

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

Capítulo 11

DOENÇA DE WILSON E OUTRAS HEPATOPATIAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

HELENA CARLESSO FRANCHI¹
MURILO GRELLA RAMALHO FERREIRA²

1. Discente – Medicina do Centro Universitário São Camilo.

2. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Palavras-chave

Doença de Wilson; Hepatopatias Metabólicas; Terapias.

INTRODUÇÃO

As hepatopatias metabólicas hereditárias são doenças genéticas raras que afetam o metabolismo hepático. Seus mecanismos fisiopatológicos se baseiam, em geral, no acúmulo de substâncias tóxicas no fígado e em outros órgãos. Entre os principais distúrbios destacam-se a doença de Wilson, a hemocromatose hereditária e a deficiência de alfa-1 antitripsina, condições que, apesar de suas particularidades clínicas, epidemiológicas e terapêuticas, compartilham a possibilidade de evoluir com disfunção hepática progressiva, cirrose e falência hepática, configurando importante desafio no contexto brasileiro e global.

A doença de Wilson é uma enfermidade hereditária de padrão autossômico recessivo, caracterizada por um distúrbio no metabolismo do cobre. O defeito no gene *ATP7B* compromete a excreção biliar do metal e sua incorporação à ceruloplasmina, resultando em depósito progressivo de cobre em diversos órgãos e tecidos. Com a evolução da doença, o excesso do metal, além de afetar o fígado, atinge o sistema nervoso central, originando sintomas neurológicos variados. Estima-se que sua prevalência global seja de 1 caso para cada 7.194 indivíduos (GAO *et al.*, 2019). Segundo dados do DATASUS, entre 2000 e 2019, foram registrados 396 óbitos por essa causa, com média de idade de 29,8 anos, maior prevalência no sexo masculino e sem diferença regional significativa. O início clínico costuma ocorrer na infância, adolescência ou início da vida adulta, e a heterogeneidade de apresentações clínicas torna o diagnóstico desafiador. Se não tratada, a doença de Wilson é progressiva e potencialmente fatal, mas quando identificada precocemente, dispõe de terapias eficazes capazes de controlar a sobrecarga de cobre e modificar seu curso natural.

Outro exemplo relevante é a hemocromatose hereditária, doença genética caracterizada

pela absorção intestinal excessiva de ferro e seu depósito gradual em diferentes órgãos, especialmente fígado, pâncreas, coração, articulações e pele. Na maioria dos casos, está associada a mutações no gene *HFE*, particularmente nas variantes C282Y e H63D, que alteram a regulação da hepcidina, principal hormônio da homeostase do ferro. Essa falha regulatória leva à sobrecarga crônica, geralmente silenciosa. A doença tem maior prevalência em populações de ascendência nórdica, com manifestações clínicas mais frequentes entre a quarta e a quinta décadas de vida, sendo o diagnóstico frequentemente mais tardio em mulheres, possivelmente pela perda de ferro durante o período menstrual (KANE *et al.*, 2021). Clinicamente, muitos pacientes permanecem assintomáticos, sendo diagnosticados apenas por alterações laboratoriais. Apesar de seu potencial grave e progressivo, trata-se de uma das poucas hepatopatias metabólicas hereditárias com tratamento simples e eficaz: a flebotomia terapêutica periódica, capaz de reduzir estoques de ferro, aliviar sintomas e prevenir complicações a longo prazo.

Entre as principais condições, destaca-se também a deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT), doença herdada de forma codominante, causada por mutações no gene *SERPINA1*, responsável pela produção da alfa-1 antitripsina (AAT), uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado. A AAT exerce função protetora contra enzimas proteolíticas, como a elastase dos neutrófilos, mas nas formas mutantes graves a proteína sofre alteração estrutural, polimeriza-se e permanece retida nos hepatócitos, reduzindo sua secreção sérica. Esse processo gera um duplo impacto: acúmulo hepático tóxico, que pode levar a fibrose, cirrose e maior risco de carcinoma hepatocelular; e deficiência sérica, que compromete a defesa pulmonar, favorecendo o desenvolvimento de enfisema precoce, especialmente em indivíduos expostos ao tabaco ou poluentes ambientais. A doença pode

se manifestar desde a infância, com icterícia e hepatite neonatal, até a vida adulta, com sintomas respiratórios progressivos. A AAT é frequentemente subdiagnosticada, com atraso médio de cerca de 6 anos entre o início dos sintomas (39 ± 10 anos) e o diagnóstico (45 ± 10 anos). Esse atraso pode levar a que as primeiras manifestações sejam identificadas por oftalmologistas (MOSHIRFAR *et al.*, 2022). Atualmente, terapias de reposição de AAT são utilizadas para manifestações pulmonares, enquanto estratégias inovadoras de edição de RNA e correção gênica vêm sendo estudadas como alternativas promissoras para modificar de forma definitiva o curso da enfermidade (ERION *et al.*, 2025).

Essas enfermidades, apesar de raras, possuem grande relevância clínica e de saúde pública, devido ao seu impacto potencialmente devastador sobre o fígado e outros órgãos. Todas podem ser identificadas por meio de rastreamento laboratorial aliado ao histórico familiar e apresentam opções terapêuticas capazes de alterar significativamente a história natural quando o diagnóstico é realizado precocemente. Nesse contexto, reforça-se a importância da integração entre genética, clínica e terapêutica personalizada no manejo das doenças raras.

O objetivo deste estudo foi analisar a doença de Wilson e outras hepatopatias metabólicas hereditárias, com ênfase em seus aspectos clínicos e terapêuticos, destacando os avanços no diagnóstico e nas possibilidades de tratamento que impactam diretamente o prognóstico dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no segundo semestre de 2025, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores MeSH (*Medical Subject*

Headings): "Wilson Disease" OR "Copper Metabolism Disorders AND "Liver Diseases, Metabolic", "Hemochromatosis" AND "Hereditary" AND "Iron Metabolism Disorders" AND "Liver Diseases" e "Alpha 1-Antitrypsin Deficiency" AND "Genetic Diseases" AND "Liver Diseases", além de seus respectivos *entry terms*. A combinação de descritores e *entry terms* foi efetuada por meio dos operadores booleanos AND e OR. Desta busca, foram encontrados 36 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Para a pesquisa de doença de Wilson os critérios de inclusão foram: "*Publication date: from the last 1 years*" (estudos publicados nos últimos 1 anos), "*Text Availability: Free full text*" (estudos disponibilizados gratuitamente em sua íntegra), "*Language: English and Portuguese*" (Idioma: Inglês e Português), "*Meta-Analysis*" (Meta-análises), "*Randomized Controlled Trial*" (Ensaio Randomizado), "*Review*" (Revisão), "*Systematic review*" (Revisão sistemática) e que por busca manual adequassem ao tema.

Já para a pesquisa de hemocromatose hereditária e deficiência de alfa-1 antitripsina os critérios de inclusão foram: "*Publication date: from the last 5 years*" (estudos publicados nos últimos 5 anos), "*Text Availability: Free full text*" (estudos disponibilizados gratuitamente em sua íntegra), "*Language: English and Portuguese*" (Idioma: Inglês e Português), "*Meta-Analysis*" (Meta-análises), "*Randomized Controlled Trial*" (Ensaio Randomizado), "*Review*" (Revisão), "*Systematic review*" (Revisão sistemática) e que por busca manual adequassem ao tema.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Além disso, foram incluídas informações coletadas em livros e no DATASUS.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrição das doenças, principais causas, quadro clínico típico, fatores de risco, diagnóstico, tratamentos possíveis e prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doença de Wilson

Fisiopatologia

O cobre é um metal essencial para a bioquímica do organismo humano, desempenhando papel central em diversas reações enzimáticas. Está envolvido em processos como respiração celular, síntese de pigmentos, homeostase do ferro, produção de neurotransmissores e defesa antioxidante. O equilíbrio desse metal no organismo é mantido principalmente pelo balanço entre a absorção gastrointestinal e a excreção biliar.

De origem dietética, o cobre é absorvido no estômago e no duodeno. Após sua entrada na circulação sanguínea, liga-se à albumina, o que permite seu transporte para diferentes tecidos, com destaque para o fígado. Nos hepatócitos, o metal sofre modificações que reduzem sua toxicidade e possibilitam sua eliminação pela bile.

Na doença de Wilson (DW), os mecanismos responsáveis por essas transformações encontram-se prejudicados, resultando na deposição tecidual de cobre. A absorção intestinal desse metal, no entanto, é considerada normal, indicando que o defeito principal não está na via gastrointestinal, mas na excreção hepática. O comprometimento desse processo decorre de mutações no gene ATP7B, localizado no braço

longo do cromossomo 13. Esse gene codifica uma ATPase do tipo P, enzima essencial para a regulação do cobre hepático. Em condições fisiológicas, sua função consiste em incorporar o cobre à ceruloplasmina, principal proteína transportadora do metal no plasma, e promover a excreção do excesso pela bile, que representa a via predominante de eliminação.

As mutações no ATP7B, que incluem substituições, inserções e deleções, comprometem o funcionamento dessa bomba transportadora, levando à redução da excreção biliar e ao consequente acúmulo hepático de cobre. Tais mutações prejudicam a biossíntese da apoceruloplasmina, glicoproteína hepática responsável pelo transporte da maior parte do cobre circulante.

O excesso de cobre exerce efeito tóxico sobre o organismo. Esse metal pode atuar como pró-oxidante por meio de reações do tipo Fenton, gerando radicais livres em excesso. A sobrecarga oxidativa decorrente provoca dano progressivo aos hepatócitos e, posteriormente, a outros tecidos, como o cerebral. Como mecanismo de defesa, proteínas denominadas metalotioneínas são ativadas, auxiliando na remoção intracelular do cobre excedente (MISZPUTEN, 2002).

Manifestações clínicas

A DW apresenta espectro clínico amplo, com manifestações hepáticas, neurológicas, psiquiátricas e oftalmológicas. A idade de início é variável, mas raramente ocorre após os 40 anos. Em geral, o acometimento hepático precede os sintomas neurológicos, surgindo em média aos 18 anos, enquanto os distúrbios neuropsiquiátricos manifestam-se por volta dos 24 anos.

As formas hepáticas incluem desde hepatomegalia assintomática, alterações persistentes das aminotransferases e esteatose hepática, a

hepatite aguda, cirrose compensada ou descompensada e, em casos graves, insuficiência hepática fulminante associada à hemólise intravascular.

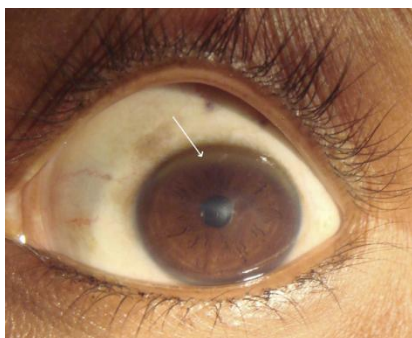
As manifestações neurológicas envolvem principalmente distúrbios do movimento (tremores, distonia, paralisia pseudobulbar), alterações de fala e deglutição, além de sintomas de disautonomia, cefaleia, insônia e síncope.

No campo psiquiátrico, destacam-se depressão, ansiedade, alterações de personalidade e, em casos graves, quadros psicóticos como delírios e alucinações.

As alterações oftalmológicas mais típicas são o anel de Kayser-Fleischer, presente na maioria dos pacientes com manifestações neurológicas, e a catarata em girassol, observada em menor frequência (**Figura 11.1**).

Além disso, 5 a 10% dos pacientes apresentam manifestações extra-hepáticas, como acometimento renal, artropatia, osteoporose e anemia hemolítica (MISZPUTEN, 2002; FERRAZ *et al.*, 2014).

Figura 11.1 Anel de Kayser-Fleischer



Fonte: LOHE, 2011.

Diagnóstico

O diagnóstico da DW é complexo e requer a integração de dados clínicos, laboratoriais, oftalmológicos e genéticos. Essa abordagem é necessária devido à grande variabilidade fenotípica, já que a doença pode se manifestar em qualquer faixa etária, com sintomas hepáticos,

neurológicos ou psiquiátricos, o que frequentemente atrasa o reconhecimento da enfermidade (GROMADZKA *et al.*, 2024; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

Os exames laboratoriais permanecem como pilares na investigação inicial. Entre eles, destacam-se a dosagem da ceruloplasmina sérica, que geralmente está diminuída (<50 mg/L), embora valores normais não excluam a doença, e a excreção urinária de cobre em 24 horas, cuja elevação significativa é um marcador sensível da sobrecarga. O cobre sérico total tende a estar reduzido, mas o valor do cobre livre é mais informativo, refletindo a fração tóxica circulante. Esses parâmetros bioquímicos orientam a suspeita inicial e direcionam a investigação subsequente (FERRAZ *et al.*, 2014; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

O exame oftalmológico com lâmpada de fenda continua sendo de grande utilidade, permitindo identificar os anéis de Kayser-Fleischer, sobretudo em pacientes com manifestações neurológicas. No entanto, sua ausência não afasta o diagnóstico. Já a biópsia hepática, embora não seja mais indicada rotineiramente como teste confirmatório, mantém valor em casos inconclusivos, especialmente pela quantificação do cobre tecidual, que, quando ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ de tecido seco, é altamente sugestivo de DW. Além disso, o exame pode fornecer informações sobre o grau de fibrose ou cirrose (FERRAZ *et al.*, 2014; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

Nos últimos anos, a análise genética assumiu papel central na confirmação diagnóstica. A detecção de mutações patogênicas no gene ATP7B não apenas confirma a doença, como também possibilita o rastreamento familiar precoce e ajuda a compreender a variabilidade clínica observada entre os pacientes. Essa evolução tem permitido reduzir a dependência de métodos invasivos, como a biópsia hepática, além

de aumentar a precisão diagnóstica em casos atípicos (GROMADZKA *et al.*, 2024; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

Tratamento

O tratamento da DW tem como foco principal reduzir o excesso de cobre no organismo e proteger os órgãos mais vulneráveis, como fígado, cérebro e rins. A abordagem terapêutica combina duas frentes: remoção do cobre acumulado por meio de agentes quelantes e diminuição da absorção intestinal do metal. Iniciar a terapia precocemente é essencial para prevenir lesões irreversíveis e melhorar a evolução clínica, tanto em pacientes com manifestações hepáticas quanto neurológicas (GROMADZKA *et al.*, 2024; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

Os quelantes de cobre, como a D-penicilamina e a trientina tetra-hidroclórica, promovem a eliminação do metal pela urina. A trientina, em particular, tem sido cada vez mais utilizada por apresentar menor incidência de efeitos adversos graves, incluindo reações imunológicas e dermatológicas, frequentemente associadas à D-penicilamina. Esses medicamentos são fundamentais para reduzir a carga de cobre no fígado e no sistema nervoso central, diminuindo a progressão de complicações hepáticas, neurológicas e psiquiátricas (KAMLIN *et al.*, 2024; MARIÑO & SCHILSKY, 2025).

Além da quelação, estratégias que inibem a absorção intestinal de cobre são importantes, principalmente na fase de manutenção. O zinco, por exemplo, atua competindo com o cobre na absorção intestinal, enquanto compostos como o tetratiomolibdato ajudam a estabilizar o cobre plasmático, evitando seu depósito nos tecidos. Essas abordagens são particularmente úteis em pacientes com doença leve ou para consolidar a terapia após a fase inicial de quelação (MARIÑO & SCHILSKY, 2025; CHEN *et al.*, 2025).

Novas descobertas sobre os mecanismos celulares da DW, incluindo a cuproptose, que é uma forma de morte celular induzida pelo acúmulo de cobre, têm ampliado as possibilidades terapêuticas. Compreender como o cobre desencadeia estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial permite projetar estratégias que vão além da simples remoção do metal, abrindo caminho para tratamentos mais direcionados (CHEN *et al.*, 2025; GROMADZKA *et al.*, 2024).

Hemocromatose hereditária

Fisiopatologia

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética caracterizada pelo acúmulo progressivo de ferro no organismo, resultado de alterações na regulação da absorção intestinal desse metal. A HH está ligada a mutações no gene HFE, localizado no cromossomo 6, responsável por codificar uma proteína envolvida na manutenção da homeostase do ferro. Essas alterações dificultam o controle adequado da absorção intestinal, promovendo deposição excessiva de ferro em órgãos-alvo, como fígado, coração, pâncreas e articulações (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021).

Em nível molecular, a HH está associada a uma deficiência relativa de hepcidina, hormônio-chave no controle do ferro. A hepcidina regula tanto a absorção intestinal quanto a liberação do ferro pelos macrófagos hepáticos e esplênicos. Na HH, a produção insuficiente desse hormônio provoca aumento da absorção intestinal e liberação contínua de ferro para a circulação, mesmo diante de sobrecarga, facilitando sua deposição progressiva nos tecidos (XU *et al.*, 2021; HSU *et al.*, 2022).

As mutações mais estudadas no gene HFE são C282Y, responsável pela forma clássica da doença, e H63D, geralmente associada a efeitos clínicos mais discretos. A homozigose para

C282Y aumenta significativamente o risco de sobrecarga de ferro, embora a manifestação clínica seja variável, indicando a influência de outros fatores genéticos e ambientais. O excesso de ferro nos órgãos-alvo desencadeia lesão celular, inflamação crônica e fibrose, podendo evoluir para complicações graves, como cirrose hepática, insuficiência cardíaca ou diabetes, caso não haja intervenção (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021).

Compreender a fisiopatologia da HH é fundamental para orientar estratégias de diagnóstico precoce e manejo clínico. A combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais de ferro sérico e ferritina e identificação de mutações patogênicas no gene HFE permite iniciar intervenções terapêuticas oportunas, como flebotomias regulares, prevenindo a progressão da sobrecarga e das complicações orgânicas (HSU *et al.*, 2022; XU *et al.*, 2021; KANE *et al.*, 2021).

Quadro clínico

Os sinais e sintomas da HH geralmente surgem de maneira lenta e pouco perceptível, tipicamente entre a quarta e a sexta década de vida, o que dificulta o diagnóstico precoce. A manifestação clínica é mais frequente em homens, pois nas mulheres a perda periódica de ferro durante a menstruação e gravidez retarda o acúmulo da proteína no organismo. Entre os sintomas mais relatados estão fadiga e fraqueza, que podem preceder manifestações mais específicas da doença (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021). Alterações hepáticas, como hepatomegalia, elevação de enzimas hepáticas e, em casos avançados, cirrose, refletem o depósito progressivo de ferro no fígado e são sinais importantes para a avaliação clínica (HSU *et al.*, 2022).

A hiperpigmentação cutânea, conhecida como “bronzeamento”, é uma das características

clássicas da HH e pode servir como um indicativo clínico relevante, especialmente quando associada a outros sintomas sistêmicos (HSU *et al.*, 2022). As articulações também são frequentemente acometidas, com artralgia nas pequenas articulações das mãos e punhos, podendo evoluir para deformidades em casos de sobrecarga crônica de ferro (KANE *et al.*, 2021). Além disso, órgãos como coração e pâncreas podem apresentar comprometimento funcional, resultando em arritmias, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus, em decorrência da deposição excessiva de ferro (HSU *et al.*, 2022).

A doença hepática é uma das complicações mais relevantes da HH, especialmente em indivíduos homozigotos para a mutação C282Y. O acúmulo de ferro no fígado pode evoluir gradualmente para fibrose e cirrose, sendo mais frequente em homens adultos não tratados (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021). A presença de cirrose aumenta o risco de hepatocarcinoma, tornando essencial o acompanhamento hepático regular. Fatores adicionais, como consumo elevado de álcool ou coinfeção viral, podem acelerar a progressão da doença e agravar sua morbidade (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021). Esses elementos reforçam a importância do diagnóstico precoce e da intervenção adequada para prevenir complicações hepáticas graves em pacientes com HH.

Diagnóstico

O diagnóstico da HH desempenha papel central na prevenção de complicações potencialmente graves, resultantes do acúmulo progressivo de ferro em órgãos como fígado, coração, pâncreas e articulações. A investigação diagnóstica deve integrar dados clínicos, exames laboratoriais e testes genéticos. Do ponto de vista clínico, os pacientes podem manifestar sintomas inespecíficos, como fadiga persistente, artralgia e hiperpigmentação cutânea, o que

frequentemente dificulta o reconhecimento precoce. Nesses casos, a história familiar tem importância estratégica, principalmente quando há parentes de primeiro grau acometidos (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021).

No campo laboratorial, a detecção da sobrecarga de ferro é baseada principalmente na análise da ferritina sérica e da saturação de transferrina. Valores de ferritina acima de 300 ng/mL em homens e 200 ng/mL em mulheres, associados a saturação de transferrina superior a 45%, sugerem a presença de HH. No entanto, é fundamental considerar que processos inflamatórios ou hepatopatia concomitante podem modificar esses parâmetros, exigindo interpretação cuidadosa e contextualizada (XU *et al.*, 2021; KANE *et al.*, 2021).

A confirmação diagnóstica repousa em testes genéticos, os quais identificam variantes no gene HFE, especialmente C282Y e H63D. A homozigose C282Y corresponde à forma clássica da doença, sendo um marcador definitivo. Esse tipo de análise não apenas confirma o diagnóstico em indivíduos sintomáticos, mas também possibilita rastrear familiares assintomáticos, permitindo estratégias preventivas antes do surgimento de lesões nos órgãos (KANE *et al.*, 2021; HSU *et al.*, 2022).

Como o fígado é o principal alvo da sobrecarga de ferro, sua avaliação constitui etapa essencial. A ultrassonografia auxilia na detecção de hepatomegalia e sinais sugestivos de cirrose, enquanto a elastografia hepática acrescenta informações sobre o grau de rigidez e fibrose. Em situações específicas, a biópsia hepática ainda pode ser indicada para quantificação direta do ferro e caracterização do parênquima, embora seu uso tenha diminuído graças a métodos não invasivos cada vez mais precisos (HSU *et al.*, 2022).

Considerando a base genética da doença, recomenda-se a triagem de parentes de primeiro

grau. A combinação de anamnese dirigida, exames laboratoriais e análise genética possibilita diagnóstico precoce e, consequentemente, intervenções capazes de evitar complicações hepáticas, cardíacas e endócrinas, com impacto direto no prognóstico (KANE *et al.*, 2021).

Tratamento

O tratamento da HH visa reduzir o excesso de ferro no organismo e prevenir danos a órgãos-alvo como fígado, coração e pâncreas. A abordagem mais consolidada é a flebotomia terapêutica, que se baseia na retirada periódica de sangue para diminuir os estoques de ferro e normalizar a ferritina sérica e a saturação da transferrina (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021). Intervenções iniciadas precocemente, antes do surgimento de complicações significativas, apresentam melhor eficácia, podendo evitar fibrose hepática, cirrose e alterações metabólicas relacionadas à sobrecarga de ferro (KANE *et al.*, 2021).

O protocolo de flebotomia é ajustado conforme a resposta individual: inicialmente, as sessões podem ocorrer semanalmente ou a cada duas semanas até atingir níveis de ferritina dentro da faixa normal (50–100 ng/mL). Após esse período, entra-se na fase de manutenção, na qual a frequência das flebotomias é reduzida para manter o equilíbrio do ferro, evitando tanto deficiência quanto acúmulo persistente. O monitoramento laboratorial contínuo é essencial para acompanhar a eficácia do tratamento e detectar precocemente possíveis complicações hematológicas (HSU *et al.*, 2022).

Em situações nas quais a flebotomia não é viável, como em pacientes com anemia concomitante ou com restrições cardiovasculares, os quelantes de ferro podem ser utilizados para promover a eliminação de ferro excedente. Embora seja uma alternativa eficaz, apresenta limitações práticas e pode causar efeitos adversos,

sendo indicados quando a flebotomia não é adequada (HSU *et al.*, 2022; KANE *et al.*, 2021).

Além disso, a pesquisa recente tem explorado abordagens centradas na hepcidina, hormônio fundamental na regulação do ferro. Modulações que aumentem a atividade ou a produção de hepcidina podem reduzir a absorção intestinal de ferro e limitar sua liberação pelos macrófagos, configurando uma estratégia promissora como terapia adjuvante ou alternativa para casos mais complexos ou refratários da HH (XU *et al.*, 2021).

Deficiência de alfa-1 antitripsina

Fisiopatologia

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AATD) é consequência de mutações no gene SERPINA1, responsável pela produção da AAT, uma proteína protetora sintetizada principalmente no fígado. Na variante mais grave, o fenótipo PiZZ, a proteína resultante apresenta uma estrutura defeituosa que tende a se agrupar de forma anormal dentro do retículo endoplasmático dos hepatócitos. Esse acúmulo intracelular não apenas impede a sua liberação adequada para a circulação, como também gera toxicidade direta, levando a processos de inflamação, fibrose e, ao longo do tempo, cirrose e carcinoma hepatocelular (ERION *et al.*, 2025).

No sistema respiratório, o problema se manifesta de maneira oposta. Como a AAT não alcança níveis suficientes no sangue, perde-se a capacidade de neutralizar a elastase neutrofílica, enzima que degrada a matriz dos alvéolos pulmonares. A consequência é a destruição progressiva da arquitetura pulmonar e o surgimento do enfisema panacinar (**Figura 11.2**), que costuma aparecer precocemente, sobretudo em indivíduos expostos a fatores de risco como tabagismo ou poluentes ambientais (FROMME *et al.*, 2025).

Figura 11.2 Enfisema panacinar



Fonte: KNIPE, 2025.

Um aspecto interessante da AATD é que a mesma mutação é capaz de causar duas condições distintas: no fígado, a doença está ligada ao acúmulo tóxico da proteína mutante, enquanto no pulmão decorre da deficiência funcional sistêmica da AAT. Essa dualidade faz da AATD um exemplo clássico de como uma única alteração genética pode ter impactos clínicos complexos e reforça seu papel como modelo no desenvolvimento de terapias de base molecular, como estratégias de edição gênica (ERION *et al.*, 2025; FROMME *et al.*, 2025).

Quadro clínico

A deficiência de AAT apresenta ampla variabilidade clínica e pode se manifestar em diferentes fases da vida. Em recém-nascidos, a forma típica é a síndrome de hepatite neonatal, caracterizada por icterícia colestática persistente entre a 4ª e 8ª semana de vida. Nessa fase, podem ocorrer prurido, dificuldade alimentar, déficit ponderal, hepatomegalia e elevação de aminotransferases. A biópsia hepática pode revelar inflamação, fibrose, ductopenia ou proliferação ductular, exigindo diagnóstico diferencial com outras colestases, como a atresia biliar. Apesar disso, a evolução para insuficiência hepática grave no primeiro ano é pouco frequente.

Ao longo da infância, o quadro costuma ser mais discreto, geralmente detectado por alterações incidentais de enzimas hepáticas ou hepatomegalia assintomática. Na adolescência e vida adulta, pode se apresentar como hepatite crônica ou cirrose, com risco progressivo de evolução para hepatocarcinoma. Estudos de necropsia sugerem que até 30-40% dos indivíduos com fenótipo PiZZ desenvolvem cirrose ou carcinoma hepatocelular, por volta dos 65 anos, sobretudo em homens (MINCIS, 2008).

Além das manifestações hepáticas, a AATD pode cursar com doença pulmonar obstrutiva precoce, geralmente antes dos 45 anos, mesmo na ausência de tabagismo; asma de difícil controle; paniculite necrosante (nódulos inflamatórios dolorosos em coxas e nádegas, que podem ulcerar); e vasculites c-ANCA positivas, como granulomatose com poliangite e poliangite microscópica, devido à ausência de inibição da proteinase-3 pelos neutrófilos.

Assim, a deficiência de AAT deve sempre ser considerada em casos de hepatopatia crônica, cirrose criptogênica, carcinoma hepatocelular precoce, além de nos cenários extra-hepáticos descritos.

Diagnóstico

O diagnóstico da AATD inicia-se a partir da suspeita clínica, considerando tanto manifestações pulmonares quanto hepáticas. Historicamente, os exames de rastreamento incluem a dosagem sérica de AAT e a eletroforese de proteínas, que permitem identificar níveis reduzidos da enzima. Em casos de suspeita clínica elevada, mesmo quando os níveis séricos estão dentro da faixa normal, situação que pode ocorrer em estados inflamatórios devido ao caráter de reagente de fase aguda da AAT, recomenda-se a confirmação diagnóstica por meio de fenotipagem ou genotipagem, garantindo a distin-

ção entre resultados falso-positivos ou falso-negativos (MINCIS, 2008). A identificação de variantes como PiZ e PiS continua sendo central na avaliação genética, permitindo classificar os indivíduos conforme a gravidade e o risco de manifestações clínicas (FROMME *et al.*, 2025).

A biópsia hepática, embora não seja necessária para estabelecer o diagnóstico da AATD, fornece informações importantes sobre o estadiamento da lesão hepática e sobre a presença de fatores adicionais de agressão tecidual, como álcool, vírus ou processos autoimunes. Os achados histopatológicos variam com a idade do paciente: na infância, podem se assemelhar a doenças colestáticas primárias; na idade adulta, inclusões PAS-positivas, fibrose, esteatose, destruição de ductos biliares e, eventualmente, hepatocarcinoma podem ser observados, sendo úteis para orientar o acompanhamento clínico (MINCIS, 2008).

Nos últimos anos, novas tecnologias vêm ampliando a capacidade diagnóstica da AATD. A aplicação da proteômica, utilizando métodos como cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, tem permitido identificar biomarcadores específicos da doença, viabilizando o diagnóstico precoce mesmo em pacientes assintomáticos ou em fases iniciais, quando os níveis de AAT ainda não provocam alterações clínicas evidentes (GRIGNANO *et al.*, 2025). Essa abordagem complementa a avaliação bioquímica e genética tradicional, oferecendo uma visão mais precisa da presença e da gravidade da doença.

O reconhecimento precoce da doença hepática associada à AATD tornou-se cada vez mais relevante, dado que a lesão hepática pode ocorrer independentemente das manifestações respiratórias. Pacientes com elevação persistente de enzimas hepáticas ou sinais de doença crônica devem ser avaliados quanto à deficiência de

AAT, reforçando a necessidade de vigilância integrada entre pneumologia e hepatologia (FROMME *et al.*, 2025). Além disso, com o avanço das técnicas de edição genética, a identificação precoce de mutações patogênicas ganha relevância terapêutica, pois pode futuramente orientar intervenções destinadas à correção da proteína mutante (ERION *et al.*, 2025).

Tratamento

O tratamento da AATD envolve abordagens diferenciadas para as manifestações pulmonares e hepáticas da doença. No contexto pulmonar, o manejo tradicional inclui broncodilatadores, corticosteroides e, em casos selecionados, a reposição intravenosa de AAT derivada de plasma humano. Essa intervenção tem maior benefício em pacientes com obstrução moderada ao fluxo aéreo (VEF1 entre 35 e 60% do previsto), enquanto sua eficácia em casos leves ou graves, ou em indivíduos sem enfisema, permanece limitada e controversa (MINCIS, 2008). Além disso, a cessação do tabagismo e a prevenção do hábito de fumar continuam sendo medidas fundamentais para reduzir a progressão da doença pulmonar.

No que se refere à doença hepática, a reposição de AAT não apresenta efeito terapêutico, já que a lesão hepática resulta do acúmulo intracelular de AAT mutante e não dos níveis circulantes da proteína. O manejo clínico concentra-se, portanto, na monitorização regular dos pacientes, com ênfase na detecção precoce de cirrose, hipertensão portal e hepatocarcinoma. Pacientes com doença hepática avançada podem ser considerados para transplante de fígado, procedimento que apresenta resultados favoráveis documentados (MINCIS, 2008).

Nos últimos anos, avanços em terapias experimentais vêm abrindo novas perspectivas, especialmente no âmbito da correção genética. Ferramentas como CRISPR/Cas9, *base editors*

e *prime editing* têm sido estudadas para corrigir mutações no gene SERPINA1, permitindo a edição direta do DNA nos hepatócitos. Estudos pré-clínicos demonstram que essas abordagens podem reduzir o acúmulo intracelular de AAT mutante e aumentar a secreção da proteína funcional, oferecendo uma alternativa potencialmente duradoura e até curativa, em contraste com a reposição enzimática convencional, que requer infusões regulares (ERION *et al.*, 2025).

Além da edição genética, outras estratégias experimentais incluem o uso de ácido 4-fenilbutírico (PBA) para aumentar a secreção de AAT anômala e reduzir seu acúmulo, ciclosporina A para proteção mitocondrial, bem como transplante de hepatócitos e terapia com células-tronco. Embora promissoras, essas intervenções ainda necessitam de validação clínica robusta, e sua aplicação em larga escala dependerá dos resultados dos futuros ensaios clínicos (MINCIS, 2008; ERION *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

O tratamento das doenças metabólicas hepáticas, apesar de apresentar especificidades próprias a cada condição, fundamenta-se nos princípios comuns de intervenção precoce associada ao acompanhamento rigoroso para prevenir complicações irreversíveis e assegurar melhores desfechos clínicos. De modo geral, o manejo integra terapias tradicionais, já consolidadas e eficazes na modificação da evolução natural da doença, a estratégias inovadoras que incorporam os avanços recentes da biologia molecular e da medicina personalizada.

Na DW, o objetivo central é reduzir a sobrecarga de cobre e proteger órgãos-alvo como fígado, cérebro e rins. A quelação com D-penicilamina ou trientina continua sendo essencial para a eliminação do metal, sendo a trientina cada vez mais preferida devido ao menor risco de

efeitos adversos graves. Na fase de manutenção, agentes que reduzem a absorção intestinal de cobre, como o zinco e o tetratiomolibdato, desempenham papel importante, garantindo maior estabilidade metabólica. Mais recentemente, a identificação da cuproptose, forma de morte celular induzida pelo excesso de cobre, trouxe novas perspectivas para terapias que não apenas eliminem o metal, mas que também atenuem os processos de estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial, abrindo espaço para intervenções inovadoras e mais direcionadas (GROMADZKA *et al.*, 2024; KAMLIN *et al.*, 2024; MARIÑO & SCHILSKY, 2025; CHEN *et al.*, 2025).

Na HH, a flebotomia terapêutica mantém-se como pilar fundamental, permitindo a redução eficaz dos estoques de ferro e prevenindo complicações hepáticas, cardíacas e metabólicas quando iniciada precocemente. O protocolo de retirada de sangue, ajustado conforme a resposta individual, garante o equilíbrio do ferro sérico, enquanto os quelantes representam uma alternativa para casos em que a flebotomia não é viável. Nesse cenário, os moduladores de hepcidina vêm emergindo como promissora estratégia, ao atuar diretamente na regulação da homeostase do ferro, podendo no futuro ampliar as opções terapêuticas, sobretudo para pacientes refratários ou com contraindicações à abordagem tradicional (HSU *et al.*, 2022; XU *et al.*, 2021; KANE *et al.*, 2021).

Já na deficiência de alfa-1 antitripsina (AATD), o manejo segue uma lógica distinta,

voltada para as manifestações pulmonares e hepáticas. No pulmão, broncodilatadores, corticosteroides e, em casos selecionados, a reposição intravenosa de AAT contribuem para retardar a progressão do enfisema, com a cessação do tabagismo sendo imprescindível para qualquer desfecho favorável. No fígado, entretanto, a reposição não apresenta eficácia, e a estratégia centra-se no monitoramento contínuo de complicações como cirrose e hepatocarcinoma, reservando-se o transplante hepático para casos avançados como única opção definitiva. No horizonte terapêutico, destacam-se técnicas de edição gênica, como CRISPR/Cas9, *base editors* e *prime editing*, que visam corrigir mutações no gene SERPINA1, além de moduladores químicos como o ácido 4-fenilbutírico, transplantes celulares e uso de células-tronco. Embora ainda em fase experimental, essas abordagens representam uma promessa real de terapias mais precisas e potencialmente curativas (MINCIS, 2008; ERION *et al.*, 2025).

Dessa forma, o manejo da HH, DW e AATD ilustra como a prática clínica deve equilibrar terapias já estabelecidas, capazes de modificar de forma significativa a evolução da doença, com avanços emergentes que incorporam os conhecimentos mais recentes em biologia molecular e terapias celulares. O futuro aponta para uma medicina de precisão, em que estratégias personalizadas não apenas controlam os sintomas e complicações, mas também poderão alterar de maneira definitiva o curso natural dessas enfermidades, ampliando a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, H. *et al.* Role and mechanisms of cuproptosis in the pathogenesis of Wilson's disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 56, 2025. doi: 10.3892/ijmm.2025.5558.
- ERION, D.M. *et al.* Editing approaches to treat alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*, v. 167, p. 444, 2025. doi: 10.1016/j.chest.2024.09.038.
- FERRAZ, M.L.G. *et al.* Guia de hepatologia. 3. ed. Barueri: Manole, 2014.
- FROMME, M. *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated liver disease: from understudied disorder to the poster child of genetic medicine. *Hepatology Communications*, v. 9, 2025. doi: 10.1097/HC9.0000000000000699
- GAO, J. *et al.* The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genetics in Medicine*, v. 21, p. 1155, 2019. doi: 10.1038/s41436-018-0309-9.
- GRIGNANO, M.A. *et al.* Can proteomics play a significant role in the identification of biomarkers for Alpha1-antitrypsin deficiency? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26115085.
- GROMADZKA, G. *et al.* Wilson's disease-crossroads of genetics, inflammation and immunity/autoimmunity: clinical and molecular issues. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, 2024. doi: 10.3390/ijms25169034.
- HSU, C.C. *et al.* Iron overload disorders. *Hepatology Communications*, v. 6, p. 1842, 2022. doi: 10.1002/hep4.2012.
- LOHE, V.K. Dental considerations in the patient with Wilson's disease. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, v. 1, p. 20, 2011. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.09.008.
- KAMLIN, C.O.F. *et al.* Trientine tetrahydrochloride, from bench to bedside: a narrative review. *Drugs*, v. 84, p. 1509, 2024. doi: 10.1007/s40265-024-02099-0.
- KANE, S.F. *et al.* Hereditary hemochromatosis: rapid evidence review. *American Family Physician*, v. 104, p. 263, 2021.
- KNIFE, H. Panlobular emphysema. *Radiopaedia*, 6 may 2025. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/panlobular-emphysema>. Acesso em: 5 set. 2025.
- MARIÑO, Z. & SCHILSKY, M.L. Wilson disease: novel diagnostic and therapeutic approaches. *Seminars in Liver Disease*, v. 45, p. 221, 2025. doi: 10.1055/a-2460-8999.
- MINCIS, M. Gastroenterologia e hepatologia: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 2008.
- MISZPUTEN, S.J. Gastroenterologia. In: SCHOR, N., coordenador. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Manole, 2002.
- MOSHIRFAR, M. *et al.* Assessing patients with alpha-1 antitrypsin deficiency for corneal refractive surgery: a review and clinical experience. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, p. 4175, 2022. doi: 10.3390/jcm11144175.
- XU, Y. *et al.* Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders. *British Journal of Haematology*, v. 193, p. 882, 2021. doi: 10.1111/bjh.17252.