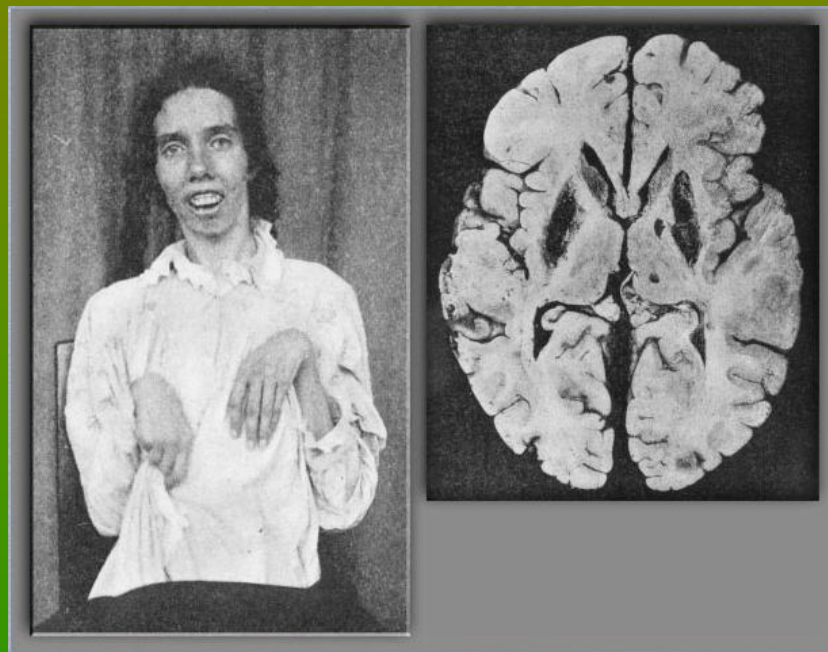


# Doença de Wilson



# Doença de Wilson

Introdução

Fígado

Cobre

- Importância
- Ceruloplasmina
- Metabolismo

Bases Bioquímicas da DW

Manifestações

- Hepáticas
- Neurológicas
- Psicológicas
- Oftalmológicas

Diagnóstico

- Níveis de ceruloplasmina
- Níveis de cobre
- Anel de Kaiser- Fleischer
- Isótopos de cobre
- Genético

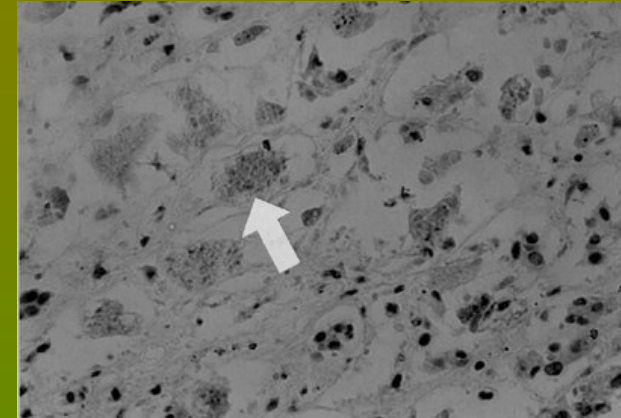
Tratamento

- Dieta pobre em cobre
- Penicilamina; Trientina; Acetato de Zinco
- Transplante hepático



# Introdução

- Kinneir Wilson, 1912
- Degeneração hepatolenticular
- Distúrbio hereditário, autossômico recessivo
- Incidência 1: 30 000
- ATP7B, no braço longo do cromossoma 13
- Erro inato no metabolismo do cobre → ião não é excretado pela bile



Acumulação de cobre nas células do fígado, x100



acumula-se

- primeiro no fígado
- depois nos tecidos extra-hepáticos (através do sangue)

# Fígado

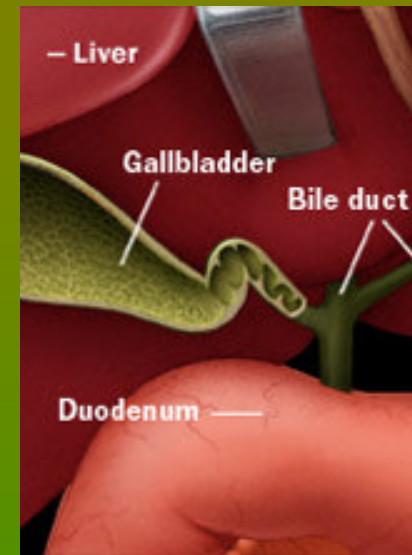
Maior glândula do corpo;

Principal produto é a bile;

Glândula exócrina;

Não é lançada na corrente sanguínea;

Fígado → vesícula biliar → intestino delgado.



## Funções:

Secreção da bile;

Transformar e armazenar constituintes do que é absorvido do bolo alimentar;

Produzir células do sangue no feto e destruição de glóbulos vermelhos;

Desintoxicar o organismo.

# Importância do cobre

- 1928, oligoelemento essencial
- Participa em diversos mecanismos relacionados com diferentes enzimas:
  - Citocromo-oxidase**- respiração celular (fase terminal das oxidações)
  - Transaminases**- metabolismo dos aminoácidos
  - Lisina oxidase**- reticulação do colagénio e da elastina
  - Amino-oxidase**- metabolismo das aminas biológicas
  - Tirosinase**- pigmentação da pele
  - Ceruloplasmina**- transporte do cobre e utilização do ferro

# Ceruloplasmina

- Glicoproteína sintetizada no fígado;
- 6 átomos de cobre por molécula;
- Responsável pelo transporte de 80 a 95% de cobre plasmático;
- Não é detectável rotineiramente, apenas quando há grandes elevações séricas;
- Ausência de cobre deixa a molécula instável



- Certos pacientes de Wilson com níveis de ceruloplasmina baixos.

# Metabolismo do cobre

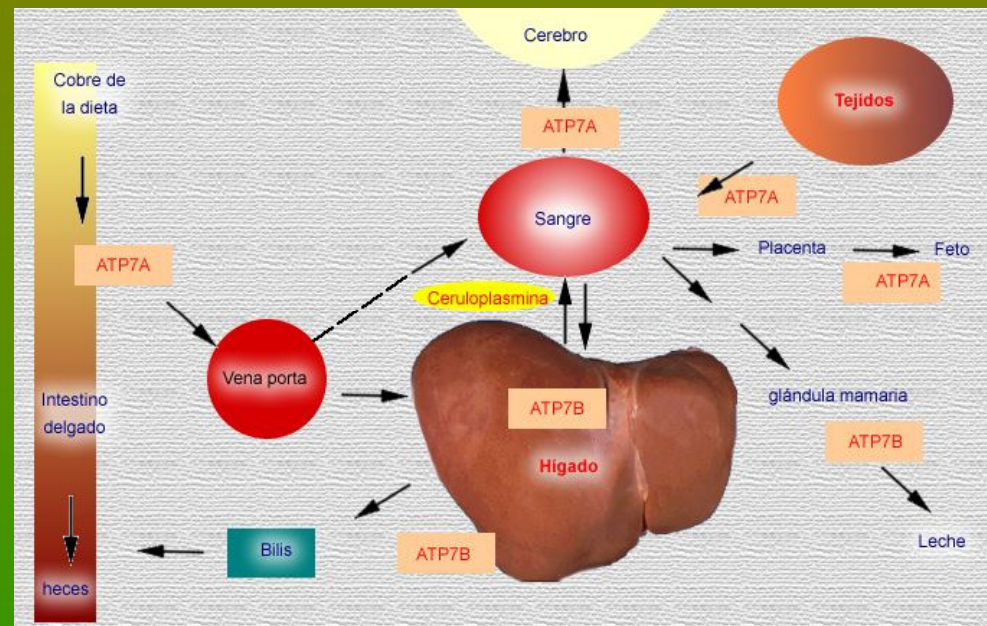
Quantidade de cobre ingerida por dia: 2 mg

Quantidade total de cobre no organismo: 50 a 100 mg

Em excesso revela-se muito tóxico

Depois de ingerido tem 3 vias:

- ▶ segue para a corrente sanguínea, graças à ceruloplasmina e participa em diferentes mecanismos;
- ▶ forma complexos com a apometalotioeína tornando-se não tóxico;
- ▶ é excretado pela bÍlis.



1948, ligação do cobre à doença de Wilson;

Gene **ATP7B**: área do ADN, 22 exões transcritos no ARN mensageiro com alta expressão no fígado;

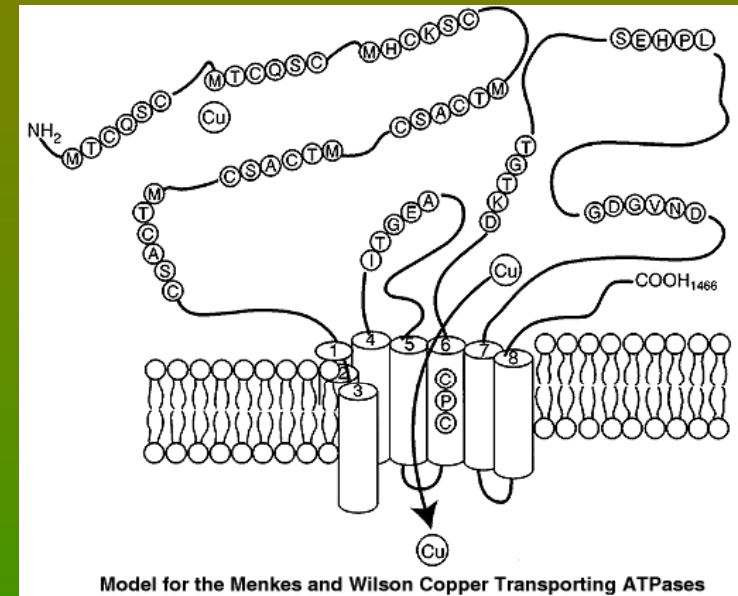
Proteína transcrita é uma grande proteína transmembranar constituída por cerca de 1500 aminoácidos da sub família das **P-ATPases**;

Utiliza a energia da hidrólise do ATP para transportar o cobre do citosol através das membranas dos organelos celulares;

Região N- terminal contém seis cópias de domínios de ligação a metais que por sua vez contém o motivo GMTCCXXC;

Ligação do cobre no estado de oxidação +1;

O núcleo é responsável pela especificidade das ATPases para os diferentes iões.

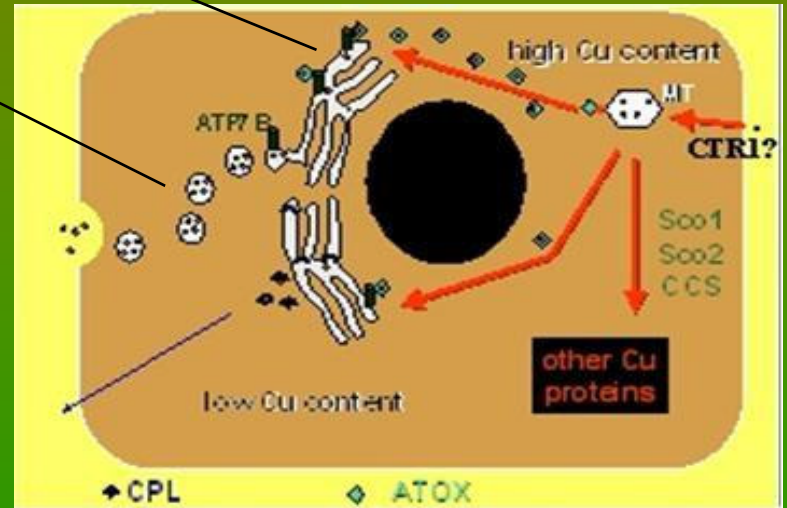


Modelo da ATPase

quantidade de cobre baixa, proteína encontra-se na parte trans do complexo de Golgi

proteína dirige-se para os compartimentos vesiculares e destes para a membrana plasmática

Atox 1 é a proteína responsável pela transmissão do cobre à ATPase.



➔ CPL

◆ ATOX

# Bases Bioquímicas da Doença de Wilson

Na doença de Wilson a ATPase não está funcional



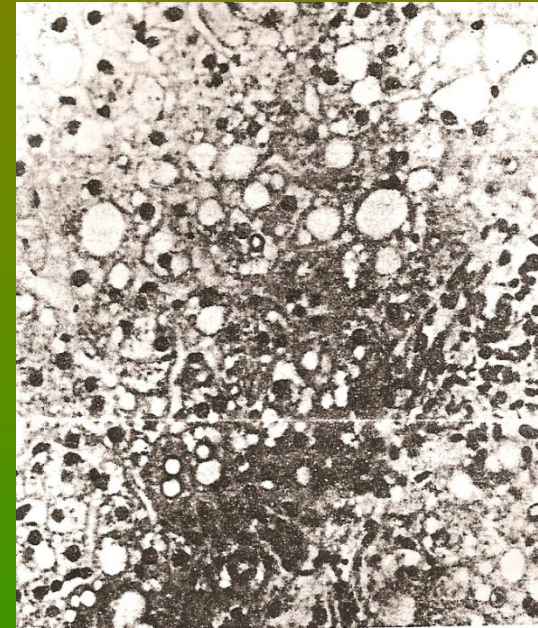
cobre não é transportado para o Golgi e para fora da célula



acumulação do mineral no fígado e outros órgãos



excesso actua como promotor da formação de radicais livres e causa oxidação de lipídios e proteínas



Alterações lipídicas, depósitos de glicogénio e infiltrados celulares em corte.

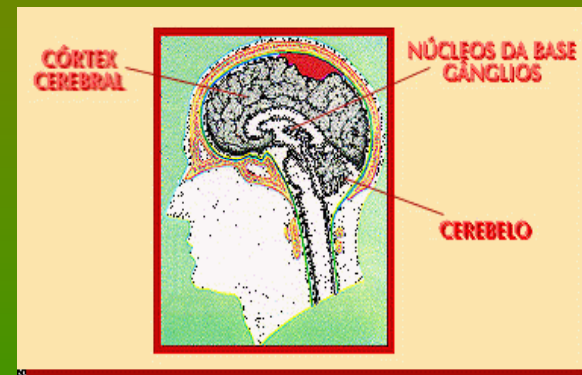
# *Manifestações*

## Hepáticas

- ◇ **hepatite aguda**- efeitos muito graves e profundos;
- ◇ **hepatite fulminante**- quase sempre letal, provocando icterícia, mal-estar, ascite, hipoalbuminemia e anemia;
- ◇ **hepatite crónica activa e cirrose**- resultam da deposição de cobre no tecido hepático durante longos períodos de tempo.

# Neurológicas

- ◇ os danos atingem principalmente os gânglios da base
- ◇ distúrbios de movimento similares às da doença de Parkinson
- ◇ tremores
- ◇ rigidez
- ◇ salivação excessiva
- ◇ disfagia (dificuldade em engolir)
- ◇ disartia (dificuldade em falar)

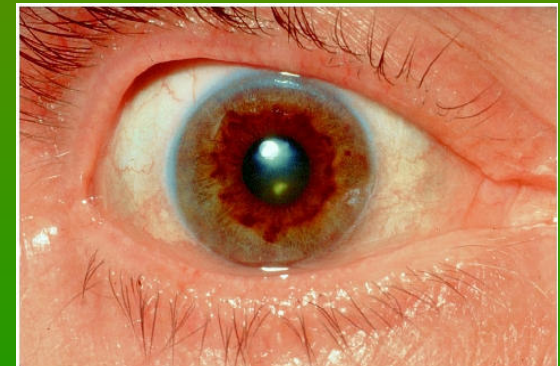


## Psicológicas

- ◇ esquizofrenia
- ◇ psicose maníaco-depressiva
- ◇ comportamento compulsivo, agressivo ou anti-social
- ◇ inúmeras fobias

## Oftalmológicas

- ◇ anéis de Kayser- Fleischer
- ◇ círculos dourados que resultam do depósito de cobre na membrana de Descemet da córnea
- ◇ não interferem na visão mas indicam que o cobre provavelmente já provocou danos cerebrais



## Outras

As manifestações abordadas até aqui são as mais comuns, porém não são únicas visto o excesso de cobre afectar vários tecidos e consequentemente vários órgãos:

◇ danos renais (hiperaminoacidúria, hiperfosfatúria, hipercalciúria, decorrentes de lesão tubular)

◇ amenorreia

◇ hipertensão

◇ anemia hemolítica

◇ hiperpigmentação nos membros inferiores

◇ abortos espontâneos repetidos

# *Diagnóstico*

Não existe um único teste, o resultado é obtido por junção de vários exames:

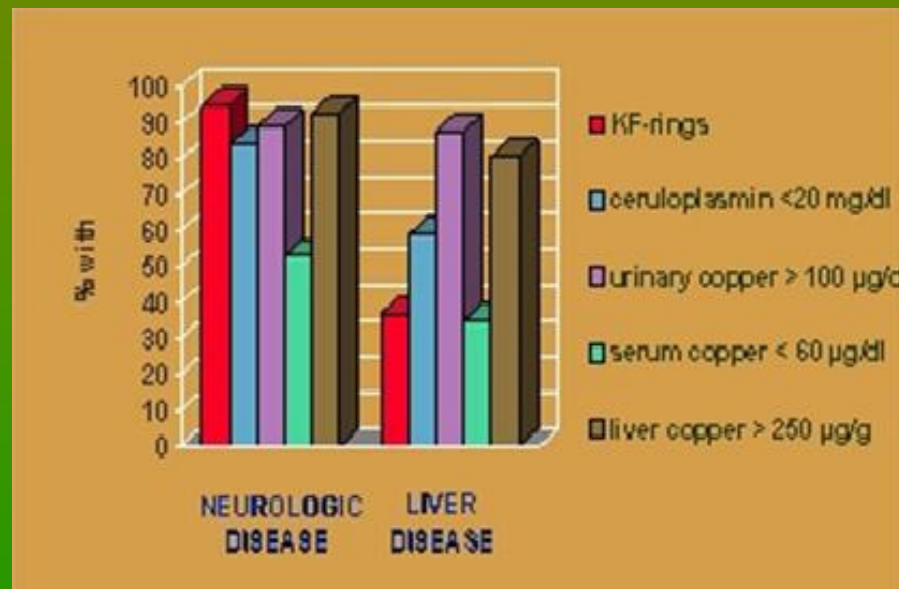
- níveis de ceruloplasmina ( $< 20 \text{ mg/dl}$ );
- biópsia hepática a fim de determinar a concentração de cobre ( $> 250 \mu / \text{g}$ );
- quantidade de cobre na urina ( $100 \text{ g/24h}$ );
- valores de cobre sérico não ligados à ceruloplasmina (elevados);
- exame oftalmológico com lâmpada de fenda (anéis de Kaiser Fleischer);
- estudo genético (para familiares de pacientes com Doença de Wilson);
- exame com isótopos de cobre (para familiares de pacientes com Doença de Wilson).



Biópsia hepática com proeminetes vacúolos,contendo material granular nas mitocôndras(M).P, perxissomas e PM, membrana plasmática.

# *Diagnóstico*

O gráfico seguinte demonstra que existem diferenças dos valores séricos conforme o órgão afectado.



# *Tratamento*

Objectivo: promover o balanço negativo do cobre (para retirar e desintoxicar os depósitos de cobre);

Deve-se iniciar logo após o diagnóstico;

Duas partes:

- reduz-se a ingestão do cobre;
- aumenta-se a excreção do cobre.



# *Tratamento*

## D-penicilamina

◇ 1956

◇ mais importante na quelação do cobre, com aumento da excreção urinária;

◇ via oral, inicialmente 1g por dia;

◇ efeito antiperoxidante → acompanhamento de 25 mg d vitamina B6 diariamente;

◇ controlo da toxicidade e eficácia { várias vezes por semana no primeiro mês;  
intervalos regulares posteriormente;



contagens de leucócitos e de plaquetas e exames rotineiros à urina e à temperatura corporal .

## Trientina

- ◇ alternativa à D-penicilamina (não possui efeitos secundários graves);
- ◇ promove a excreção do cobre pela urina e interfere na absorção intestinal;
- ◇ indicado para pacientes assintomáticos;
- ◇ 2g por dia em adultos e 1,5 g em crianças.

## Acetato de Zinco

- ◇ indução da síntese de uma proteína de ligação de cobre, a metalotioneína;
- ◇ provoca a descamação da mucosa intestinal, levando assim à eliminação do cobre nas fezes;
- ◇ induz outra metaloteína hepática que transforma o cobre tecidual tóxico em não tóxico;
- ◇ 200 mg por dia;
- ◇ tem efeitos secundários reduzidos mas tem uma acção lenta.

## Transplante hepático

- ◇ para pacientes que não demonstram resposta ao tratamento ou que demonstram hepatopatia irreversível;
- ◇ diminuição dos valores de cobre sérico, normalizando as concentrações de ceruloplasmina;
- ◇ taxa de sucesso é de 70%;
- ◇ não há relatos de lesão hepática reincidente relacionada com o cobre.



Fígado retirado a doente de Wilson

## Dieta

Deve-se evitar:

- Chocolate;
- Nozes;
- Castanhas;
- Cogumelos;
- Cacau;
- Frutos do mar.



# *Conclusão*

Doença pode ser tratada se for diagnosticada a tempo (caso contrário o paciente poderá morrer);

Não foi possível responder a certas dúvidas:

- Sabe-se que as P- ATPases têm diferentes organizações estruturais, mas as funções das suas diversas propriedades ainda não estão totalmente esclarecidas;
- Os sítios de fosforilação na proteína da doença de Wilson e a cinase envolvida nesta fosforilação;
- Como a Atox1 e a ATPase se encontram na célula, como é transferido o cobre da primeira para a segunda e quais as consequências da transferência do metal.