

O ZINCO NO TRATAMENTO DE DEGENERAÇÃO HEPATOLENTICULAR

A PROPÓSITO DE TRÊS CASOS

EGBERTO R. BARBOSA * — EMMANUEL DE ALMEIDA BURDMANN *
EDUARDO R. CANÇADO * — MÔNICA S. HADDAD **
M. SCAFF *** — HORACIO M. CANELAS ***

RESUMO — São descritos três casos de degeneração hepatolenticular (DHL) em que o efeito nefrotóxico da D-penicilina (DP) levou à substituição dessa droga por zinco, com resultados satisfatórios. O tempo médio de tratamento com zinco nos casos descritos foi de 2 anos e 7 meses. Com base nos dados de literatura e na experiência com esses pacientes, os autores consideram que os sais de zinco podem ser uma alternativa para o tratamento da DHL quando a DP determina o aparecimento de efeitos colaterais graves que levam à sua retirada definitiva.

PALAVRAS CHAVE: degeneração hepatolenticular, terapêutica, zinco.

Oral zinc therapy in hepatolenticular degeneration: three case reports.

SUMMARY — Three patients with symptoms and signs of hepatolenticular degeneration (HLD) who developed serious renal side effects of D-penicillamine (DP) had their therapeutic schedule changed to zinc. **Patient 1**, a 55 year-old man had been well until 12 years old, when skeletal changes (osteomalacia) due to tubular renal disturbance began. His diagnosis of HLD had first been established at age of 32 when he presented with «wing-beat» tremor. He was then begun on DP and his neurological symptoms resolved within one year of initiating therapy but skeletal abnormalities remained unchanged as a sequel. During the next 22 years the patient was continued on DP therapy but with poor compliance. Then the reappearance of his neurological manifestations occurred several times. By the age of 53, after one year without therapy, his neurological status has worse. DP was reinstated but some weeks later his renal laboratorial parameters became severely affected. DP was discontinued and zinc sulfate (220mg three times daily) was introduced. On this therapeutic regimen his renal laboratorial parameters returned to previous level after one month. Within one year on this therapeutic regimen neurological manifestations were resolved. After 31 months on zinc treatment he remains neurologically asymptomatic and his renal function is satisfactory. **Patient 2**, a 41 years old woman had been her diagnosis of HLD at age of 20, when following the diagnosis of the disease in her old brother, she was found to have the laboratorial features of HLD and bilateral Kayser-Fleischer rings. DP treatment was recommended at that time but she quitted the follow-up. When she was 23, an esophageal variceal bleeding occurred. At the age of 30 she started DP treatment. During 9 years the patient, under regular use of the drug remained asymptomatic. At the age of 39 she developed acute renal failure due to penicillamine-induced immune complex nephropathy. DP was then stopped and prednisone introduced. After 4 months, as renal function returned to normal, prednisone was discontinued and zinc sulphate (220mg three times daily) introduced. She remained asymptomatic for 38 months. By the age of 41 a relapse of renal manifestations occurred, and she died months later. **Patient 3**, a 20 year-old man developed hemolytic anemia as the single manifestation of HLD at 16. DP was introduced with

Trabalho do Grupo de Estudo de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica (DCN), Disciplina de Nefrologia e Disciplina de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Médico Assistente; ** Médica Residente; *** Professor Titular.

Dr. Egberto Reis Barbosa — Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, FMUSP - Caixa Postal 3461 - 01060 São Paulo SP - Brasil.

excellent results. Nevertheless, 4 months later, with the appearance of severe renal side-effects, this drug was replaced by zinc sulphate (220mg three times daily). After 11 months under this therapeutic schedule he was hematologically asymptomatic but an epigastric distress appeared. Zinc sulphate was discontinued and zinc acetate (170mg three times daily) was introduced. Since that time, after 30 months of treatment with zinc, he remains asymptomatic and Kayser-Fleisher rings disappeared. A review of zinc salts therapy of HLD is presented and discussed.

KEY WORDS: hepatolenticular degeneration, therapeutics, zinc.

A degeneração hepatolenticular (DHL) é moléstia de natureza dismetabólica, consequente a distúrbio genético do metabolismo do cobre que determina o aparecimento de alterações em vários órgãos, notadamente no cérebro, fígado, córnea, rins e sistema osteoarticular. Face a suas múltiplas manifestações, o estudo dessa afecção desperta interesse entre especialistas de diversas áreas da medicina. Por outro lado, a possibilidade hoje existente do emprego de meios terapêuticos eficazes, que permitem o controle e por vezes a reversão completa da sintomatologia, confere à moléstia posição ímpar no quadro das doenças dismetabólicas². O emprego do zinco no tratamento de pacientes com DHL baseia-se no antagonismo entre esse metal e o cobre. Evidências da deficiência do cobre induzida pelo zinco já datam de algumas décadas^{11,20,24}. O primeiro relato de seu emprego no tratamento de DHL é de Schowink, em 1961²³. Com a confirmação da D-penicilamina (DP) como droga altamente eficaz no tratamento da DHL, o uso de zinco foi virtualmente abandonado por mais de 20 anos. Nos últimos anos, porém, principalmente a partir dos estudos de Hoogenraad e col.¹²⁻¹⁸ na Holanda e Brewer e col.^{3-6,10} nos Estados Unidos da América, ressurgiu o interesse pelo uso dessa opção terapêutica, basicamente em casos com graves efeitos colaterais da DP. O zinco aumenta consideravelmente a excreção intestinal de cobre por dois prováveis mecanismos: o primeiro deles ocorre pelo bloqueio da absorção a nível da mucosa intestinal por ação competitiva; o segundo seria por indução da síntese de metalotioneína no fígado, rim e principalmente no intestino. Essa proteína, com grande afinidade pelo cobre, atuaria na célula intestinal ligando-se não só ao conteúdo cúprico da dieta mas, também, ao componente endógeno proveniente das secreções digestivas^{9,10}. Os sais de zinco mais usados são o sulfato e o acetato e as doses preconizadas são de 50mg da forma elementar do metal (correspondente a 220mg de sulfato de zinco ou 170mg de acetato de zinco), em três tomadas, pelo menos 30 minutos antes das refeições, totalizando 150mg diários.

O presente relato tem como objetivo a descrição de três casos de DHL tratados com sais de zinco.

RELATO DOS CASOS

Caso 1 — PHSP (Rg HC 2610263 F), paciente com 55 anos, do sexo masculino, branco. Aos 12 anos de idade (1946) surgiram alterações esqueléticas do tipo osteomalácia, consequentes a lesão tubular renal com as características da síndrome de Fanconi. Recebeu tratamento sintomático e o quadro estabilizou-se espontaneamente, mas com deformidades esqueléticas. Aos 31 anos (1965) desenvolveu manifestações neurológicas caracterizadas por tremor, predominantemente postural dos membros superiores e segmento cefálico, disbasia, distasia e disartria de tipo cerebelar. Estavam presentes ainda manifestações psíquicas leves (hipocondriase). Em 1966, aos 32 anos, o diagnóstico de DHL foi estabelecido por dosagens de ceruloplasmina (3mg/dl, para 20mg/dl como limite inferior da normalidade), cobre sérico (28 ug/dl, sendo 70 ug/dl o limite inferior da normalidade) e pesquisa do anel de Kayser-Fleischer (K-F), que foi positiva. Não havia manifestações clínicas ou laboratoriais de disfunção hepática. Passou, então, a receber DP em dose inicial de 2g diários e, posteriormente, 500mg por dia, obtendo-se em menos de 1 ano reversão completa das manifestações neurológicas. Durante 22 anos manteve o uso de medicação, de forma irregular e sem seguimento médico adequado. Nesse período apresentou fases de recidiva das manifestações neurológicas, consequentes ao abandono do uso de medicação, e outras de melhora com a reintrodução da droga. Em fevereiro-1988, ao retornar à DCN para reavaliação e reintrodução da DP (estava há mais de um ano sem medicação), as manifestações neurológicas estavam em fase de exacerbação. Os níveis de uréia e creatinina eram elevados e havia proteinúria. Reintroduzida a DP, verificou-se piora acentuada desses parâmetros laboratoriais, obrigando a retirada da medicação e sua substituição, em março-1988, por sulfato de zinco (3 tomadas diárias de 220mg antecedendo as refeições). Com esse procedimento os parâmetros laboratoriais renais voltaram aos níveis anteriores à reintrodução da

DP. O quadro neurológico entrou em processo de remissão e após 1 ano de tratamento as anormalidades eram mínimas. À última reavaliação, em setembro-1990, após 31 meses do tratamento com zinco, o quadro neurológico e renal permaneciam estáveis. Do ponto de vista hepático continuava assintomático e com parâmetros laboratoriais dentro da normalidade. O anel de K-F, que em nenhuma fase do tratamento com DP chegou a desaparecer, continuava presente.

Caso 2 — MHM (Rg 2183706 A), paciente com 41 anos de idade, do sexo feminino, branca. Aos 20 anos de idade, embora assintomática, foi submetida a investigação diagnóstica para DHL, pois 2 irmãos mais velhos apresentavam o quadro clínico e laboratorial da moléstia. O diagnóstico foi confirmado por dosagens de ceruloplasmina (0mg/dl); cobre sérico (34ug/dl); cobre urinário (1100ug/24h) e constatação da presença do anel de K-F. Foi orientada para iniciar o tratamento com DP, mas não o fez. Aos 23 anos apresentou hemorragia digestiva alta, conseqüente a sangramento de varizes esofágicas relacionadas a cirrose hepática. Um ano após, ainda sem tratamento, apresentou episódio de icterícia, com duração de algumas semanas e que remitiu espontaneamente. Aos 24 anos apresentou novo episódio de hemorragia digestiva alta. Foi então submetida a esplenectomia. Aos 26 anos apresentou episódio de cólica nefrética conseqüente à nefrolitíase. Nessa ocasião a ultrassonografia de abdome revelou alterações de rim direito («cisto») que levaram à realização de nefrectomia. Aos 30 anos (1974) iniciou o tratamento para DHL com DP, com dose de 1g por dia e, posteriormente, 750mg por dia. Nos 9 anos seguintes fez uso regular de DP. Nesse período apresentava proteinúria leve, porém persistente, e discreto edema de membros inferiores. Os níveis de uréia e creatinina eram normais. Em maio-1983, aos 39 anos, desenvolveu edema generalizado e oligúria. Os parâmetros laboratoriais renais eram compatíveis a insuficiência renal aguda, atribuível à DP, que foi então suspensa. Foi submetida a biópsia renal, que revelou glomerulonefrite proliferativa mesangial com crescentes e depósitos de imunocomplexos. O tratamento instituído foi a pulsoterapia com prednisona (1g em 3 dias) e a seguir prednisona, na dose de 40mg por dia. Houve reversão do quadro de insuficiência renal e a proteinúria retornou aos níveis anteriores a esse episódio. A DP foi definitivamente retirada e, em setembro-1983, iniciou-se o uso de sulfato de zinco na dose de 220mg 3 vezes ao dia. A prednisona foi progressivamente reduzida e retirada em outubro-1983. Permaneceu assintomática, sob o uso de sulfato de zinco em rigoroso controle ambulatorial, até novembro-1986 (38 meses). Os níveis de cobre sérico e urinário não revelaram indícios de balanço positivo de cobre. O anel de K-F, que não havia desaparecido sob o uso da DP, continuava presente. O quadro hepático permaneceu estável. Em 1987 desenvolveu novo quadro de insuficiência renal sendo atendida em outro Serviço, no qual veio a falecer. Não há outras informações sobre as circunstâncias que levaram ao óbito.

Caso 3 — ICP (Rg HC 2527594 E), paciente com 20 anos de idade, do sexo masculino, branco. Assintomático até os 16 anos de idade quando apresentou, em março-1987, episódio de anemia e icterícia. A investigação laboratorial mostrou que se tratava de anemia hemolítica. Novos episódios repetiram-se em junho e julho do mesmo ano, antes que a etiologia fosse esclarecida. A suspeita de DHL foi levantada com base nos antecedentes familiares (2 primas com a forma neurológica da moléstia). A confirmação veio pelas dosagens de ceruloplasmina (165 mg/l), cobre sérico (24ug/dl); e cobre urinário (1030ug/24h), presença do anel de K-F e catarata em girassol. Em julho-1987 foi iniciado tratamento com DP na dose de 1g por dia. Após os 3 primeiros meses de tratamento houve desaparecimento da catarata em girassol. Em outubro-1987 apresentou episódio de hematúria e proteinúria, que remitiu com a suspensão da DP por 2 semanas. Em fevereiro-1988 apresentou novo episódio de hematúria e proteinúria. A DP foi retirada e substituída por trietilenotetramina (TETA), na dose de 1500mg por dia. Algumas semanas após, devido a recorrência das anormalidades renais, essa droga foi retirada. Em março-1988 o paciente foi admitido na DCN do HC da FMUSP. Nessa ocasião os seguintes exames foram realizados: ceruloplasmina, 8,0g/dl; cobre sérico, 34ug/dl; cobre urinário, 96ug/24h. A biópsia hepática revelou cirrose macro e micronodular e o teor de cobre no tecido hepático foi de 394ug/g do peso seco (valor normal: até 50ug/g). Os exames de avaliação da função hepática não mostraram anormalidades. Anel de K-F presente. A avaliação laboratorial renal mostrou: hematúria (1750000 eritrócitos/ml), leucocitúria (20000 leucócitos/ml), proteinúria (135mg/24h) e níveis de uréia e creatinina aumentados. Optou-se, nessa ocasião, pela suspensão definitiva dos quelantes de cobre e foi introduzido o sulfato de zinco na dose de 220mg 3 vezes ao dia. Com esse esquema de tratamento evoluiu sem alterações hematológicas e hepáticas. Os parâmetros laboratoriais renais normalizaram-se. Em abril-1989 começou a apresentar epigastralgia diária sendo então retirado o sulfato de zinco e substituído por acetato de zinco, o que permitiu o controle desse efeito colateral. Em agosto-1989 novo exame oftalmológico revelou que o anel de K-F

havia desaparecido por completo. As dosagens de cobre sérico de setembro-1988 (29ug/dl) e abril-1989 (26ug/dl) revelaram decréscimo progressivo dos níveis desse metal. Em maio-1990 voltou a apresentar epigastralgia que foi controlada com ranitidina na dose de 150mg/dia. A última avaliação, de setembro-1990, após 30 meses sob tratamento com zinco, mostrava que o paciente permanecia assintomático e com parâmetros laboratoriais hematológicos, renais e hepáticos estáveis.

COMENTARIOS

Conforme pode-se observar na descrição dos casos a evolução sob tratamento com zinco nos casos 1 e 3, ambos já com mais de 2 anos de uso dessa medicação, pode ser considerada boa.

No caso 1 a reversão das manifestações neurológicas foi comparável à observada no mesmo paciente anteriormente com o uso da DP. A permanência do anel de K-F não deve ser considerada como dado negativo quanto à eficácia do tratamento porque mesmo com o uso da DP, ainda que irregular, por mais de 20 anos, esse sinal continuava presente e é fato conhecido sua persistência em pacientes nos quais o tratamento é iniciado após os 25 anos de idade. No caso 3 a manifestação primária da DHL, anemia hemolítica, já estava controlada com o uso da DP quando o zinco foi introduzido e assim permaneceu, porém o desaparecimento do anel de K-F sob o uso dessa droga atesta sua capacidade em promover balanço negativo de cobre. No caso 2 durante os 39 meses de seguimento no HC da FMUSP não foram detectadas evidências clínicas ou laboratoriais de evolução da DHL, porém o quadro renal (não relacionado primariamente à DHL) agravou-se posteriormente e a paciente veio a falecer. A persistência do anel de K-F explica-se do mesmo modo que em relação do caso 1, início do tratamento após os 25 anos de idade.

Deve-se considerar, porém, que os parâmetros laboratoriais mais importantes para a avaliação dos efeitos do zinco sobre o metabolismo do cobre — nível sérico de cobre livre e excreção fecal desse metal — não puderam ser aferidos por motivos técnicos. Desse modo a avaliação dos resultados do tratamento ficou na dependência exclusiva de elementos clínicos e laboratoriais de acompanhamento de manifestações específicas.

A eficácia do zinco no tratamento de DHL tem sido demonstrada em alguns relatos da literatura e contestada em outros. Hoogenraad e col.¹⁶ descreveram os resultados do emprego do zinco em 27 casos de DHL, sendo 9 tratados de início com esse metal e outros 18 que receberam primeiramente DP, posteriormente retirada por provocar efeitos colaterais ou mesmo por opção dos autores. Os resultados do tratamento foram avaliados com base na evolução do quadro clínico e nos níveis de cobre sérico livre. No grupo dos pacientes previamente tratados com DP o quadro manteve-se inalterado e naqueles que receberam zinco desde o início houve remissão das manifestações clínicas. Neste último grupo havia casos com duração de tratamento alcançando 26 anos. Em todos os pacientes os níveis de cobre sérico diminuíram. Os autores estão convencidos da eficácia e da baixa toxicidade do zinco.¹⁶ Brewer e col.⁴, em avaliação de 12 casos de DHL tratados com acetato de zinco, dos quais 10 já em uso de DP e 2 em tratamento prévio (ambos assintomático), em período de seguimento variando de 12 a 18 meses, demonstraram a ausência de sinais de evolução clínica da moléstia. A concentração do cobre tecidual hepático aumentou em alguns casos e diminuiu em outros. O teor de zinco no fígado elevou-se 2 a 3 vezes acima do normal e permaneceu nesses níveis sem que qualquer modificação do estado funcional hepático ocorresse. O aumento da concentração do cobre no fígado, também é relatado por Caillie-Bertrand e col.⁷ em 2 crianças com a forma hepática da DHL em que o tratamento com zinco foi bem sucedido, ocorrendo mesmo a melhora do quadro histológico hepático. A constatação, aparentemente paradoxal, da melhora clínica na vigência de elevação do cobre hepático, pode ser explicada pelo aumento da metalotioneína hepática, formando ligações estáveis com o cobre e desse modo bloqueando seu efeito tóxico.²² Por outro lado, Walshe²⁵, em 4 casos de DHL tratados com sulfato de zinco, relatou resultados insatisfatórios. Em 2 casos a droga foi retirada por intolerância gástrica; no terceiro caso houve piora do quadro laboratorial hepático e elevação do cobre sérico; no quarto paciente a resposta favorável só foi obtida com a associação da TETA ao esquema de tratamento. Assim como Walshe²⁵, Lipsky e Gollan¹⁹ e Scheinberg²¹ questionam a eficácia do zinco e sua baixa toxicidade a longo prazo e consideram sua indicação no tratamento da

DHL aceitável apenas nos casos em que o uso da DP e do TETA provoca efeitos colaterais graves.

Nossa experiência com os sais de zinco nos casos relatados indica que essa alternativa terapêutica é válida nas circunstâncias de necessidade de substituição da DP, considerando-se ainda que essa medicação é de baixo custo e que a TETA não está comercializada em nosso meio. Ressalte-se ainda que a DP é droga de alto custo e nem sempre disponível no mercado brasileiro. Por esta razão em outros 23 casos em seguimento na Divisão de Clínica Neurológica o uso intercalado do zinco e da DP vem se impondo desde 1984. Nesse grupo, porém, o uso intermitente da medicação não permitiu conclusões precisas quanto à sua eficácia e vários pacientes abandonaram o uso do zinco face a intolerância gástrica.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa ER. Degeneração hepatolenticular: aspectos clínicos e laboratoriais de 89 casos. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1983.
2. Barbosa ER. Degeneração hepatolenticular: aspectos terapêuticos em 76 casos. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1990.
3. Brewer GJ. Zinc therapy of Wilson's disease: two views. *Hepatology* 1986, 6:1047-1048.
4. Brewer GJ, Hill GM, Dick RD, Nostrant TT, Sams JS, Wells JJ, Prasad AS. Treatment of Wilson's disease with zinc: III Prevention of reaccumulation of hepatic copper. *J Lab Clin Med* 1987, 109:526-531.
5. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabanni P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983, 99:314-320.
6. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Gretchen MH. — Worsening of neurologic syndrome in patient with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987, 44:490-493.
7. Caillie-Bertrand M, Degenhart HJ, Visser HKA, Sinnaasappel M, Bouquet J. Oral zinc sulphate for Wilson's disease. *Arch Dis Child* 1985, 60:656-659.
8. Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: a propósito de 102 casos. *Arq Neuropsiquiat* 1987, 197-212.
9. Hill GM, Brewer GJ, Juni JE, Prasad AS, Dick RD. Treatment of Wilson's disease with zinc: II. Validation of oral copper 64 with copper balance. *Am J Med Sci* 1986, 292:344-349.
10. Hill GM, Brewer GJ, Prasad AS, Hydrick R, Hartmann DE. Treatment of Wilson's disease with zinc. I: Oral zinc therapy regimens. *Hepatology* 1987, 7:522-528.
11. Hoffman HN, Phylly RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 1988, 94:508-512.
12. Hoogenraad TU, van der Hamer CJA. Three years of continuous oral zinc therapy in 4 patients with Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1983, 67:356-364.
13. Hoogenraad TU, van der Hamer CJA, van Hattum J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. *Br Med J*, 1984, 289:273-276.
14. Hoogenraad TU, van der Hamer CJA, Koevoet R, Ruyter Korver EGWM. Oral zinc in Wilson's disease. *Lancet* 1978, 2:1262.
15. Hoogenraad TU, van Hattum J. Unithiol in Wilson's disease. *Br Med J*, 1985, 290:1213.
16. Hoogenraad TU, van Hattum J, van der Hamer CJA. Management of Wilson's disease with zinc sulphate: experience in a series of 27 patients. *J Neurol Sci* 1987, 77:137-146.
17. Hoogenraad TU, Koevoet R, Ruyter EGWM. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) *Eur Neurol* 1979, 18:205-211.
18. Hoogenraad TU, Rothhuizen J. Compliance in Wilson's disease and in copper toxicosis of Bedlington terriers. *Lancet* 1986, 2:170.
19. Lipsky MA, Gollan JJ. Treatment of Wilson's disease: in D-penicillamine we trust — what about zinc? *Hepatology* 1987, 7:593-595.
20. Prasad AS, Brewer GJ, Schoemaker EB, Rabanni P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *J Am Med Ass* 1978, 240:2166-2168.
21. Scheinberg IH. Zinc therapy of Wilson's disease: two views. *Hepatology* 1986, 6:1038-1049.
22. Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987, 2:95.
23. Schouwink G. De hepato-cerebrale degeneratie met een onderzoek van de zinkstofwisseling. Thesis. Van der Wiel, Arnhem, 1961. English Abstract.
24. Smith SE, Larson EJ. Zinc toxicity in rats: antagonistic effects of copper on liver. *J Biol Chem* 1946, 163:29-38.
25. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J* 1984, 289:558-559.