

## CASO CLÍNICO

# Cirrose hepática em doente jovem – caso clínico e revisão da literatura

Ana Catarina Lagos\*, Inês Marques, Beatriz Rodrigues, Jorge Reis e Beatriz Neves

*Serviço de Gastrenterologia II, Hospital Pulido Valente (CHLN), Lisboa, Portugal*

Recebido a 30 de julho de 2011; aceite a 14 de dezembro de 2011  
Disponível na Internet a 27 de junho de 2012

### PALAVRAS-CHAVE

Doença de Wilson;  
Doença hepática  
crônica  
descompensada

### KEYWORDS

Wilson disease;  
Decompensated  
chronic liver disease

**Resumo** Os autores reportam o caso de um doente de 25 anos de idade, com um quadro clínico compatível com pneumonia que condicionou o primeiro episódio de descompensação de doença hepática crônica, sem diagnóstico prévio. Os exames complementares de diagnóstico revelaram a presença de Doença de Wilson.

A Doença de Wilson é uma entidade rara, autossômica recessiva, em que ocorre uma diminuição da excreção biliar de cobre, resultando na sua acumulação no fígado, cérebro, rim e córnea. A apresentação clínica desta entidade inclui um espectro alargado de manifestações, entre as quais se inclui a doença hepática crônica descompensada, como ocorreu no caso clínico descrito.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Hepatic cirrhosis in young patient – case report and literature review

**Abstract** The authors present the case of 25-year-old male with pneumonia, that caused the first decompensation of chronic liver disease, without previous diagnosis. Diagnostic workup revealed the presence of Wilson disease.

Wilson disease is a rare, autosomal recessive disorder in which inadequate hepatic copper excretion leads to its accumulation in the liver, brain, kidney and cornea. The clinical presentation include a broad spectrum of symptoms, like decompensated chronic liver disease, as in our case.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A Doença de Wilson (DW), descrita pela primeira vez em 1912 por Kinneer Wilson<sup>1</sup>, é uma doença rara, hereditária, de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: catarina.lagos@gmail.com (A.C. Lagos).

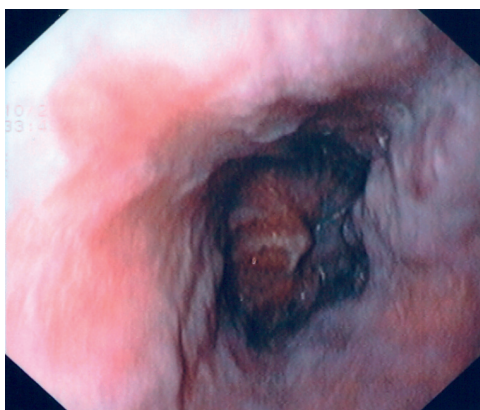
acumulação de cobre no fígado, cérebro, rins e córnea<sup>2</sup>. A prevalência da DW é de cerca de 1:30 000 e a idade de apresentação varia entre os 3 e os 55 anos de idade<sup>3</sup>. Em Portugal, estima-se que, entre 2005 e 2008, tenham surgido 10 novos casos, conforme registo na base de dados internacional «eurowilson». As manifestações clínicas da DW podem atingir múltiplos órgãos e são extremamente variáveis, pelo que é necessário um elevado índice de suspeição para o seu diagnóstico.

Os autores apresentam um caso clínico de DW num adulto jovem, cuja primeira manifestação foi sob a forma de doença hepática crónica descompensada, sem diagnóstico prévio.

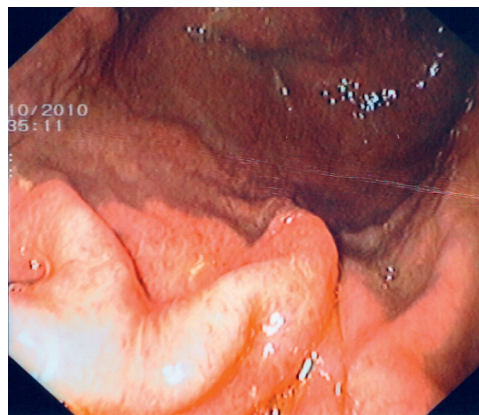
## Caso clínico

Doente do sexo masculino de 25 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes, nomeadamente hábitos alcoólicos ou toxicofílicos.

O doente recorreu ao Serviço de Urgência por um quadro clínico de febre e tosse com expetoração mucopurulenta com uma semana de evolução. À entrada encontrava-se febril, hemodinamicamente estável e apresentava diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito. Analiticamente salientava-se aumento dos parâmetros inflamatórios, trombocitopenia (plaquetas de 65 000), prolongamento do tempo de protrombina com INR de 1,94, AST:116 U/L (valor de referencia (v.ref): 15-39 U/L), ALT: 96 U/L (v.ref: 8-37 U/L), bilirrubina total: 1,3 mg/dL (v.ref: 0-1 mg/dL), albumina:1,6 mg/dL (v.ref: 3,4-5,0 mg/dL) e função renal sem alterações. Na radiografia de tórax apresentava condensação na base do hemitórax direito. O doente foi internado no Serviço de Pneumologia com a hipótese diagnóstica de pneumonia hipoxemiante. Iniciou antibioterapia empírica e houve necessidade de ventilação não invasiva por insuficiência respiratória parcial, com melhoria do quadro. Durante o internamento, por apresentar epigastralgias e vômitos, realizou endoscopia digestiva alta, que revelou no terço distal do esófago, variz grande sem manchas vermelhas ou ponto de rotura (fig. 1) e mucosa do fundo e corpo com padrão em mosaico (fig. 2). Paralelamente, verificou-se agravamento clínico com aumento do volume abdominal e edema marcado

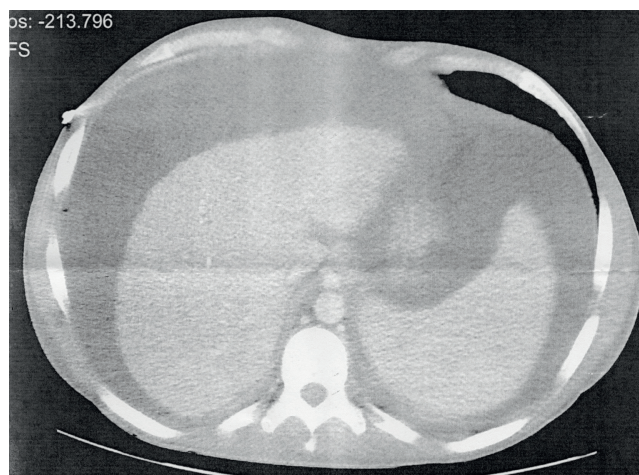


**Figura 1** Endoscopia digestiva alta: Variz grande no terço distal do esófago.



**Figura 2** Endoscopia digestiva alta: Mucosa do fundo e corpo com padrão reticulado.

dos membros inferiores. Realizou ecografia abdominal, que revelou fígado pequeno de ecoestrutura heterogênea, compatível com cirrose, esplenomegalia de 17 cm e ascite em moderada quantidade (fig. 3). O doente foi transferido para o nosso Serviço de Gastreenterologia com a hipótese diagnóstica de doença hepática crónica (DHC) descompensada (*Child Pugh C*; MELD 14), tendo sido submetido a paracentese diagnóstica, que excluiu peritonite bacteriana espontânea e revelou um gradiente de albumina soro-ascite > 1,1 g/dL, compatível com hipertensão portal. Da investigação etiológica do quadro de DHC, salientava-se serologias negativas para os vírus da hepatite A, B, C, citomegalovírus, *Epstein-Barr*, *Herpes simplex* 1 e 2 e imunodeficiência humana adquirida 1 e 2, cinética do ferro e função tiroideia sem alterações, alfa 1 antitripsina e alfa fetoproteína dentro dos valores de referência, autoimunidade (ANA, anti-DNA, AMA, ASMA, anti-LKM) negativa e imunoglobulinas sem alterações. Devido à idade e sintomatologia do doente, foi também doseado o nível sérico da ceruloplasmina, que se revelou francamente baixo 3 mg/dL (v.ref: 22-58 mg/dl) e o doseamento urinário de cobre em 24 horas, que se encontrava aumentado 4,4  $\mu$ mol



**Figura 3** Ecografia abdominal: Fígado pequeno, com ecoestrutura heterogênea e bordos irregulares, esplenomegalia e ascite moderada.

(v.ref <0,78 µmol). Os valores obtidos foram compatíveis com DW. O doente foi observado pela Oftalmologia, que confirmou a presença dos anéis de Kayser-Fleischer. Foi também observado pela Neurologia, que excluiu alterações no exame neurológico e realizou ressonância magnética craneo-encefálica, que não revelou alterações. O doente iniciou tratamento com trientina 250 mg 3xdia, acetato de zinco 50 mg 3xdia e diuréticos. Efetuou também laqueação elástica da variz esofágica. Verificou-se melhoria progressiva do quadro clínico-laboratorial.

O doente teve alta assintomático (*Child Pugh B*; MELD 7), referenciado para a consulta de Hepatologia, onde efetuou o estudo genético que revelou heterozigotia composta para as mutações c.3402delC e c.3694A>C. Foi efetuado o rastreio aos familiares de primeiro grau, nomeadamente à mãe do doente, que não apresentou mutações, ao irmão mais velho, que revelou ser portador heterozigótico para a mutação c.3402delC e ao irmão mais novo, que revelou ser portador heterozigótico para a mutação c.3694A>C. Não foi possível efetuar o rastreio ao pai do doente, uma vez que faleceu por neoplasia do pulmão aos 40 anos. De salientar que ambos os irmãos não apresentavam clínica sugestiva de DW.

O doente já cumpriu um ano de *follow-up* na consulta de Hepatologia, encontrando-se assintomático.

## Discussão

A DW caracteriza-se pela excreção biliar inapropriada de cobre, resultando na acumulação deste metal no fígado, cérebro, rins e córnea. A alteração na excreção de cobre resulta de mutações no gene ATP7B (proteína transportadora do cobre) que se localiza no cromossoma 13. Atualmente, estão descritas mais de 500 mutações neste gene, sendo a mais frequente a His. Salienta-se que na família do nosso doente não foi identificada esta mutação. A multiplicidade de mutações identificadas até ao momento pode tornar o diagnóstico genético complexo, sendo a maioria dos doentes heterozigótico composto, como no caso apresentado.

A expressão clínica da DW é muito variável, manifestando-se geralmente através de doença hepática ou neuropsiquiátrica. A doença hepática é mais frequente no jovem<sup>3</sup>, tal como no caso clínico descrito, podendo apresentar-se de forma assintomática, por alterações das provas hepáticas, esteatose, hepatite aguda, doença hepática crónica ou mesmo falência hepática<sup>4</sup>. A apresentação neurológica surge habitualmente na 2.<sup>a</sup> ou 3.<sup>a</sup> década de vida<sup>5</sup> e compreende os sintomas parkinsonianos e os pseudo-bulbares, nomeadamente disfagia e disartria. A apresentação psiquiátrica, sem outros sintomas associados, ocorre em cerca de 20% dos doentes, sendo a depressão a sintomatologia mais frequente<sup>6</sup>. Os anéis de Kayser-Fleischer resultam da deposição de cobre na membrana de Descemet da córnea, podem ser observados através da lâmpada de fenda e estão presentes em 50-60%

dos doentes com envolvimento hepático e em 90% dos doentes com doença neurológica<sup>7</sup>.

Na doença hepática de etiologia não conhecida, quando o doente apresenta ceruloplasmina < 20 mg/dL, cuprúria > 0,6 µmol/24h e anéis de Kayser-Fleischer, pode-se estabelecer o diagnóstico de DW, sem ser necessário recorrer a outros exames complementares de diagnóstico<sup>8</sup>, tal como se verificou no nosso caso clínico. Quando estes 3 critérios não estão presentes, torna-se necessário realizar biópsia hepática para quantificar o cobre hepático.

A terapêutica farmacológica é a pedra angular no tratamento destes doentes, tendo maior eficácia se iniciada precocemente e mantida ao longo da vida. As armas terapêuticas disponíveis são os quelantes do cobre, nomeadamente a penicilamina e a trientina, e o acetato de zinco, que diminui a absorção intestinal de cobre, podendo ser utilizado em associação com os quelantes. No caso do nosso doente, optou-se por utilizar a trientina, uma vez que este fármaco, quando administrado em doses apropriadas, tem eficácia semelhante à penicilamina e tem a vantagem de apresentar menos efeitos adversos<sup>8</sup>.

Os familiares em primeiro grau de um doente com DW devem efetuar o rastreio da doença.

A DW quando diagnosticada e tratada atempadamente, geralmente apresenta bom prognóstico, não estando preconizado o rastreio para o carcinoma hepatocelular<sup>3</sup>.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295–507.
2. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*. 1993;5:327–37.
3. Demetri GD. Gastrointestinal Stromal Tumours. Em: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Filadélfia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p. 1249–57.
4. Ferlan-Marolt V, Stepec S. Fulminant Wilsonian hepatitis unmasked by disease progression: report of a case and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1054–8.
5. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease. A prospective study in 45 cases. *J Neurol*. 1991;238:281–7.
6. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease; Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1126.
7. Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. A case report and literature review. *Cornea*. 1993;12:74–7.
8. Roberts E, Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *AASLD Practice Guidelines*. 2008:2089–105.