1998) observou que os corantes orceína e rodanina possuem menor precisão no diagnóstico de DW nos seus estágios iniciais, já a coloração com prata de Timm é o método de coloração mais sensível comparado aos corantes citados anteriormente (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007; PILLONI; LECCA; EYKEN; Et al, 1998).

1.7.6 Anéis de Kayser-Fleisher

Os anéis de Kayser-Fleisher são visíveis pelo exame físico, mas geralmente são detectáveis pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda. Esses anéis são frequentemente presentes em pacientes com características neuropsiquiátricas (LEGGIO; ADDOLORATO; ABENAVOLI; GASBARRINI, 2005). A presença desses anéis indica que o cobre livre foi liberado na circulação. Outros achados oftalmológicos incluem a catarata de girassol que é a deposição de cobre na lente. Esse achado está

presente em 50-60% dos pacientes, porém pode desaparecer após prolongada terapia (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

Geralmente os anéis de Kayser-Fleisher são dourados, marrons ou verdes e quase sempre são bilaterais. Como eles aparecem pela primeira vez na região superior e depois inferior da córnea, é importante levantar a pálpebra durante o exame para garantir que os primeiros anéis de Kayser-Fleisher não sejam negligenciados. Eles podem não ter se formado em pessoas pré-sintomáticas ou com apenas sintomas hepáticos. É importante ressaltar que esse sinal clínico não é patognomônico da Doença de Wilson (PFEIFFER, 2016).

1.7.7 Teste genético

O teste genético ainda permanece impraticável na maioria dos contextos clínicos como ferramenta de rastreamento da Doença de Wilson. No entanto, a triagem genética de familiares de pacientes com essa doença diagnosticada e cujas mutações responsáveis foram identificadas, deve ser realizada se possível (PFEIFFER, 2016).

Os diagnósticos genéticos moleculares são complexos devido as mais de 500 mutações. Além disso, a maioria dos pacientes é heterozigotos compostos, carregando assim duas mutações diferentes. O rastreamento sequencial está se tornando continuamente mais rápido e barato, logo se tornará um teste de diagnóstico comumente utilizado. É necessário fazer uma análise molecular do gene *ATP7B* em pacientes com diagnóstico de DW, tanto para confirmação como para facilitar a triagem subsequente dos familiares (FERENCI, 2017).

O teste genético é mais eficaz em etnias que têm uma mutação predominante e é menos útil em outras áreas geográficas. Na prática clínica esse teste está limitado a triagem principalmente de parentes de primeiro grau dos pacientes diagnosticados (DALVI; PADMANABAN, 2014). Quando as mutações responsáveis pela doença são detectadas a condição pode ser confirmada, mas o resultado negativo não pode excluir o diagnóstico da Doença de Wilson (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

1.7.8 Exames de neuroimagem

A ressonância magnética (RM) atualmente é um importante instrumento neurorradiológico para diagnóstico e monitoramento do tratamento na Doença de

Wilson (SALARI; FAYYAZI; MIRMOSAYYEB, 2018). Esse exame pode mostrar geralmente anormalidades em pacientes com manifestações neurológicas e psiquiátricas, todavia em pacientes com apenas manifestações hepáticas tem apresentado resultados normais (LORINCZ, 2010).

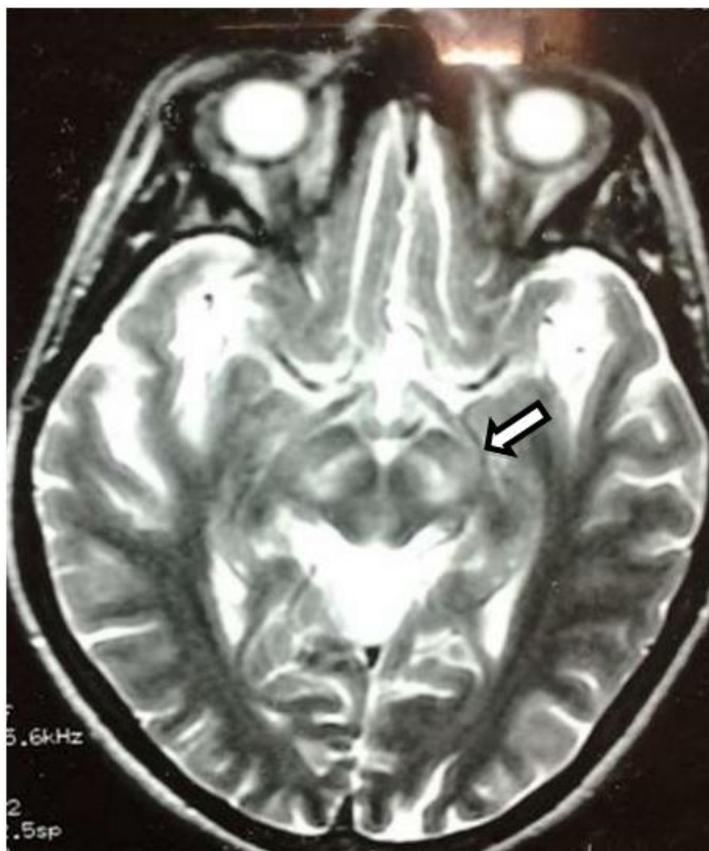
A RM e a tomografia computadorizada de crânio podem detectar alterações nos núcleos da base e em outras regiões como ponte ou tálamo, mas, ao contrário do ferro, o cobre não pode ser diretamente detectado no exame de imagem. O achado típico da ressonância magnética é a hiperintensidade simétrica ou intensidade mista em imagens ponderadas em T2 na ponte, mesencéfalo e nos núcleos da base. O cerebelo, trato corticoespinal, córtex e área subcortical também são afetados (SALARI; FAYYAZI; MIRMOSAYYEB, 2018). Além das alterações de sinais que podem indicar acúmulo de cobre e /ou gliose reativa, a atrofia da substância branca e das áreas corticais é outro achado radiológico frequente (STRECKER; SCHNEIDER; BARTHEL, 2006).

Os achados patognomônicos da DW na ressonância magnética vistos em T2 incluem as faces do panda gigante e face de filhote de panda, mas os sinais tridente também foram relatados em outros distúrbios neurodegenerativos (SALARI; FAYYAZI; MIRMOSAYYEB, 2018). O sinal da face de panda consiste em alta intensidade de sinal no tegmento, preservação da intensidade do sinal na porção lateral da *pars reticulata* da substância negra e no núcleo vermelho e hipodensidade do colículo superior; a face do filhote de panda pode ser vista na parte dorsal da ponte (DALVI; PADMANABAN, 2014). Em pacientes submetidos ao tratamento o achado mais comum são áreas de alto sinal T2 nos núcleos lentiforme e caudado, tálamo, tronco encefálico e substância branca. Imagens em T1 (parâmetro da RMN que representa as trocas de energia do núcleo de H com o seu meio ambiente) de alto sinal, como as da encefalopatia portal sistêmica também podem ser observadas (LORINCZ, 2010).

Estudo realizado por Yu et al (2019) com 364 pacientes com DW submetidos a ressonância magnética demonstrou que todos apresentaram sinais anormais em toda região cerebral analisada, sendo as mais comuns: putâmen, ponte, tálamo, tecto auditivo, núcleo caudado e globo pálido. As regiões menos afetadas foram: lobo temporal, lobo parietal, lobo frontal, cerebelo e corpo caloso. Não foram identificadas anormalidades no lobo occipital ou medula oblonga (YE; GAO; YANG; HAN, 2019). YONG et al (2012) observaram em seu estudo que, dos 41 pacientes com DW submetidos a RMN, apresentaram alterações em: núcleos da base (20 indivíduos), mesencéfalo (15) e tálamo (12).

O sistema nigroestriatal tem sido foco de imagens funcionais na DW devido à alta prevalência de pacientes que apresentam distonia, parkinsonismo e /ou coreia. Estágios iniciais de depósitos metálicos nos núcleos da base e no tronco encefálico de pacientes com DW podem ser detectados por sonografia transcraniana. Esses pacientes frequentemente apresentam distúrbios do sono, incluindo alteração do sono REM. O estudo realizado por Strecker et al (2006) analisou 41 resultados de ressonância magnética em pacientes com Doença de Wilson e observou que aqueles que tinham queixas neurológicas apresentavam redução significativa do diâmetro do mesencéfalo quando comparados aos que apresentavam apenas sintomas hepáticos (STRECKER; SCHNEIDER; BARTHEL, 2006).

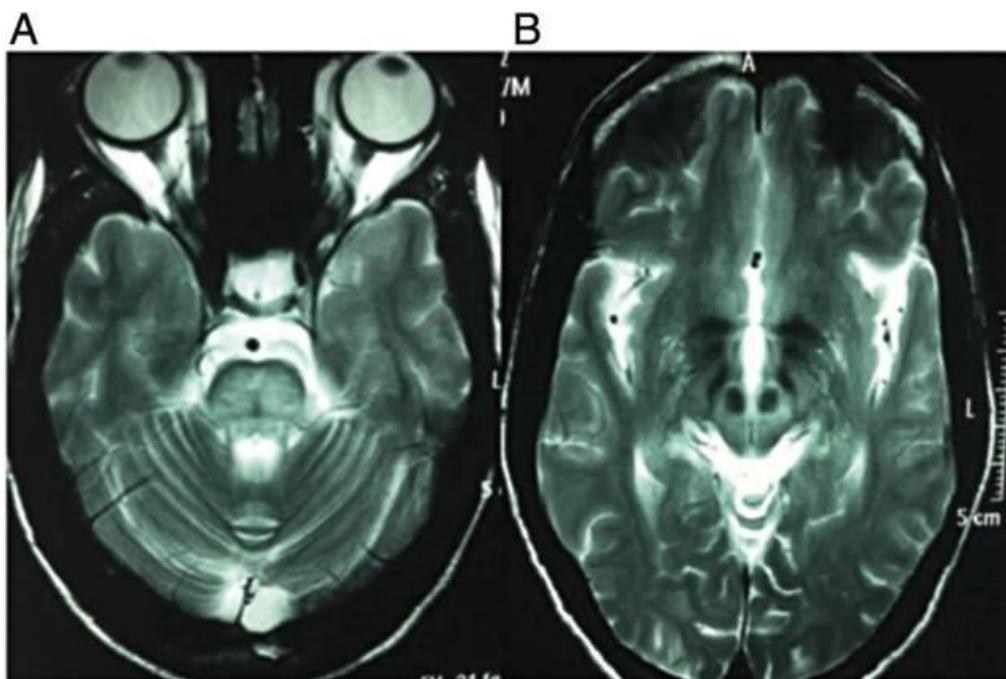
Figura 11: A imagem ponderada em T2 do cérebro de ressonância magnética mostra sinal de “face de panda gigante”.



Fonte: Arquivo Pessoal

Figura 12: Imagem de RMN co cérebro ponderada em T2 mostra hiperintensidade anormal na ponte com sinal de “tridente” hipointenso característico (A) e “sinal de face de panda gigante” característico no mesencéfalo.

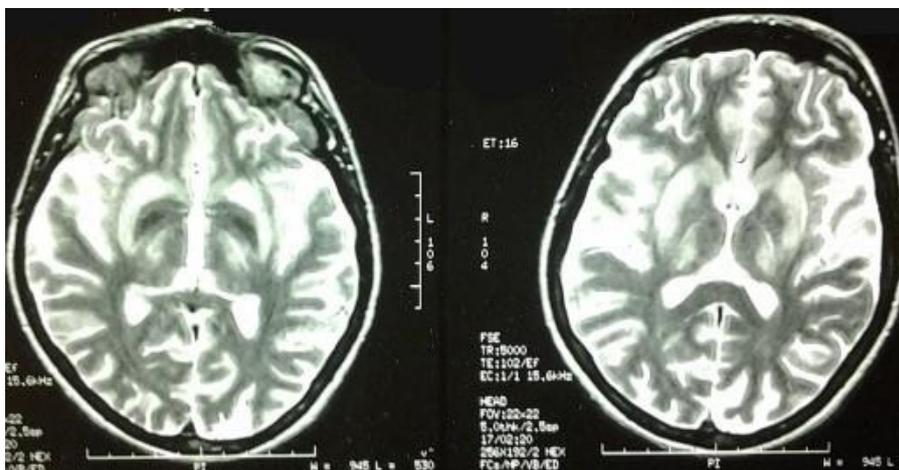
Permissão da Oxford Medical (5062040698265)



Fonte:

(PAREKH; AGRAWAL, 2014).

Figura 133: Imagem de RMN co cérebro ponderada em T2 mostra hiperintensidade anormal de núcleos da base e tálamo



Fonte: Arquivo pessoal

1.7.9 Diretrizes para testes de diagnóstico

Abordagem dos testes será diferenciada em pacientes que apresentam apenas manifestações hepáticas e os que apresentam distúrbios neuropsiquiátricos. Naqueles com queixas hepáticas os anéis de Kayser-Fleischer nem sempre estão presentes, todavia sua ausência não exclui o diagnóstico de DW. Embora o teor de cobre urinário seja elevado e a ceruloplasmina sérica reduzida, ainda há necessidade de confirmação do diagnóstico, para isso o teste genético deve ser indicado como o teste diagnóstico quando estiver disponível. Nos indivíduos com disfunções neuropsiquiátricas a combinação de anéis de Kayser-Fleischer, cobre urinário de 24 horas elevado e a ceruloplasmina baixa confirmam o diagnóstico de Doença de Wilson. Todavia, nos casos em que o cobre urinário ou a ceruloplasmina forem inconclusivos, o teste genético também se tornará o teste indicativo para o diagnóstico (PFEIFFER, 2016).

1.7.10 Achados patológicos

Os estudos anatomopatológicos realizados por SAK Wilson (1912) detectaram tecido hepático intensamente cirrótico, apresentando superfície coberta por nódulos irregulares e arredondados cercados por faixas de tecido conjuntivo. A coloração do órgão era mais clara que o normal e a cirrose era multilobular.

Estudos macroscópicos apontam lesões mais graves no putâmen que se apresenta com o tamanho diminuído e com coloração alterada. Nos casos de maior gravidade pode ocorrer necrose putaminal, cavitações no tálamo, núcleo denteado do cerebelo ou substância branca (DUSEK; LITWIN; CZLONKOWSKA, 2019).

O estudo macroscópico realizado por SAK Wilson (1912) nos pacientes avaliados pós morte revelou que o putâmen e globo pálido, nestes pacientes, haviam desaparecido quase que inteiramente e, em seu lugar, havia cavitações. O cérebro não apresentava atrofia, mas macroscopicamente observou-se cavitação bilateral e simétrica do núcleo lenticular e neste as porções centrais eram esponjosas e amolecidas com aparência irregular. O córtex e a substância branca tinham aspectos normais: a cápsula externa apresentava perda de fibras, o núcleo caudado havia diminuído, além de comprometimento do claustro. Na porção degenerada era possível observar microscopicamente a desmielinização das fibras nervosas. Não foram verificadas alterações na medula espinhal e as fibras que constituem o fascículo geniculado apresentaram degeneração parcial.

SAK Wilson (1912) observou em seu estudo um paciente que apresentava na autópsia o baço aumentado, todavia razoavelmente firme e muito congestionado. Outro caso clínico apresentou alterações intersticiais na tireóide com proliferação de epitélio. Na análise da artéria aorta, observou pequenas manchas escleróticas, mais localizadas em sua porção abdominal. Não foram observadas alterações nos outros órgãos e estruturas.

A forma de diferenciar os achados patológicos da doença de Wilson e a hepatite autoimune é identificar a presença de auto-anticorpos, a elevação das aminotransferases e hipergamaglobulinemia, a ausência de sinais sugestivos de lesão dos canais biliares ou de outras doenças que levam a hepatite crônica e cirrose. Nos achados histopatológicos há presença de cirrose incipiente e/ou definitiva, acompanhada de inflamação portal de moderada a acentuada e necrose em sacabocados (FERREIRA; ROQUETE; PENNA; TOPPA, 2002).

1.8 Tratamento

Atualmente há uma variedade de abordagens para o tratamento de pacientes com Doença de Wilson. A abordagem variará de acordo com a condição clínica apresentada pelo paciente. O objetivo da terapia é reduzir o acúmulo de cobre e aumentar sua excreção urinária ou reduzir sua absorção intestinal (PFEIFFER, 2016). O tratamento é mais eficaz quando iniciado precocemente. A abordagem farmacológica consiste em medicamentos à base de D-penicilamina, dimercaprol, tetratiomolibdato de trientina e amônio, zinco, vitamina E e deve ser mantida a vida toda (LEGGIO; ADDOLORATO; ABENAVOLI; GASBARRINI, 2005).

1.8.1 Dietoterapia

Apesar da restrição alimentar da ingestão de cobre não ser uma abordagem tão bem sucedida isoladamente, é indicada para auxiliar no tratamento da doenças. Consiste em evitar alguns alimentos ricos em cobre como: fígado, mariscos, chocolate, nozes, legumes, frutas secas e cogumelos (AGGARWAL; BHATT, 2018).

1.8.2 Penicilamina

Em 1956 J M Walshe introduziu a D-penicilamina no tratamento da Doença de Wilson. Foi o primeiro agente oral utilizado para tratar esse distúrbio. Trata-se de um quelante redutor de cobre, faz com que esse metal se ligue a uma menor quantidade de proteínas (albumina e transcuprina), facilitando a sua ligação à penicilamina. Sua ação aumenta a excreção de cobre na urina. Pacientes não tratados podem excretar de 200 a 300mg de cobre por dia na urina. Quando submetidos ao tratamento com penicilamina essa excreção pode aumentar muito de 1,0 a 1,5g ao dia (BREWER, 2009).

A maioria dos pacientes que apresenta manifestações hepáticas tem uma melhora clínica após 6 a 8 semanas de tratamento, mas pode levar de 6 a 12 meses para que a alteração seja perceptível (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007). As anormalidades neuropsiquiátricas também podem começar a apresentar melhora em seis meses e a gradualmente podem progredir positivamente até cerca de 24 meses (BREWER, 2009).

É recomendado iniciar o tratamento com doses baixas, aumentando gradativamente para melhorar sua tolerabilidade. Esse medicamento pode induzir a deficiência de vitamina B6, portanto é normalmente adicionada à terapêutica uma dose diária de piridoxina. Cerca de 30% dos pacientes apresentam hipersensibilidade no primeiro mês de tratamento, podendo relatar febre, erupção cutânea e linfadenopatia. Esses efeitos são transitórios, todavia dependendo da gravidade do efeito colateral a medicação poderá ser suspensa. Os efeitos colaterais tardios mais comuns são alterações degenerativas na pele, elastose perfurante serpiginosa, artropatia, reações tipo lúpus, síndrome nefrótica, miastenia gravis, síndrome de Goodpasture, neutropenia, trombocitopenia e anemia aplástica podem se desenvolver de forma tardia ou precoce, por isso é necessário realizar um hemograma completo antes de aderir à terapêutica (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

Os pacientes com doença hepática apresentam boa resposta à penicilamina com melhora nos valores laboratoriais, como bilirrubina alta e tempo prolongado de protrombina, além de melhorar da ascite no aspecto clínico. Caso o paciente não apresente melhora rápida dos sintomas, esse deve entrar na lista de transplante hepático urgentemente. Pacientes com sintomas neurológicos apresentam melhora em manifestações como tremor e parkinsonismo, além de apresentar melhoria nos achados da ressonância magnética. Todavia, 20-50% dos casos podem apresentar inicialmente deterioração do estado neurológico. O uso desse fármaco em pacientes

com sintomas neurológicos requer acompanhamento e monitoramento rigorosos (DALVI; PADMANABAN, 2014).

1.8.3 Trientina

A trientina é um agente quelante de cobre, utilizado no tratamento da DW, que promove o aumento da excreção de cobre pela urina. Nos Estados Unidos esse medicamento é utilizado como alternativa para os pacientes intolerantes ao uso de penicilamina. Ele é menos tóxico que a penicilamina. Não foram relatadas reações precoces de hipersensibilidade, todavia possui alguns efeitos colaterais, sendo a pancitopenia o principal deles (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007). As reações adversas tardias relatadas incluem síndrome do tipo lúpus com proteinúria e anemia sideroblástica moderada. Estudos demonstraram piora em 24% dos pacientes com sintomas neurológicos que utilizaram a trientina como terapia de primeira linha (LI; CHEN; YOU; YANG; WANG, 2016).

1.8.4 Zinco

A terapia de zinco tem sido utilizada principalmente como manutenção do tratamento. As preparações de zinco incluem: glutamato de zinco, sulfato de zinco, acetato de zinco, licor de zinco, dentre outros. Atua reduzindo a absorção gastrointestinal de cobre desempenhando esse papel terapêutico com efeito relativamente lento. O zinco potencializa a ação da metalotioneína no intestino em até 15 vezes. A metalotioneína possui alta afinidade pelo cobre e evita a absorção desse metal para o sangue (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002).

Estudos realizados descobriram que a eficácia da preparação do zinco era semelhante à penicilamina, porém apresentava tolerância significativamente superior. Estudos observaram que os pacientes que fizeram uso de zinco via oral tiveram como resposta terapêutica o aumento da excreção de cobre pela urina. Na Europa o tratamento com zinco é recomendado para pacientes em estágios iniciais da DW, que estejam grávidas, que apresentam sintomas neurológicos iniciais ou que estejam fazendo tratamento de manutenção. A irritação do trato gastrointestinal é a principal reação adversa desse medicamento (LI; CHEN; YOU; YANG; WANG, 2016).

1.8.5 Tetratiomolibdato

O tetratiomolibdato é um potente agente de desobstrução que interfere na absorção do cobre ou se combina como cobre plasmático tornando o metal indisponível para captação celular. Possui uma ação quelante formando um complexo de cobre com proteína. Esse complexo é metabolizado pelo fígado e excretado pela bile (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

Estudos realizados comprovaram que esse referido medicamento não piora as funções neurológicas, sendo particularmente aplicável a pacientes com Doença de Wilson que possuem comprometimento neurológico. Portanto, é mais eficaz e possui menos efeitos colaterais que a trientina. Seus efeitos adversos incluem supressão da medula óssea, toxicidade hepática, e disfunção neurológica induzida por excesso de deca-pagem (LI; CHEN; YOU; YANG; WANG, 2016).

1.8.6 Terapias combinadas

A utilização da vitamina E pode ser combinada com as terapias citadas, sendo considerada, portanto terapia adjuvante. Observações clínicas constataram a redução da vitamina E em pacientes com DW no plasma e fígado. Há relatos de melhora dos sintomas devido a essa reposição vitamínica, porém sua eficácia ainda precisa ser confirmada (LI; CHEN; YOU; YANG; WANG, 2016).

A combinação da penicilamina com o zinco não é recomendada, pois não faz sentido utilizar um agente quelante que pode neutralizar o efeito do metal administrado. Uma abordagem experimental que está sendo utilizada é o uso de trientina combinado com zinco por seis a oito semanas, em seguida, mudar para terapia de manutenção com zinco (MEDICI; ROSSARO; STURNIOLO, 2007).

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Descrever as alterações neurológicas centrais e periféricas em pacientes com doença de Wilson acompanhados em um Hospital Universitário no estado do Ceará.

2.2 Secundários

- a) Identificar as características epidemiológicas dos pacientes com DW;
- b) Apresentar os principais sinais e sintomas neurológicos dos pacientes acompanhados no HUWC.
- c) Relatar as alterações neuropáticas periféricas e outras alterações neuromusculares presentes nos pacientes com doença de Wilson.
- d) Descrever as disfunções autonômicas apresentadas pelos pacientes com doença de Wilson.
- e) Descrever os achados dos exames (QUE EXAMES?) apresentados pelos pacientes com DW.
- f) Identificar as principais complicações clínicas relacionadas à doença de Wilson.
- g) Avaliar o efeito (QUAL?) dos principais tratamentos farmacológicos no curso das manifestações neurológicas nos pacientes com DW.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 População do estudo e Aspectos éticos

Trata-se de um estudo prospectivo de uma coorte, envolvendo 14 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de doença de Wilson pelos critérios de Leipzig, mas sem confirmação por teste genético. Todos os casos com DW envolvidos no estudo foram provenientes do ambulatório de doença de Wilson, do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – Fortaleza/CE. Os critérios de inclusão foram diagnóstico de DW confirmado por um neurologista e a partir de avaliação clínica e testes clínico-laboratoriais, acompanhados no HUWC. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico inconclusivo de DW e não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram inicialmente avaliados um total de 16 pacientes, sendo que 2 destes foram excluídos por diagnóstico clínico de DW inconclusivo e sem teste genético, história de dano físico nos nervos ou neuropatia periférica com etiologia claramente secundária a outras doenças, como diabetes e neoplasias. Os quatorze pacientes tiveram seus prontuários revisados, foram submetidos à avaliação clínica, teste de enrugamento cutâneo e à aplicação dos questionários: Avaliação da funcionalidade (Índice de Barthel), avaliação da capacidade autonômica (COMPASS 31), escala de determinação funcional da qualidade de vida (DEFU). O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CAAE: 05954818.9.0000.5045).

3.2 Protocolo experimental

3.2.1 Revisão de prontuários

Os pacientes selecionados para a pesquisa tiveram seus prontuários revisados mediante coleta de dados demográficos, laboratoriais, exames de imagem e informações relativas ao quadro clínico e às complicações apresentadas. Os dados incompletos nos prontuários foram integralizados a partir das informações fornecidas pelo neurologista que acompanha os casos, assim como informações fornecidas pelos próprios pacientes.

3.2.2 Parâmetros de avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica com o neurologista responsável pelo acompanhamento dos casos. No primeiro momento do atendimento foi realizada anamnese, exame físico e neurológico minucioso, com realização do teste de enrugamento cutâneo. Foram solicitados exames de imagem e laboratoriais conforme a necessidade de aprofundar as investigações de cada caso. Os pacientes com complicações gastrointestinais foram acompanhados simultaneamente no ambulatório de gastroenterologia do HUWC.

3.2.3 Anamnese

Cada paciente recrutado no estudo foi encaminhado para uma avaliação com o neurologista da pesquisa. No primeiro momento do atendimento foi realizada a anamnese, onde foram levantadas informações sobre: queixa principal, história da doença atual, história de doenças pregressas, histórico familiar e histórico medicamentoso.

3.2.4 Exame clínico e neurológico

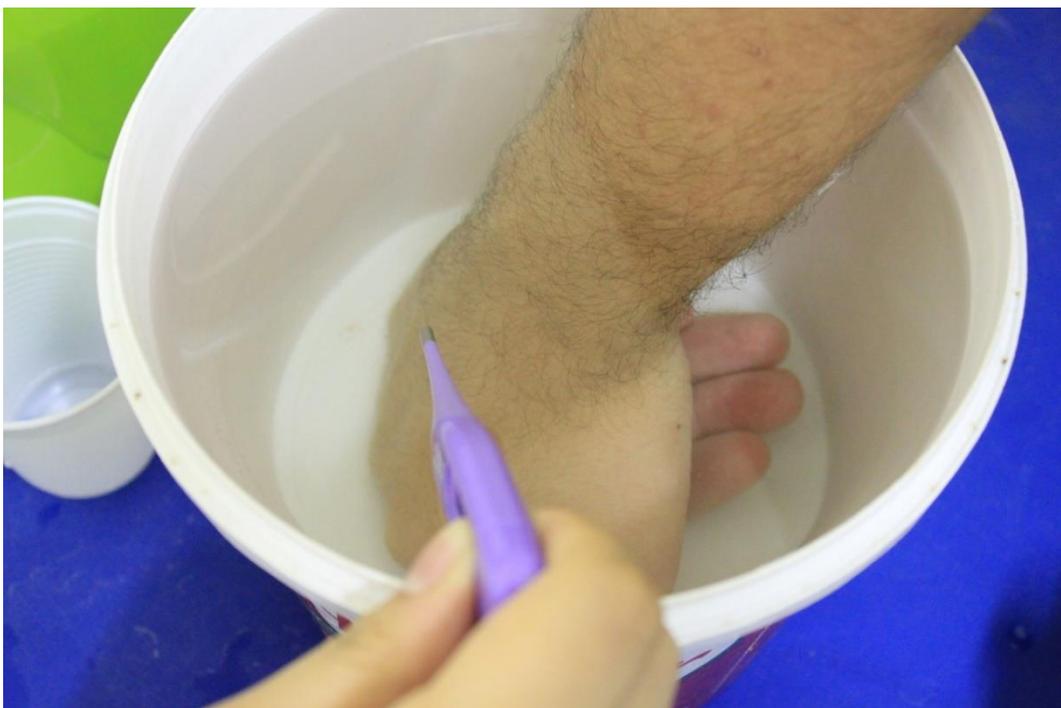
Durante a avaliação o paciente foi submetido ao exame clínico e neurológico. Nessa etapa foram avaliados: estado geral do paciente, reflexos, força muscular, sensibilidade, coordenação motora, marcha, equilíbrio, presença de anéis de Kayser-Fleisher (sinal patognomônico de deposição de cobre na membrana de Desmectet), tônus muscular, postura, presença de tremores, alteração da fala.

3.2.5 Teste de enrugamento cutâneo (TEC)

O teste de enrugamento cutâneo consiste é um experimento inócuo, simples e barato. É usado para diagnosticar neuropatia de fibras finas (NFF). O TEC apresenta-se como uma eficiente alternativa para facilitar o acompanhamento e o diagnóstico dessa condição. A avaliação da inervação simpática dos membros é realizada por meio da quantificação do enrugamento digital. Para a realização do teste, cada paciente ficará sentado, com a mão direita totalmente imersa, até 10 cm acima do punho, durante 30 minutos em um recipiente contendo uma concentração de 0,5 mol/L de NaCl (146g de Cloreto de Sódio diluídos em 5l de água destilada). A temperatura da solução será mantida a 40,5°C por um ebulidor mergulhão, sendo depois realizada a análise do teste, seguindo o protocolo de graduação descrito por TEOH. O

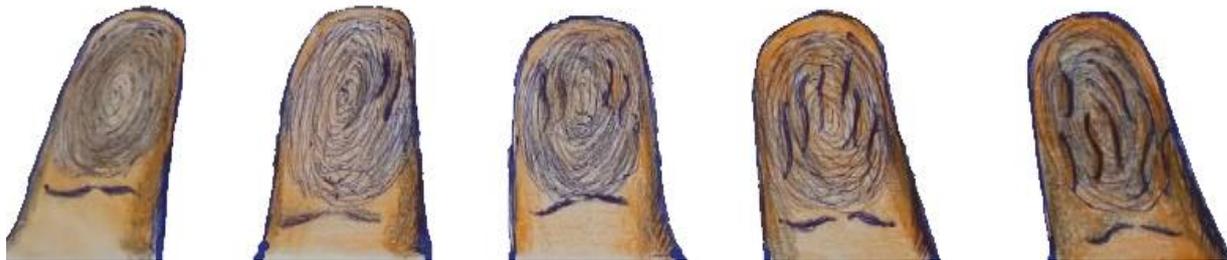
enrugamento de cada polpa digital foi quantificado individualmente e um escore médio de enrugamento foi obtido para cada paciente, onde valores médios inferiores a 2 foram indicativos de neuropatia periférica, de acordo com o procedimento de Teoh e cols. (Figura 7) (TEOH; CHOWN; WILDER-SMITH, 2008). Como será discutido posteriormente, abrasões nas polpas digitais e espessamento decorrente de lesões repetitivas mediante realização de trabalhos manuais são fatores de confusão que impedem a aferição adequada do enrugamento. Entretanto, nenhum dos nossos pacientes apresentou os fatores de confusão que classicamente interferem com a aferição adequada do enrugamento no teste de enrugamento cutâneo (CLARCK; PENTLAND; EWING; CLARKE, 1984).

A ativação reflexa das fibras simpáticas presentes na ponta dos dedos promove a vasoconstrição na polpa digital, caracterizando assim o mecanismo de enrugamento dos dedos. Os poros da transpiração presentes nos dedos funcionam como canais que permitem as substâncias estimulantes (creme anestésico EMLA ou solução hipossolúvel) terem acesso ao plexo simpático que é responsável pela inervação dos vasos sanguíneos presentes na polpa digital, em particular os corpos de Glomus. Os corpos de Glomus são anastomoses arteriovenosas ricamente innervadas e que estão relacionadas à regulação do fluxo sanguíneo local, a temperatura e a conservação de calor, são formados por vasos de calibre capilar e pré-capilar, células epitelióides e terminações nervosas. A substância estimulante aumenta a sua resposta simpática, resultando em vasoconstrição com encolhimento desses corpos de Glomus. A redução do volume da polpa digital desencadeia a retração cutânea e manifestam-se como rugas na pele (WILDER-SMITH, 2014; MELLO; DANTAS; SODDY; MELLO, 1971).



Fonte: Arquivo Pessoal

Figura 15: Graduação do teste de enrugamento cutâneo (TEC).



Sem enrugamento	Leve enrugamento, a ponta do dedo não é lisa	Duas ou menos linhas enrugadas em cada lado da ponta do dedo	Três ou mais linhas enrugadas em cada lado da ponta do dedo	A polpa da ponta do dedo está completamente distorcida pelo enrugamento
-----------------	--	--	---	---

Fonte: Desenho do Arquivo Pessoal

Permissão Elsevier (4937060695043)

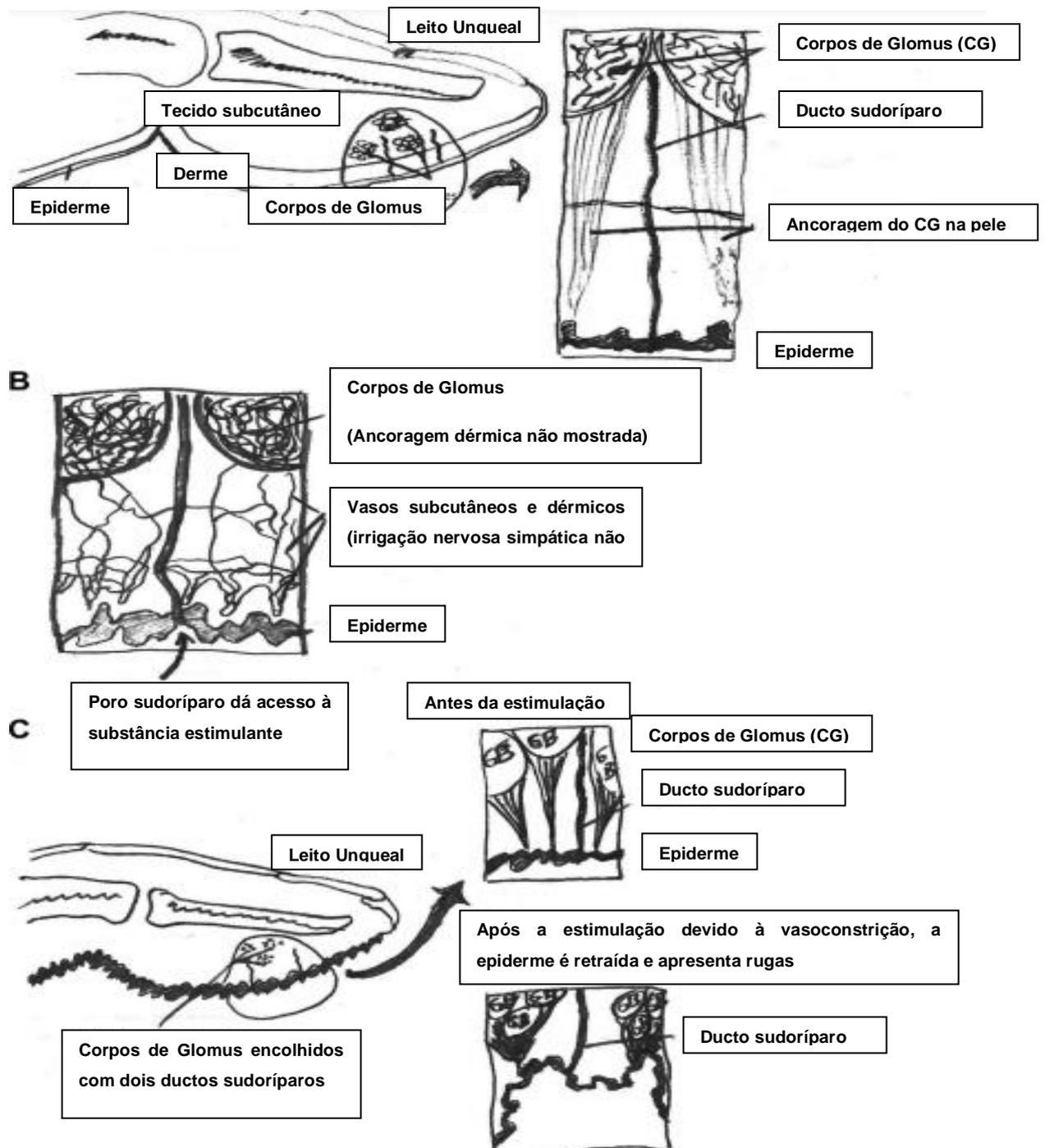


Figura 16: Fisiologia do enrugamento cutâneo estimulado. (A) Ponta do dedo com ductos sudoríparos ampliados adjacentes ao corpo de Glomus. (B) Pele/polpa digital ampliada. Os poros do suor fornecem acesso a substâncias estimulantes, permitindo que cheguem ao plexo nervoso simpático responsável por irrigar a vascularização da polpa digital, especialmente os corpos glômicos. (C) Os estimulantes aumentam a resposta simpática, resultando em vasoconstrição com encolhimento dos corpos de

Glomus. Conseqüentemente ocorre a formação das rugas nas pontas dos dedos, adaptado da referência.

Fonte: (WILDER-SMITH, 2015)

3.2.6 Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia é um exame neurofisiológico que estuda as conduções nervosas periféricas para auxílio no diagnóstico e prognóstico de lesões nervosas periféricas. O comprometimento do sistema nervoso periférico foi avaliado por meio de estudo de condução nervosa e eletroneuromiografia (equipamento da Neurosoft&Nihon-Kohden) dos seguintes nervos: mediano (fibras motoras e sensitivas), ulnar (fibras motoras e sensitivas), fibular profundo (fibras motoras), tibial (fibras motoras) e sural (fibras sensitivas). Foi avaliada também a condução nervosa proximal (ondas F) e distal. Estudos de condução nervosa não estão associados a nenhum dano físico permanente e só foram realizados apenas nos pacientes que consentiram a realização do estudo.

3.2.7 Avaliação da funcionalidade (Índice de Barthel)

O índice de Barthel é um instrumento validado quantitativo que avalia as atividades de vida diária que o indivíduo consegue realizar no seu cotidiano. O questionário determina o grau de independência sem qualquer ajuda física ou verbal, abrangendo dez funções: controle intestinal, controle vesical, higiene pessoal, uso de assento sanitário, alimentação, transferência, mobilidade, vestir-se, subir/descer degraus, e banho. A avaliação da independência funcional e mobilidade dos pacientes com DW foi realizada por meio desse questionário que mede a independência funcional do cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e eliminação de excreções. pontuação varia de zero a 100, em intervalos de cinco pontos, e as pontuações mais elevadas indicam maior independência (MINOSSO; AMNEDOLA; ALVARENGA; OLIVEIRA, 2010).

3.2.8 Avaliação da capacidade autonômica (COMPASS 31)

O COMPASS 31 é um questionário de autoavaliação que dimensiona sintomas autonômicos. A avaliação de forma abrangente da gravidade e distribuição dos

sintomas e capacidade funcional autonômica dos pacientes com Doença de Wilson foi realizada por meio desse questionário que avalia seis domínios da função autonômica: intolerância ortostática, vasomotora, domínios secretomotor, gastrointestinal, bexiga e pupilomotor. Um escore maior indica sintomas autonômicos mais graves. O COMPASS 31 já foi relatado como uma ferramenta útil para a avaliação da disfunção autonômica em várias doenças neurológicas (SLETTEN; SUAREZ; LOW; et al, 2012).

3.2.9 Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida (DEFU)

A escala de determinação funcional (DEFU) foi utilizada para quantificação do estado de saúde dos pacientes com DW, composto por 53 escores, que englobam seis subitens: mobilidade (7), sintomas (7), estado emocional (7), satisfação pessoal (7), pensamento e fadiga (9), e situação social e familiar (7). Os escores maiores refletem melhor qualidade de vida (MENDES.; BALSIMELLI; STANGEHAUS; TILBERY, 2004).

3.3 Análise Estatística

Na análise dos dados foi utilizado o programa estatístico *Social Science Statistic (SocStatistic)*. Inicialmente, apresentou-se o resultado geral das características dos pacientes com DW, através de análise descritiva dos dados, com o cálculo da média, desvio e erro padrão, os valores mínimos e máximos.

Em seguida, as diferenças dos vários parâmetros estudados entre os grupos de pacientes com doença de Wilson com e sem neuropatia periférica foram comparados mediante a utilização do teste exato de Fisher (para analisar as diferenças na proporção entre os grupos), bem como teste "t" Student não pareado para a análise das variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para comparar as variáveis não paramétricas, sempre se utilizando nível de significância em $P \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

Foram estudados 14 pacientes com doença de Wilson (9 homens e 5 mulheres), com idade média até o momento da pesquisa de $39,4 \pm 2,61$ anos (25 a 53 anos). Todos os pacientes apresentaram alterações neurológicas. Entre estes 8 apresentaram histórico familiar positivo de DW envolvendo irmãos, primos e sobrinho, 10 pacientes tinham pais consanguíneos e 6 residiam em regiões interioranas. A média de idade para o diagnóstico conclusivo de DW foi de $24,5 \pm 1,40$ anos (de 13 a 34 anos). A figura 15 abaixo apresenta uma representação geográfica das descendências familiares dos pacientes avaliados.

Figura 17: Representação Geográfica da descendência familiar dos pacientes do Hospital Universitário do Ceará



As manifestações clínicas mais comuns foram respectivamente: neurológicas 14 (100%), gastrointestinais 10 (78%), psiquiátricas 10 (78%) e hepáticas 9 (71%). Embora na literatura a manifestação hepática seja a mais comum no início da DW, a maioria dos casos desse estudo apresentou inicialmente os sintomas neurológicos. Todavia esses sintomas não se apresentaram de forma isolada. A combinação de sintomas hepáticos e neurológicos foi a mais comum. O início desses sintomas compreendeu o período de 1986 a 2015.

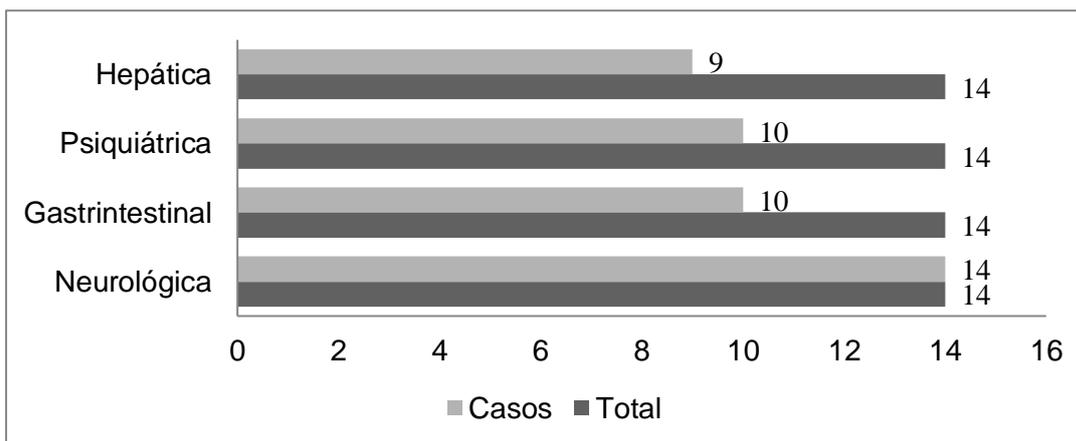


Gráfico 1. Manifestações clínicas comuns nos pacientes do HU no início dos sintomas

A tabela 2 apresenta de forma detalhada os sintomas neurológicos presentes no quadro clínico inicial, os sintomas apresentados após serem submetidos ao tratamento e os sintomas que persistem atualmente. A tabela 3 resume a tabela anterior e pode-se observar que os sintomas neurológicos mais comuns inicialmente foram: tremor 11 (78%), disfagia 8 (57%), disartria 7 (50%), alteração da marcha 5 (35%), rigidez 3 (21%), sialorreia 2 (14%), alteração da fala 1 (7%) e bradicinesia 1 (7%). Após o uso da medicação houve redução do tremor 8 (57%), da disfagia 6 (42%) e da disartria 6 (42%), todavia, houve aumento de casos dos demais sintomas. Atualmente os sintomas com maior prevalência nessa população são respectivamente: disartria 7 (50%), alteração da marcha 6 (42%), tremor 5 (35%) e rigidez 3 (21%).

Tabela 2- Sintomas neurológicos: antes do tratamento, durante o tratamento e atuais

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sintomas Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sintomas após a medicação	Sintomas atuais
WCO	2012	Disfagia, sialorreia, tremor das mãos e na língua, dependência para realizar as AVDs	2013	Bradicinesia, rigidez, tremor	Bradicinesia e dificuldade para falar
MLM	1991	Sudorese, dificuldade para falar, disfagia, dificuldade para andar, tremor de repouso e ação, rigidez em MMSS e MMII, quedas frequente e dificuldade para realizar as AVDs	1995	Disfagia, alteração da marcha, urgência miccional, alteração da fala	Alteração da marcha, dificuldade para falar e tremores de bater de asa e ação
MBR	2009	Tremores em pernas e mãos, dificuldade para falar, disfagia, rigidez em MMII e quedas freqüentes	2011	Sialorreia, tremor na língua, disfagia, dificuldade para falar, rigidez em MMII, cefaléia constante e convulsões	Alteração da marcha e dificuldade para falar

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sintomas Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sintomas após a medicação	Sintomas atuais
BAS	2003	Cãibras, bradicinesia, dificuldade para falar, tremor, sudorese intensa, náuseas e vômitos	2006	Leve rigidez bilateral de MMSS, dificuldade para falar, bradicinesia e tremor.	Dificuldade para falar e tremor de ação
MGC	2002	Disfagia, dificuldade para falar, tremor de extremidades e artralgia.	2002	Alteração da marcha, dificuldade para falar, bradicinesia, sialorreia, tremores em bater de asas e disfagia	Alteração da marcha, dificuldade para falar e disfagia
ASC	2000	Artralgia, cefaleia, convulsões, tremor nas mãos	2000	Tremores nas mãos e cefaleia	Sem queixa neurológica atualmente
LBL	1997	Tremor de extremidades e dificuldade para falar	2000	Tremores em bater de asas, postural e de ação, e cefaleia	Discreto tremor em bater de asas

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sintomas Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sintomas após a medicação	Sintomas atuais
CLA	2014	Perda de movimentos, dormência e formigamento em MMII, quedas da própria altura, dificuldade para deambular	2015	Rigidez generalizada, alteração da marcha, alteração da fala.	Alteração da marcha
SDP	1989	Tremor de extremidade, disfagia, disartria, alteração da marcha	2002	Alteração da marcha e disartria	Alteração da marcha e disartria
FSMS	1991	Tremor nos membros	1991	Disartria, insônia, tremor nos membros, alteração da marcha e disfagia	Disartria e tremor leve em bater de asas e de ação
KVVS	2015	Formigamento nas mãos. Tremores finos em repouso e ao movimento em MMSS, sialorreia profusa, disfagia e dificuldade para falar.	2015	Disfagia, sialorreia, alteração da fala, rigidez e alteração da marcha	Tremor em bater de asas e de ação, alteração da marcha, alteração da fala, rigidez e alteração de sensibilidade.

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sintomas Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sintomas após a medicação	Sintomas atuais
FPS	1997	Tremores involuntários, dificuldade para falar, rigidez em MMII, dificuldade para engolir e incontinência urinária e fecal	1998	Tremor em bater de asas, rigidez, bradicinesia, alteração da marcha e sialorreia	Espasticidade em MMII, dificuldade para falar e restrito ao leito
MGM	2013	Dificuldade para falar e dificuldade para se movimentar	2014	Dificuldade para falar, disfagia, tremor de ação, dificuldade para falar, bradicinesia, sialorreia	Rigidez em MMII e MMSS, tremor de ação, dificuldade para falar e restrição ao leito
AES	2006	Parkinsonismo, disfagia e perda da consciência	2006	Melhora dos sintomas após uso da medicação	Faleceu por carcinoma de parótida metastático

AVDs: Atividades de vida diária; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 3 - Sintomas neurológicos

Sintomas neurológicos iniciais	% de casos	Sintomas neurológicos após medicação	% de casos	Sintomas neurológicos atuais	% de casos
Tremor	78%	Tremor	57%	Tremor	35%
Disartria	57%	Disartria	42%	Disartria	50%
Disfagia	50%	Disfagia	42%	Disfagia	7%
Alteração da marcha	35%	Alteração da marcha	50%	Alteração da marcha	42%
Rigidez	21%	Rigidez	42%	Rigidez	21%
Sialorreia	14%	Sialorreia	35%	Sialorreia	0%
Alteração da fala	7%	Alteração da fala	35%	Alteração da fala	7%
Bradicinesia	7%	Bradicinesia	35%	Bradicinesia	7%

Fonte: Dados da pesquisa

A tabela 4 apresenta de forma detalhada os sinais neurológicos apresentados pelos pacientes da pesquisa antes do tratamento, durante o tratamento e atualmente. A tabela 5 resume a tabela anterior apresenta os principais sinais neurológicos identificados. No quadro clínico inicial os sintomas mais comuns foram: tremor 11 (57%), sinal de roda denteada 4 (28%), anéis de Kayser Fleisher 3 (21%) e sinal de Babinski 2 (14%). Após o início do tratamento outros sinais neurológicos surgiram como hipomímia facial 3 (21%); além do aumento de casos com os outros sinais neurológicos, anéis de KF 8 (57%), sinal de roda denteada 5 (35%), distonia 5 (35%) e riso sardônico 3 (21%). Os sintomas neurológicos mais comuns atualmente são: tremor 13 (92%), sendo 10 (71%) tremor de bater de asas, 9 (64%) tremor de ação e 1 (7%) postural; anéis de KF 14 (100%); hipomímia facial 7 (50%); diminuição do balançar dos braços (arm swing) 7 (50%); voz cerebelosa 6 (42%) e distonia 4 (28%). Além disso, na progressão da doença 3 (21%) apresentaram parkinsonismo, 8 (57%) distonia, 2 (14%) convulsões e 3 (21%) fizeram aplicação de botox.

Tabela 4 - Sinais neurológicos: antes do tratamento, durante o tratamento e atualmente

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
WCO	2012	Parkinsonismo, tremor de ação, sinal de roda denteada, alteração da marcha, apraxia, oftalmoparesia e anéis de Kayser-Fleisher	2013	Riso sardônico, tremor postural, disartria, rigidez, disdiadococinesia e hipomimia facial	Parkinsonismo, tremor em bater de asa, diminuição do balançar dos braços, face wilsoniana e voz cerebelosa
MLM	1991	Tremor de repouso e ação hiperreflexia em MMII, rigidez difusa, disartria e alteração da marcha	1995	Riso sardônico, anéis de Kayser-Fleisher, tremor em bater de asas, disfasia, fraqueza muscular em MMSS e marcha espástica	Marcha magnética em pequenos passos, hipomimia facial, face wilsoniana, fala excitante, voz cerebelosa, diminuição do balançar dos braços, bradicinesia, achados piramidais em MMII, hiporreflexia e tremor em bater de asa e ação

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
MBR	2009	Disartria, espasticidade em MMII, ataxia, bradicinesia, hipertonia à D, sinal de roda denteada em braço D, tremores em pés e mãos, sinal de Babinski e Chaddock	2011	Marcha pakinsoniana, sinal de roda denteada à E, tremor de repouso, disfasia, sialorreia, hipomimia facial, hiperreflexia generalizada e anéis de Kayser Fleisher	Tremor de bater de asas, hiporreflexia, hipomimia, marcha magnética, diminuição do balançar dos braços e disartria
BAS	2003	Bradicinesia, alteração da marcha e disartria	2006	Leve rigidez bilateral de MMSS, hiperreflexia, disartria, bradicinesia, discreto parkinsonismo tremor, anéis de Kayser-Fleisher, disdiadococinesia	Hipomimia facial, face wilsoniana, diminuição do balançar dos braços e do piscamento dos olhos, voz anasalada, disartria, tremor de intenção, alterações piramidais e bradicinesia

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
MGC	2002	Tremor, sinal de Babinski, disartria hipofônica,	2002	Disartria severa, anéis de Kayser-Fleisher, marcha atáxica, nistagmo, sialorreia, distrofia, rigidez em roda denteada, tremor em bater de asa, riso sardônico, comportamento infantil	Diminuição do balançar dos braços, hipomimia facial, face wilsoniana, voz cerebelosa, tremor de bater de asas e de intenção e marcha parkinsoniana
ASC	2000	Marcha antálgica e bradicinesia	2000	Evoluiu sem queixas	Discreto tremor em bater de asas
LBL	1997	Tremor de intenção e repouso, afasia e disartria	2000	Aneis de Kayser-Fleisher, bradicinesia, tremores de MMSS bilaterais, hiperreflexia generalizada	Tremor postural, de intenção e em bater de asas, reflexos vivos

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
CLA	2014	Distonia cervical com laterocolo ou retrocolo facial, discinesias orofaciais, marcha distônica, riso sardônico, e anéis de Kayser-Fleisher	2015	Discretos movimentos coreoatetóides (discinesias pela levodopa), leve distonia, bradicinesia, mutismo, marcha com leve oscilação de pêndulo	Alteração da marcha, distonia em MMSS, discinesias, disartria, espasticidade, bradicinesia, diminuição do balançar dos braços
SDP	1989	Anéis de Kayser-Fleisher, alterações extra-piramidais, afasia, tremor de extremidade e alteração da marcha	2002	Marcha atípica, distonia em pé E, bradicinesia, e rigidez em roda denteada	Fala cerebelosa e disártrica, distonia, achados piramidais, tremor de ação e diminuição do balançar dos braços
FSMS	1991	Tremor	1991	Espasticidade, bradicinesia, tremor de intenção e postural, hiperreflexia, Anéis de Kayser Fleisher e distonia	Hipomimia facial, fala cerebelosa, disártrica, tremores de ação e bater de asas, distonia postural,

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
KVVS	2015	Tremor, sialorréia e paresia em MMSS e MMII.	2015	Bexiga neurogênica, tremor em bater de asas, distonia, atrofia muscular, sinal de roda denteada, hipomimia facial, nistagmo horizontal, tremores de repouso e intenção, disfagia grave, anéis de Kayser-Fleisher	Tremores de bater de asas e intenção, hipomimia facial, neuropatia periférica, restrito ao leito
FPS	1997	Tremores e rigidez muscular	1998	Bradicinesia, tremores, rigidez em roda denteada, postura distônica de tronco, espasticidade em MMSS, distonia cervical e em MMSS, hiperreflexia e atrofia em MMII	Tremor em bater de asa discreto, restrito ao leito, distonia e espasticidade severa em MMII, mutismo

Iniciais	Ano do início dos sintomas	Sinais Neurológicos iniciais	Ano do início da medicação	Sinais após a medicação	Sinais atuais
MGM	2013	Mutismo acinético, sinal de roda denteada em MSD, riso sardônico, hipofonia, anéis de Kayser-Fleisher, tremor de bater de asas, bradicinesia, marcha a pequenos passos	2014	Disartrofia, mutismo, tremor de bater de asas, espasticidade, atrofia generalizada, torcicolo e arreflexia	Distonia grave em MMSS com postura viciosa, espasticidade em MMII, mutismo, sem tremor, restrita ao leito, tremor de ação.
AES	2006	Parkinsonismo, disfagia, hipomímia facial, bradicinesia com rigidez bilateral de roda denteada, hiporreflexia	2006	Melhora dos sintomas após uso da medicação	Faleceu por carcinoma de parótida metastático

MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores; MSD: membro superior direito.

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 5 - Sinais neurológicos

Sinais neurológicos iniciais (1ª consulta)	% de casos	Sinais neurológicos após medicação	% de casos	Sinais neurológicos atuais	% de casos
Tremor	57%	Tremor	57%	Tremor	92%
Anéis de KF	21%	Anéis de KF	57%	Anéis de KF	100%
Sinal de roda denteada	28%	Sinal de roda denteada	35%	Sinal de roda denteada	0%
Hipomímia facial	0%	Hipomímia facial	21%	Hipomímia facial	50%
Voz cerebelosa	0%	Voz cerebelosa	0%	Voz cerebelosa	42%
Distonia	7%	Distonia	35%	Distonia	28%
Diminuição do balançar dos braços	0%	Diminuição do balançar dos braços	0%	Diminuição do balançar dos braços	50%
Sinal de Babinski	14%	Sinal de Babinski	14%	Sinal de Babinski	0%
Hiperreflexia	7%	Hiperreflexia	14%	Hiperreflexia	14%
Face Wilsoniana	0%	Face Wilsoniana	0%	Face Wilsoniana	14%
Riso sardônico	7%	Riso sardônico	21%	Riso sardônico	14%

Fonte: Dados da pesquisa

Os pacientes avaliados nesta pesquisa faziam uso de medicamentos recomendados pela literatura para tratamento da doença de Wilson. Dentre as medicações utilizadas estão: penicilamina 13 (92%), com doses que variaram de 250mg a 1,5 g/dia; prolopa 11 (78%), usando doses de 100mg a 200mg/dia; piridoxina 9 (64%) utilizando doses de 50mg/dia e zinco 4 (28%), com doses de 1000mg/dia, trientina 3 (21%). A penicilamina foi o tratamento de primeira escolha e atualmente é o mais indicado para doença de Wilson. Esse fármaco é um agente quelante que auxilia tanto no aumento da excreção de cobre quanto na redução da sua absorção pelas mucosas gastrointestinais, a partir da sua ligação a esse metal. É indicada para pacientes com DW sintomáticos e de forma preventiva para aqueles que possam desenvolver os sintomas. O sulfato de zinco é um auxiliar no tratamento, pois o

aumento desse metal no organismo reduz a absorção do cobre. A piridoxina é a própria vitamina B6 que auxilia nesse caso na suplementação vitamínica, na melhora da produção de neurotransmissores e células sanguíneas. A dose média recomendada dessa vitamina é 40mg 3 a 5 vezes ao dia. A prolopa é uma combinação de substâncias levodopa e cloridrato de bensezarida e é indicado para o tratamento da doença de Parkinson, assim como o parkinsonismo. Trata-se da administração de um precursor da dopamina que ao chegar ao mesencéfalo se transforma em dopamina, diminuindo assim os efeitos causados pela deficiência desse neurotransmissor. A tabela 6 descreve as medicações utilizadas, a quantidade de pacientes que fizeram o uso do fármaco e a dose administrada.

Tabela 6 - Tratamentos farmacológicos dos pacientes com Doença de Wilson

Medicações para tratamento da DW	% de casos	Doses utilizadas
Penicilamina	92%	250mg a 1,5 g/dia
Piridoxina	64%	50mg/dia
Prolopa	78%	100 a 200mg/dia
Acetato de zinco	28%	100mg/dia
Trientino	14%	-

Fonte: Dados da pesquisa

Entre os pesquisados 64% (9) já fizeram uso de drogas psicotrópicas durante o tratamento. No início do tratamento 42% (6), pacientes relataram sintomas psiquiátricos como: quadro depressivo 3 (21%), irritabilidade 1 (7%), ansiedade 1 (7%) e alteração comportamental 1 (7%). Durante o tratamento 50% (7) dos pacientes relataram sintomas psiquiátricos: quadro depressivo 3 (21%), irritabilidade 5 (35%), ansiedade 1 (7%) e alteração comportamental 2 (14%). Atualmente, apenas 4 (28%) dos pacientes relatam ter algum sintoma psiquiátrico. A tabela 7 apresenta as medicações e sintomas psiquiátricos apresentados desde o quadro clínico inicial ao quadro clínico atual. As medicações psiquiátricas mais utilizadas foram a amitriptilina 4 (28%), diazepam 2 (14%), carbamazepina 2 (14%) e rivotril 2 (14%). A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico que atua na inibição do mecanismo de bomba da

membrana celular responsável por captar a norepinefrina e serotonina prolongando assim a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. O diazepam e o rivotril são importantes benzodiazepínicos comumente utilizados para o tratamento da ansiedade, pois atua intensificando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), todavia também promove alívio do espasmo muscular. A carbamazepina é um agente anticonvulsivante que é indicado para transtornos psiquiátricos como mania aguda e quadro depressivo no transtorno bipolar. Esse fármaco atua bloqueando os canais de sódio das membranas neuronais retardando a resposta neurológica, além de potencializar o efeito do GABA. Do início dos sintomas até o quadro clínico atual os sintomas psiquiátricos mais prevalentes, foram: irritabilidade 6 (42%), depressão 5 (35%), ansiedade 4 (28%), alteração de humor 4 (28%) e choro fácil 4 (28%).

Tabela 7 - Drogas psicotrópicas e quadro psiquiátrico nos pacientes com DW do HUWC

Medicações psicotrópicas	% de casos	Sintomas apresentados	% de casos
Amitripitilina	28%	Irritabilidade	42%
Diazepam	14%	Depressão	35%
Carbamazepina	14%	Ansiedade	28%
Rivotril	14%	Alteração de humor	28%
Escitalopram	7%	Choro fácil	28%
Citalopram	7%	Insônia	7%
Alprazolam	7%	Apatia	7%
Quetiapina	14%	Síndrome do pânico	7%

Fonte: Dados da pesquisa

Houve relato de queixas autonômicas em 50% (7) dos entrevistados. As queixas mais comuns foram: tontura 9 (64%), retenção urinária 5 (35,7%), constipação 5 (35,7%), diarreia 3 (21%), síncope 3 (21%), disfunções sexuais 3 (21%), incontinência urinária 2 (14%), e desinibição (7%). A tabela 8 descreve as principais queixas de disfunção autonômica relatada pelos pacientes.

Tabela 8- Neuropatia periférica e queixas autonômicas nos pacientes com DW do HUWC

Iniciais	Idade	Sexo	TEC Score	TEC	Disfunção autonômica
WCO	26	Masculino	Grau 4 (Média 4)	Normal	Não tem
MLM	53	Feminino	Grau 3 (Média 3,25)	Normal	Tontura e retenção urinária
MBR	44	Feminino	Grau 1 (Média 1,5)	Anormal	Tontura e retenção urinária, diarreia e constipação
BAS	40	Masculino	Grau 0	Anormal	Síncope, tontura, diarreia, sudorese intensa, retenção urinária e constipação
MGC	31	Masculino	Grau 0	Anormal	Síncope, tontura, Diarreia e constipação
ASC	50	Masculino	Grau 3 (Média 3,25)	Normal	Retenção urinária e diminuição da libido

Iniciais	Idade	Sexo	TEC Score	TEC	Disfunção autonômica
LBL	45	Feminino	Grau 0	Anormal	Tontura
CLA	34	Feminino	Grau IV (Média 4)	Normal	Tontura, constipação e aumento da libido
SDP	51	Masculino	Grau 0	Anormal	Tontura e incontinência urinária
FSMS	45	Masculino	Grau 0	Anormal	Tontura e impotência sexual
KVVS	27	Masculino	Grau 0	Anormal	Tontura, incontinência urinária, retenção urinária e constipação
FPS	46	Masculino	Grau 1 (Média 1,5)	Anormal	Não tem
MGM	25	Feminino	Grau 4 (Média 4)	Normal	Não tem
AES	34	Masculino	Grau 4 (Média 4)	Normal	Não tem

Fonte: Dados da pesquisa

Dentre os nossos pacientes avaliados 71,4% (10) apresentaram algum sintoma de disfunção autonômica, desses 57% (8) obtiveram resultado anormal no teste de enrugamento cutâneo por imersão da mão na água. Em relação a comorbidades 7% (1) apresentava histórico de hipotireoidismo e 28,5 % (4) relataram perda de peso acentuada no início dos sintomas. Durante a avaliação neurológica todos os pacientes foram submetidos ao teste de enrugamento cutâneo para verificar o comprometimento das pequenas fibras. Entre os avaliados 57% (8), apresentaram alteração no resultado variando a média de enrugamento de 0 a 1,5, apontando para neuropatia periférica de fibras finas. Observa-se que a maioria dos pacientes que apresentou alteração no TEC tinha relatado que sentia ou já havia sentindo tontura. A tabela 9 descreve a relação da neuropatia periférica com as disfunções neurológicas e autonômicas relatadas pelos entrevistados.

Dois de nossos pacientes tinham evidência de envolvimento de fibras grossas, um com polineuropatia sensório-motora axonal e miopatia e o outro exibindo perda de espasmos do tornozelo e síndrome do túnel do carpo. A maioria de nossos pacientes apresentava queixas autonômicas e algumas dores neuropáticas. O hipotireoidismo foi uma comorbidade adicional em pelo menos um paciente.

Tabela 9- Relação da neuropatia periférica com as disfunções autonômicas e neurológicas

Iniciais	TEC	TEC Escore	ENMG	Escore no COMPASS 31	Disfunção neurológica central	Disfunção neurológica periférica	Comorbidades
WCO	Normal	Grau 4 (Média 4)	Não possui	58	Parkinsonismo, disfunção cerebelar e piramidal e extrapiramidal	Não possui	Emagrecimento no início dos sintomas
MLM	Normal	Grau 3 (Média 3,25)	Não possui	47	Parkinsonismo e disfunção piramidal e extrapiramidal	Não possui	Não tem
MBR	Anormal	Grau 1 (Média 1,5)	Normal		Parkinsonismo e disfunção piramidal e extrapiramidal	Neuropatia periférica	Não tem

Iniciais	TEC	TEC Escore	ENMG	Escore no COMPASS 31	Disfunção neurológica central	Disfunção neurológica periférica	Comorbidades
BAS	Anormal	Grau 0	Não possui	50	Parkinsonismo, disfunção cerebelar edisfunção piramidal e extrapiramidal	Neuropatia periférica	Emagrecimento no início dos sintomas
MGC	Anormal	Grau 0	Normal	Não foi aplicado	Parkinsonismo, disfunção cerebelar e disfunção piramidal e extrapiramidal	Neuropatia periférica	Emagrecimento no início dos sintomas
ASC	Normal	Grau 3 (Média 3,25)	Não possui	57	Disfunção extrapiramidal	Não possui	Não tem
LBL	Anormal	Grau 0	Não possui	31	Disfunção piramidal e extrapiramidal	Neuropatia periférica	Hipotireoidismo
CLA	Normal	Grau IV (Média 4)	Não possui	37	Disfunção piramidal e cerebelar	Disestesia	Não tem

Iniciais	TEC	TEC Escore	ENMG	Escore no COMPASS 31	Disfunção neurológica central	Disfunção neurológica periférica	Comorbidades
SDP	Anormal	Grau 0	Não possui	44	Disfunção piramidal e extrapiramidal e disfunção cerebelar	Neuropatia periférica	Não tem
FSMS	Anormal	Grau 0	Não possui	34	Disfunção piramidal e cerebelar	Neuropatia periférica	Não tem
KVVS	Anormal	Grau 0	Não possui	63	Disfunção piramidal e extrapiramidal e disfunção cerebelar	Neuropatia periférica, disestesia e miopatia	Não tem
FPS	Anormal	Grau 1 (Média 1,5)	Não possui	36	Disfunção piramidal e extrapiramidal	Neuropatia periférica	Emagrecimento no início dos sintomas
MGM	Normal	Grau 4 (Média 4)	Não possui	27	Disfunção piramidal e extrapiramidal	Não possui	Emagrecimento no início dos sintomas

Iniciais	TEC	TEC Escore	ENMG	Escore no COMPASS 31	Disfunção neurológica central	Disfunção neurológica periférica	Comorbidades
AES	Normal	Grau 4 (Média 4)	Normal	Não fez	Parkinsonismo e disfunção piramidal e extrapiramidal	Não possui	Não tem

Fonte: Dados da pesquisa

Foram solicitados exames como ultrassom abdominal, TC de crânio, RMN de encéfalo, eletroencefalograma e eletrocardiograma para análise. A tabela 9 descreve os achados dos exames apresentados. Dentre os pesquisados 4 (28%) não tinham realizado ultrassom abdominal. Apenas um apresentou o exame dentro dos padrões de normalidade e em 64,2% (9) foi detectada alguma anormalidade, dos quais 42,8% (6) receberam diagnóstico de hepatopatia crônica e apenas um foi submetido ao transplante hepático. Foram analisadas 3 (21%) tomografias computadorizadas de crânio que apresentaram sinais de dilatação difusa do sistema ventricular e redução volumétrica do córtex frontoparietal, dos núcleos lentiformes e cerebelo. Foram verificadas 9 (64% dos participantes) ressonâncias magnéticas, cujas alterações mais encontradas foram sinal da face de panda; atrofias de corpo estriado, núcleos da base, tálamo, putâmen e mesencéfalo. Dentre as ENM analisadas 8 (57%) dos pacientes, 7 (50%) apresentaram normalidade. Nenhuma ECG foram analisadas e apenas um EEM que foi entregue apresentou padrões de normalidade.

Tabela 10- Exames dos pacientes com DW do HUWC

Exame	% de pacientes	Achados
TC de crânio	14%	- Dilatação difusa do sistema ventricular - Laudo sugestivo de DW
RMN	64%	- Sinal de face de panda - Atrofia cerebral - Hipersinal em T2/FLAIR dos gânglios da base (tálamo, putâmen, globo pálido e caudado) - Atrofia dos corpos estriados - Acometimento do pedúnculo cerebelar - Foco de hipersinal em T2 esparsos na substância branca bilateral
US abdominal	78%	- Granulomas esplênicos e epitelióides - Esteatose hepática - Alteração do parênquima hepático - Hepatopatia crônica autoimune - Cirrose hepática

Exame	% de pacientes	Achados
ENM	57%	- Dentro dos padrões de normalidade - Neuropatia periférica de fibras grossas
ECG	0%	-
EEM	0%	-
TEC	93%	- Neuropatia periférica de pequenas fibras - Integridade dos nervos periféricos de pequenas fibras

FLAIR: essa sigla inglesa significa Recuperação de Inversão Atenuada de Fluidos. Essa modalidade remove o sinal do líquido cefalorraquidiano nas imagens resultantes tendo aspecto escuro em vez de brilhante.

Todos os pacientes da pesquisa receberam o diagnóstico neurológico de Doença de Wilson. Dentre os entrevistados apenas 21% (3) receberam diagnóstico psiquiátrico, dentre eles, foram: ansiedade, labilidade emocional, depressão e síndrome do pânico. O diagnóstico hepático apresentou hepatopatia crônica 7 (50%), alterações parenquimatosas leves 2 (14%) e esplenomegalia 1 (7%), sendo um entrevistado submetido a transplante hepático. No exame de sangue 8 (57%) dos pacientes apresentaram taxa de ceruloplasmina diminuída, variando entre 1,8mg/dL a 7,6mg/dL. Em relação ao cobre urinário apenas 8 (57%) pacientes tinham registro no prontuário dos valores laboratoriais, desses 6 (42%) apresentaram elevação da taxa de cobre na urina variando entre 109 a 1412,2 ug/24h. Após o início do tratamento farmacológico 9 pacientes que tinham registro dos valores laboratório mais recentes de cobre urinário, todos tiveram as taxas de cobre urinário elevado variando entre 10 a 851,3 mc/24hs. Dois pacientes (14%) apresentaram alteração da fosfatase alcalina (FA) de 33 U/L e 189 U/L após o início do tratamento houve regularização desses valores para respectivamente 43 e 187. As transaminases TGO estavam alteradas em 21% (3) dos casos variando entre 50 a 92 sendo regularizada após tratamento e a TGP esteve alterada em 14% (2) dos casos apresentando taxa de 72 U/L e 81 U/L sendo regularizada após início da terapia.

Tabela 11 - Complicações clínicas relacionadas à DW*

Iniciais	Leucó citos	Plaquetas	Trombocito penia	Pancitope nia	Alterações hematológi cas	Cu Urinário
WCO	5000	188000	Não	Não	Não	412,8 ug/24h
MLM	4800	215000	Não	Não	Não	Não consta no prontuário
MBR	2870	71000	Sim	Não	Sim	130,5 ug/24h
BAS	8630	167000	Não	Não	Não	109,0 ug/24h
MGC	7570	193000	Não	Não	Não	Não consta no prontuário
ASC	11200	337000	Não	Não	Não	851,3/24 horas
LBL	3300	158000	Não	Não	Não	149ug/24h
CLA	7200	155000	Não	Não	Não	19,6ug
SDP	6000	146000	Sim	Não	Sim	1412,2 ug 24h
FSMS	4180	103000	Sim	Não	Sim	Não consta no prontuário
KVVS	5070	158000	Limítrofe	Não	Não	Não consta no prontuário
FPS	7510	226000	Não	Não	Não	10 ug/dL
MGM	6130	113000	Sim	Não	Sim	Não consta no prontuário

Iniciais	Leucócitos	Plaquetas	Trombocitopenia	Pancitopenia	Alterações hematológicas	Cu Urinário
AES	Não consta no prontuário					

* Piores valores dos prontuários

Entre as complicações relacionadas à doença de Wilson, apenas um dos pacientes do sexo masculino realizou gastrostomia e outro realizou temporariamente o uso de sonda nasogástrica. Um desses pacientes necessitou de transplante hepático devido ao importante comprometimento hepático que apresentava. Nenhum outro paciente desse estudo precisou ser transplantado apesar de outros também apresentarem algum nível de comprometimento hepático. Uma (1) paciente apresentou hipertensão portal, outra paciente apresentou epilepsia, e 3 pacientes (dois homens e uma mulher) estiveram restritos ao leito e atualmente se locomovem por cadeira de rodas, auxiliados por terceiros. Nenhum caso de neoplasia, varizes esofágicas ou disfunção renal. O número de internações decorrentes da doença foi variado: 5 internações (um), 3 internações (2), 2 internações (3), 1 internação (4), não informou (4).

Nesse estudo identificamos o caso de um dos pacientes avaliados, diagnosticado com DW em 2006, que desenvolveu carcinoma espinocelular com um nódulo adicional na glândula paratireóide esquerda, bem como envolvimento dos linfonodos cervicais. Em 2014 foi identificada a presença de uma massa na glândula parótida esquerda e nesse mesmo ano foi submetido à ressecção cirúrgica com análise patológica da peça removida. Ele foi posteriormente tratado com radioterapia, mas faleceu em 2016. Esse parece ser o primeiro caso a ser relatado na literatura de carcinoma espinocelular com invasão da parótida, em paciente com DW, com volume bastante aumentado.

5 DISCUSSÃO

5.1 Perfil epidemiológico dos pacientes com DW avaliados em um hospital no Estado do Ceará

A figura 15 apresenta uma maior representatividade da descendência familiar nas regiões interioranas do Estado do Ceará, as localidades apontadas são bem próximas. Dos pacientes pesquisados 57% (8) possuíam histórico familiar de Doença de Wilson, desses, 4 eram filhos de casamentos consaguíneos. Alguns pacientes relataram histórico de familiares que apresentaram os mesmos sintomas e faleceram com diagnóstico de cirrose hepática sem possuir o diagnóstico definitivo de doença de Wilson, apontando assim para subnotificações de casos dessa doença. Esse achado corrobora com a literatura que afirma haver maior prevalência da doença de Wilson em regiões isoladas, interioranas onde são comuns os casamentos consaguíneos (LO; BANDMANN, 2017). Ainda hoje são bastante comuns nos interiores do Ceará os casamentos entre primos, aumentando assim a probabilidade de manifestação da DW.

Dos 14 pacientes desse estudo 13 eram sintomáticos quando receberam o diagnóstico e apenas um era assintomático e foi detectado por rastreamento familiar. O estudo retrospectivo realizado por Fadda *et al* (2012) com 71 pacientes com DW na Arábia Saudita observou que 60 (84,5%) dos casos eram sintomáticos ao receber o diagnóstico e apenas 11 (15,5%) foram detectados por rastreamento familiar. Este achado corrobora com os resultados desse estudo em que 93% dos pacientes com DW apresentam sintomas ao receber o diagnóstico definitivo.

5.2 Manifestações neurológicas centrais e sintomas psiquiátricos

Soni *et al* (2009) afirmam que as manifestações clínicas geralmente iniciam antes da puberdade com sintomas hepáticos e o comprometimento neurológico é mais comum após a puberdade. Neste estudo observamos a manifestação neurológica sendo predominante no quadro clínico inicial de todos os pacientes, corroborando assim com a literatura, pois a idade dos pacientes no início dos sintomas variou entre 19 a 35 anos, sendo assim manifestos após a puberdade. Todavia após a submissão ao tratamento farmacológico houve estabilidade do quadro neurológico, não havendo progressão dos sintomas na maioria dos casos.

O acúmulo tóxico de cobre no cérebro devido à doença de Wilson desencadeia sintomas neuropsiquiátricos. Os sintomas neurológicos geralmente são tardios e se manifestam entre a segunda e terceira década de vida. As manifestações neurológicas centrais agudas documentadas na literatura incluem anartria, síndromes extrapiramidais e convulsões. O estudo realizado por Li *et al* (2019) com 31 pacientes portadores de DW observou que houve relato de início de sintomas neurológicos agudos após a mostra ser submetida a traumas, cirurgias ou estímulo emocional. Os sintomas apresentados foram: tremor, fala arrastada, sialorreia, alteração da marcha e aumento da tensão muscular. Embora em nosso estudo não tenha feito a relação entre o início das manifestações neurológicas com situações estressantes, os sintomas da pesquisa de Li *et al* (2019) corroboram com os sintomas dos pacientes da nossa pesquisa, sendo o tremor o principal sintoma relatado pelos pacientes.

A presença de anéis de Kayser-Fleischer é um sinal patognomônico da DW caracterizado pelo depósito de cobre na membrana de Descemet dentro da córnea podendo ser visível como uma opacidade marrom-esverdeada na periferia da íris. Este sinal pode ser identificado através do exame de biomicroscopia e pode estar ausente em até 10% dos pacientes com DW que tiveram manifestações neurológicas. A disartria é um sinal comum nessa enfermidade, por se manifestar precocemente pode servir de pista para o diagnóstico correto. Ela pode vir acompanhada de outros sinais como distonia, parkinsonismo, disfunção cerebelar ou espasticidade. Outra característica neurológica é a disfagia. O tremor também é comum e pode ser dividido em postural, de repouso ou cinético (SHRIBMAN; WARNER e DOOLEY, 2019).

No nosso estudo todos os pacientes desenvolveram ao longo do percurso da doença o sinal de KF. A disartria e a disfagia também foram sintomas comuns na população analisada. Um paciente apresentou disfagia grave precisando fazer gastrostomia para conseguir se alimentar. O parkinsonismo também foi um sinal comum nesse estudo e a espasticidade também esteve presente, 3 (21%) dos pacientes precisaram fazer aplicação de toxina botulínica devido o grau de severidade da espasticidade apresentada. A distonia e a convulsão também foram identificadas nessa população, todavia em menor frequência. Nesse estudo também foi possível observar a presença da face wilsoniana em 3 (21%) dos pacientes no decorrer da progressão da doença. Essa alteração na face tem como características a boca entre aberta, sialorreia e riso sardônico. O acometimento do sistema nervoso central na DW geralmente está associado ao aparecimento de sintomas extrapiramidais, podendo também estar relacionado a sintomas psiquiátricos.

Há quatro principais grupos de sintomas psiquiátricos comuns, presentes na DW, são eles: sintomas comportamentais/personalidade, sintomas afetivos, sintomas cognitivos e quadros esquizofreniformes. Os relatos de transtornos ansiosos, abuso de substâncias, catatonia, e movimentos estereotipados também são comuns nessa população (RODRIGUES; DALGALARRONDO, 2003). A revisão de literatura de Seniów e Zimbrea (2017) relata que a depressão na DW tem sido um sintoma comum muito bem documentado na literatura, outros sintomas relatados foram transtorno bipolar e mania ou hipomania, além disso, outras queixas como irritabilidade, desinibição, apatia, beligerância, comportamento incongruente e mudança de personalidade. Nosso estudo corrobora com a literatura citada, pois documentou os seguintes sintomas apresentados por nossa amostra: irritabilidade, depressão, ansiedade, alteração de humor, choro fácil, insônia, apatia e síndrome do pânico. Importante salientar que 2 pacientes apresentaram quadro de psicose no início da doença (próximo ao diagnóstico). A conduta inicial para o tratamento dos distúrbios psiquiátricos é observar se com a terapia anticobre há redução ou eliminação dos sintomas psiquiátricos. Os fármacos documentados na literatura para o tratamento desses sintomas na DW são: lítio, valproato de sódio, inibidores de recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, haloperidol, risperidona, quetiapina e clozapina (SÉNIOW; ZIMBREA, 2017). Os sintomas psiquiátricos apresentados em nosso estudo aumentaram após os pacientes receberem o diagnóstico de DW e reduziram após o tratamento farmacológico. Dentre as medicações mais recomendadas na população dessa pesquisa estão o antidepressivo amitriptilina; os benzodiazepínicos diazepam, clonazepam, escitalopram, citalopram e alprazolam; o antiepilético carbamazepina e a quetiapina, corroborando assim com a literatura citada.

5.3 Estudo dos exames nos pacientes com DW

A RNM é considerada um método eficaz e sensível para avaliação do encéfalo em pacientes com doença de Wilson. As anormalidades no putâmen e atrofia cerebral são achados comuns nesta enfermidade. As imagens ponderadas em T1 oferecem maior riqueza anatômica, enquanto as imagens ponderadas em T2 são melhores para a identificação de lesões nos tecidos. Em 2019 foi realizado um estudo com 364 pacientes que realizaram a RM antes de iniciar o tratamento com quelantes de cobre, verificou que todos os pacientes apresentaram pelo menos uma região cerebral com anormalidade em T1. A maioria dos pacientes apresentou alteração nas seguintes

regiões cerebrais: putâmen, ponte, tálamo, núcleo caudado, no globo pálido. As regiões cerebrais menos afetadas foram: lobo frontal, lobo parietal, cerebelo e corpo caloso. Os pacientes que manifestaram distonia apresentaram, no exame, como áreas mais afetadas, o putâmen, a ponte e o tálamo. Em contrapartida os pacientes que manifestaram outros sintomas neurológicos apresentaram maior acometimento do córtex cerebral (YU; GAO; YANG; HAN, 2019). Os resultados dos exames da população do nosso estudo corroboram com os achados acima, apresentando acometimento dos gânglios da base; atrofia dos corpos estriados; alteração de sinal em tálamo e mesencéfalo; e hipersinal em T2 na substância branca. Dos exames avaliados do nosso estudo três (3) pacientes apresentou em seus laudos de RNM o laudo de sinal de face de panda. As imagens foram ponderadas em T2 permitindo assim uma melhor visualização de lesões no córtex cerebral e em outras estruturas teciduais do mesencéfalo.

Um achado característico da DW é a lesão no mesencéfalo visível na RNM resultante da intensidade normal do sinal no núcleo vermelho e parsreticulata da substância negra, hiperintensidade do tegmento e hipointensidade dos colículos superiores, esta lesão foi chamada de sinal da “face do panda gigante”, na ponte a presença desta lesão foi nomeada “face do panda em miniatura” formada pela hipointensidade do fascículo longitudinal medial e trato tegmental central em contraste a hiperintensidade do aqueduto abrindo-se no IV ventrículo, sendo limitada na porção inferior pelo véu medular superior (BRITO; COUTINHO; ALMEIDA e NÓBREGA, 2005). Foram observados esses sinais patognomônicos na RMN de três pacientes do estudo confirmando dessa forma as lesões encefálicas relatadas na literatura comuns nos pacientes com DW.

5.4 Manifestações neuromusculares, autonômicas e periféricas

A penicilamina é um agente quelante que tem sido utilizado com sucesso há bastante tempo para o tratamento de doença de Wilson. Apesar de apresentar bons resultados na terapêutica, todavia reações desfavoráveis são observadas em longo prazo em pacientes que fazem uso crônico da medicação. Entre os efeitos colaterais frequentes, estão: náuseas, vômitos, erupções cutâneas, perda de paladar, trombocitopenia e nefrite. Outros efeitos relatados em menor proporção foram lúpus eritematoso sistêmico induzido pela medicação, miastenia gravis, polimiosite, dermatomiosite e miosite. Há também descrição de alterações hematológicas causadas por depressão da medula óssea como leucopenia e trombocitopenia. O

mecanismo patogênico para miopatia desenvolvida pelo uso contínuo da penicilamina é desconhecido embora haja relatos na literatura de correlação de processos autoimunes com esse efeito colateral (FERNANDES; SWINSON; HAMILTON, 1977). A maioria dos pacientes desse estudo foi tratada com penicilamina utilizando doses que variaram de 250mg a 1,5g/dia. Houve pouco relato de efeitos adversos decorrentes dessa medicação, todavia o ajuste da dose na maioria dos casos solucionou essa problemática. Na ausência dessa medicação o tratamento prosseguiu com o uso de zinco, porém no período de interrupção da penicilamina alguns pacientes apresentaram piora do quadro neurológico.

O estudo realizado por Preedy, Marway, Baldwin e *et al* (1996), utilizando a administração de doses baixas e elevadas em ratos Wistar observou que a miotoxicidade da D-penicilamina pode estar relacionada à sua capacidade de formar complexos metal-penicilamina que são metabolizados e excretados. A formação desses complexos contribui para a deficiência de alguns oligoelementos, afetando a atividade de enzimas dependentes de metal. Os resultados mostraram reduções significativas do peso do músculo esquelético, afetando as fibras tipo 1, redução do RNA muscular total nos músculos sóleo e plantar e do teor de ferro muscular nos ratos que receberam doses mais elevadas de penicilamina. Fernandes, Swinson e Hamilton (1977) publicaram o relato de caso de uma paciente de 54 anos que desenvolveu dermatomiosite heliotrópica ao redor do olho e edema periorbital. O diagnóstico de miosite foi confirmado por biópsia muscular, eletromiografia e enzimas musculares. A remissão completa dessa manifestação se deu mediante a suspensão da penicilamina, favorecendo assim o diagnóstico de doença induzida por medicação. Foi identificado em nosso estudo apenas um caso suspeito de miosite decorrente do uso de penicilamina. O paciente prosseguiu com piora do quadro neurológico em um curto período de tempo e não houve reversão das disfunções neurológicas apresentadas. O neurologista que acompanha o caso sugeriu a mudança da medicação para a trientina e biópsia muscular para confirmar a suspeita.

Aydintug, Cervera, Cruz e *et al* (1991) relatam dois casos de pacientes, ambas do sexo feminino, com DW que desenvolveram polimiosite enquanto recebiam o tratamento de penicilamina para sua doença primária. O primeiro caso apresentou fraqueza muscular simétrica severa, a eletroneuromiografia evidenciou miopatia inflamatória ativa distal e proximal grave com presença de potenciais polimiofásicos e fibrilação. A biópsia muscular revelou necrose, degeneração vacuolar e a regeneração das fibras musculares com presença de fibrose e infiltrado linfocítico leve. Estes achados foram consistentes com o diagnóstico de polimiosite. Após o tratamento com

prednisolona e a suspensão da penicilamina, o quadro de polimiosite foi solucionado. O segundo caso teve achados semelhantes ao primeiro; sua queixa consistiu em mialgia generalizada e fraqueza muscular proximal. A biópsia muscular evidenciou miopatia inflamatória e a eletromiografia mostrou pequenas alterações miopáticas. Após a suspensão da penicilamina e o tratamento com azatioprina e prednisolona o quadro não foi completamente solucionado cronificando o quadro de polimiosite induzida por medicação.

Os núcleos da base e os núcleos do tronco encefálico são afetados nessa enfermidade podendo apresentar frequentemente disfunções autonômicas. O estudo realizado por Bhattacharya e *et al* (2002) com 14 pacientes portadores de DW observou que quase um terço dos pesquisados apresentaram anormalidade nos testes autonômicos de função cardiovascular, com maior comprometimento da função parassimpática. Devido à disfunção autonômica cardiovascular ter sido mais comum em pacientes com alterações graves no sistema nervoso central, os autores concluíram que essa disfunção autonômica está relacionada ao comprometimento dos neurônios autonômicos centrais. Outro estudo realizado por Quick e *et al* (2019) identificaram os pacientes com acometimentos mais severos decorrentes da doença de Wilson apresentaram níveis mais elevados NT-proBNP, um preditor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. No exame Holter 24hs, 84% dos pacientes tiveram ritmos ectópicos supraventriculares. Os autores acreditam que o aumento da troponina, em casos com maiores exacerbações, está relacionado a uma toxicidade e inflamação decorrente do acúmulo de cobre no miocárdio.

Chu, Chu e Huang (1997) recrutaram 25 pacientes com DW para verificar o envolvimento autonômico pela resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR. Nesse estudo os sinais e sintomas autonômicos mais comuns entre os pacientes foram: seborreia, salivação e boca seca. Os sintomas relacionados à transpiração também foram relativamente comuns: transpiração excessiva, transpiração diminuída, anidrose e pele seca. Quatro pacientes apresentaram intolerância ao calor e outros quatro relataram intolerância ao frio. A metade dos pacientes teve a resposta simpática da pele anormal e três tiveram anormalidade na variação do intervalo RR. Esses dados sugerem que o sistema nervoso simpático é mais afetado na DW, todavia há também acometimento do sistema nervoso parassimpático. Nossa população estudada relatou entre as queixas autonômicas mais comuns: tontura, retenção urinária, constipação, diarreia, síncope, disfunções sexuais e incontinência urinária. Na aplicação do COMPASS 31, 5 (35%) relataram que transpiram mais do que o habitual e 3(21%) afirmaram ter a sensação de boca extremamente seca.

Li *et al* (2017) em seu estudo longitudinal acerca de disfunção autonômica na DW empregando sensibilidade barorreflexa e análise espectral, obtiveram os seguintes resultados: a frequência cardíaca tendeu a ser mais elevada; os parâmetros parassimpáticos, especialmente a razão Valsalva, foram reduzidos; o aumento da frequência cardíaca durante a preensão manual isométrica era menor, implicando em disfunção simpática; a sensibilidade barorreflexa esteve diminuída sob múltiplas condições; a disfunção autonômica foi mais grave no subgrupo com disfunções neurológicas e o UPDRS foi correlacionado a diversas disfunções autonômicas.

Entre os poucos relatos de disfunção autonômica em pacientes com WD, há evidência de disfunção simpática e parassimpática, com prejuízo em fibras cardiovasculares e sudomotoras. Em pelo menos um estudo, pele simpática as respostas foram prejudicadas em mais da metade dos pacientes com WD e 12% tiveram anormalidades parassimpáticas (GONDIM; ARAÚJO; OLIVEIRA; VALE, 2014). Infelizmente, não temos teste de biópsia de pele (técnica padrão ouro) disponível para avaliação de neuropatias de pequenas fibras em nossa instituição. Uma grande porcentagem de pacientes com WD exhibe evidências de envolvimento de pequenas fibras, enquanto alguns deles também podem ter evidências de doença de fibras grossas. O significado exato dos presentes achados merece mais investigação, uma vez que a maioria dos pacientes eram apenas levemente sintomáticos em termos de envolvimento somático e autônomo. No entanto, o conjunto moderado de queixas pode refletir um viés em direção a um envolvimento mais significativo do sistema nervoso central (gânglios da base e envolvimento do trato piramidal). Outra possibilidade é que possa refletir complicações de longo prazo da DW, incluindo fatores nutricionais ou efeito dos diferentes tratamentos. Uma última possibilidade é que a degeneração dos nervos periféricos possa fazer parte da DW, semelhante ao que foi observado em condições como ELA e doença de Pompe.

O COMPASS 31 é um questionário que avalia disautonomia. Estudos apontam para a correlação desse questionário com o diagnóstico objetivo de polineuropatia periférica de pequenas fibras. A neuropatia de pequenas fibras afeta preferencialmente os axônios periféricos amielínicos ou pouco mielinizados responsáveis pelo estímulo nociceptivo e à função autonômica. A disfunção dessas fibras causa anormalidades sensitivas e autonômicas. Dentre os possíveis sintomas sensitivos relatados está a diminuição da sensibilidade, da dor e /ou coceira. Os sintomas autonômicos relatados incluem alteração da sudorese, alteração da coloração da pele e temperatura, disfunção sexual, hipotensão ortostática e dismotilidade gastrointestinal (TREISTER; O'NEIL; DOWNS; OAKLANDER, 2015).Em

nossa pesquisa 5 (35%) relataram sintomas de hipotensão ortostática, 2 (14%) disfunção vasomotora, 7 (50%) disfunção secretora com aumento da transpiração, 57% (8) disfunção gastrointestinal, 21% (3) disfunção vesical e 6 (42%) disfunção pupilomotora.

A neuropatia periférica é considerada qualquer tipo de doença que comprometa a integridade de algum componente do sistema nervoso periférico. As neuropatias podem ter início abrupto e alcançarem uma intensidade máxima de comprometimento, todavia a evolução clínica pode ser variável. Essa disfunção pode se manifestar sem grandes comprometimentos na realização das AVD's, todavia, na maioria das vezes são bastante debilitantes, envolvendo tanto déficits motores como disfunções sensitivas e autonômicas. Geralmente os sintomas sensitivos na neuropatia periférica antecedem os sintomas motores (FELIX; OLIVEIRA, 2010).

A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e que vem aumentando sua prevalência cada vez mais devido ao processo de envelhecimento da população e o aumento de comorbidades como diabetes e obesidade. Atualmente a neuropatia periférica está bastante associada a diabetes, todavia isso não exclui outras doenças de base que podem causar essa afecção. Esse distúrbio é uma das principais causas de comorbidades, redução da qualidade de vida devido a dor, alteração da marcha e quadros depressivos (BARREL; SMITH, 2019)

Várias causas podem estar relacionadas à danificação dos nervos periféricos, entre elas: distúrbios metabólicos, infecciosos, nutricionais (deficiência de vitaminas B6 ou 12), vasculares, genéticos, auto-ímmunes e câncer. A neuropatia pode ser classificada como: mononeuropatia quando acomete um tronco nervoso isoladamente; mononeuropatias múltiplas quando ocorre comprometimento sucessivo de vários troncos nervosos ou polineuropatias distais quando vários nervos são afetados simetricamente e de forma difusa. Em relação à duração pode ser aguda (até um mês), subaguda (meses) e crônica (anos). Além disso, pode ser classificada por sensitivas, motoras (fibras grossas) ou autonômicas (fibras finas) (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

O comprometimento das fibras grossas pode desencadear arreflexia generalizada, ataxia com instabilidade ao caminhar e na posição ortostática e tremor de extremidades. Devido ao envolvimento seletivo de pequenas fibras, há um grupo específico denominado "neuropatia de fibras finas". A sensação de queimação nos pés e as alterações de sensibilidade são as principais manifestações desse tipo de neuropatia. Na maioria dos casos as fibras sensitivas não mielizadas ou pouco

mielinizadas são acometidas, todavia as fibras autonômicas também podem ser afetadas, sendo assim acompanhadas por manifestações autonômicas. Nesse caso o indivíduo pode apresentar alterações, como:

- Neuropatia pupilar: alteração da motricidade pupilar;
- Cardiovascular: hipotensão, taquicardia, intolerância ao exercício;
- Sudomotora: anidrose, intolerância ao calor e pele seca;
- Gastrointestinal: dismotilidade esofagiana, gastroparesia, diarreia, constipação e incontinência fecal;
- Genitourinária (disfunção erétil, ejaculação retrógrada e bexiga neurogênica).

(GONDIM; BARREIRA; CLAUDINO; *Et al*, 2018; KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

Dentre os testes para avaliação diagnóstica da neuropatia periférica estão: os estudos de condução nervosa e eletroneuromiografia para análise das fibras grossas; a biópsia de pele para avaliar a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas; teste quantitativo de reflexo do axônio sudomotor (QSART) para analisar a função sudomotora autonômica; teste sensorial quantitativo para documentar disfunção sensorial (SIAO; KAKU, 2019)

O teste de enrugamento cutâneo consiste é um experimento de inócuo, simples e barato que não requer mais do que água morna por trinta minutos, não necessitando obrigatoriamente de um paciente cooperativo (é possível realizar o teste facilmente em pacientes não cooperativos, como crianças e pacientes inconscientes, usando manobras adequadas). É usado para diagnosticar neuropatia de fibras finas (NFF). A confirmação do diagnóstico de neuropatia de pequenas fibras apresenta-se como uma tarefa desafiadora, já que não pode ser estudada por testes eletrofisiológicos rotineiros devido às características fisiológicas desse tipo de fibra, dependendo de testes diagnósticos especiais, dentre eles a resposta cutânea reflexa simpática (RCS), densidade de fibras nervosas intradérmicas (DFNI) por estudo de biópsia de pele e teste de enrugamento ao EMLA (creme vasoconstritor). O TEC apresenta-se como uma forte alternativa para facilitar o acompanhamento e o diagnóstico dessa condição (TEOH; CHOWN; WILDER-SMITH, 2008). Devido o baixo o custo e praticidade desse teste nós utilizamos nessa pesquisa como um meio de diagnóstico para neuropatia periférica dos pacientes com DW acompanhados no decorrer desse estudo.

Os relatos de neuropatia periférica relacionada à Doença de Wilson ainda são poucos documentados na literatura. A polineuropatia associada a essa enfermidade deve ser analisada com cautela, pois o próprio uso da penicilamina e os distúrbios hepáticos graves estão associados a neuropatias (JUNG; AHN; JEON, 2005). Em nosso estudo 57,1% (8) dos avaliados tiveram alteração no resultado do TEC, dentre eles 6 eram do sexo masculino, apontando para presença de neuropatia periférica nesses pacientes. A idade média dos pacientes com TEC anormal foi $41,25 \pm 2,91$. Todos os pacientes com TEC anormal apresentavam tremor. A classificação foi feita de acordo com a graduação de TEOH, apenas um paciente com TEC alterado não possuía disfunções autonômicas associadas, a maioria relatou tontura. A tabela abaixo apresenta os achados de estudos anteriores sobre a presença de neuropatia periférica na doença de Wilson.

Tabela 12 - Revisão bibliográfica de estudos sobre neuropatia periférica na DW

Autores	Achados dos estudos
JUNG; AHN; JEON, 2005	Descreveu um relato de caso de um paciente com DW que apresentava sinais de neuropatia periférica antes de ser submetido ao tratamento com penicilamina. A suspeita foi confirmada mediante a biópsia de nervo e eletroneuromiografia. Portanto o estudo sugere que embora incomum, a neuropatia periférica deve levantar suspeitas ao neurologista de DW em pacientes jovens.
MIYAKAWA; MURAYAMA; SUMIYOSHI; DESHIMARU; MIYAKAWA, 1973	O relato de caso descreveu um jovem de 16 anos com DW que apresentou piora progressiva dos sintomas neurológicos. Foi submetido a biópsia de nervo. As alterações patológicas a nível microscópico das fibras nervosas consistiram em desmielinização primária e mudança secundária no formato dos

axônios.

Autores**Achados dos estudos**

MADDEN; IRONSIDE; TRIGER; BRADSHAW, 1985

Relata o caso de um paciente que após falecer de complicações hepáticas foi submetido à autopsia, onde posteriormente recebeu o diagnóstico de DW. Os achados da autópsia incluíam: carcinoma hepatocelular, neuropatia periférica, desmielinização pontina, e calcificação dos neurônios da medula.

LEVEN; FASSHAUER, 1978

Realizaram estudos eletrodiagnósticos com 3 pacientes diagnosticados com DW. Os estudos apresentaram diminuição da velocidade de condução nervosa motora, porém não foi muito acentuada. A velocidade de condução sensitiva também foi baixa, os potenciais de ação sensorial mostraram baixas amplitudes e continham grandes quantidades de fases tardias. O eletromiografia de um paciente mostrou desnervação no início do tratamento.

STURNIOLO; LAZZARINI; BARTOLO; *Et al*, 2015

Investigaram as alterações da córnea central e avaliou os parâmetros do plexo nervoso sub-basal da córnea em pacientes com DW por meio da microscopia confocal córnea. A análise apresentou alterações significativas no plexo sub-basal da córnea e no epitélio corneano, apresentando neuropatia periférica de pequenas fibras nesses pacientes.

Autores	Achados dos estudos
GONDIM; ARAÚJO; OLIVEIRA; VALE, 2014	Relataram a evidência de alterações sensitivas de pequenas fibras em 2 pacientes, entre 4 dos indivíduos recrutados, com DW utilizando o teste de enrugamento cutâneo (TEC) e evidências clínicas da disfunção autonômica.

Fonte: Dados da pesquisa

Nosso estudo nos mostra a relação da neuropatia periférica de pequenas fibras com as disfunções autonômicas apresentadas pelos pacientes com DW, apontando dessa forma para o processo de desmielinização das fibras periféricas autonômicas nos pacientes avaliados. Todavia, a relação das fibras grossas com essa afecção foi confirmada em apenas um paciente por ENM. Foi observado no decorrer dessa pesquisa que alguns indivíduos que não tinham relatos de alteração sensitiva passaram a apresentar o comprometimento das pequenas fibras ao longo do curso da doença, nos fazendo assim questionar se a neuropatia periférica de pequenas fibras é uma disfunção que faz parte da progressão neurológica da doença de Wilson ou se está relacionada ao uso prolongado do tratamento anticobre. Samier *et al* (2009) concluiu em seu trabalho que o tratamento ajustado a tempo pode prevenir complicações de longo prazo, como a neuropatia sensitivo-motora, pois o tratamento farmacológico prolongado com zinco e quelantes aumenta o risco de desenvolver neuropatias.

5.5 Questionários de qualidade de vida e funcionalidade nos pacientes com DW

O questionário Determinação Funcional da Qualidade de Vida na Esclerose Múltipla (DEFU) possui 6 subitens válidos para análise: mobilidade (7 itens), sintomas (7 itens), estado emocional (7 itens), satisfação pessoal (7 itens), pensamento e fadiga (9 itens). Os escores maiores refletem melhor qualidade de vida. É um instrumento multidimensional que permite a mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde

(MENDES; BALSIMELLI; STANGEHAUS; TILBERY, 2004). A aplicação desse instrumento na mostra dessa pesquisa revelou que os subitens com melhores pontuações foram satisfação pessoal e anexos, em contrapartida os que apresentaram pior pontuação foi estado emocional pensamento e fadiga. Chama-se atenção nesse estudo que apesar das várias limitações apresentadas pelos pacientes no geral se sentem satisfeitos pessoalmente.

A escala de Barthel é um instrumento de avaliação do estado de independência funcional e mobilidade bastante utilizada no mundo. Esse instrumento pertence ao campo de avaliação das atividades de vida daria e mede a independência funcional no cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e eliminações. Portanto, avalia a independência funcional em dez tarefas: alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, eliminações intestinais, eliminações vesicais, uso do vaso sanitário, passagem cadeira-cama, deambulação e escadas (MINOSSO; AMENDOLA; ALVARENGA; OLIVEIRA, 2010). O Índice de Barthel foi aplicado em 78,5% (11) participantes dessa pesquisa, desses 64,2% (9) obtiveram pontuação acima de 75 pontos que representa alto grau de independência funcional, os outros 2 pacientes obtiveram pontuações abaixo de 30 pontos, sendo portanto bastante dependentes para a realização das atividades de vida diária. Esses dois pacientes possuem acometimento neurológico mais grave devido à doença de Wilson, atualmente ambos são cadeirantes e possuem dificuldade para comunicação verbal. Ambos apresentam mutismo, espasticidade severa apesar de fazerem aplicação de toxina botulínica, e quadro depressivo, todavia fazem uso de medicação psiquiátrica.

6 LIMITAÇÕES

A Doença de Wilson no estado do Ceará tem maior prevalência nas regiões interioranas e ainda hoje há dificuldade para confirmação do diagnóstico definitivo. Uma dessas dificuldades está relacionada à realização do teste genético que além de ser inacessível para os pacientes devido seu alto custo, há também a burocracia de realizá-lo a partir de uma solicitação na secretaria de saúde do estado. A UFC não disponibiliza esse tipo de teste, o que tornou inviável a sua realização pela maioria dos pacientes do nosso estudo. Dessa forma não foi possível realizarmos o mapeamento genético dos pacientes com DW do estado do Ceará.

O tamanho amostral dessa pesquisa tornou-se pequena devido à dificuldade de deslocamento que alguns tiveram devido à distância do ambulatório da pesquisa a suas casas. Outra limitação identificada nesse estudo foi o acesso a dados retrospectivos de alguns pacientes, pois a maioria foi acompanhada por outros profissionais no decorrer da doença e seus prontuários foram preenchidos por internos de medicina. Alguns dados estavam incompletos, outros foram omitidos e até mesmo conflitantes com dados registrados posteriormente.

Diante dos achados a propagação do mapeamento genético familiar seria uma boa opção para o diagnóstico precoce desses pacientes, embora tenhamos conhecimento da dificuldade de realização dessa análise genética atualmente.

7 CONCLUSÕES GERAIS

O acompanhamento dos pacientes com doença de Wilson no ambulatório de um hospital universitário do estado do Ceará nos permitiu traçar um perfil epidemiológico e clínico de pacientes com essa doença acompanhados em um hospital universitário no estado do Ceará, aumentando a compreensão da evolução do quadro neurológico. Vale ressaltar que não há nenhum estudo publicado na literatura que descreva as manifestações neurológicas, evolução e tratamento da DW no estado do Ceará. Os estudos publicados foram realizados na região sul e sudeste do Brasil.

Nosso estudo traz de forma exclusiva um perfil demográfico de pacientes com DW acompanhados no HUWC e a descrição da evolução dos sinais e sintomas desses pacientes. Assim como o tratamento mais utilizado nesses pacientes no Estado do Ceará e a resposta sistêmica que apresentaram mediante essa terapêutica.

Dentre as características neurológicas apresentadas por esses pacientes, destaca-se o acometimento das fibras nervosas periféricas sensitivas e autonômicas, que puderam ser avaliadas a partir de um teste simples, prático e barato, o teste de enrugamento cutâneo por imersão da mão na água. O que nos chamou atenção a partir desse teste é a capacidade que ele tem de nos informar o comprometimento dessas fibras mesmo antes de qualquer queixa sensitiva-autonômica relatada pelo paciente. Esse achado ressalta a importância de incorporar esse teste na prática clínica ambulatorial da neurologia de forma a acompanhar a progressão do comprometimento do sistema nervoso periférico nesses indivíduos. Há escassez na literatura de estudos que descrevam a neuropatia de pequenas fibras em pacientes com DW. Nosso estudo foi o primeiro a traçar um paralelo entre as manifestações autonômicas e a neuropatia de pequenas fibras nessa população, assim como comparar essa disfunção com as alterações neurológicas centrais apresentadas por essa população.

O acometimento neuromuscular e psiquiátrico é bastante evidente nessa população, tornando-se o fator limitante na prática das AVD's, embora no índice de Barthel tenha tido pouca identificação de dependência funcional, há flutuações no estado neuropsiquiátrico desses pacientes, o que justifica a necessidade que a maioria

teve de se submeter a medicações psiquiátricas em algum momento do curso da doença. Apesar da Doença de Wilson não ter cura, a submissão ao tratamento correto dá ao indivíduo a capacidade de viver da melhor forma possível apesar das disfunções. Foi bastante interessante observar que apesar das limitações físicas presentes, a maioria dos pacientes do nosso estudo afirma ter qualidade de vida favorável e que se sentem orgulhosos com a forma como enfrentam a doença.

Devido o número amostral ter sido reduzido fazem-se necessários mais estudos envolvendo a população do nordeste do Brasil acometida pela doença de Wilson para melhores análises estatísticas da condição clínica desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, A.; BHATT, M. Advances in treatment of Wilson disease. **Tremor and Other Hyperkinet Movements**, 2018.

AGGARWAL, A.; BHATT, M. Update on Wilson disease. **International Review of Neurology**, v.110, Elsevier, 2013;

AGGARWAL, A.; CHANDHOK, G.; TODOROV, T. *Et al.* Wilson Disease Mutation Pattern with Genotype-Phenotype Correlations from Western India: Confirmation of p.C271 as a Common Indian Mutation and Identification of 14 Novel Mutations. **Annals of Human Genetics**, v.77, n.4, p. 299-307, 2013.

ANTUCCI, L.; PORCU, C.; IANUCCI, G.; BALSANO, C.; BARBARO, B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Nutritional Implications: Special Focus on Copper. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p.1137, 2017.

ARAUJO, T F. *Importância da detecção do gene ATP7B para o diagnóstico da doença de Wilson*. 2014. 150 f. Tese (Programa de Ciências em Gastroenterologia) – Universidade de São Paulo. São Paulo.

ARREDONDO, M.; NÚÑEZ, M T. Iron and copper metabolism. **Molecular aspects of medicine**, v. 26, p. 313-327, 2005.

Associação Europeia para o estudo do fígado. **Journal of Hepatology**, v. 56, p. 671–685, 2012.

BARBOSA, E R.; SCAFF, M.; COMERLATTI, L R.; CANELAS, H R. Degeneração hepatolenticular: avaliação crítica dos critérios diagnósticos em 95 casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 43, n. 3, p: 234-242, 1985.

BARCELOS, T D J. *Cobre: vital ou prejudicial para a saúde humana?* 2008. 85f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Medicina) – Universidade de da Beira Interior.

BANDMANN, O.; WEISS, K H.; KALER, S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. **Lancet Neurol**, v. 14, n. 1, p. 103–113, 2015.

BARREL, K.; SMITH, G. Peripheral neuropathy. **Med Clin North Am**, v. 103, n. 2, p.383-397, 2019.

BEM, R. S. *Avaliação clínica e genética de uma amostra sul-brasileira de pacientes com doença de Wilson*. 2011. 82 f. Tese (Programa de Pós-graduação em Medicina Interna) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba.

BEM, R S.; RANSKIN, S.; MUZZILLO, D A.; *Et al.* Wilson's disease in Southern Brazil: genotype-phenotype correlation and description of two novel mutations in ATP7B gene. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v.71, n.8, 2013.

BEARN, A G. Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease. **American Journal of Medicine**, v. 15, n.4, p. 442-449, 1953.

BHATTACHARYA, K.; VELICKOVIC, M.; SCHILSKY, M.; KAUFMANN, H. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. **Clinical autonomic research**, v. 12, p.90-192, 2002.

BREWER, G J. Zinc and tetrathiomolybdate for the treatment of Wilson's disease and the potential efficacy of anticopper therapy in a wide variety of diseases. **Metallomics**, v. 1, p. 199–206, 2009.

BRITO, J C F.; COUTINHO, M A P.; ALMEIDA, H J F.; NÓBREGA, P V. Doença de Wilson : diagnóstico clínico e sinais da “face do panda” à ressonância magnética. Relato de caso. **Arqneuro-psiquiatr**, v.63, n.1, 2005.

BRUHA, R.; MARECEK, Z.; POSPISILOVA, L.; NEVSIMALOVA.; S.; *Et al.* Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. **Liver Int**, v.31, n.1, p.83-91, 2010.

BULL, P C.; THOMAS, G R.; ROMMENS, J M.; FORBES, J R.; COX, D W. **Nature Genetics**, v.5, p.327-337, 1993.

CHANG, I J.; HAHN, S H. The genetics of Wilson disease. **Handb Clin Neurol**, v.142, p. 19-34, 2017.

CHEUNG, K S.; SETO, W K.; FUNG, J.; *Et al.* Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. **World Journal of Gastroenterology**, v.23, n.43, p. 7716-7726, 2017.

CHU, E C.; CHU, N S.; HUANG, C C. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. **Journal of the neurological sciences**, v.49, n.2, p.131-137, 1997.

CLARCK, C V.; PENTLAND, B.; EWING, D.; CLARKE, B. F. Decreased Skin Wrinkling in Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.7, n.3, p.224-227, 1984.

CZLONKOWSKA, A.; LITWIN, T.; DUSEK, P.; *Et al.* Wilson disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, n.1, 2013.

CZLONKOWSKA, A.; LITWIN, T.; DUSEK, P.; *Et al.* Wilson disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, n.1, 2018.

DALVI, A.; PADMANABAN, M. Wilson's disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Disease a Month*, **Elsevier**, v. 60, n.9, p.450-459, 2014.

DANCYGIER, H. Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases: Volume 1. **Springer**, 2010.

DEGUTI, M M, GENSCHEL, J., CANCADO, E L R, BARBOSA, E R.; *Et al.* Wilson disease: Novel mutation in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. **HumanMutation**, v. 23, n.4, 2004.

DELGADINHO, M J C. **Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco**. 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

DUSEK, P.; LITWIN, T.; CZLONKOWSKA, A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulation. **NeuroiClin**, v. 33, n. 1, p. 175-204, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. **Journal of hepatology**, v. 56, p. 671-685, 2012.

FADDA, M A.; QUAIZ, M A.; ASHGAR, H A.; *Et al.* Wilson disease in 71 patients followed for over two decades in a tertiary center in Saudi Arabia: a retrospective review. **Ann SudiaMed**, v. 32, n.6, p. 623-629, 2012.

FAIA, R.; LEMOS, L M.; JÚNIOR, C A M.; ANDREAZZI, A E. Metabolismo do cobre e doença de Wilson: uma Revisão. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 26: e-1833, 2017.

FELIX, E P.; OLIVEIRA, A S B. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. **Rev Neurocienc**, v.18, n.1, p.74-80,2010.

FERENCI, P. Diagnosis of Wilson disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 142, n. 3, 2017;

FERNANDES, L.; SWINSON, D R.; HAMILTON, E B D. Dermatomyositis complication penicillamine treatment. **Annals of the Rheumatic Disease**, v. 36, n. 1, p.94-95, 1997.

FERREIRA, A R.; ROQUETE, M L V.; PENNA, F J.; TOPPA, N H. Hepatite auto-imune em crianças e adolescentes: estudo clínico, diagnóstico e resposta terapêutica. **J Pediatr**, v. 78, n.4, p. 309-314, 2002.

FRYDMAN, M.; TAMIR, B B.; FARRER, L A.; *Et al.* Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 82, p. 1819-1821,1985.

GONDIM, F A A.; ARAÚJO, D F.; OLIVEIRA, I S.; VALE, O C. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. **ArqNeuropsiquiatr**, v. 72, n. 8, p.592-595, 2014.

GONDIM, F A A.; BARREIRA, A A.; CLAUDIANO, R.; *Et al.* Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **ArqNeuropsiquiatr**, v.76, n.3, p.200-208, 2018.

GUPTA, A.; CHAKRAVARTHI, S.; GOYAL, M K. 'Face of giant panda': a rare imaging sign in Wilson's disease. **International Journal of Medicine**, v. 107, n.7, p. 579, 2014.

HALL. H C. La dégénérescence hépato-lenticulaire: maladie de Wilson, pseudo-sclérose. **Paris: Masson**,1921.

HARADA, M. Pathogenesis and management of Wilson disease. **Hepatology Research**, v. 44, n.4, p. 395–402, 2014.

HARRIS, E D. Cellular copper transport and metabolism. **Annu Rev Nutr**, v. 20, p.291-310, 2000.

HAYWOOD, S.; MÜLLER, T.; MACKENZIE, A M.; Et al. Copper-induced Hepatotoxicosis with Hepatic Stellate Cell Activation and Severe Fibrosis in North Ronaldsay Lambs: a Model for Non-Wilsonian Hepatic Copper Toxicosis of Infants. **J. Comp. Path**, v. 130, p. 266-277, 2004.

HAYWOOD, S.; PARIS, J.; RYVAR, R.; BOTTERON, C. Brain Copper Elevation and Neurological Changes in North Ronaldsay Sheep: a Model for Neurodegenerative Disease? **J. Comp. Path**, v. 139, p. 252-255, 2008.

HSU, H W.; BONDY, S C.; KITAZAWA, M. Environmental and Dietary Exposure to Copper and Its Cellular Mechanisms Linking to Alzheimer's Disease. **Toxicol Sci**, v. 163, n.2, p. 338-345, 2018.

IWADATE, H.; OHIRA, H.; SUZUKI, T.; Et al. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. **Intern Med**, v.43, n.11, p.1042-1045, 2004.

JOHNCILLA, M.; MITCHELL, K. A. Pathology of the Liver in Copper Overload. **Seminars In Liver Disease**, v. 31, n. 3, p. 239-244, 2001.

JUNG, HW; AHN, TB; JEON, BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. **ArchNeurol**, v.62, n. 10, p. 1628-1631, 2005.

KRAYCHETE, D C.; SAKATA, R K. Neuropatias dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.61, n.5, 2011.

LEGGIO, L.; ADDOLORATO, G.; ABENAVOLI, L; GASBARRINI, G. Wilson's disease: clinical, genetic and pharmacological findings. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, v.18, n.1, p. 7-14,2005.

LEVEN, B.; FASSHAUER, K. Lesions of the peripheral nerves in Wilson's disease. Electrodiagnostic findings. **Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb**, v.46, n.4, p. 202-206, 1978.

LI, Y L.; ZHU, X Q.; TAO, W W.; YANG, W M.; CHEN, H Z.; WANG, Y. Acute onset neurological symptoms in Wilson disease after traumatic, surgical or emotional events: A cross-sectional study. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n.26, p.e15917, 2019.

LI, W J.; CHEN, C.; YOU, Z F.; YANG, R M.; WANG, X P. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. **Current Neuropharmacology**, v.14, p. 322-325, 2016.

LI, K.; LINDAUER, C.; HAASE, R.; *Et al.* Autonomic dysfunction em Wilson's disease: a comprehensive evaluation during a 3-year follow up. **Frontiers in physiology**, v.8, n.778, 2017.

LO, C.; BANDMANN, O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. **Handbook of Clinical Neurology**, Elsevier, v.142, n.3, 2017.

LORINCZ, M T. Neurologic Wilson's disease. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 1184, p.173-187, 2010.

MACHADO, A.; CHIEN, H F.; DEGUTI, M M.; *Et al.* Neurological Manifestations in Wilson's Disease: Report of 119 Cases. **Movement Disorders**, v. 21, n. 12, p. 2192–2196, 2006.

MADAKSHIRAM G.; DAS, A.; UMAIR, M.; DUTTA, U. Liver histology and histochemistry in Wilson disease. **Autops Case Rep**, v.8, n.3, 2008.

MADDEN, JW; IRONSIDE, JW; TRIGER, DR; BRADSHAW, JP. Na unusual case of Wilson's disease. **Q J Med**, v. 55, n.216, p. 63-73, 1985.

MADSEN, E.; GITLIN, J D. Copper and iron disorders os the brain. **AnnualReviews**, v. 30, p. 317-337, 2007.

MARTINS, J. F. *Doença de Wilson: Um estudo retrospectivo*. 2014. 23 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Universidade de Coimbra, Portugal.

MEDICI, V.; ROSSARO, L.; STURNIOLO, G C. Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. **DigestiveandLiverDisease**, v.39, p. 601-609, 2007.

MELLO, L R P.; DANTAS, A M.; SODDY, J C.; MELLO, L F P. Tumor de glomus da jugular. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.37, n.3, 1971.

MENDES, M F.; BALSIMELLI, S.; STANGEHAUS, G.; TILBERY, C P. Validação da escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. **ArqNeuropsiquiatr**, v. 62, n. 1, p. 108-113, 2004.

MERLE, U.; SHAEFER, M.; STREMMEL, W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. **Gut**, v. 56, p.115–120, 2007.

MINOSSO, J S M.; AMNEDOLA, F.; ALVARENGA, M R M.; OLIVEIRA, M A C. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. **Acta paulenferm**, v.23, n.2, p. 2018-223, 2010.

MOHR, I.; WEISS, K H. Biochemical Markers for the Diagnosis and Monitoring of Wilson Disease. **ClinBiochem Ver**, v.40, n. 2, 2019.

MIYAKAWA, T; MURAYAMA, E; SUMIYOSHI, S; DESHIMARU, M; MIYAKAWA,K; A biopsy case of Wilson's disease pathological changes in peripheral nerves. **Acta Nerupathologica**, v. 24, n. 2, p. 174-177, 1973.

OLIVEIRA, R M S. **Doença de Wilson. Abordagem terapêutica**. 2017. 52 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 2017.

PARDO, I D.; RAO, D B.; BUT, M T.; *Et al*. Continuing education course #3: toxicologic pathology os the peripheral nervous system (PNS):overview, challenges, and current practices.**Toxicologic pathology**, v.46, n.8, p.1028-1036, 2018.

PAREKH, J R.; AGRAWAL, P R. Wilson's disease: 'face of giant panda' and ' trident sign together. **Oxf Med Case Reports**, n. 2014, v.1, p.16-17, 2014.

PARK, R H R.; MCCABE, P.; FELL, G S.; RUSSELL, R I. Wilson's disease in Scotland. **Gut**, v. 32, p. 1541-1545, 1991.

PATIL, M.; SHETH, K A.; KRISHNAMURTHY, A C.; DEVARBHAVI, H. A Review and Current Perspective on Wilson Disease. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 3, n. 4, p: 321-336, 2013.

PENÃ, M M O.; LEE, D.; THIELE, D J. A Delicate Balance: Homeostatic Control of Copper Uptake and Distribution. **American Society for Nutritional Sciences**, v. 129, n.7, p. 1251-1260, 1999.

PFEIFFER, R F. Wilson disease. **Continuum**, v.22, n.4, p. 1246-1261, 2016.

PIRES, A M M. Doença **de Wilson e o metabolismo do cobre**. 2012. f. 55. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Algarve, Algarve, 2012.

PILLONI, L.; LECCA, S.; EYKEN, P V.; Et al. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. **Histopathology**, v.33, n.1, p. 28-33, 1998.

POUJOIS, A.; WOIMANT, F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. **Ann Transl Med**, v.7, n.2, 2019.

PREDDY, V R.; MARWAY, J S.; BALDWIN, D.; PAICE, A G.; JONES, J.; WASSIF, W S.; SCOTT, D. Experimental D-penicilamine-induced myopathy. **Biochemical Society Transactions**, v.24, n.2, 1996.

QUICK, S; REUNER, U; WEIDAUER, M.; HEMPEL, C; *Et al.* Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.14, n.22, 2019.

RODRIGUES, A C T; DALGALARRONDO, P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia. **Arq Neuropsiquiatr**, v.6, n. 3 –B, p.876, 880, 2003.

ROSENCRANTZ, R.; SCHILSKY, M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. **Seminars in liver disease**, v. 31, n. 3, 2011.

SAITO, T. An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 35, p. 274-280, 1981.

SALARI, M.; FAYYAZI, E.; MIRMOSAYYEB, O. Magnetic resonance imaging findings in diagnosis and prognosis of Wilson disease. **J Res Med Sci**, v. 23, n.23, 2018.

SAMIER, A F.; KAZADI, A; ROUANET, M.; *Et al.* Axonal sensory motor neuropathy in copper deficient Wilson's disease. **Muscle Nerve**, v.40, n.2, p. 294-296,2009.

SHIVAKUMAR, R.; THOMAS, S V. Teaching NeuroImages: face of the giant panda and her cub: MRI correlates of Wilson disease. **Neurology**, v.72, n.11, p.e50, 2009.

SHRIBMAN, S.; WARNER, T T.; DOOLEY, J S. Clinical presentations of Wilson disease. **Ann TranslMed**, 7(Suppl 2):S60, 2019.

SIAO, P.; KAKU, M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. **SeminNeurol**, v. 39, n.5, p.519-530, 2019.

SILVA, A C.; COLÔSIMO, A P.; SALVESTRO, D. Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso. **RevMéd Minas Gerais**; v. 20, p. 404-411, 2010.

SILVÉRIO, A S D.; COUTO, T S.; OLIVEIRA, J M P. Síndrome de Wilson: relato de caso. **Medicina (Ribeirão Preto, Online.)**, v. 51, n.1, p. 75-81, 2018;

SONI, D.; SHUKLA, G.; SINGH, S.; GOYAL, V; BEHARI, M. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease - Limited correlation with clinical severity. **Autonomic Neuroscience**, v.151, n. 2, p. 154-158, dez. 2009.

SQUITTI, R.; BRESSI, F.; PASQUALETTI, P.; *Et al.* Longitudinal prognostic value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease. **Neurology**, v. 72, n.1, p. 50-55, 2009.

SLETTEN, D M.; SUAREZ, G A.; LOW, P A.; MANDREKAR, J.; SINGER, W. COMPASS 31: A Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. **Mayo Clin Proc**, v. 87, n.12, p.1196-1201, 2012.

STRECKER, K.; SCHNEIDER , J. P.; BARTHEL, H. Profound midbrain atrophy in patients with Wilson's disease and neurological symptoms? **J Neurol**,v. 253, p.1024–1029, Ago. 2006.

STURNIOLO, GC; LAZZARINI, D; BARTOLO, O; *Et al.* Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 56, n. 2, p.1390-1395, 2015.

STREMMEL, W.; MERLE, U. Wilson disease. *In*:DANCYGIER, H. **Clinical hepatology: principles and practice of hepatobiliary disease. Volume 2.** Berlin: Springer, 2010, p. 1035-1045.

SUBRAMANIAN, I.; VANEK, Z F.; BRONSTEIN, J M. Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* v. 2, p. 317–323, 2002.

TEOH, H.L.; CHOWN, A.; WILDER-SMITH, E.P. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin Response. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 79, n. 7,p. 835-837, 2008.

TREISTER, R.; O'NEIL, K.; DOWNS,H M.; OAKLANDER, A L. Validation of the Composite Autonomic Symptom Scale-31 (COMPASS-31) in patients with and without Small-fiber Polyneuropathy. **Eur J Neurol**, v. 22, n.7, p. 1124-1130, 2015.

WALSHE, J M. History of Wilson disease: a personal account. **Handbook of Clinical Neurology**, Elsevier, v. 142, n.3, 2017.

WALSHE, J M. Serum 'free' copper in Wilson disease. **Q J Med**, v. 105, p. 419-423, 2012.

WILDER-SMITH, E P V. Stimulated skin wrinkles stimulated as an indicator of sympathetic limb function. **Clinical Neurophysiology**, v.126, n. 1, p.10-16, 2015.

WILSON, A K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. **Brain**, v.34, n. 4, p. 295-507, 1912.

YE, X E.; GAO, S.; YANG, R M.; HAN, Y Z. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. **AJNR Am JNeuroradiol**, v. 40, p.178–83, 2019.

YONG, J.; KIM, J S.; KIM, H –T.; LEE, J -Y.; LEE, P H.; KI, C –S.; CHO, JW. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser–Fleischer ring. **Journal of the Neurological Sciences**, v.323, p. 183–186, 2012.

YONG-LI, L.; ZHU, X Q.; TAO, W W.; YANG, W M.; CHEN, H Z.; WANG, Y. Acute onset neurological symptoms in Wilson disease after traumatic, surgical or emotional events. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n.26, p. 1-8, 2019.

YU, X E.; GAO, S.; YANG, R M.; HAN, Y Z. MR Imaging of the brain in neurologic Wilson disease. **American Journal of Neuroradiology**, v.40, n.1, p.178,183, 2019.

XU, S Q.; ZHU, H Y.; LIN, J G.; SU, T F.; LIU, Y.; LUO, X P. Copper Ions Stimulate the Proliferation of Hepatic Stellate Cells via Oxygen Stress in vitro. **J Huazhong Univ Sci Technol**, v. 33, n.1, p. 75-80, 2013.

ZATTA, P.; FRANCK, A. Copper deficiency and neurological disorders in man and animals. **Brain Res Rev**, v. 54, n.1, p.19-33, 2007.

ZENDRON, P. Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas relacionadas à intoxicação por metais pesados. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**,v.29, n. 64, 2015.

ZIMBREAN, P.; SENIÓW, J.; Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 142, n.3, p. 121-140, 2017.

ANEXOS

Anexo 1

Versão em português de Compass 31

1. No último ano, alguma vez sentiu-se fraco ou estonteado (sensação de tontura) ou teve dificuldade em pensar logo após se levantar de uma posição sentada ou deitada?

1 Sim

2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 5.*

2. Ao levantar-se, com que frequência sente esses sintomas?

1 Raramente

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Quase sempre

3. Como avalia a gravidade desses sintomas?

1 Ligeira

2 Moderada

3 Grave

4. No último ano, esses sintomas que sentiu:

1 Ficaram muito pior

2 Ficaram um pouco pior

3 Permaneceram quase o mesmo

4 Ficaram um pouco melhor

5 Ficaram muito melhor

6 Desapareceram completamente

5. No último ano, alguma vez notou alterações da cor da sua pele, como vermelho, branco ou arroxeadado?

1 Sim

2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 8.*

6. Que partes do seu corpo foram afetadas por estas alterações de cor?

1 Mãos

2 Pés

7. Estas alterações na sua cor da pele:

1 Ficaram muito pior

2 Ficaram um pouco pior

3 Permaneceram quase o mesmo

4 Ficaram um pouco melhor

5 Ficaram muito melhor

6 Desapareceram completamente

8. Nos últimos 5 anos, que alterações ocorreram na transpiração geral do seu corpo?

1 Eu sudo muito mais do que costumava

2 Eu sudo um pouco mais do que costumava

3 Eu não notei qualquer alteração na minha transpiração

4 Eu sudo um pouco menos do que costumava

5 Eu sudo muito menos do que costumava

9. Sente os seus olhos extremamente secos?

1 Sim

2 Não

10. Sente a sua boca extremamente seca?

1 Sim

2 Não

11. Para o sintoma de olhos secos ou boca seca que teve durante o maior período de tempo, esse sintoma:

- 0 Eu não tive nenhum destes sintomas
- 1 Ficou muito pior
- 2 Ficou um pouco pior
- 3 Ficou quase o mesmo
- 4 Ficou um pouco melhor
- 5 Ficou muito melhor
- 6 Desapareceu completamente

12. No último ano, notou alguma mudança na forma como fica cheio quando come uma refeição?

- 1 Fico cheio muito mais rapidamente agora do que costumava
- 2 Fico cheio mais rapidamente agora do que costumava
- 3 Não notei qualquer mudança
- 4 Fico cheio menos rapidamente agora do que costumava
- 5 Fico cheio muito menos rapidamente agora do que costumava

13. No último ano, sentiu-se excessivamente ou persistentemente cheio (sensação de inchaço) após uma refeição?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

14. No último ano, vomitou após uma refeição?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

15. No último ano, teve dor tipo cólica ou dor abdominal com cólica?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

16. No último ano, teve crises de diarreia?

- 1 Sim
- 2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 20.*

17. Com que frequência isso acontece?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

18. Como avalia a gravidade das crises de diarreia?

- 1 Ligeira
- 2 Moderada
- 3 Grave

19. Essas crises de diarreia estão:

- 1 Muito pior
- 2 Um pouco pior
- 3 Quase o mesmo
- 4 Um pouco melhor
- 5 Muito melhor
- 6 Desapareceram completamente

20. No último ano, teve prisão de ventre?

- 1 Sim
- 2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 24.*

21. Com que frequência tem prisão de ventre?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

22. Como avalia a gravidade da prisão de ventre?

- 1 Ligeira
- 2 Moderada
- 3 Grave

23. A sua prisão de ventre está:

- 1 Muito pior
- 2 Um pouco pior
- 3 Quase o mesmo
- 4 Um pouco melhor
- 5 Muito melhor
- 6 Desapareceu completamente

24. No último ano, alguma vez perdeu o controlo da função da sua bexiga?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

25. No último ano, alguma vez teve dificuldade em urinar?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

26. No último ano, alguma vez teve problemas em esvaziar completamente a bexiga?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

27. No último ano, sem óculos de sol ou óculos escuros, a luz brilhante incomodava os seus olhos?

1 Nunca *Se assinalou Nunca, vá para a questão 29.*

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Sempre

28. Quão grave é esta sensibilidade à luz brilhante?

1 Ligeira

2 Moderada

3 Grave

29. No último ano, teve dificuldade para focar os seus olhos?

1 Nunca *Se assinalou Nunca, vá para a questão 31.*

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Sempre

30. Quão grave é este problema de visão?

1 Ligeiro

2 Moderado

3 Grave

31. O sintoma mais problemático nos seus olhos está:

0 Eu não tive nenhum destes sintomas

1 Muito pior

2 Um pouco pior

3 Quase o mesmo

4 Um pouco melhor

5 Muito melhor

6 Desapareceu completamente

Anexo 2**Escala de Barthel**

ATIVIDADE	PONTUAÇÃO
ALIMENTAÇÃO 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc, ou dieta modificada 10 = independente	
BANHO 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)	
ATIVIDADES ROTINEIRAS 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/ dentes/ barbear	
VESTIR-SE 0 = dependente 5 = precisa de ajuda, mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zípers, laços, etc)	
INTESTINO 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente	
SISTEMA URINÁRIO	

<p>0 = incontinente, ou caracterizado e incapaz de manejo</p> <p>5 = acidente ocasional</p> <p>10 = continental</p>	
<p>USO DO TOILET</p> <p>0 = independente</p> <p>5 = precisa de alguma ajuda parcial</p> <p>10 = independente (pentear-se, limpar-se)</p>	
<p>TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA)</p> <p>0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar em pé</p> <p>5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar</p> <p>10 = pouca ajuda (verbal ou física)</p> <p>15 = independente</p>	
<p>MOBILIDADE (EM SUPERFÍCIES PLANAS)</p> <p>0 = imóvel ou < 50 metros</p> <p>5 = cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, > 50 metros</p> <p>10 = caminha com ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 50 metros</p> <p>15 = independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) > 50 metros</p>	
<p>ESCADAS</p> <p>0 = incapacitado</p> <p>5 = precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado)</p> <p>10 = independente</p>	

APÊNDICE A – PUBLICAÇÕES SUBMETIDAS

1. Artigo enviado para o “**Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**”.

Letter

Small Fiber Neuropathy in Patients with Wilson’s Disease*

Jéssica Queiroz Sobrinho¹, José Lopes Tabatinga Neto²&Francisco de Assis
Aquino Gondim³

¹Department of Anatomy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

² Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

*³ Departamento Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do
Ceará, Fortaleza, Brazil*

* This study is part of the requirements for a MS dissertation presented by
Dr. Jéssica Queiroz Sobrinho at the Programa de Pós Graduação em
Ciências Morfo-funcionais pela Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Ceará

Corresponding author:

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com.

Introduction

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive multisystem disorder of the copper metabolism due to mutations of the ATP7B gene. Tremor, dystonia, behavioral changes and parkinsonism are classically described, but penicillamine-associated myasthenia and polyneuropathy have also been described¹. We have previously reported 2 cases of small fiber neuropathy in WD². In this report, we evaluated 14 patients with WD for the presence of small fiber/autonomic neuropathy.

Methods

A chart review was conducted in all patients with WD seen in an outpatient clinic for WD patients from the Neurology division at the Universidade Federal do Ceará. They all underwent neuromuscular evaluation in an ongoing project to evaluate neuropathy in parkinsonism, that included a Water-induced Skin Wrinkling Test (SWT). Patients were asked to keep one hand inside a reservoir with 0.5 mmol of NaCl at 40.5°C for 30 minutes. The total amount of skin wrinkling in 4 fingers (all but the thumb) is graded by trained observers and a mean score is generated. Grading is easier, and abnormal SWT closely correlated with abnormalities on skin biopsy, that is currently the gold-standard for evaluation of small fiber function³. Mean wrinkling scores lower than 2 are consistent with small fiber dysfunction³. Patients with abnormal neuromuscular exam also underwent electromyography testing. This study was approved by the Institutional Review Board from the Universidade Federal do Ceará.

Results

We found 14 WD patients (9 men, mean age 39.4 ± 2.6) that were either diagnosed by the Neurology service or referred for management of parkinsonism/dystonia at some point during their disease course. 8 patients had a family history of WD, 10 had consanguineous parents, 8 lived in the city of Fortaleza (Capital) and 6 in the countryside area of the state of Ceará, Brazil (patients identified 12 municipalities in the state as the origin for their families). As can be seen in Table 1, all patients had neurological abnormalities. The mean age for the diagnosis of WD was 24.5 ± 1.4 years. Half of the patients had at least one type of autonomic complaint, that included: urinary retention (N=5, 35.7%), constipation (N=5, 35.7%), diarrhea, sexual dysfunction and syncope (N=3 for each, 21%) and urinary incontinence (N=2, 14%). 8/14 (57%) had abnormal skin wrinkling test. Evaluation for possible causes of neuropathy disclosed hypothyroidism in 1/8. Twelve patients were treated with penicillamine and 2 had penicillamine and trientine. Zinc was also briefly used in 28% of the patients.

Table 1. Demographic and neurological features in patients with Wilson's disease with and without Small Fiber Neuropathy

Patient	Gender	Age	SWT Grade	Autonomic complaints	EMG	Other relevant information
1	M	26	4 (normal)	None	Not done	Mild parkinsonism, cerebellar and pyramidal signs
2	M	34	4 (normal)	None	Normal	Levodopa-responsive Parkinsonism; died of skin cancer
3	M	50	3.25 (normal)	Impotence, UR	Not done	Mild psychiatric changes and liver impairment
4	F	25	4 (normal)	None	Not done	Wheelchair bound, generalized dystonia
5	F	34	4 (normal)	Dizziness, constipation	Not done	Dystonia, psychiatric changes
6	F	53	3.25 (normal)	Dizziness, UR	Normal	Parkinsonism, cerebellar signs, significant gait impairment
7	M	27	0 (abnormal)	Dizziness, constipation, UR	PN; Myop.	Parkinsonism, dysphagia, dystonia, mutism, G-tube
8	M	31	0 (abnormal)	Dizziness, GI changes, syncope	Normal	Parkinsonism, cerebellar and pyramidal signs
9	M	40	0 (abnormal)	Dizziness, GI changes, syncope	Normal	Parkinsonism, cerebellar and pyramidal signs
10	M	45	0 (abnormal)	Dizziness, impotence	Normal	Dystonia, cerebellar signs, seizures
11	M	46	1.5 (abnormal)	None	Not done	Dystonia, mutism, cerebellar and pyramidal signs
12	M	51	0 (abnormal)	Dizziness, UR	Not done	Parkinsonism, cerebellar and pyramidal signs
13	F	44	1.5 (abnormal)	Dizziness, GI changes, UR	Normal	Mild parkinsonism and gait impairment
14	F	45	0 (abnormal)	None	Normal	Transient parkinsonism; wing beat tremor, cerebellar signs

GI changes: diarrhea and constipation; Myop: myopathy; PN: sensorimotor polyneuropathy (axonal large-fiber peripheral neuropathy); UR: urinary retention

Discussion

Polyneuropathy may even precede or herald the diagnosis of WD¹. Few other reports have also described small fiber neuropathy or autonomic dysfunction in WD patients^{2,4,5}. Sturniolo et al. documented several changes consistent with small fiber neuropathy detected by in vivo corneal confocal microscopy⁴ and in a previous reported, small fiber neuropathy was diagnosed in half of our WD patients². Autonomic dysfunction has been described both in sympathetic and parasympathetic fibers and may include impairment on cardiovascular and sudomotor fibers.^{2,5} Here, we detected significant small fiber involvement in 57% of 14 WD patients, similar to 50% involvement that we have previously observed.² Differently from our previous study that previously reported selected small fiber involvement, 2 of our patients had evidence of large fiber involvement, one with axonal sensorimotor polyneuropathy and myopathy and the other exhibiting loss of ankle jerks and carpal tunnel syndrome. Most of our patients had autonomic complaints and some neuropathic pain. Hypothyroidism was an additional co-morbidity in at least one patient.

Among the few reports of autonomic dysfunction in WD patients, there is evidence of both sympathetic and parasympathetic dysfunction, with impairment on cardiovascular and sudomotor fibers. In at least one study, sympathetic skin responses were impaired in more than half of the WD patients and 12% had parasympathetic abnormalities². Unfortunately, we don't have skin biopsy testing (gold standard technique) available for evaluation of small fiber neuropathies in our institution.

In summary, a large percentage of WD patients exhibit evidence of small fiber involvement, while a few of them may also have evidence of large-fiber

disease. The exact significance of the present findings deserves further investigation, since most of the patients were only mildly symptomatic in terms of somatic and autonomic involvement. However, the mild set of complaints may reflect a bias toward a more significant involvement of the central nervous system (basal ganglia and pyramidal tract involvement). Another possibility is that it may reflect long-term complications of WD, including nutritional factors or effect of the different treatments. One last possibility is that peripheral nerve degeneration may be part of WD, similar to what has been observed in conditions such as ALS and Pompe's disease.

REFERENCES

1. Jung K, Ahn T, Jeon BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. *ArchNeurol* 2005;62:1628-1631.
2. Gondim FAA, Araújo DF, Oliveira IS, Vale OC. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. *Arq Neuropsiq* 2014;72:592-5.
3. TEOH H, CHOWN A, WILDER-SMITH EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin Response. *J NeurolNeurosurgPsych* 2008;79:835-837.
4. Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A. et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1390-1395.
5. Chu EC, Chu N, Huang C. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. *JNeurol Sci* 1997;149:131-137

Journal of
**Neurology, Neurosurgery
 & Psychiatry**

Small Fiber Neuropathy in Patients with Wilson's Disease

Journal:	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Letter
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Sobrinho, Jéssica; Universidade Federal do Ceará, Internal Medicine Tabatinga Neto, José ; Universidade Federal do Ceará Gondim, Francisco de Assis; Universidade Federal do Ceará, Department of Medicina Clínica
Keywords:	NEUROPATHY, WILSON'S DISEASE, NEUROMUSCULAR
Specialty:	Neuromuscular disorders

SCHOLARONE™
 Manuscripts

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry

Manuscript ID

jnp-2021-327220

Title

Small Fiber Neuropathy in Patients with Wilson's Disease

Authors

Sobrinho, Jéssica
 Tabatinga Neto, José
 Gondim, Francisco de Assis

Date Submitted

24-May-2021

2. Artigo enviado para a “**Revista Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**”

NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE WILSON: REVISÃO DE LITERATURA*

PERIPHERAL NEUROPATHY IN WILSON'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho¹, José Lopes Tabatinga Neto², Francisco de Assis Aquino Gondim³

1. Universidade Federal do Ceará (UFC), Mestranda em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0509-6174>. Email: jessica.qs.sobrinho@outlook.com

2. Universidade Federal do Ceará (UFC), Discente do curso de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3477-4015>. Email: netotabatinga@gmail.com

3. Universidade Federal do Ceará (UFC), Professor Associado do curso de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8957-5796>. Email: gondimfranc@gmail.com

* O presente estudo faz parte das atividades da Pós Graduação em Ciências Morfofuncionais (Mestrado) da Universidade Federal do Ceará da primeira autora

Autor correspondente

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Neurologia, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: 55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com.

RESUMO

Introdução: A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e que vem aumentando sua prevalência cada vez mais devido ao processo de envelhecimento da população e o aumento de comorbidades como diabetes e obesidade. A neuropatia periférica de fibras finas (NFF) é considerada uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas isoladas ou a combinação de manifestações sensitivas e autonômicas, com o exame neurológico quase normal. A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Dentre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW, está a neuropatia periférica. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre a neuropatia periférica na Doença de Wilson. **Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica a parti do levantamento de dados presente nas bases de dados Scielo e PUBMED, utilizando os descritores: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy". **Resultados:** Foram selecionados 29 artigos, os artigos originais utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão do assunto abordado, foram divididos em tópicos os resultados encontrados no levantamento bibliográfico. Desses 3 artigos descreveram a presença de neuropatia de pequenas fibras na DW. 4 artigos destacaram a presença de leve polineuropatia sensitivomotora axonal na doença de Wilson. 7 artigos mostraram evidência de neuropatia autonômica, sendo 2 com disfunção predominantemente simpática e 1 parassimpática. **Conclusão:** Neuropatia de fibras finas permanece como um diagnóstico desafiador na literatura, podendo estar presente em formas leves mesmo em doenças com envolvimento predominante do SNC. Na DW também há relatos desse acometimento neurológico periférico, com predomínio de envolvimento de fibras finas autonômicas de repercussões ainda não completamente compreendidas.

Palavras-chave: Neuropatia de pequenas fibras. Doença de Wilson. Doenças do sistema nervoso periférico. Neuropatia periférica.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral neuropathy is a very common neurological disorder and its prevalence is increasing steadily due to the aging process of the population and the increase in comorbidities such as diabetes and obesity. Small fiber neuropathy (SFN) is considered as a syndrome that is associated with isolated sensory manifestations or the combination of sensory and autonomic manifestations, with an almost normal neurological examination. Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by deficiency in copper metabolism due to mutations in the ATP7B gene. Among the neurological changes exhibited by patients with WD, there is peripheral neuropathy. **Objective:** To review the literature on peripheral neuropathy in Wilson's disease. **Methods:** a bibliographic review was carried out based on the data collected in the Scielo and PUBMED databases, using the descriptors: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy". **Results:** 29 articles were selected, the original articles used to compose this study. For a better understanding of the subject addressed, the results found in the bibliographic survey were divided into topics. Three articles described the presence of SFN in the WD. Four articles highlighted the presence of mild axonal sensory motor polyneuropathy in WD. Seven articles showed evidence of autonomic neuropathy, 2 with predominantly sympathetic dysfunction and 1 with parasympathetic dysfunction. **Conclusion:** Small fiber neuropathy remains a challenging diagnosis in the literature and may be present in mild forms even in diseases with predominant involvement of the CNS. In WD, there are also reports of this neurological involvement with predominance of thin autonomic fibers with repercussions yet to be fully understood.

Key words: Peripheral Nervous System diseases. Peripheral Neuropathy. Small fiber neuropathy. Wilson disease.

INTRODUÇÃO

Diversos mecanismos como os distúrbios metabólicos, infecciosos, nutricionais, genéticos e autoimunes podem danificar a integridade de nervos periféricos, causando neuropatia periférica¹. A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e que vem aumentando sua prevalência cada vez mais devido ao processo de envelhecimento da população e o aumento de comorbidades como diabetes, distúrbios do controle glicêmico e obesidade. Esse distúrbio é uma causa importante de redução da qualidade de vida devido à dor, alteração da marcha e quadros depressivos²

As neuropatias podem ser classificadas como: mononeuropatias quando acometem um nervo isoladamente; mononeuropatias múltiplas quando ocorre comprometimento sucessivo de vários nervos ou polineuropatias quando vários nervos são afetados simetricamente e de forma difusa. Em relação à duração podem ser aguda (até um mês), subaguda (meses) e crônica (anos). Além disso, podem ser classificadas como sensitivas, motoras, sensitivo-motoras ou autonômicas, além de por envolvimento exclusivo de fibras grossas versus de fibras finas³.

OBJETIVO

Revisar a literatura sobre a neuropatia periférica na Doença de Wilson.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre neuropatias periféricas na Doença de Wilson. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo e PubMed, assim como uma busca adicional nas referências citadas pelos artigos coletados. Foram utilizados os seguintes descritores: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy".

Observou-se escassez de literatura relacionada ao tema, que vem sendo objeto de estudo dos autores há vários anos, além de ausência de estudos sobre este assunto em trabalhos publicados em português, tornando-se assim a motivação para a escrita desta revisão.

Foram analisados os títulos e resumos dos artigos durante o levantamento bibliográfico. Aqueles cujo conteúdo mais se aproximasse do objetivo do estudo foram lidos na íntegra e determinados aqueles que permaneceriam e os que seriam excluídos.

RESULTADOS

Através da revisão de literatura, foram selecionados 29 artigos originais utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão do assunto abordado, foram divididos em tópicos os resultados encontrados no levantamento bibliográfico.

Neuropatia de pequenas fibras

As fibras finas do sistema nervoso periférico podem ser pouco mielinizadas ou amielínicas (maioria). Essas fibras (fibras C e Adelta) são responsáveis pela condução de estímulos como temperatura e sensação dolorosa, após estímulo mecânico ou térmico na pele. Devido ao envolvimento das fibras C na função autonômica, a sua degeneração pode refletir em disfunções autonômicas puras no indivíduo⁴.

Chama-se de neuropatia periférica de fibras finas (NFF) uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas isoladas ou a combinação de manifestações sensitivas e autonômicas, com o exame neurológico (em geral) quase normal. Esse grupo de doenças em geral acomete as terminações distais dos nervos desencadeando disfunção. As queixas relatadas interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes¹.

Classificação

A neuropatia periférica pode apresentar-se com queixas somáticas, dentre as mais comuns a queimação nos pés, alteração da sensibilidade térmica e dolorosa, podendo seguir um padrão comprimento dependente, ou seja, a distribuição da neuropatia depende do comprimento do nervo e são simétricas, iniciam com envolvimento distal de mãos e pés (padrão em bota ou em luva) e vão ascendendo, no caso dos membros inferiores até o tornozelo ou joelhos⁵.

Nas neuropatias não comprimento-dependente, as queixas podem ser focais ou multifocais, podendo apresentar topografia bizarra, como no caso da síndrome da ardência bucal. Além de queixas somáticas, pode haver comprometimento autonômico mediado por fibras colinérgicas e vasomotoras desencadeando os seguintes sintomas: disfunção pupilar, taquicardia, intolerância ao exercício físico, hipotensão ortostática,

anidrose, intolerância ao calor, pele seca, dismotilidade esofagiana, gastroparesia, diarreia, constipação, disfunção erétil, bexiga neurogênica e ejaculação retrógrada^{3,6}.

Causas

Atualmente vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento de NFF, dentre eles estão:

- Disfunções metabólicas: diabetes, intolerância à glicose, hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12;
- Doenças infecciosas: influenza, HIV, hanseníase e hepatite C;
- Drogas e substâncias tóxicas: medicamentos antiretrovirais, metronidazol, nitrofurantoína, abuso crônico de álcool, tálio, arsênico, estatinas;
- Doenças imunomediadas: doença celíaca, sarcoidose, síndrome Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença do tecido conjuntivo, doença inflamatória intestinal;
- Alterações genéticas: doença de Fabry, hemocromatose, mutação dos canais de sódio, doença de Tangier;
- Neuropatia associada à neoplasias: síndrome paraneoplásica;
- Neurodegenerativas: doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica;
- Causas idiopáticas

Dentre todos esses fatores apresentados acima, a causa mais comum de NFF é o diabetes. A prevalência desse tipo de neuropatia no diabetes é maior que a neuropatia de fibras grossas^{6,4,7,1}.

Manifestações clínicas

Os sintomas da NFF variam muito, entre os indivíduos, em relação à gravidade, distribuição e progressão, podendo estar associadas à queixas somáticas, autonômicas ou mistas. Geralmente a NFF é comprimento-dependente, apresentando as alterações inicialmente nas extremidades dos membros inferiores. Todavia há relatos de casos não comprimento dependentes, sendo as alterações distribuídas de formas irregulares nas extremidades superiores, face, tronco e outras regiões focais, essa condição está mais relacionada às doenças inflamatórias e imunomediadas⁸.

Os sintomas relatados são: sensação de queimação, alodínia, dor generalizada, câibras, dores musculares, sensação de choque elétrico, dor evocada, parestesia, dormência, discriminação diminuída, quadros dolorosos relacionados ao aumento da temperatura ou ao exercício físico, dor neuropática paroxística, podendo haver componente pruriginoso associado. Outros sintomas também relatados incluem cefaleia, fadiga, síndrome do intestino irritável, disfunção cognitiva e distúrbio do sono. Os sintomas autonômicos citados por esse pacientes são: náuseas, vômitos, hipotensão postural, disfunção sexual, desregulação vasomotora com descoloração roxa ou azul flutuante em mãos e pés, sudorese anormal, arritmias, pré-síncope e queixas urinárias^{9,10}.

Neuropatia periférica de pequenas fibras na doença de Wilson

A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Esse gene é responsável pela decodificação da proteína ATP7B, principal transportadora da

excreção biliar de cobre. O metabolismo deficiente de cobre gera acúmulo desse metal no organismo e ocasiona posteriormente o aparecimento de manifestações clínicas decorrentes dessa intoxicação, dentre estas as alterações neurológicas. As manifestações neurológicas correspondem a 60% da apresentação inicial dos pacientes na terceira e quarta década de vida com DW^{11,12}.

Dentre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW, está a neuropatia periférica. As descrições de neuropatias periféricas na doença de Wilson são limitadas. Há raras descrições de neuropatias de fibras grossas na doença de Wilson, descritas na tabela 1 abaixo. Nas neuropatias sensitivas, as queixas consistem em parestesias, formigamento, queimação, alteração de sensibilidade térmica e dolorosa³. A tabela 1 detalha todos os estudos sobre literatura de fibras finas na DW descritos na literatura

Mesmo os estudos de neuropatias de pequenas fibras na DW são raros (tabela 1). As neuropatias de fibras finas podem ser sensitivas puras, autonômicas puras ou mistas (sensitivas+autonômicas). Na nossa experiência no estudo realizado por Gondim et al (2014) envolvendo quatro casos clínicos de pacientes com doença de Wilson com neuropatia de pequenas fibras, as principais queixas clínicas foram queimação e parestesia. As alterações relacionadas à disfunção de fibras autonômicas foram incontinência urinária e síncope.

Tabela 1. Revisão bibliográfica de estudos sobre neuropatia periférica de pequenas fibras na DW, neuropatia de fibras grossas e autonômica na DW

AUTORES	TIPO DE NEUROPATIA	ACHADOS DO ESTUDO
STURNIOLO; LAZZARINI; BARTOLO; <i>Et al</i>, 2015	Fibras finas	Investigaram as alterações da córnea e avaliou os parâmetros do plexo nervoso sub-basal da córnea em pacientes com DW por meio da microscopia confocal da córnea. A análise apresentou alterações significativas no plexo sub-basal da córnea e no epitélio corneano, apresentando neuropatia periférica de fibras finas nesses pacientes.
GONDIM; ARAÚJO; OLIVEIRA; VALE, 2014	Fibras finas	Relataram a evidência de alterações sensitivas de fibras finas em 2 pacientes, entre 4 dos indivíduos recrutados, com DW utilizando o teste de enrugamento cutâneo (TEC) e evidências clínicas da disfunção autonômica.
JUNG; AHN; JEON, 2005	Fibras grossas	Descreveu um relato de caso de um paciente com DW que apresentava sinais de neuropatia periférica antes de ser submetido ao tratamento

		com penicilamina. A suspeita foi confirmada mediante a biópsia de nervo e eletroneuromiografia, uma neuropatia do tipo misto. Portanto, o estudo sugere que embora incomum, a neuropatia periférica deve levantar suspeitas ao neurologista de DW em pacientes jovens.
MIYAKAWA; MURAYAMA; SUMIYOSHI; DESHIMARU; MIYAKAWA, 1973	Fibras grossas	O relato de caso descreveu um jovem de 16 anos com DW que apresentou piora progressiva dos sintomas neurológicos. Foi submetido à biópsia de nervo. As alterações patológicas a nível microscópico das fibras nervosas consistiram em desmielinização primária e mudança secundária no formato dos axônios.
LEVEN; FASSAHUER, 1978	Fibras grossas	Realizaram estudos eletrodiagnósticos com 3 pacientes diagnosticados com DW. Os estudos apresentaram diminuição da velocidade de condução nervosa motora, porém não foi muito acentuada. A velocidade de condução sensitiva também foi baixa, os potenciais de ação sensorial

		mostraram baixas amplitudes e continham grandes quantidades de fases tardias. O eletromiografia de um paciente mostrou desnervação no início do tratamento.
SAMIER; KAZADI; ROUANET; <i>Et al</i>, 2009	Fibras grossas	Descreveu o relato de caso de um paciente com DW que evidenciou em um estudo eletrofisiológico a presença de neuropatia periférica axonal sensitivo-motora dependente do comprimento.
GIESEN; WEISS; ARENDT; HEFTER, 2003	Fibras autonômicas e finas	Descreve o estudo com dezessete pacientes com DW submetidos a testes sensitivos e autonômicos. Os achados foram compatíveis com um potencial comprometimento das fibras C não mielinizadas na DW, sendo esta independente das disfunção motora predominante constatada nos gânglios da base.
BHATTACHARYA; VELICKOVIC; SCHILSKY; KAUFMANN, 2002	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo utilizando testes de funções autonômicas em quatorze pacientes que tinham diagnóstico de DW. O estudo concluiu que

		um terço dos pacientes com DW apresentaram disfunção autonômica com maior comprometimento da função parassimpática e que o envolvimento dos neurônios centrais está relacionado à disfunção autonômica da função cardíaca.
QUICK; REUNER; WEIDAUER; Et al, 2019	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo prospectivo com 122 pessoas, divididos igualmente em grupo controle e grupo de pessoas com DW. O objetivo do estudo foi determinar se os pacientes com DW mostravam sinais de comprometimento cardíaco, doença cardíaca estrutural ou disfunção autonômica. O estudo demonstrou que o envolvimento cardíaco e a disfunção autonômica na DW são possíveis, todavia a causa subjacente ainda é desconhecida.
CHU; CHU; HUANG, 1997	Fibras autonômicas	Avaliaram o envolvimento do sistema nervoso autônomo na Doença de Wilson em 25 pacientes através da resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR, em seguida

		comparados ao grupo controle. Os achados desse estudo sugeriram que a disfunção autonômica pode ocorrer na DW e que a função simpática é mais comprometida, principalmente devido ao envolvimento central.
LI; LINDAUER; HAASE; Et al, 2017	Fibras autonômicas	Realizaram um estudo prospectivo de pacientes com DW para observar se apresentavam disfunções e deficiências autonômicas após 3 anos de acompanhamento adequado. O estudo revelou disfunção autonômica cardiovascular envolvendo os ramos simpáticos e parassimpáticos nos pacientes com DW. A função autonômica se torna geralmente estável após o início do tratamento.
SONI; SHUKLA; SINGH; GOYAL; BEHARI, 2009	Fibras autonômicas	Avaliaram os reflexos autonômicos cardiovasculares clínico e eletrofisiologicamente em 30 pacientes e em seguida comparado ao grupo controle. Os autores concluíram que a disfunção autonômica ocorre na DW e afeta mais as funções parassimpáticas do que as simpáticas.

MEENAKSHI-SUNDARAM; TALY; KAMATH; Et al, 2002	Fibras autonômicas	Avaliaram 50 pacientes com DW, que tinham duração e gravidade variável da doença, usando resposta simpática da pele e variabilidade do intervalo RR na respiração profunda. Concluíram nesse estudo que a disautonomia, frequentemente subclínica, é comum na DW e provavelmente de origem central. É mais frequente naqueles que apresentam manifestações neurológicas. As funções simpáticas e parassimpáticas são igualmente afetadas.
--	--------------------	---

O estudo realizado por Bhattacharya e *et al* (2002) com 14 pacientes portadores de DW observou que quase um terço dos pesquisados apresentaram anormalidade nos testes autonômicos de função cardiovascular, com maior comprometimento da função parassimpática. Devido à disfunção autonômica cardiovascular ter sido mais comum em pacientes com alterações graves no sistema nervoso central, os autores concluíram que essa disfunção autonômica está relacionada ao comprometimento dos neurônios autonômicos centrais. Entretanto não houve confirmação da ausência de envolvimento autonômico de fibras finas.

Outro estudo realizado por Quick e *et al* (2019) identificaram os pacientes com acometimentos mais severos decorrentes da doença de Wilson apresentaram níveis mais elevados NT-proBNP, um preditor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. No exame Holter 24hs, 84% dos pacientes tiveram ritmos ectópicos supraventriculares. Os autores acreditam que o aumento da troponina, em casos com maiores exacerbações, está relacionado a uma toxicidade e inflamação decorrente do acúmulo de cobre no miocárdio.

Chu, Chu e Huang (1997) recrutaram 25 pacientes com DW para verificar o envolvimento autonômico pela resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR. Nesse estudo os sinais e sintomas autonômicos mais comuns entre os pacientes foram: seborreia, salivação e boca seca. Os sintomas relacionados à transpiração também foram relativamente comuns: transpiração excessiva, transpiração diminuída, anidrose e pele seca. Quatro pacientes apresentaram intolerância ao calor e outros quatro relataram intolerância ao frio. A metade dos pacientes teve a resposta simpática da pele anormal e três tiveram anormalidade na variação do intervalo RR. Esses dados sugerem que o sistema nervoso simpático é mais afetado na DW, todavia há também acometimento do sistema nervoso parassimpático.

Li *et al* (2017) em seu estudo longitudinal acerca de disfunção autonômica na DW empregando sensibilidade barorreflexa e análise espectral, obtiveram os seguintes resultados: a frequência cardíaca tendeu a ser mais elevada; os parâmetros parassimpáticos, especialmente a razão Valsalva, foram reduzidos; o aumento da frequência cardíaca durante a prensão manual isométrica era menor, implicando em disfunção simpática; a sensibilidade barorreflexa esteve diminuída sob múltiplas condições; a disfunção autonômica foi mais grave no subgrupo com disfunções neurológicas e o UPDRS foi correlacionado a diversas disfunções autonômicas.

Diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia de pequenas fibras não é fácil, principalmente em pacientes com outras queixas neurológicas mais intensas, como por exemplo as queixas extra-piramidas na doença de Wilson. O relato de sintomas característicos de alteração nervosa é fundamental para se levantar alguma suspeita de neuropatia periférica. Por esse motivo desse ser enfatizado durante o processo de estabelecimento do diagnóstico as características neurofisiológicas, histológicas e investigações morfológicas dos nervos periféricos. O diagnóstico definitivo de neuropatia periférica de pequenas fibras só pode ser realizado mediante a comprovação comprometimento das fibras A delta e C. Vale ressaltar que é muito comum a descrição de queixa sensitiva compatível como acometimento do comprimento dependente do nervo^{27,8}.

Os estudos de condução nervosa e eletroneuromiografia comuns são ineficazes nessa condição patológica para estabelecer o seu diagnóstico, pois não conseguem avaliar esses tipos de fibras nervosas (Fibras C e A), portanto é necessário testes especializados que foram desenvolvidos para avaliação da função

das fibras sensitivas amielínicas e autonômicas. Esses testes podem ser divididos em testes para avaliação de pequenas fibras somáticas e teste para avaliação das fibras autonômicas. A tabela 2 abaixo descreve esses tipos de testes¹

Tabela 2. Testes específicos para avaliação de neuropatia de pequenas fibras

TESTES DE AVALIAÇÃO DE FIBRAS FINAS SOMÁTICAS	TESTES DE AVALIAÇÃO DAS FIBRAS FINAS AUTONÔMICAS	TESTE PARA AVALIAÇÃO DE FIBRAS AUTONÔMICAS E SOMÁTICAS
Teste termorregulador de suor	Teste quantitativo de reflexo axonal sudomotor (QSART)	Biópsia de pele
Teste da quantificação sensitiva (QST)	Teste de enrugamento da pele	Microscopia confocal <i>in vivo</i>
Potenciais evocados por calor de contato	Respostas simpáticas da pele	Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de pequenas neuropatias de fibra
	Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda e teste de Valsalva (testes de função cardiovagal)	Testes para confirmar a etiologia de neuropatias de fibra finas

O teste termorregulador de suor permite avaliar as fibras finas, as fibras simpáticas pré-ganglionares e as vias autonômicas do sistema nervoso central. O teste da quantificação sensitiva(QST) avalia os limites de percepção das sensações referentes a estímulos de temperatura, sensibilidade vibratória e dolorosa. Os testes eletrofisiológicos específicos incluem potenciais evocados de laser, medição do limiar de detecção da temperatura e testes de função autonômica, tornando-se assim eficazes para a o diagnóstico de NFF. O uso dos potenciais evocados por laser permite a investigação das fibras A e possivelmente das fibras C, periféricamente e o trato espinotalâmico centralmente. O estímulo causado por esse dispositivo permitir adquirir respostas reproduzíveis e quantificáveis especificamente das fibras finas sensoriais e do trato espinotalâmico. Sua sensibilidade para NFF varia de 70% a 80%^{1,28}.

O teste QSART permite avaliar a função sudomotora pré-ganglionar por meio de iontoforese induzida com acetilcolina na pele. É sensível e reproduzível, todavia requer equipamentos específicos tornando sua disponibilidade limitada. O teste de enrugamento da pele consiste na avaliação de uma resposta simpática das fibras finas presentes nas polpas digitais a partir do contato da pele com uma substância estimuladora, geralmente é utilizado o creme vasoconstritor EMLA. A resposta

simpática reflexada pele é avaliada a partir de potenciais elétricos obtidos na pele decorrentes estímulos enviados por eletrodos posicionados nas mãos e nos pés que desencadeia alteração da resposta sudomotora. O teste de medição da variação do intervalo R-R é amplamente utilizado para avaliar o suprimento de nervo autonômico ao coração, todavia há outros testes que simultaneamente a pressão arterial e a frequência cardíaca em resposta a manobras dinâmicas, como manobra de Valsalva, teste de inclinação e preensão manual^{28,29,6}.

A biópsia de pele usada para medir a densidade das fibras nervosas epidérmicas é considerada padrão-ouro para avaliação da função das fibras finas, e é associada à imunohistoquímica que é utilizada para marcação das fibras nervosas aumentando assim o seu valor diagnóstico. A microscopia confocal da córnea é um método não invasivo utilizado para avaliar a densidade das fibras finas tipo C originada do nervo trigêmeo presente na córnea do olho⁴.

A Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de neuropatias de pequenas fibras baseia-se nos sintomas clínicos, sinais e achados dos exames. Os testes para confirmar a etiologia de neuropatias de pequenas fibras consistem no rastreio da causa a partir da história da doença, histórico médico, histórico familiar e exame clínico. Caso essas informações sejam insuficientes testes e exames podem ser solicitados para auxiliar na identificação da causa. Dentre os exames solicitados identificação da etiologia da neuropatia estão inicialmente: teste de glicose em jejum; VDRL; TSH; vitamina B12 sérica; testes para níveis de colesterol total, LDL e triglicerídios. Em um segundo momento pode ser solicitado: homocisteína e níveis de ácido metilmalônico; eletroforese de imunofixação; anticorpos antinucleares; níveis de ACE; anticorpos anti-endomísio (ou anti-glutaminase); HIV; HTLV; e triagem de hepatite B e C. Podem ser solicitados testes adicionais de acordo com o gênero, estado nutricional e idade. Caso haja suspeita de distúrbios inflamatórios, autoimunes ou paraneoplásicos a punção lombar deve ser solicitada^{1,5}.

Tratamento

Torna-se fundamental no tratamento a identificação da causa subjacente (que seja tratável), eliminar os fatores de risco e controlar o quadro doloroso. A dor é a principal queixa na NFF, portanto o tratamento deverá ter como objetivo primário é o controle do quadro algico. Os principais tipos de medicamentos utilizados para controlar a dor neuropática são os antidepressivos, anticonvulsivantes e os opióides²⁸.

A literatura recomenda como primeira linha de tratamento farmacológico no controle da dor as antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina, pregabalina e gabapentina. Como segunda linha de tratamento está os adesivos de lidocaína, adesivos de alta concentração de capsaicina e tramadol e a recomendação como terceira linha de tratamento são os opióides fortes e toxina botulínica²⁷.

A etiologia e a prevenção de novos danos devem ser consideradas durante o tratamento, assim como correções de deficiências dietéticas, remoção de compostos tóxicos ou medicamentos inapropriados e o controle de doenças imunomediadas que estejam associadas⁴.

A dor neuropática é uma condição patológica complexa que interfere bastante na qualidade de vida do indivíduo, desencadeando alteração de humor, depressão, distúrbios do sono e disfunção cognitiva leve. Portanto, a atuação multiprofissional deve ser recomendada, contando com profissionais como fisioterapeutas e psicólogos objetivando restaurar a funcionalidade e controle emocional²⁸.

CONCLUSÃO

A neuropatia na doença de Wilson é um diagnóstico desafiador tendo em vista o predomínio de queixas referentes ao envolvimento do sistema nervoso central. Apesar disso, destaca-se a presença de polineuropatia sensitivo-motora axonal ou desmielinizante e neuropatia de pequenas fibras, com envolvimento restrito autonômico ou sensitivo e autonômico.

REFERÊNCIAS

1. GONDIM, F A A.; BARREIRA, A A.; CLAUDINO, R.; Et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr.** [Internet] 2018 [citado 2021 Mai 11]; 76(3): 200-208. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2018000300200&script=sci_abstract
2. BARREL, K.; SMITH, G. Peripheral neuropathy. **Med Clin North Am.** [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 11]; 103(2): 383-397. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712518301287?via%3Dihub>
3. KRAYCHETE, D C.; SAKATA, R K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** [Internet] 2011 [citado 2021 Mai 11]; 61(5): 649-658. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/v61n5a14>
4. BASANTSOVA, NY.; STARSHINOVA, AA.; DORI, A.; ZINCHENKO, YS.; YABLONSKIY, PK.; SHOENFELD, Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. **Neurological Sciences.** . [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 11]; 40(7): 1343-1350. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-03871-x>
5. TERKELSEN, A J.; KARLSSON, P.; LAURIA, G.; FREEMAN, R.; FINNERUP, N B.; JENSEN, T S. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. **Lancet Neurol.** [Internet] 2017 [citado 2021 Mai 11]; 16(11): 934-944. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422\(17\)30329-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422(17)30329-0)
6. LAURIA, G.; MERKIES, I S J.; FABER, C G. Small fibre neuropathy. **Curr Opin Neurol.** [Internet] 2012 [citado 2021 Mai 11]; 25(5): 542-549. Disponível em: https://journals.lww.com/co-neurology/Abstract/2012/10000/Small_fibre_neuropathy.6.aspx
7. CHIANG, M C.; TSENG, M T.; PAN, C L.; CHAO, C C.; HSIEH, S T. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. **Expert Rev Neurother.** [Internet] 2015 [citado 2021 Mai 11]; 15(3): 305-313. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.2015.1013097?journalCode=iern20>

8. LEVINE, T D. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. **Journal of Central Nervous System Disease**. [Internet] 2018 [citado 2021 Mai 11]; 10:1-6. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179573518771703?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
9. VOORTMAN, M.; FRITZ, D.; VOGELS, O J M.; EFTIMOV, F.; Et al. Small fiber neuropathy: a disabling e underrecognized syndrome. **CurrOpinPul Med**. . [Internet] 2017 [citado 2021 Mai 11]; 23(5): 447-457. Disponível em: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2017/09000/Small_fiber_neuropathy__a_disabling_and.13.aspx
10. THEMISTOCLEOUS, A C.; RAMIREZ, J D.; SERRA, J.; BENNETT, D L H. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. **Pract Neurol**. [Internet] 2014 [citado 2021 Mai 11]; 14(6): 368-379. Disponível em: <https://pn.bmj.com/content/14/6/368.long>
11. MOHR, I.; WEISS, K H. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson disease. **Clin BiochemRev**. [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 11]; 40(2): 59-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544250/>
12. SUBRAMANIAN, I.; VANEK, Z F.; BRONSTEIN, J M. Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**. [Internet] 2002 [citado 2021 Mai 11]; 2: 317-323. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-002-0007-4>
13. GONDIM, F A A.; ARAÚJO, D F.; OLIVEIRA, I S.; VALE, O C. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. **Arq Neuropsiquiatr**. [Internet] 2014 [citado 2021 Mai 11]; 72(8): 592-595. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v72n8/0004-282X-anp-282X20140090.pdf>
14. STURNIOLO, GC; LAZZARINI, D; BARTOLO, O; Et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. [Internet] 2015 [citado 2021 Mai 11], 56(2): 1390-1395. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2212907>
15. BHATTACHARYA, K.; VELICKOVIC, M.; SCHILSKY, M.; KAUFMANN, H. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. **Clinical autonomic research**. [Internet] 2002 [citado 2021 Mai 11]; 12(3): 90-192. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/11c2d94a5a737d25e80e77501e99c9d8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=32477>
16. QUICK, S; REUNER, U; WEIDAUER, M.; HEMPEL, C; Et al. Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 11]; 14(1): 22. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1007-7>

17. CHU, E C.; CHU, N S.; HUANG, C C. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. **Journal of the neurological sciences**. [Internet] 1997 [citado 2021 Mai 11]; 49(2):131-137. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-510X\(97\)05365-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-510X(97)05365-3)
18. LI, K.; LINDAUER, C.; HAASE, R.; *Et al.* Autonomic dysfunction em Wilson's disease: a comprehensive evaluation during a 3-year follow up. **Frontiers in physiology**. [Internet] 2017 [citado 2021 Mai 11]; 8(778):1-11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00778/full>
19. JUNG, HW; AHN, TB; JEON, BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. **Arch Neurol**. [Internet] 2005 [citado 2021 Mai 11]; 62(10): 1628-1631. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/789540>
20. GIESEN, H J.; WEISS, P.; ARENDT, G.; HEFTER, H. Potential c-fiber damage in Wilson's disease. **Acta Neurol Scand**. [Internet] 2003 [citado 2021 Mai 11]; 108(4): 257-261. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/10581541_Potential_c-fiber_damage_in_Wilson's_disease
21. MYIAKAWA, T.; MURAYAMA, E.; SUMIYOSHI, S.; DESHIMARU, M.; MYIAKAWA, K. A biopsy case of Wilson's disease pathological changes in peripheral nerves. **Acta neuropath**. [Internet] 1973 [citado 2021 Mai 11]; 24(2): 174-177. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00684838>
22. LEVEN, B.; FASSHAUER, K. Lesions of the peripheral nerves in Wilson's disease. Electrodiagnostic findings. **Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb**. [Internet] 1978 [citado 2021 Mai 11]; 46(4): 202-206. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1979-21370-001>
23. SAMIER, A F.; KAZADI, A; ROUANET, M.; *Et al.* Axonal sensory motor neuropathy in copper deficient Wilson's disease. **Muscle Nerve**. [Internet] 2009 [citado 2021 Mai 11]; 40(2): 294-296. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.21425>
24. SONI, D.; SHUKLA, G.; SINGH, S.; VINAY, G.; BEHARI, M. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease--limited correlation with clinical severity. **Auton Neurosci**. [Internet] 2009 [citado 2021 Mai 11]; 151(2): 154-158. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566-0702\(09\)00404-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566-0702(09)00404-4)
25. MEENAKSHI-SUNDARAM, S; TALY, A B.; KAMATH, V.; ARUNODAYA, G R.; RAO, S.; SWAMY, H S. Autonomic dysfunction in Wilson's disease --a clinical and electrophysiological study. **Clin Auton Res**. [Internet] 2002 [citado 2021 Mai 11]; 12(3): 185-189. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10286-002-0038-6>
26. SOPACUA, M.; HOIEJMAKERS, J G J.; MERKIES, I S J.; LAURIA, G.; WAXMAN, S G.; FABER, C G. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. **J PeripherNerv Syst**. [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 11];

24(1): 19-33. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jns.12298>

27. SÈNE, D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. **Joint Bone Spine**. [Internet] 2018 [citado 2021 Mai 11]; 85(5): 553-559. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X17301914?via%3Dihub>

28. CAZZATO, D.; LAURIA, G. Small fibre neuropathy. **CurrOpin Neurol**. [Internet] 2017 [citado 2021 Mai 11]; 30(5): 490-499. Disponível em:
https://journals.lww.com/coneurology/Abstract/2017/10000/Small_fibre_neuropa



[CAPA](#) [SOBRE](#) [PÁGINA DO USUÁRIO](#) [PESQUISA](#) [ATUAL](#) [ANTERIORES](#) [EXPEDIENTE](#) [INSTRUÇÕES AOS AUTORES](#)

[CADASTRO](#)

[Capa](#) > [Usuário](#) > [Autor](#) > [Submissões Ativas](#)

Submissões Ativas

[ATIVO](#) [ARQUIVO](#)

ID	MM-DD ENVIADO	SEÇÃO	AUTORES	TÍTULO	SITUAÇÃO
734	05-27	ART REV	Sobrinho, Neto Tabatinga, Gondim	NEURÓPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE WILSON: REVISÃO DE...	Aguardando designação

1 a 1 de 1 itens

[OPEN JOURNAL SYSTEMS](#)

[Ajuda do sistema](#)

USUÁRIO

Logado como:

jessicaqueiroz

- [Perfil](#)
- [Sair do sistema](#)

AUTOR

Submissões

- [Ativo](#) (1)
- [Arquivo](#) (0)
- [Nova submissão](#)

[thy.8.aspx](#)

APÊNDICE B – PUBLICAÇÕES EM ANDAMENTO

1. Artigo: **Giants quamous cell carcinoma in a Patient with Wilson´s Disease**

Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho, José Lopes Tabatinga Neto, Hugo Leonardo de Moura Luz, Manoel Odorico de Moares Filho, Elisabete Amaral de Moraes, Francisco de Assis Aquino Gondim

^a Department of Anatomy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

^b Department of Physiology and Pharmacology, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

^c Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

^d Cirurgião de cabeça e pescoço assistente do CRIO - Centro Regional Integrado de Oncologia

Corresponding author

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: 55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com.

Running head: Parotid Adenocarcinoma and Wilson´s disease

Abstract

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive disease due to mutations of the ATP7B gene, leading to the accumulation of copper in the liver, brain and cornea. The spectrum of abnormalities in WD patients is still not fully understood, but medications used for WD may protect against cancers. We report the case of a 38-year-old man diagnosed with WD and levodopa responsive parkinsonism, who developed a very aggressive giant squamous cell carcinoma. Despite treatment with tumor resection and radiotherapy, he died two years later. In addition to hepatomas and cholangiocarcinomas, our extensive literature review documented patients with WD and leukemias (1 with acute myelogenous leukemia and 3 with acute lymphocytic leukemia), glioblastoma multiforme (N=1), breast cancer (N=1), colon adenocarcinoma (N=1), seminoma (N=1), retinoblastoma (N=1), B-cell lymphoma (N=1). To our knowledge, this is the first reported case of WD and giant squamous cell carcinoma in the medical literature. Further studies are necessary to understand the mechanisms involved in carcinogenesis in WD and the exact role of the different WD treatment on malignancy prevention.

Key words:

Cancer; Copper; Squamous cell carcinoma; Wilson's disease

INTRODUCTION

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive disorder due to mutations of the copper-transporting P-type ATPase (*ATP7B* gene). *ATP7B* is the main protein involved in the control of Copper metabolism. The main clinical manifestations include liver, neurological, psychiatric, musculoskeletal and ophthalmological changes (PFEIFFER, 2016). Those symptoms may start during childhood or adulthood, and usually not later than age 50. WD, AKA hepatolenticular degeneration affects 1/30.000 inhabitants worldwide, with higher figures in areas with high consanguinity (FADDA; QUAIZ; ASHGAR, 2012). Liver changes affect up to 40% of the patients (hepatitis, liver cirrhosis and acute liver failure). Neurological symptoms and signs include dysarthria, dysphagia, gait impairment, ataxia, Kayser-Fleisher rings, neuropsychiatric changes, dystonia and parkinsonism (SUBRAMANIAN; VANEK; BRONSTEIN, 2002; GONDIM et al 2014).

The whole spectrum of abnormalities seen in WD patients is not fully understood. Copper toxicity might be related to cancer induction, since it is involved in angiogenesis. However, it was observed that despite the fact that half of the patients with WD have chronic liver disease, they are less likely to develop hepatocarcinoma compared to individuals without WD (LEE; KIM; YOO; KIM, 2013). There are studies supporting that anticopper therapy might decrease the incidence of cancer on those individuals. There are few reports of WD patients with liver failure and cholangiocarcinoma and intra-abdominal cancers (COX, TEKNOS; BARRIS; et al, 2001; LI; WANG; GAO, 2019). In addition, colon cancer, acute lymphoblastic leukemia, large-B cell intravascular lymphoma and breast cancer have also been reported (LEE; KIM; YOO; KIM, 2013; GUPTA; CARREON; SEN; Et al, 2018; MAEDA; MATSUBARA; HIEJIMA; et al, 2014; LI; WANG; GAO, 2019). Here, we report a patient of WD who developed a giant squamous cell carcinoma.

CASE REPORT

AES, a 38 year-old man was seen at the Hospital Universitário Walter Cantídio after he was diagnosed with WD in 2006. He first presented with emotional lability characterized by easy crying, depressive symptoms and aggressiveness towards his wife and children. He also complained of resting tremor in the upper and lower extremities, speech and gait impairment, dysphagia, and episodes of loss of consciousness. He had 3 brothers affected by WD, 2 dead and one severely affected

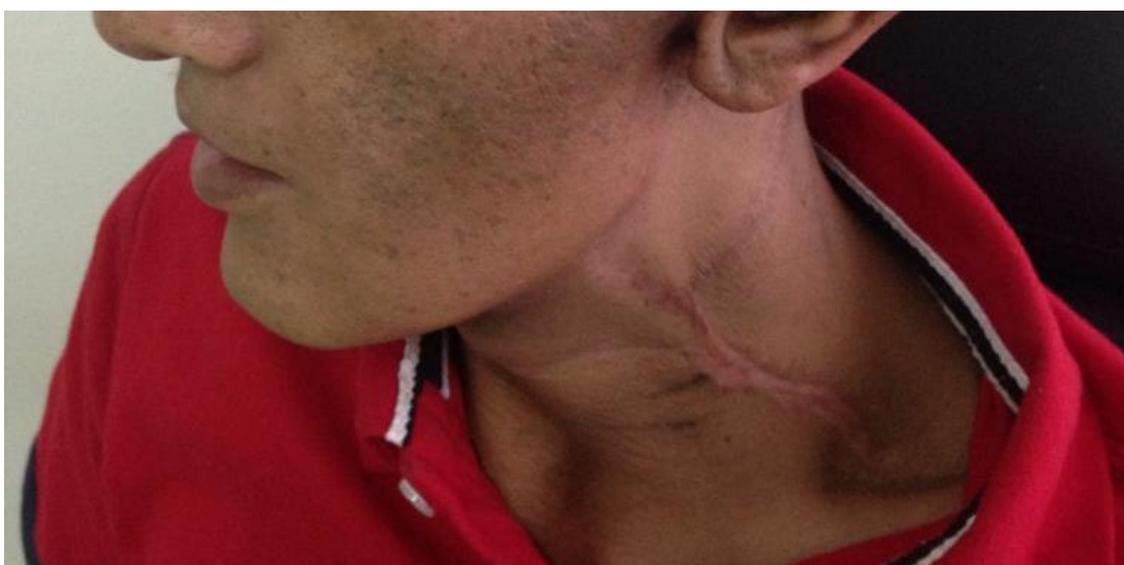
by WD. His neurological exam revealed hypomimia, bradyphrenia, bradykinesia, resting tremor (more prominent in the arms), cogwheel rigidity, Parkinsonian gait with decreased arm swing. His parkinsonism had an excellent response to levodopa. Kayser-Fleisherrings were also present. He was treated with penicillamine (1g/day) and was started on levodopa + benserazide. After levodopa was started, he experienced major improvement on the parkinsonism. Brain MRI revealed bilateral basal ganglia involvement with mild generalized atrophy. In 2014, he was found to have a mass in the left parotid gland (1.4 x 1.6 x 4.2 cm). On 11/12/2014, he underwent surgical resection. A left parotidectomy being performed with facial nerve sacrifice and was diagnosed with primary parotid gland adenocarcinoma with an additional nodule in the left parathyroid gland and metastasis in 1 of 10 lymph nodes collected. A biopsy confirmed neoplastic cells from carcinoma, an atypical squamous cell neoplasia with free margins. The tumor invaded deep planes and the region close to the base of the skull, the patient being almost entirely edentulous, it was staged as IVa (T4aN1M0), as defined by The American Joint Committee on Cancer (AJCC). He was subsequently treated with radiotherapy with 6400 cGy in the left para-facial field and 5000 cGy in the anterior field, but died in 2016. Further details about the death were not available for review.



Images from Dr. Hugo Luz's personal collection.



Images from Dr. Hugo Luz's personal collection.



Images from Dr. Hugo Luz's personal collection.

RESULTS

We performed a literature review on cancer at DW using PubMed as the database. 43 articles were recruited, from which 6 articles were excluded because they were not cited in the database used. Of the 37 articles included in this literature review, 30 articles address cases of gastrointestinal cancer in DW and 7 articles describe cases of other types of cancer in DW. In the table below are the results of the literary review carried out.

Table 1 - Cancer Articles at DW

REF	GENDE R	AGE (YS)	TUMOR	TUMOR TREATMENT	COURSE
CASE SERIES					
1	9 ♂ / 5 ♀	33-72	HCC = 8 ICC = 6	Orthotopic liver tx; Gemcitabine; Cisplatin; IA chemoembolization&chemotherapy; Resection; Doxorubicin; Sorafenib; Erlotinib; Bevacizumab	(5) - Alive at publication (1) - Dead (2) 1 Month (4) 11-14 Months (1) 26 Months
2	6 ♂ / 5 ♀	28-85	Adenoma(N=4) Cholangiocarcinoma (N=3) HCC (N=4)	Orthotopic liver transplantation	3Died; 5 generalized abdominal cancers, unknown primary site
3	2 ♂ / 1 ♀	16-66	HCC	IA chemo embolization (TACE) and Resection	1 survived (52 mo after dx), 1 died within 5 mo after onset, 1

alive 19 mo after the
tx (chemo)

CASE REPORT

4	1♀	72	HCC (macrotrabecular mod diff)	None	Death (postmortem dx)
5	1♂	29	HCC (well diff)	Diagnosis after Liver Transplantation (LT)	Alive at publication
6	1♂	12	HCC (trab with infiltrative margins)	Liver Transplantation	Alive at publication
7	1♂	60	HCC (trab mod diff)	IA chemo embolization (TACE) and percutaneous ethanol injection therapy (PEIT)	Death (4-year survival)
8	1♂	23	HCC (mod to poorly diff)	Best supportive care	Death(3 mo after dx)
9	1♂	37	HCC (mod diff)	Radiofrequency ablation therapy	Alive at publication
10	1♂	61	HCC (poorly diff)	Resection	Alive at publication
11	1♂	22	HCC	Radiofrequency ablation therapy and two months later, orthotopic liver transplantation	Alive at publication
12	1♂	33	HCC (metastatic)	Chemotherapy	Death (6 weeks after dx)

13	1♀	30	HCC (trab; focal pleomorphism)	Resection	Alive at publication
14	1♂	40	HCC (trab; well diff)	None, postmortem diagnosis	Death (postmortem dx)
15	1♂	61	HCC (atypical and multifocal)	None, postmortem diagnosis	Death (postmortem dx)
16	1♀	10	HCC (well diff)	Orthotrophic liver transplantation	Alive at publication
17	1♂	59	HCC (trab; well diff)	None	Death (postmortem dx)
18	2♂	56 and 51	iCCA (mod diff and well diff)	Resection, orthotrophic liver transplantation and Gemcitabine-Cisplatin schedule	Alive at publication
19	1♂	46	Metastatic Biliary Cholangiocarcinoma	Resection	Death (10 days after hospital admission)
20	1♂	44	iCCA (mod diff)	None	Alive at publication
21	1♀	66	iCCA (metastatic)	None	Early death
22	1♂	55	iCCA	IA chemo embolisation (TACE), orthotrophic liver tx	Alive at publication
23	1♂	14	HCC	-	Death (1 year after)

24	1♂	41	HCC (metastatic)	-	Death
25	1♂	73	HCC	None	Death (postmortem dx)
26	1♀	50	HCC	IA chemo embolization (TACE)	Alive at publication
27	1♂	55	HCC	Resection	Alive at publication
Non-Gastrointestinal Malignancies					
28	1♂	34	Col	Resection	Alive at publication
29	1♀	72	AML	chemotherapy CLAG-M (cladribine, cytarabine, mitoxantrone and GCS-F)	Death after sepsis
30	1♀	10	ALL	Chemotherapy (JACLS ALL-02 HR protocol): Prednisolone, dexamethasone, daunorubicin, cyclophosphamide, vincristine and l-asparaginase; intrathecal methotrexate, cytarabine, hydrocortisone.	Alive at publication
31	1♀	15	ALL	Initial response to chemotherapy was complete but temporary	Death after relapse (26 months after leukemia dx)
32	1♂	12	ALL	Chemotherapy (St. Jude Total Therapy Study XI	Death after sepsis

				Protocol)	during treatment.
33	1♀	40	Breast Cancer(T2N0M0, stage IIa)	Left radical mastectomy	Alive at publication
34	1♂	16	Glioblastoma Multiforme	Left frontal craniectomy and near-total decompression of the lesion. Radiotherapy and prophylactic anticonvulsants.	Alive at publication
35	1♂	under 27	Seminoma	right orchiectomy	Alive at publication
36	1♂	4	Retinoblastoma	Enucleation of the left eye	Alive at publication
37	1♂	68	B-Cell lymphoma	Untreated tumor	Death (6th day)

Dx: diagnosis; **IA:** intraarterial; **Mod Diff:** moderately differentiated; **Well diff:** well differentiated; **iCCA:** Intrahepatic cholangiocarcinoma; **BIL:** biliary carcinoma; **Chol Bil:** Colancigcarcinomabiliar; **Col:** Colonic Adenocarcinoma; **AML:** acute myeloblastic leukemia; **ALL:** acute lymphoblastic leukemia; **Trab:** trabecular; **Tx:** transplant

DISCUSSION

The list of cancers reported in patients with WD includes CD5 Positive Intravascular Large B-Cell Lymphoma (Gupta et al. 2018), 3 cases of lymphoblastic leukemia in children (Gilman 1982; Yuce 2000; Maeda 2014), colonic adenocarcinoma (Lee 2013), abdominal malignancies (Walshe 2003), hepatocellular carcinoma (Cheng 1992), breast cancer (Li, 2019).

In our study, we identified a parotid tumor resulting from squamous cell carcinoma that was initially suspected to be a primary parotid cancer. Tumors of the parotid gland are histologically quite differentiated and have several characteristics of biological behavior. Among these tumors, it is present in squamous cell carcinoma originating in the parotid gland, which is a high-grade malignant tumor. Primary squamous cell carcinomas originating from the parotid are considered rare and comprise about 0.1 to 3.4% of all tumors of the parotid gland. The squamous cell carcinoma of the parotid gland usually occurs due to an intra or periparotid metastasis of a malignancy of the skin of the face or even the scalp (TAKAHASHI; Et al, 2017; YING; JOHNSON; MYERS, 2006).

Squamous cell carcinoma is less common than basic cell carcinoma, however it is considered a common type of tumor. They rarely develop metastasis and have a good prognosis, but they can cause complex tissue damage requiring a greater effort for tissue reconstruction. Squamous cell carcinoma has a high recurrence rate, metastatic dissemination and lower survival rates when compared to low-risk squamous cell carcinomas (MENDEZ; THORNTON, 2018).

WD is a genetic disease directly linked to mutations in the *ATP7B* gene. Changes in the copper metabolism led to a cascade of changes in body homeostasis in several essential physiological processes, e.g. chylomicron assembly, angiogenesis, neuronal myelination, skin healing and immune responses (CZLONKOWSKA; LITWIN; DUSEK, 2013). The protein encoded by the *ATP7B* gene combines copper in the apoceruloplasmin, forming ceruloplasmin and is also involved in fecal excretion of copper in the bile. This leads to free copper storage in the liver, brain and cornea (POUJOIS; WOIMANT, 2018). Copper is also important for cellular aerobic metabolism, free radical detoxification, synthesis of hemoglobin, elastin and collagen (DANCYGIER, 2010). Copper is a toxic metal and is considered to be carcinogenic, but WD patients are rarely affected by cancers, except for hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (LEE; KIM; YOO et al, 2013). It is generally considered that even more common neoplastic disorders are less common in WD patients (LI; WANG; GAO,

2019). Copper is also a key and co-factor for functional activation of several steps in angiogenesis. Among those are the fibroblastic growth factor, EGRF and angiogenin. For successful tumor angiogenesis it is necessary to have an imbalance among those growth factors (BREWER; DICK; GROVER; Et al, 2000). Solid tumors need vascular support and growth factors for minimal growth of a few millimeters, being a therapeutic target against brain tumors, since inhibition of neovascular growth is one of the mechanisms of chemotherapy agents (FOLKMAN; MERLER; ABERNATHY; WILLIAMS, 1971; FOLKMAN, 1972).

Evidence for antiangiogenic therapy as an adjuvant for chemotherapy was started by an experiment in cells SUM149 from murine colonies treated by Tetratiomolibdato, a chelant agent commonly used for the treatment of patients with WD, together with anthracyclines by inducing cellular apoptosis of cancer cells (PAN; BAO; KLEER et al, 2003). Additional studies provided evidence of beneficial treatment of squamous cells from head and neck from murine models (COX; TEKNOS; BARRIOS et al, 2001). Cancer cells with enhanced expression of ATP7B and ATP7A receptors are also more resistant to chemotherapy (MAEDA; MATSURABA; HIEJIMA; et a, 2014).

To our knowledge, this is the first report of first case of squamous cell carcinoma with large volume in a patient with DW. Despite the decreased doses, the patient suffered from severe myelosuppression. It has been suggested that chemotherapy for patients with WD can cause severe treatment-related toxicity and that underlying tissue dysfunction or dysfunctional ATP7B itself may affect drug metabolism. Glutathione (GSH) plays an important role in the metabolism of many drugs, and in patients with WD its concentration can be significantly reduced.^{3,4} Patients with low GSH may be predisposed to an increased sensitivity to drugs that interact with glutathione-S-transferase (GST). In addition, GST, which acts by catalyzing reactions involving GSH, detoxifies chemotherapeutic agents used for leukemia, such as alkylating agents and intercalating agents. Furthermore, GST polymorphisms can also affect the treatment outcome for childhood acute myeloid leukemia and ALL.^{5,6}

Although squamous cell carcinoma is a common type of cancer and anti-copper therapy has shown evidence that its antiangiogenic action combating tumor formation and growth, we are questioned about how this cancer report in the case we have presented has managed to reach such a large volume. The literature also points out that anti-copper therapy, on the other hand, can increase angiogenesis by reducing

thrombospondin-1, resulting in an increase in the VEGF-VEGFR2 complexes and an increase in the level of active MMP-9. Although anti-copper therapy appears to be a good strategy to fight cancer, some aspects must be taken into account. The metabolism of copper present in the diet is not yet fully understood and it is possible that copper interacts with other transporters found in other types of cells. Therefore, there may be different responses of tumor cells to anti-copper therapy. Copper chelation therapy can reduce angiogenesis inhibitors like TSP-1 and increase angiogenic activity in cancer. (ANTONIADES; Et al, 2013) .

There is increasing evidence that copper transport mechanisms may play a role in resistance to anti-cancer drugs. Numerous clinical and non-clinical investigations show that cells over-expressing ATP7B are highly resistant to cisdiamminedichloroplatinum(II).⁷ ATP7A is also essential for human copper metabolism, and mutations in the gene are responsible for Menkes disease. Furukawa et al. reported that cells over-expressing ATP7A are resistant to many anti-cancer drugs including 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin (CPT-11), vincristine, paclitaxel, etoposide, doxorubicin and mitoxantrone given that co-occurrence of the two diseases is rare, the relationship between WD and ALL is unclear. Moreover, no other hematological malignancy was reported. The ATP7B gene, defective in WD, is localized at chromosome 13q14.3–21.1. Deletion of the 13q14.3 region, which results in inactivation of tumor suppressor genes next to RB1, is frequent, especially in B-cell chronic leukemia and in other hematologic malignancies, such as mantle cell lymphoma, myeloid leukemia and multiple myeloma.

Cavé et al. demonstrated allelic loss of the 13q14 region in six of 138 cases of childhood ALL.⁸ However, in the patient with ALL and WD, no karyotypic abnormality was found on G-banding. No report is available about the relationship between 13q14 mutation causing WD and leukemogenesis.

CONCLUSION

We conclude that the spectrum of abnormalities in WD patients is still incomplete, and therefore it is not possible to establish whether the association between skin cancer and WD is totally coincidental or due to an unknown risk factor. The possibility of an anti-neoplastic effect of anti-copper treatment is also another important point that deserves further evaluation.

REFERENCES

1. PFEIFFENBERGER, J.; MOGLER, C.; GOTTHARDT, D.N; Et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. **Liver International**, v.35, n.5, p.1615-1622, 2015. DOI: [10.1111 / liv.12727](https://doi.org/10.1111/liv.12727)
2. WALSHE, J M.; WALDENSTROM, E.; SAMS, V.; NORDLINDER, H.; WESTERMARK, K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. **QJM**, v. 96, n. 9, p. 657-662, 2003. DOI: [10.1093 / qjmed / hcg114](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg114)
3. KUMAGI, T.; HORIIKE, N.; MICHITAKA, K.; HASEBE, A.; KAWAI, K.; Et al. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. **Journal of gastroenterology**, v. 39, p.1165-1169,2004. DOI 10.1007/s00535-004-1466-y
4. CHENG, W S.; GOVINDARAHAN, S.; REDEKER, A G. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. **Livers**, v. 12, n.1, p.42-45, 1992. DOI: [10.1111/j.1600-0676.1992.tb00553.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1992.tb00553.x)
5. XU, R.; BU-GHANIM, M.; FIEL, I.; SCHIANO, T.; COHEN, E.; THUNG, S N. Hepatocellular Carcinoma Associated with an Atypical Presentation of Wilson's Disease. **Semin Liver Dis**, v. 27, n.1, p. 122-127, 2007. DOI: [10.1055 / s-2007-967203](https://doi.org/10.1055/s-2007-967203)
6. SAVAS, N.; CANAN, O.; OZCAY, F.; BILEZIKCI, B.; KARAKAYALI, H.; YILMAZ, U.; HABERAL, M. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease: A rare association in childhood. **Pediatr Transplantation** , v.10, n.5, p.639-645, 2006. DOI: [10.1111/j.1399-3046.2006.00562.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00562.x)
7. KUMAGI, T.; HORIIKE, N.; ABE, M.; Et al. Small Hepatocellular Carcinoma Associated with Wilson's Disease. **Intern Med**, v.44, n.5, p. 439-443, 2005. DOI: [10.2169/internalmedicine.44.439](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.439)
8. IWADATE, H; OHIRA, O; SUZUKI, T; Et al. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. **Intern Med**, v. 43, n.11, p.1042-1045,2004. DOI: [10.2169/internalmedicine.43.1042](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.1042)

9. IKEGAWA, S.; HIRAOKA, A.; SHIMIZU, Y.; Et al. Hepatocellular Carcinoma in a Case of Wilson's Disease Treated with Radiofrequency Ablation Therapy. **Inter Medicine**, v.50, n.13, p. 1433-1437, 2011. DOI: [10.2169 / internalmedicine.50.5203](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5203)
10. THATTIL, R.; DUFOUR, J F. Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilson's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.19, n.13, p.2110-2113, 2013. DOI: [10.3748 / wjg.v19.i13.2110](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i13.2110)
11. AYDINLI, M.; HARMANCI, O.; ERSOY, O.; ISKIT, A T.; OZCEBE, O.; ABBASOGLU, O.; BAYRAKTAR, Y. Two Unusual Cases with Wilson's Disease: Hepatoma and Fulminant Hepatitis Treated with Plasma Exchange. **J Natl Med Assoc**, v.98, n.12, p. 1989-1991, 2006.
12. POLIO, J.; ENRIQUEZ, R E.; CHOW, A.; WOOD, W M.; ATTERBURY, C E. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. **J Clin Gastroenterol**, v. 11, n.2, p. 220-224, 1989. DOI: [10.1097/00004836-198904000-00022](https://doi.org/10.1097/00004836-198904000-00022)
13. GUAN, R.; OON, C J.; FOONG, W C.; WEE, A. Primary hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease in a young woman. **Postgrad Med J**, v.61. n.714, p. 357-359, 1985. DOI: [10.1136/pgmj.61.714.357](https://doi.org/10.1136/pgmj.61.714.357)
14. WILKINSON, M L.; PORTMANN, B.; WILLIAMS, R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. **Gut**, v. 24, n.8, p.767-771, 1983. DOI: [10.1136/gut.24.8.767](https://doi.org/10.1136/gut.24.8.767)
15. MADDEN, J W.; IRONSIDE, J W.; TRIGER, D R.; BRADSHAW, J P. An Unusual Case of Wilson's Disease. **Q J MED**, V. 55, n. 216, p. 63-73, 1985.
16. ROSENCRANTZ, R A.; LECOMPTE, L L.; YUSUF, Y. Beneath the Copper—Pediatric Wilson's Disease Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Case Report with Literature Review. **Semin Liver Dis**, v.35, n.4, p.438, 2015. DOI: [10.1055/s-0035-1567828](https://doi.org/10.1055/s-0035-1567828)
17. REYES, C V. Hepatocellular Carcinoma in Wilson Disease-related Liver Cirrhosis. **Gastroenteroly &Hepatology** , v.4, n. 6, p.435-437, 2008.

18. BRANDI, G.; RIZZO, A.; DESERTI, M.; RELI, V.; INDIO, V.; Et al. Wilson disease, ABCC2 c.3972C > T polymorphism and primary liver cancers: suggestions from a familial cluster. *BCM Med Genet*, v.21, p.225, 2020. Doi: [10.1186 / s12881-020-01165-0](https://doi.org/10.1186/s12881-020-01165-0)

19. NÉMETH, D.; FOLHOFFER, A.; SMUK, G.; KAJTÁR, B.; TORNÓCZKY, T.; SZALAY, F. Cholangiocarcinoma in Wilson's Disease – a Case Report. *J Gastrointestin Liver Dis*, v. 26, n.3, p. 305-308, 2017. DOI: [10.15403/jgld.2014.1121.263.nem](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.263.nem)

20. MUKAI, Y.; WADA, H.; EGUCHI, H.; YAMADA, D.; ASAOKA, T.; Et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with Wilson's disease: a case report. *Surg Case Rep*, v. 2, n.1, p.29, 2016. DOI: [10.1186 / s40792-016-0156-3](https://doi.org/10.1186/s40792-016-0156-3)

21. MAVILIA, M G.; SHARMA, A.; FOROUHAR, F. Metastatic cholangiocarcinoma in a patient with undiagnosed Wilson disease. *Ann Hepatol*, v.18, n.6, p.929-931. DOI: [10.1016 / j.aohep.2019.04.016](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.016)

22. SPERLING, J.; JUSTINGER, C.; SCHULD, J.; ZIEMANN, C.; SEIDEL, R.; KOLLMAR, O. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a transplant liver - selective internal radiation therapy followed by right hemihepatectomy: report of a case. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 12, p. 198, 2014. DOI: [10.1186 / 1477-7819-12-198](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-198)

23. LYGREN, T. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and juvenile cirrhosis in the same family. *The Lancet*, v. 1, n.7067, p.275-276, 1959. DOI: [10.1016 / s0140-6736 \(59\) 90202-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)90202-8)

24. GIRARD, P F.; VACHON, A.; TOMMASI, M.; Et al. Hepatolenticular degeneration and primary cancer of the liver. *Lyon Med*, v. 219, n. 17, p. 1395-1400, 1968.

25. AGREAT, F.; VALLET-PICHARD A, LANDAU A, CARNOT F, POL S. Late presentation of Wilson's disease as cirrhosis complicating hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol*, v.27, p. 130-131, 2003.

26. EMLAKCIOGLU, E.; OZCAKAR, L.; KAYMAK, B.; BAYRAKTAR, Y.; AKINCI, A. Arthritis due to Wilson disease, penicillamine, psoriasis or hepatocellular carcinoma? Blurred focus, sharp boundaries. **Acta Reumatol Port**, v. 34, p. 685-686, 2009.
27. NAKAGAWA, T.; CHUBACHI, S. A Case of Wilson's Disease with Psoriasis Vulgaris, Complicated with Hepatocellular Carcinoma and Successfully Treated with Sorafenib. **Gan To Kagaku Ryoho**, v.42, n.9, p.1107-1109, 2015.
28. LEE, S Y.; KIM, I H.; YOO, S H.; KIM, D G. A Case of Colonic Adenocarcinoma in a Patient with Wilson's Disease. **Gut liver**, v. 7, n.4, p.500-503, 2013. DOI: [10.5009/gnl.2013.7.4.500](https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.4.500)
29. ŁANOCHA AA, GUZICKA-KAZIMIERCZAK R, ZDZIARSKA B, WAWRZYNOWICZ-SYCZEWSKA M. Mucormycosis in a patient with acute myeloblastic leukemia following liver transplantation for Wilson's disease. **Ann Agric Environ Med**. 2019 Dec 19;26(4):665-668. doi: 10.26444/aaem/105533. Epub 2019 Mar 18. PMID: 31885243.
30. MAEDA S, MATSUBARA H, HIEJIMA E, TANAKA A, OKADA M, KATO I, UMEDA K, HIRAMATSU H, WATANABE K, HEIKE T, ADACHI S. Acute lymphoblastic leukemia in a girl with Wilson's disease. **Pediatr Int**. 2014 Aug;56(4):626-9. doi: 10.1111/ped.12313. PMID: 25252055.
31. GILMAN PA, HOLTZMAN NA. Acute lymphoblastic leukemia in a patient receiving penicillamine for Wilson's disease. **JAMA**. 1982 Jul 23;248(4):467-8. PMID: 6953259.
32. YÜCE A, KOÇAK N, YETGIN S, OZEN H, GÜRAKAN F, YENICESU I. Acute lymphoblastic leukemia in a child with Wilson disease. **Turk J Pediatr**. 2000 Jul-Sep;42(3):256-7. PMID: 11105631.
33. LI D, WANG J, GAO J. Primary breast cancer in a patient with Wilson disease: A case report. **Medicine(Baltimore)**. 2019 May;98(19):e15266. doi: 10.1097/MD.0000000000001526.
34. SINHA S, PRASHANTH LK, MAHADEVAN A, SATISH S, RAVISHANKAR S, ARUNODAYA GR, TALY AB, SHANKAR SK. Co-occurrence of Wilson's disease and glioblastoma multiforme--is it a chance association? **Clin Neuropathol**. 2004 Sep-Oct;23(5):241-4. PMID: 15581028.

35. AKIN M, AKSAKAL G, SONGÜR Y, IŞLER M, AKIN M. From suspicion of liver metastases to the diagnosis of Wilson disease in a patient with seminoma. **Turk J Gastroenterol**. 2012 Apr;23(2):165-8. doi: 10.4318/tjg.2012.0335. PMID: 22706746.
36. RILEY D, WIZNITZER M, SCHWARTZ S, ZINN AB. A 13-year-old boy with cognitive impairment, retinoblastoma, and Wilson disease. **Neurology**. 2001 Jul 10;57(1):141-3. doi: 10.1212/wnl.57.1.141. PMID: 11445646.
37. GUPTA N, CARREON CK, SEN F, FARMER P, ZHANG X, SHEIKH-FAYYAZ S, HAGHI N. CD5-Positive Intravascular Large B-Cell Lymphoma in a Patient with Wilson's Disease: Case Report and Review of the Literature. **Case Rep Pathol**. 2018 Dec 16;2018:5140586. doi: 10.1155/2018/5140586. PMID: 30643658; PMCID: PMC6311313.
38. BREWER, G J.; DICK, R D.; GROVER, D K.; Et al. Treatment of metasticcancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study. **Clinical cancer research**, v.6, p. 1-10, 2000. PMID: 10656425.
39. COX, C.; TEKNOS, T N.; BARRIOS, M.; BREWER, G J.; DICK, R D.; MERAJVER, S D. The role of copper supression as na antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma. **The laryngoscope**, v. 111, 2001. DOI: [10.1097 / 00005537-200104000-00024](https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00024)
40. CZLONKOWSKA, A.; LITWIN, T.; DUSEK, P.; Et al. Wilson disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, n.1, 2013. DOI: [10.1038 / s41572-018-0018-3](https://doi.org/10.1038 / s41572-018-0018-3)
41. FADDA, M A.; QUAIZ, M A.; ASHGAR, H A.; Et al. Wilson disease in 71 patients followed for over two decades in a tertiary center in Saudi Arabia: a retrospective review. **Ann SudiaMed**, v. 32, n.6, p. 623-629, 2012. DOI: 10.5144 / 0256-4947.2012.623.
42. GONDIM, F A A.; ARAÚJO, D F.; OLIVEIRA, I S.; VALE, O C. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. **ArqNeuropsiquiatr**, v. 72, n. 8, p.592-595, 2014. DOI: [10.1590 / 0004-282x20140090](https://doi.org/10.1590 / 0004-282x20140090)

43. PFEIFFER, R F. Wilson disease. **Continuum**, v.22, n.4, p. 1246-1261, 2016.
DOI: [10.1212 / CON.0000000000000350](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000350)
44. SUBRAMANIAN, I.; VANEK, Z F.; BRONSTEIN, J M. Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**. v. 2, p. 317–323, 2002.
DOI: [10.1007 / s11910-002-0007-4](https://doi.org/10.1007/s11910-002-0007-4)
45. TAKAHASHI, H.; KASHIWAGI, N.; CHIKUGO, T.; NAKANISHI, K.; TOMITA, Y.; MURAKAMI, T. Squamous cell carcinoma originating in the parotid gland: MRI features with histopathological correlation. **Clinical Radiology**, v. 69, n.1, p.41-44, 2014. DOI: 10.1016 / j.crad.2013.08.002.
46. YING, Y.-LM.; JOHNSON, JT.; MYERS, EN. Squamous cell carcinoma of the parotid gland. **Head & Neck**, v.28, n. 7, p. 626–632, 2006. DOI: 10.1002 / hed.20360.
47. MENDEZ, B M.; THORNTON, J F. CURRENT Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.142, n. 3, p.373e – 387e, 2018. DOI: 10.1097 / prs.00000000000004696
48. ANTONIADES, V.; SIOGA, A.; DIETRICH, E M.; EKONOMOU, L.; ANTONIADES, K. Is copper chelation na effective anti-angiogenic strategy for cancer treatment? **Medical Hypotheses**, v. 81, n. 6, p. 1159-1163, 2013.DOI: 10.1016 / j.mehy.2013.09.035.

APÊNDICE C: Resumo apresentado em evento científico

1. Resumo enviado para o “I International CAPES Print Symposium in Neurociences & III Simpósio Luso-Brasileiro de Neurociências”

Neoplasia de Parótida em Paciente com Doença de Wilson (DW)

Parotid neoplasm in a patient with Wilson's disease (DW)

Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho^a , José Lopes Tabatinga Neto^b e Francisco de Assis Aquino Gondim^c

^a Master's student in Morphofunctional Sciences at the Federal University of Ceara.

^b Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará, Fortaleza/CE, Brasil.

^c Serviço de Neurologia, Hospital Universitario Walter Cantídio, Fortaleza/CE, Brasil.

Introdução: DW é um distúrbio genético que compromete o metabolismo do cobre. As manifestações clínicas incluem alterações hepáticas, neurológicas, psiquiátricas, musculoesqueléticas e oftalmológicas¹ . Acredita-se que a toxicidade do cobre pode estar relacionada à indução do câncer (CA), por seu papel na angiogênese² . Todavia é rara a ocorrência de CA em DW. Mesmo hepatocarcinomas (HCA) e colangiocarcinomas (CCA), mais comuns em DW com cirrose hepática, são, ainda sim, menos frequentes que em outros pacientes cirróticos^{3,4}.

Background: WD is a genetic disorder that compromises copper metabolism. Clinical manifestations include liver, neurological, psychiatric, musculoskeletal and ophthalmic changes. It is believed that copper toxicity may be related to cancer (CA) induction, due to its angiogenic. However, the occurrence of CA in WD is rare. Even hepatocarcinome (HCA) and cholangiocarcinome (CCA), more common in WD with liver cirrhosis, are still less frequent than in other cirrhotic patients.

Método: Relato de caso e análise de diagnóstico e conduta baseada na literatura publicada digitalmente referente à DW e CA.

Design/Methods: Case report and diagnostic and conduct analysis based on digitally published literature on WD and CA.

Caso Clínico: AES, 38 anos, sexo masculino, casado, natural de Hidrolândia, Ceará. Iniciou em 2006 quadro de labilidade emocional com choro fácil, sintoma depressivo e período de agressividade com a esposa e filhos. Tinha 3 irmãos acometidos por

doença de Wilson, sendo 2 falecidos e um estágio terminal. Recebeu o diagnóstico de DW em 2006, com distúrbios de mobilidade e fala, anéis de Kayser-Fleisher e alucinações auditivas. Em 2011 apresentou alteração em núcleos da base bilaterais compatível com acúmulo de metal pesado. Em 2014 constatou-se massa sólida sugestiva de tumor de parótida, com quadro citológico confirmando células neoplásicas oriunda de carcinoma. Em 2016, após radioterapia, veio a óbito.

Clinical Case: AES, 38 years old, male, married, born in Hidrolândia, Ceará. In 2006, she began to experience emotional lability with easy crying, depressive symptoms and a period of aggression towards her wife and children. He had 3 brothers affected by WD, 2 of whom died and a terminal stage. He was diagnosed with WD in 2006, with mobility and speech disorders, Kayser-Fleisher rings and auditory hallucinations. In 2011, it presented changes in bilateral base core compatible with heavy metal accumulation. In 2014, a solid mass suggestive of a parotid tumor was found, with a cytological picture confirming neoplastic cells from carcinoma. In 2016, after radiotherapy, he died.

Discussão: O cobre também é um co-fator importantíssimo para a ativação funcional de muitos mediadores-chaves do processo de angiogênese⁵. Quando privado de suprimento vascular, tumores sólidos não ultrapassam 2-3mm de diâmetro, sendo essa a base teórica do seu tratamento antiangiogênico^{6,7}. Atualmente há poucos relatos de CA em DW, as mais comuns envolvem o HCA e CCA^{3,4}. Há publicações na literatura da DW associada ao câncer de cólon, leucemia linfoblástica aguda, linfoma intravascular de grandes células B CD5 e câncer de mama primário, sendo, porém, raras^{2,4,8,9}.

Discussion: Copper is also an extremely important cofactor for the functional activation of many key mediators in the angiogenesis process. When deprived of vascular supply, solid tumors do not exceed 2-3 mm in diameter, which is the theoretical basis for its antiangiogenic treatment. There are currently few reports of CA in WD, the most common involving HCA and CCA. There are publications in the WD literature associated with colon cancer, acute lymphoblastic leukemia, CD5 large B cell intravascular lymphoma and primary breast cancer, although these are rare.

Conclusão: Após revisão de literatura sobre pacientes com DW complicada com câncer e, até onde sabemos, este é o primeiro relato de DW complicada com CA de parótida. Portanto, relato do caso é importante para o melhor entendimento do espectro de manifestações da DW.

Conclusion: After reviewing the literature on patients with WD complicated by cancer and, as far as we know, this is the first report of WD complicated by parotid AC. Therefore, a case report is important for a better understanding of the spectrum of manifestations of WD.

REFERÊNCIAS

1. PFEIFFER, R F. Wilson disease. *Continuum*, v.22, n.4, p. 1246-1261, 2016.
2. LEE, S Y.; KIM, I H.; YOO, S H.; KIM, D G. A case of colonic adenocarcinoma in a patient with Wilson's disease. *Gut and liver*, v. 7, n.4, p. 500-503, 2013.
3. COX, C.; TEKNOS, T N.; BARRIOS, M.; BREWER, G J.; DICK, R D.; MERAJVER, S D. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma. *The laryngoscope*, v. 111, 2001.
4. LI, D.; WANG, J.; GAO, J. Primary breast cancer in a patient with Wilson disease: A case report. *Medicine*, v. 98, n. 19, 2019.
5. BREWER, G J.; DICK, R D.; GROVER, D K.; Et al. Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study. *Clinical cancer research*, v.6, p. 1-10, 2000.
6. FOLKMAN, J; MERLER, E; ABERNATHY C, WILLIAMS, G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971.
7. FOLKMAN, J. Anti-Angiogenesis: New Concept for Therapy of Solid Tumors. *Ann. Surg*. v.175, n.3,1972.
8. MAEDA, S.; MATSUBARA, H.; HIEJIMA, E; Et al. Acute lymphoblastic leukemia in a girl with Wilson's disease. *Japan Pediatric Society*, v.56, n.4, p.626-629, 2014.
9. GUPTA, N.; CARREON, C K.; SEN, F.; FARMER, P.; ZHANG, X.; FAYYAZ, S S.; HAGHI, N. CD5-Positive intravascular large B-cell lymphoma in a patient with Wilson's disease: Case report and review of the literature. *Case Rep Pathol*, 2018.



SINE 2020

**I International CAPES Print Symposium in Neurosciences
& III Simpósio Luso-Brasileiro de Neurociências**

Certificate of attendance

This is to certify that the abstract **Parotid neoplasm in a patient with Wilson Disease (WD)**, by *José Lopes Tabatinga Neto; Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho; Francisco de Assis Aquino Gondim* was presented as live talk during the **I International CAPES Print Symposium in Neurosciences & III Simpósio Luso-Brasileiro de Neurociências**, online broadcasted from Fortaleza, Ceará, from December 2nd to December 4th, 2020

Dr. Reinaldo Barreto Oriá
Coordinator of the Symposium

Host Institution



Support



Programa de
Pós-Graduação em
Farmacologia

Programa de
Pós-Graduação em
Ciências Médicas