

Síndrome de Wilson: relato de caso

Wilson's Disease: a case report

Alessandra dos Santos Danziger Silvério¹, Thaís dos Santos Couto², Juliana Marília Pereira de Oliveira²

RESUMO

Objetivos: Este relato descreve um distúrbio genético raro, denominado de Síndrome de Wilson, herdado em caráter autossômico recessivo, com sintomas muito facilmente confundidos com outras doenças. A causa básica responsável pelas manifestações clínicas é o acúmulo de cobre em diversos compartimentos do organismo humano, especialmente em locais como fígado, cérebro, rins e córneas, devido a mutações no gene ATP7B que codifica a Cu⁺² ATPase, uma proteína transportadora de cobre que está localizada no complexo de Golgi dos hepatócitos. As alterações hepáticas podem se apresentar como hepatite crônica, cirrose e, mais raramente, hepatite fulminante. As alterações neurológicas são variáveis, predominando os sintomas extrapiramidais, tremores, distonia, disartria, alterações de humor, sintomas psiquiátricos e, se não tratada, diminuição progressiva da capacidade intelectual. Uma das características mais extraordinárias dessa síndrome é a grande variabilidade de manifestações fenotípicas em pacientes que possuem a mesma mutação. No diagnóstico da doença de Wilson são analisados diversos parâmetros bioquímicos, sendo eles: ceruloplasmina sérica, cobre sérico, excreção urinária de cobre e concentração hepática de cobre. Além disso, realiza-se exame oftalmológico com a observação de anéis de Kayser – Fleischer. A fim de complementar e facilitar o diagnóstico podem ser realizados estudos genéticos, visto que muitas vezes os sintomas e alterações laboratoriais podem estar associados a outras doenças. O tratamento baseia-se no uso de drogas quelantes do cobre. A D-penicilamina é a droga de escolha, apesar do risco de piora neurológica em até 50% dos pacientes e dos diversos efeitos colaterais associados ao seu uso. Trientina e tetratiomolibdato são drogas alternativas, sendo a última escolhida para indivíduos com sintomas neurológicos. O zinco tem indicação em assintomáticos ou em terapia de manutenção. O tratamento precoce evita graves complicações. **Relato de caso:** Paciente de 14 anos de idade, natural de Poço Fundo-MG, procurou atendimento médico por apresentar episódios frequentes de paralisia facial, principalmente na região mandibular, que levava à disfagia e disfonia, além de irritabilidade e anormalidades na marcha. Foi submetida ao exame de ressonância magnética que mostrou “alteração de sinal simétrica nos corpos estriados bilateralmente, com sinais de edema dos putâmens e núcleos caudados, e atrofia dos globos pálidos. Diante do histórico familiar para a síndrome de Wilson, foi realizado o diagnóstico diferencial, por meio da concentração de sérica de ceruloplasmina e cobre sérico e urinário, que mostraram alterações típicas da síndrome de Wilson e a biomicroscopia ocular que constatou a presença do anel de Kayser-Fleischer. **Conclusões:** Ainda há um longo caminho a ser seguido no que se diz respeito ao diagnóstico precoce da Síndrome de Wilson.

1. Docente dos cursos de Biomedicina, Farmácia e Medicina - UNIFENAS, Alfenas-MG. Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Lavras.

2. Graduanda do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.

Este trabalho foi apresentado na I Mostra de Trabalhos Científicos do Curso de Medicina da UNIFENAS, campus Alfenas, no dia 27 de junho de 2016.

CORRESPONDÊNCIA:
Rua Joaquim Bernardes da Silva, 833,
Jardim Aeroporto. Alfenas, MG.
alessandra.danziger@unifenas.br

Recebido em 22/08/2017
Aprovado em 10/04/2018

Nesse caso, a paciente não apresentou hepatopatia progressiva. Isso mostra que a doença nem sempre se apresenta da forma esperada, e reflete a dificuldade de estabelecer um diagnóstico precoce que possa impedir o surgimento dos primeiros sintomas. Todos os portadores da síndrome de Wilson necessitam de atendimento multidisciplinar, por se tratar de uma doença que pode afetar de forma significativa vários órgãos e sistemas.

Palavras-Chave: Doença de Wilson. Cobre. Degeneração hepatolenticular. Penicilamina.

ABSTRACT

Objectives: This report describes a rare genetic disorder, called Wilson's Disease, inherited in an autosomal recessive form, with symptoms very easily confused with other diseases. The underlying cause of the clinical manifestations is the accumulation of copper in various compartments of the human body, especially in places such as liver, brain, kidneys and corneas, due to mutations in the ATP7B gene encoding Cu + 2 ATPase, a copper carrier protein which is located in the Golgi complex of hepatocytes. Liver changes may present as chronic hepatitis, cirrhosis and, more rarely, fulminant hepatitis. Neurological changes are variable, predominantly extrapyramidal symptoms, tremors, dystonia, dysarthria, mood changes, and psychiatric symptoms, if not treated, progressive decrease in intellectual capacity. One of the most extraordinary characteristics of this syndrome is the great variability of phenotypic manifestations in patients who have the same mutation. In the diagnosis of Wilson's disease, several biochemical parameters are analyzed: serum ceruloplasmin, serum copper, urinary excretion of copper and hepatic copper concentration. In addition, an ophthalmologic examination is performed with Kayser-Fleischer rings observation. In order to complement and facilitate the diagnosis, genetic studies can be performed, since the symptoms and laboratory abnormalities can often be associated with other diseases. Treatment is based on the use of copper chelating drugs. D-penicillamine is the drug of choice, despite the risk of neurological worsening in up to 50% of patients and the various side effects associated with its use. Trientin and tetrathiomolybdate are alternative drugs, the latter being chosen for individuals with neurological symptoms. Zinc is indicated for asymptomatic or maintenance therapy. Early treatment prevents serious complications. **Case report:** A 14-year-old patient from Poço Fundo-MG sought medical attention because of frequent episodes of facial paralysis, especially in the mandibular region, leading to dysphagia and dysphonia, as well as irritability and gait abnormalities. She underwent magnetic resonance imaging (MRI), which showed "symmetrical signal changes in the bilaterally striatum, with signs of edema of the caudate nuclei and caudate nuclei, and atrophy of the pale globes." In view of the family history of Wilson's syndrome, a differential diagnosis was performed, by serum concentration of ceruloplasmin and serum and urinary copper, which showed typical changes in Wilson's syndrome and ocular biomicroscopy, which verified the presence of the Kayser-Fleischer ring. The patient did not present previous liver disease, showing that the disease does not always present as expected, and reflects the difficulty in establishing an early diagnosis that may prevent the emergence of the first symptoms. All patients with Wilson's syndrome require multidisciplinary care since it is a disease that can significantly affect various organs and systems.

Key-Words: Wilson's Disease. Copper. Hepatolenticular Degeneration. Penicillamine.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wilson é uma doença rara, de caráter autossômico recessivo caracterizada pela deficiência na excreção do Cobre (Cu^{+2}) do organismo. Estima-se que sua incidência seja 1:30.000 e 1:100.000.^{1,2}

A doença ocorre devido à deficiência em um ATPase do tipo P, uma proteína responsável por transportar cobre, codificada pelo gene ATP7B localizada no cromossomo 13.³

Esta proteína está localizada no fígado e neste órgão o cobre pode seguir duas vias distintas: ele é incorporado na ceruloplasmina (CP,

proteína que contém cobre), para distribuição sistêmica através da circulação sanguínea, ou é excretado na bile quando excede as necessidades do organismo. Os portadores dessa síndrome têm um aporte de cerca de 0,25 mg de cobre a mais do que o necessário por dia, sendo preciso excretar esse excesso. Desta forma, o não funcionamento da Cu^{2+} -ATPase ATP7B, como se verifica na síndrome, provoca então uma falha na excreção do excesso de cobre, resultando no aumento da sua concentração no organismo.^{4,5}

As características da doença são decorrentes ao acúmulo de cobre, inicialmente no fígado e no cérebro. Assim, o paciente pode apresentar deficiências hepáticas, alterações neurológicas e manifestações psiquiátricas.²

Quanto às manifestações hepáticas, as mais incidentes são: cirrose, falha aguda hepática (requer transplante), hepatite aguda e hepatite crônica ativa. Observou-se que no início da doença geralmente os sintomas são hepáticos, e os neurológicos são de difícil diagnóstico, pois a sintomatologia é parecida com a de outras doenças. Em alguns pacientes a córnea apresenta um pigmento de cor dourado-acastanhada, caracterizados como anéis de Kayser-Fleischer. Esta manifestação foi descrita em 1912 por Kayser e descobriu-se que esses ocorrem pelo acúmulo de cobre no fígado do indivíduo.⁶

A idade de início da doença por variar entre 2 e 70 anos,⁴ e o progresso é altamente variável e, apesar dos sintomas serem normalmente graduais neste decurso, ocorrem agravamentos repentinos, com ou sem tratamento, assim como flutuações da severidade dos sintomas de um dia para o outro. Na síndrome de Wilson as categorias clínicas que envolvem a maior parte das manifestações neurológicas são disartria (incapacidade de articular as palavras de forma correta), distonia (movimentos repetitivos ou posturas anormais), tremores, sinais de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez e instabilidade postural) e ataxia (falta de coordenação de movimentos).³

As manifestações psiquiátricas da doença mais comuns são alterações de personalidade, comportamentos impróprios, irritabilidade e depressão. Com a evolução da doença podem surgir outros sintomas como impulsividade, desinibição, irritabilidade, ansiedade, abuso de substân-

cias, catatonia (alternância entre períodos de passividade e elevada agitação), emocionalidade e mania (humor exaltado).³

É importante salientar que estas são as sintomatologias mais recorrentes, mas a síndrome de Wilson possui uma característica intrínseca de apresentar grande diversidade de manifestações fenotípicas em pacientes com a mesma mutação.¹

Quanto ao diagnóstico da síndrome, esse, baseia-se em manifestações clínicas (sintomas hepáticos, neurológicos, psiquiátricos), na presença de anéis de Kayser-Fleischer e testes bioquímicos. Entre os testes bioquímicos, encontram-se a medição de vários parâmetros, mais especificamente a atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e γ -glutamiltanspeptidase (γ -GTP) os quais são marcadores de lesão hepática, e em portadores dessa síndrome, estão alterados. São ainda medidos os níveis séricos de ceruloplasmina, o cobre sérico, assim como, a excreção urinária de cobre e a concentração de cobre no fígado. Todavia, tais marcadores bioquímicos, podem ser afetados por outras doenças e isto faz com que o diagnóstico seja difícil na ausência dos sintomas típicos. Por este motivo, para um diagnóstico preciso os testes genéticos utilizados para diagnóstico diferencial.^{4,7}

Os tratamentos para a síndrome de Wilson surgiram nos anos 50, quando até então era considerada fatal. Hoje a doença pode levar a incapacidades graves e à morte desde que não diagnosticada e tratada corretamente. Todos os tratamentos são sistêmicos e atuam limitando o acúmulo de cobre no organismo. Dentre eles, estão inclusos, os agentes quelantes de cobre e/ou sais de zinco, cuja principal diferença entre estes é precisamente o modo distinto de atuação do zinco através da redução de absorção intestinal de cobre e a indução de metalotioneínas (proteínas que tem como uma de suas funções a estocagem de materiais com regulação do metabolismo de cobre e zinco). Pelo fato de não existir tratamento curativo, estes fármacos terão de ser tomados durante toda a vida do paciente e um transplante de fígado pode ser necessário.^{8,9,10}

A penicilamina é a droga de escolha para o tratamento da síndrome de Wilson. Ela atua for-

mando complexos, melhorando a função hepática em pacientes com doença severa do fígado. Tem uma constituição semelhante à cisteína, acrescentando dois grupos metil, existindo um grupo sulfidrilo (R-SH) que atua como quelante de cobre. O tratamento é mais efetivo quando a penicilamina é tomada 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições, pois a sua absorção pode ser de apenas 50% se tomada em conjunto com alimentos. É recomendada a monitorização, através do hemograma e das proteínas urinárias devido aos possíveis efeitos adversos que ocorrem em cerca de 10 a 20% dos pacientes, podendo ser graves o suficiente para levar ao abandono da terapêutica.^{9,11}

Os efeitos adversos iniciais surgem entre nas primeiras três semanas do tratamento e incluem febre, erupções cutâneas, neutropenia, trombocitopenia e proteinúria. Posteriormente, pode surgir nefrotoxicidade e supressão da medula óssea, devendo ser procurado um fármaco alternativo assim que surgem os primeiros efeitos adversos. Os efeitos adversos e a deterioração neurológica inicial, detectada em cerca de 20 a 50% dos pacientes com sintomas neurológicos, têm levado à consideração de outros agentes quelantes como tratamento inicial.⁹ Para pacientes intolerantes à penicilamina ou naqueles em que os efeitos adversos são muito agressivos, o fármaco trientina é uma alternativa, sendo hoje muito usada para iniciar o tratamento. Essa droga tem a sua ação de quelação do cobre.^{9,11} É um fármaco com fraca absorção intestinal e é um forte agente quelante do Cu^{+2} , sendo também agente quelante do Zn^{+1} e do Fe^{+2} , formando com estes, complexos de menor estabilidade do que os formados com Cu^{2+} .¹¹

A trientina é um medicamento muito utilizado para iniciar o tratamento, pois possui poucos efeitos adversos, sendo o principal a pancitopenia (redução global dos elementos celulares do sangue) e por possuir inferior frequência de deterioração neurológica quando comparada à penicilamina.⁹

O médico deve reconhecer as formas de apresentação e conhecer a evolução natural da doença bem como as indicações, as técnicas, os benefícios e as complicações associadas ao tratamento desta enfermidade com o objetivo de

melhorar a qualidade de vida de seus pacientes. Diante do exposto, o presente estudo tem por objetivo relatar o caso de um paciente portador da síndrome de Wilson, cujas manifestações clínicas neurológicas e hepáticas são as mais comuns.

METODOLOGIA

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão dos prontuários médicos, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos e bioquímicos, aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

RELATO DE CASO

Adolescente, 14 anos, solteira, estudante, natural de Poço Fundo-MG, procurou atendimento médico após episódios frequentes de paralisia facial, principalmente na região mandibular, que levava à disfagia, e disfonia. A paciente ainda apresentava irritabilidade e anormalidades na marcha, além de salivação decorrente da dificuldade de deglutição da saliva e rigidez muscular nos membros superiores que a levou a deixar de fazer atividades simples como escrever ou usar talheres adequadamente. A paciente relata que inicialmente foi diagnosticada com depressão, tendo sido prescrita a paroxetina 20 mg, 1 comprimido por dia, que agravou o quadro. Sem melhoras do quadro, foi realizada uma ressonância magnética de crânio, a pedido da mãe. No relatório de conclusão da ressonância magnética foi identificada "alteração de sinal simétrica nos corpos estriados bilateralmente, com sinais de edema dos putâmens e núcleos caudados, e atrofia dos globos pálidos. O diagnóstico diferencial pode ser estabelecido como doença de Wilson e menos provavelmente encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios isquêmicos. Sugere-se correlação clínica e estudo liquorico para melhor determinação etiológica desse achado." Em razão de apresentar casos de doença de Wilson na família, houve o direcionamento para a coleta de sangue e realização dos exames de cobre urinário, cobre sérico e ceruloplasmina. Na época da realização da ressonância, a paciente apresentava

níveis de cobre urinário na urina de 24 horas igual a 922,4 mcg, sendo que o valor de referência varia de 15 a 60 mcg a cada 24 horas. O cobre sérico apresentava níveis de 11,1 cg/dl, e o valor de referência varia entre 80 e 115 cg/dl em mulheres jovens. A ceruloplasmina apresentava índices de 2,3 mg/dl de sangue, bem abaixo dos valores de referência, que são de 22 a 58 g/dl de sangue. Ao exame de biomicroscopia ocular foi constatada a presença do anel de Kayser-Fleischer (figura 1). A paciente não apresentava alteração nas aminotransferases séricas e enzimas hepáticas. ALT de 35, sendo valor de referência 0 a 41 U/l e TGO de 39 U/l, sendo o valor de referência 0 a 38 U/l (lembrando que, como ela não é específica dos hepatócitos, considera-se um valor indicativo de hepatopatia apenas se se encontrar 10 vezes maior que o limite superior normal) e canaliculares (Fosfatase alcalina de 110 U/l, sendo valor de referência entre 65 e 300 U/l e Gamaglutamiltransferase de 32 sendo o valor de referência 11 a 50 U/l). Ultrassonografia de abdome total: "Aorta e veia cava inferior com calibre, contornos e batimentos normais, sem evidências de adenomegalia ao redor. Fígado com forma, contornos, dimensões e ecogenicidade normais. Sistema porta e veias supra-hepáticas sem alterações. Não há sinais de dilatação das vias biliares intra e extra hepáticas. Vesícula biliar com forma, contornos, dimensões e espessura da parede normais, sem evidências de cálculos no seu interior. Baço, rins e pâncreas com ecogenicidade, contornos e dimensões normais." Todos esses achados corroboraram para o diagnóstico de Doença de Wilson e a paciente foi encaminhada para tratamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), e iniciou o tratamento com penicilamina 250 mg, 3 cápsulas por dia. Atualmente a paciente faz uso de penicilamina 250 g, duas cápsulas duas vezes ao dia, além de levodopa+benserazida 125 g, um comprimido duas vezes ao dia, e paroxetina 20 mg, um comprimido por dia. Não houve adesão completa à dieta recomendada, com manutenção do consumo de feijão, chocolates e refrigerantes de cola. Dois anos após o início do tratamento a paciente apresentava índices de cobre urinário de 24 horas iguais a 343,1 mcg, cobre sérico de 9,9 mcg/dl de sangue e ceruloplasmina de 2,3 mg/dl de

sangue. Houve melhora significativa da paralisia mandibular, sendo que atualmente a função deglutitiva é normal e houve discreta melhora na disфонia. A rigidez nas mãos da paciente também regrediu significativamente.

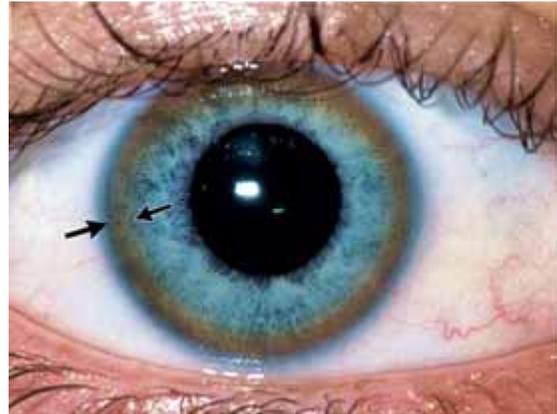


Figura 1. Exame de biomicroscopia ocular mostrando o Anel de Kayser-Fleischer (seta)

DISCUSSÃO

A sintomatologia da doença relaciona-se aos órgãos em que o depósito ocorre, sendo mais comuns, as manifestações neurológicas e hepáticas. O cobre em excesso leva ao extravasamento do metal dos hepatócitos para o plasma e a sua consequente deposição em determinados tecidos. No presente, as manifestações iniciais foram neurológicas. Quadro clínico caracterizado por movimentos involuntários e aumento do tônus, que são geralmente associados à lesões dos núcleos da base. Nesses núcleos, um circuito básico determina um mecanismo através do qual as informações originadas em áreas diversas do córtex cerebral são processadas no corpo estriado e influenciam a atividade motora somática.¹²

A deposição do cobre nesses núcleos prejudica esse circuito motor, levando aos sintomas apresentados. A ressonância magnética de crânio é um exame eficiente para avaliar as doenças neurometabólicas, pois é capaz de detectar a presença do metal que se acumula.¹³

Cerca de 85 a 97% dos pacientes portadores da síndrome apresentam a disartria, sendo essa, uma das características mais comuns da

sintomatologia daqueles que têm manifestações neurológicas. A distonia, que está presente variavelmente, de 11 a 65% dos casos, pode ser generalizada ou focal, prejudicando os músculos envolvidos na deglutição e causando a disfagia apresentada. Os sintomas de parkinsonismo, como bradicinesia e movimentos em roda dentada também estão presentes em 19 a 62% dos casos.³

Os anéis de Kayser-Flescher (figura 1), presentes nesse caso representam o depósito do cobre na córnea, e estão presentes em 90% dos indivíduos que têm as manifestações neurológicas e são um importante achado para a reafirmação do diagnóstico. A maioria dos casos inicia-se com comprometimento hepático progressivo, que só é percebido quando há surgimento do comprometimento neurológico. No presente caso não houve nenhum tipo de comprometimento hepático inicial.¹⁵

A baixa dosagem sérica da ceruloplasmina e do cobre sérico, bem como o cobre urinário aumentado são uma tríade de fatores determinantes para o fechamento do diagnóstico da degeneração hepatolenticular. A falha da enzima responsável pelo metabolismo do cobre também impede sua correta incorporação à apoceruloplasmina. A ceruloplasmina desprovida de cobre têm uma eliminação mais acelerada pelo organismo, e por isso seus níveis estão constantemente baixos.^{2,6,14} Apesar de ser uma doença do acúmulo de cobre, os níveis séricos do metal encontram-se baixos. O cobre sérico corresponde à fração ligada à ceruloplasmina (90%) e à fração livre (10%). Como nesse caso, a ceruloplasmina está muito diminuída, a fração livre aumentada não é capaz de elevar o nível de cobre total, que continua baixo quando comparado à pacientes com nível de ceruloplasmina normal. O cobre urinário fica aumentado, pois corresponde a essa parcela de cobre livre, não ligado à ceruloplasmina, e se aumentada é filtrada pelo rim.^{6,16}

Desde a descoberta do gene responsável pela doença de Wilson, em 1993, a análise genética tem permitido aos investigadores a descoberta de várias mutações que levam à doença. Tem surgido, por isso, uma grande esperança de que tal conhecimento poderá melhorar a habilidade de prever o desenvolvimento da doença e assim, melhorar as condições dos doentes o mais cedo possível nas suas vidas.⁸ O tratamento consiste em uma parte não-medicamentosa, que é uma dieta pobre em alimentos que contenham cobre. Feijão, chocolates, carnes vermelhas e café devem ser evitados. A penicilamina, que é o fármaco de escolha para tratar a síndrome de Wilson, atua como quelante do cobre, com a finalidade de retirar o excesso de cobre que está presente nos tecidos e impedindo que ele seja depositado.¹⁵

CONCLUSÃO

Ainda há um longo caminho a ser seguido no que se diz respeito ao diagnóstico precoce da doença de Wilson. Nesse caso, a paciente não apresenta alteração dos níveis de aminotransferases séricas, ou seja, não houve hepatopatia progressiva. Isso mostra que doença nem sempre se apresenta da forma esperada, e reflete a dificuldade de estabelecer um diagnóstico precoce que possa impedir o surgimento dos primeiros sintomas. Todos os portadores da doença de Wilson necessitam de atendimento multidisciplinar, por se tratar de uma doença que pode afetar vários órgãos e sistemas. O acompanhamento precisa ser realizado por gastroenterologistas, para monitorar as manifestações hepáticas, neurologistas, fisioterapeutas e psicólogos para tratar das manifestações neurológicas. Todos os pacientes necessitam de acompanhamento nutricional, e do apoio familiar e da sociedade.

REFERÊNCIAS

- 1- BRUHA R., MARECEK Z., POSPISILOVA L., NEVSMALOVA S., VITEK L., MARTASEK P. et al. LONG-TERM FOLLOW-UP OF WILSON DISEASE: NATURAL HISTORY, TREATMENT, MUTATIONS ANALYSIS AND PHENOTYPIC CORRELATION. *Liver International*. 2010; 31: 83-91 DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02354.x
- 2- BIE P., MULLER P., WIJMENGA C., KLOMP L. W. J. MOLECULAR PATHOGENESIS OF WILSON AND MENKES DISEASE: CORRELATION OF MUTATIONS WITH MOLECULAR DEFECTS AND DISEASE PHENOTYPES. *J Med Genet*. 2007; 44: 673-88. DOI: 10.1136/jmg.2007.052746
- 3- LORINCZ M. T. NEUROLOGIC WILSON'S DISEASE. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 173-187. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x.
- 4- LI X., LU Y., LING Y., FU Q., ZANG G., ZHOU F. et al. CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF WILSON'S DISEASE IN CHINA: IDENTIFICATION OF 14 NOVEL MUTATIONS. *BCM Medical Genetics*. 2011; 12: 1-13. DOI: 10.1186/1471-2350-12-6.
- 5- Brewer G. J., Metals in the causation and treatment of Wilson's disease and Alzheimer's disease, and copper lowering therapy in medicine. *Inorg. Chim. Acta*. 2012. Online em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2012.06.014>
- 6- ROBERTS E., SCHILSKY M. L. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF WILSON DISEASE: AN UPDATE. *Hepatology*. 2008; 47: 2089-111. DOI:10.1002/hep.22261
- 7- Shimizu N., Fujiwara J., Ohnishi S., Sato M., Kodama H., Kohsaka T. et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Translational Research*. 2010; 156:350-7.
- 8- DELANGLE P., MINTZ E. CHELATION THERAPY IN WILSON'S DISEASE: FROM D-PENICILLAMINE TO THE DESIGN OF SELECTIVE BIOINSPIRED INTRACELLULAR CU(I) CHELATORS. *Dalton Trans*. 2012; 41: 6359-70. DOI: 10.1039/c2dt12188c
- 9- ALA A., WALKER A., ASHKAN K., DOLLEY J. S., SCHILSKY M. L. WILSON'S DISEASE. *Lancet*. 2007; 369: 397-408. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60196-2
- 10- Weiss K. H., Gotthardt D. N., Klemm D., Merle U., Ferenci-Foerster D., Schaefer M., et al. Zinc Monotherapy Is Not as Effective as Chelating Agents in Treatment of Wilson Disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1189-98.
- 11- CRISPONI G., NURCHI V., FANNI D., GEROSA C., NEMOLATO S., FAA G. COPPER-RELATED DISEASES: FROM CHEMISTRY TO MOLECULAR PATHOLOGY. *Coordination Chemistry Reviews*. 2009; 254: 876-89. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.018
- 12- MACHADO, Ângelo. *Neuroanatomia Funcional*. Rio de Janeiro/São Paulo: Atheneu, 1991.
- 13- BAÍ et al. Deep-gray nuclei susceptibility-weighted imaging filtered phase shift in patients with Wilson's disease. *Nature*, 2014; 75:436-42. DOI:10.1038/pr.2013.239
- 14- Pfeiffer R. F. Wilson's Disease. *Semin Neurol*. 2007; 27: 123-32.
- 15- SILVA, A.C; COLÓSIMO, A.P.; SALVESTRO,D. Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular: revisão bibliográfica e relato de caso. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2010; 20 (N. Esp.): 404-411. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1175>
- 16- Shimizu N., Fujiwara J., Ohnishi S., Sato M., Kodama H., Kohsaka T. et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Translational Research*. 2010; Vol. 156, No. 6:350-7.