



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática

Alejandra Ochoa Palominos, Luis Ibáñez Samaniego, María-Vega Catalina Rodríguez*, José Pajares Díaz y Gerardo Clemente Ricote

Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2012; aceptado el 24 de julio de 2012

Disponibile en Internet el 22 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Gen ATP7B;
Ceruloplasmina;
Anillo de
Kayser-Fleischer;
Fallo hepático
fulminante;
Cirrosis hepática;
D-penicilamina;
Sales de zinc

KEYWORDS

ATP7B gene;
Ceruloplasmin;
Kayser-Fleischer ring;
Fulminant liver
failure;
liver cirrhosis;
D-penicillamine;
Zinc salts

Resumen La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre (gen *ATP7B*), que se caracteriza por la acumulación del mismo en diferentes órganos, principalmente el hígado y el cerebro. Es una enfermedad poco frecuente, difícil de diagnosticar en muchas ocasiones y con un espectro clínico muy amplio y, por lo tanto, debemos sospecharla siempre en un paciente con hepatopatía de causa no clara. En el siguiente artículo presentamos 2 pacientes con diferentes formas de manifestación de la enfermedad hepática, uno de ellos requirió trasplante hepático urgente por fallo hepático fulminante y el otro recibió tratamiento médico. El objetivo de esta observación clínica es analizar el diagnóstico de la enfermedad de Wilson en 2 pacientes en los que se inició de forma diferente y, por tanto, el amplio espectro clínico de la enfermedad y su tratamiento.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Wilson's disease: clinical spectrum of liver disease

Abstract Wilson's disease is a hereditary autosomal recessive disorder of copper metabolism, characterized by copper accumulation in the liver and brain. This rare entity, which has a broad clinical spectrum, is often difficult to diagnose and should therefore always be suspected in patients with liver disease of unclear cause. We describe two types of manifestation of liver disease in two patients; the first developed fulminant hepatic failure requiring urgent liver transplantation and the second showed advanced chronic liver disease and received standard medical treatment. The objective of this clinical observation is to analyze the diagnosis of Wilson's disease in two patients with distinct onset, illustrating the broad clinical spectrum of the disease, and its treatment.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balcoval@terra.es (M.-V. Catalina Rodríguez).

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre con carácter autosómico recesivo, caracterizado por una disminución de su excreción biliar produciéndose su acumulación en distintos órganos, principalmente el hígado y el cerebro (en particular en los ganglios basales) conduciendo al daño hepático, alteraciones neurológicas y/o neuropsiquiátricas. La prevalencia estimada es de 30 casos por millón de habitantes^{1,2}.

La edad de presentación típicamente suele ser entre los 5 y los 35 años, pero puede presentarse a cualquier edad³. El gen defectuoso es el *ATP7B* (cromosoma 13)¹, que codifica a un transportador de cobre que transfiere el metal desde los hepatocitos hasta la bilis y cuya disfunción impide su adecuada eliminación. En el hígado, la incorporación del cobre dentro de la apoceruloplasmina para producir ceruloplasmina está afectada en un 90% de los casos, produciendo un descenso de las concentraciones de ceruloplasmina sérica⁴. El conocimiento de las bases genéticas de la EW se ha incrementado en los últimos años. Se han descrito más de 500 tipos de mutaciones genéticas, de las cuales en 380 se ha confirmado su rol en la patogenia de esta enfermedad, sin embargo, la relación entre el genotipo y el fenotipo, así como los múltiples efectos tóxicos del cobre como base para la terapia dirigida, sigue siendo insuficiente⁵. A menudo el diagnóstico es tardío, por lo que la sospecha clínica es esencial. El espectro clínico de la enfermedad hepática es muy variable y puede manifestarse desde hipertransaminasemia asintomática hasta fallo hepático fulminante (FHF). Algunos pacientes tienen episodios transitorios de ictericia debido a la hemólisis. También se puede presentar en forma de hepatitis aguda o crónica, simulando muchas veces un cuadro de hepatitis viral o autoinmune. Otra de las formas de presentación es en forma de cirrosis compensada o descompensada. El diagnóstico precoz es fundamental, ya que el inicio del tratamiento en fases presintomáticas ha demostrado un mejor pronóstico. El propósito del tratamiento médico es controlar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, debiendo ser instaurado de por vida. Se basa fundamentalmente en 2 grupos de fármacos: quelantes de cobre y sales de zinc. El trasplante hepático (TH) es el tratamiento definitivo de esta enfermedad, ya que corrige el defecto metabólico.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 29 años sin antecedentes de interés. En estudio por su especialista de aparato digestivo de área por hipertransaminasemia asintomática de 16 meses de evolución. En el estudio de hepatopatía realizado ambulatoriamente destacaban los siguientes hallazgos: cobre sérico total 36 µg/dl (valor normal [VN]: 60-120 µg/dl), ceruloplasmina sérica 2,75 mg/dl (VN: 20-40 mg/dl) y anticuerpos antinucleares positivos (1/160), sin haber completado el estudio para el diagnóstico definitivo de EW. La paciente inicialmente ingresó en otro centro por descompensación edematoascítica de 15 días de evolución, ictericia en las 48 h previas y coagulopatía (INR 2). A las 48 h la paciente

presenta importante deterioro de la función hepática con desarrollo de encefalopatía hepática, mayor coagulopatía, insuficiencia renal aguda oligúrica y anemia hemolítica Coombs negativa, por lo que es trasladada a nuestro centro para valoración de TH, incluyéndose en «urgencia 0» para la realización de TH urgente. En la exploración oftalmológica no se visualizó claro anillo de Kayser-Fleischer (K-F). En los resultados de laboratorio, durante el ingreso, presentó como datos relevantes: cobre sérico total 400 µg/dl (VN: 60-120 µg/dl), hemoglobina 8,5 g/dl (VCM y CHCM normales), leucocitos 29.500/l con neutrofilia, glucosa 76 mg/dl, ALT 18 U/l, AST 80 U/l, bilirrubina 35,4 mg/dl, FA 12 U/l (ratio de FA/Bi 0,33), LDH 807 U/l, tiempo de protrombina 40,9 s, INR 3,35, creatinina 3,38 mg/dl y urea 115 mg/dl. Se inició tratamiento con diálisis de albúmina (*Molecular Adsorbent Recirculating System* [MARS]), y posterior hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) en espera del TH. En la ecografía abdominal-Doppler se observó un parénquima hepático sin alteraciones, ligera esplenomegalia de 13,5 cm e importante cantidad de líquido libre intraperitoneal con inversión del flujo en la porta y recanalización de las venas paraumbilicales. El estudio hemodinámico hepático fue compatible con hipertensión portal sinusoidal grave (*gradiente de presión venosa hepática* [GPVH] de 34 mmHg) y la biopsia hepática transyugular (BHTY) fue compatible con una cirrosis micronodular instaurada, infiltración linfocitaria sin fenómenos regenerativos y alteraciones hepatocitarias agudas de predominio colestásico, sin rasgos específicos. El TH se realizó a las 48 h de su inclusión en lista de TH urgente, presentando una evolución postoperatoria favorable, y fue dada de alta a los 25 días de su ingreso. En la pieza de hepatectomía se confirmó la presencia de cirrosis micronodular (fig. 1), con esteatosis macrovacuolar y depósitos de gránulos intrahepatocitarios de cobre (tinciones de orceína) (fig. 2), compatible con EW. Una vez trasplantada se realizó el estudio genético del gen *ATP7B*, el cual reveló que la paciente es portadora homocigota de la mutación R1151C (exón 16) y en este momento se está realizando el estudio familiar.

Caso 2

Mujer de 55 años sin antecedentes de interés salvo el diagnóstico de cirrosis hepática en relación con EW que se manifiesta con descompensación edematoascítica y toracoascitis bien controlada con tratamiento diurético, sin requerimientos de paracentesis evacuadoras. El diagnóstico se realizó en función de las siguientes pruebas complementarias: ceruloplasmina de 7,2 mg/dl (VN: 20-40 mg/dl), cobre en orina de 24 h de 18 µg (VN: < 40 µg) que aumentaba con la administración de D-penicilamina, cobre sérico total de 42 µg/dl (VN: 60-120 µg/dl) y biopsia hepática con cobre elevado de 468 µg/g de peso seco (VN: < 50 µg/g de peso seco).

Además de la afectación hepática, presentaba manifestaciones neurológicas (ataxia y neuropatía), con una resonancia magnética cerebral compatible con los hallazgos típicos de EW. En la exploración oftalmológica no se pudo descartar la presencia de anillo de K-F. La paciente seguía tratamiento con D-penicilamina (1.000 mg al día) desde el diagnóstico de la cirrosis.

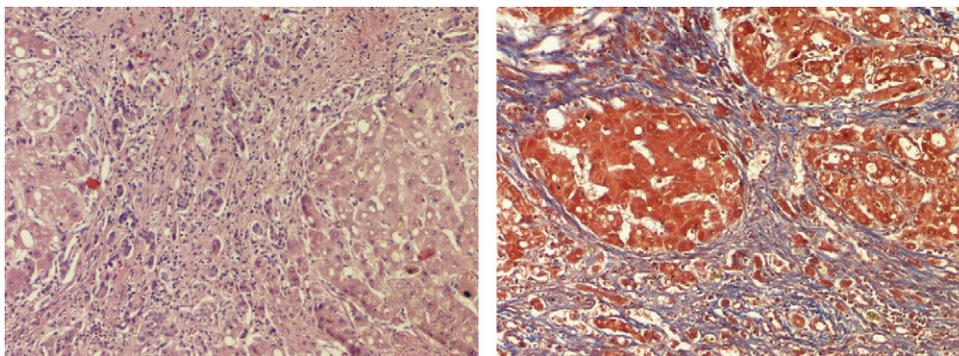


Figura 1 Cirrosis hepática. Nodularidad difusa y amplios puentes fibrosos portoportales y portocentrales que delimitan áreas carentes de vaso aferente central y conformadas por laminillas hepatocitarias regenerativas.

A los 11 meses del diagnóstico de la cirrosis, fue derivada a nuestro centro para valoración de TH por deterioro progresivo de la función hepática y empeoramiento de su situación clínica con desarrollo de encefalopatía hepática, toracoascitis masiva derecha complicada con empiema bacteriano espontáneo y fallo renal agudo oligúrico. En la exploración física del ingreso en nuestro centro destacaba la presencia de signos de encefalopatía hepática, hipoventilación en hemitórax derecho y discreta semiología de ascitis. En los análisis presentó los siguientes datos: hemoglobina 10,9 g/dl, plaquetas 76.000/l, leucocitos 6,900/l con fórmula normal, tiempo de protrombina 20,1 s, INR 1,67, pH 7,39, bicarbonato 20 mmol/l, ALT 60 U/l, AST 94 U/l, bilirrubina 3,2 mg/dl, GGT 251 U/l, FA 188 U/l, Na 124 mEq/l, K 5,4 mEq/l, creatinina 3,75 mg/dl, urea 199 mg/dl, albúmina 2,1 g/dl, Coombs directo e indirecto negativos, anticuerpos antinucleares 1/80 con patrón granular, cobre sérico total 43 μ g/dl, ceruloplasmina 9 mg/dl y serologías de virus hepatotropos negativas. En la endoscopia digestiva alta se observaron varices esofágicas grandes con puntos rojos y gastropatía hipertensiva. El estudio hemodinámico hepático fue compatible con hipertensión portal sinusoidal grave (GPVH de 22,5 mmHg) y en las pruebas de imagen abdominales (ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética) no se observaron lesiones ocupantes de espacio ni complicaciones vasculares. La paciente permaneció ingresada durante 3 meses, requiriendo colocación de tubo de drenaje torácico, antibioterapia de amplio espectro y

manejo de la insuficiencia renal con técnicas de depuración extrarrenal (HFVVC), con posterior mejoría de la función renal. En este sentido se tuvo que suspender el tratamiento con D-penicilamina desde el día del ingreso, por su posible contribución a la insuficiencia renal multifactorial iniciándose sales de zinc (acetato de zinc, 50 mg cada 8 h en ayunas).

Además desarrolló trombocitopenia grave secundaria a púrpura trombocitopénica idiopática que se trató con esteroideos y gammaglobulina intravenosa, así como coagulopatía grave. En vista del deterioro progresivo durante el ingreso, se incluyó en lista activa de TH (MELD al ingreso de 29 puntos y al alta de 13 puntos). Tras serle dada el alta siguió revisiones periódicas en consultas, presentando mejoría clínica progresiva tanto de la función hepática y renal como de los síntomas neurológicos, estando actualmente en fase compensada. Por este motivo se ha excluido de lista activa de TH sin modificaciones en el programa de seguimiento. Actualmente se encuentra en tratamiento con acetato de zinc con adecuada tolerancia y sin desarrollar efectos secundarios derivados del fármaco.

Discusión

A menudo el diagnóstico de la EW es difícil y en ocasiones tardío debido a la gran variabilidad clínica de esta entidad. Tanto las bases diagnósticas como terapéuticas se basan en

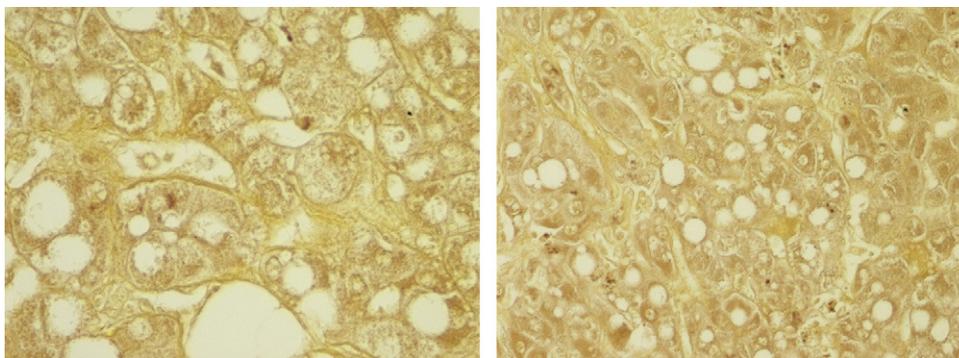


Figura 2 Técnica de detección de depósitos de cobre: orceína. Se observa presencia de gránulos intrahepatocitarios de cobre focales y de distribución irregular en algunos nódulos regenerativos.

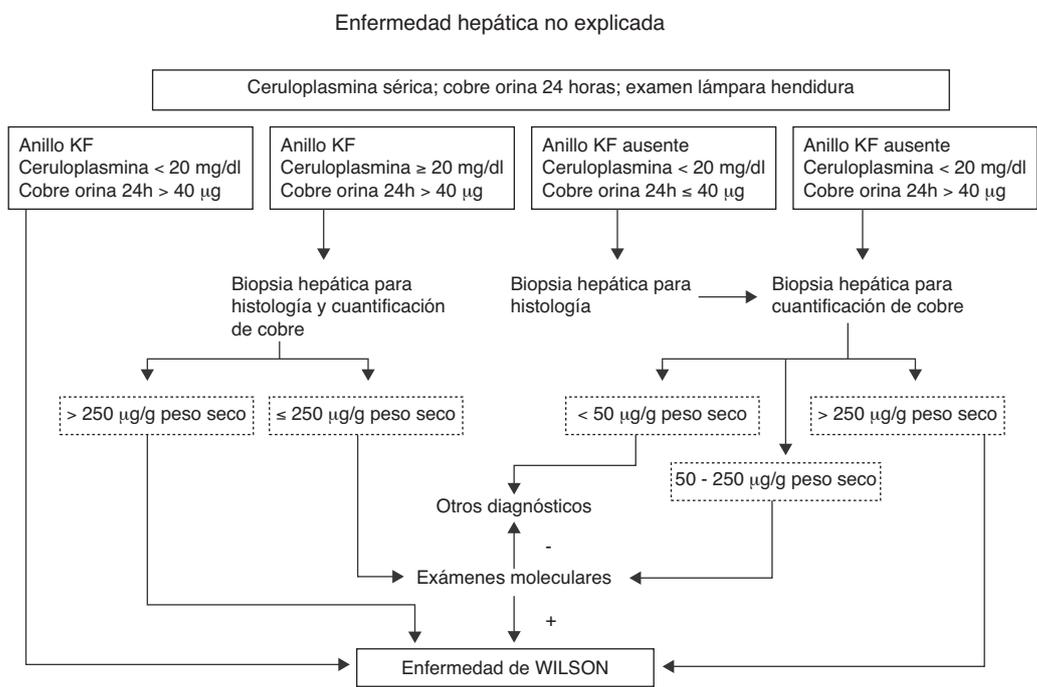


Figura 3 Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

series de casos que han sido comunicadas durante las últimas décadas⁶. El diagnóstico se realiza en función de criterios clínicos, analíticos e histológicos (fig. 3)¹. Recientemente se han introducido pruebas genéticas que fundamentalmente quedan reservadas para el cribado familiar de los casos índices y para aquellos pacientes en los que el diagnóstico es difícil de establecer por criterios clínicos y analíticos⁷. El

«Grupo de Trabajo de la Octava Reunión Internacional sobre Enfermedad de Wilson» ha propuesto utilizar un sistema de puntuación para facilitar el diagnóstico (tabla 1)⁸. Es importante destacar que la biopsia hepática se reserva para aquellos pacientes en los que los signos clínicos y las pruebas no invasivas no permiten realizar un diagnóstico definitivo o si existe gran sospecha de otra enfermedad hepática^{6,8}.

Tabla 1 Sistema de puntuación propuesto para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Síntomas y signos		Otras pruebas	
<i>Anillo de Kayser-Fleischer</i>		<i>Cobre intrahepático</i>	
Presente	2	> 250 µg/g peso seco	2
Ausente	0	50-250 µg/g peso seco	1
		Normal (< 50 µg/g peso seco)	-1
<i>Síntomas neurológicos</i>		Orceína +	
Graves	2		1
Leves	1	<i>Cobre urinario</i>	
Ausencia	0	< 100 µg/24 h	0
		100-200 µg/24 h	1
		> 200 µg/24 h	2
<i>Ceruloplasmina sérica</i>		> 1000 µg/24 h post-D-penicilamina	
Normal (> 20 mg/dl)	0	<i>Análisis genético</i>	
10-20 mg/dl	1	Mutación de 2 alelos	4
< 10 mg/dl	2	Mutación de un alelo	1
		Ninguna mutación	0
<i>Anemia hemolítica Coombs negativa</i>			
Presente	1		
Ausente	0		
<i>Puntuación total</i>		<i>Valoración</i>	
4		Diagnóstico de enfermedad de Wilson	
3		Diagnóstico posible. Se necesitan más pruebas	
2		Diagnóstico de enfermedad de Wilson muy improbable	

La detección del cobre hepatocitario mediante técnicas histológicas convencionales es muy variable, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad en los que el cobre se encuentra unido a la metalotioneína citoplasmática y es difícilmente detectable mediante técnicas histoquímicas. Por otro lado, la cantidad de cobre varía de nódulo a nódulo cuando existe cirrosis y puede variar de una célula a otra en estadios precirróticos⁹. En aquellos casos en los que no se puede determinar el cobre intrahepático se debe recurrir al análisis genético, aunque es de poca utilidad, ya que la mayoría de los pacientes con EW son heterocigotos compuestos, y se han identificado más de 500 mutaciones del gen¹⁰.

El primer caso nos describe a una paciente con hipertransaminasemia asintomática secundaria a EW que posteriormente desarrolló un FHF, requiriendo TH urgente. La EW fulminante es una forma de presentación poco frecuente (6-12% de los fallos hepáticos fulminantes) con, al menos, 80 casos publicados en la literatura médica. Es más frecuente en mujeres jóvenes (relación mujer:hombre, 4:1). Su diagnóstico es un reto para el clínico y se caracteriza por concentraciones séricas de aminotransferasas desproporcionadamente bajas (< 2.000 U/l) con predominio de AST (*ratio* AST:ALT > 2,2)^{6,11}. También existe un aumento de las concentraciones de cobre sérico y urinario. La fosfatasa alcalina (FA) suele ser normal o marcadamente baja para la edad (< 40 U/l), mientras que la bilirrubina suele ser desproporcionadamente alta debido a la hemólisis, con un *ratio* de FA/bilirrubina < 4. La exploración ocular con lámpara de hendidura puede demostrar anillo de K-F hasta en un 50% de los casos¹¹. Otra de las características es la presencia de anemia hemolítica Coombs negativa y rápida progresión a insuficiencia renal como resultado de tubulopatía, tal y como ocurrió con nuestra paciente. Es importante tener en cuenta que el valor predictivo de la ceruloplasmina es pobre en el FHF, mientras que el cobre en orina suele estar marcadamente elevado.

Un aspecto a tener en cuenta es que los pacientes con EW pueden ser incluidos dentro de la definición de FHF a pesar de la posibilidad de cirrosis, si su enfermedad ha sido reconocida en un tiempo menor o igual a las 26 semanas⁴. En este sentido, la paciente del primer caso presentó datos de cirrosis micronodular tanto en la BHTY como en la pieza de hepatectomía, a pesar de lo cual se considera una indicación de TH urgente. El TH es la única opción para los pacientes cuya primera manifestación es el FHF, corrigiendo el defecto metabólico primario, por lo que se considera un tratamiento definitivo. La supervivencia al año tras el trasplante varía entre un 79 y un 89%^{1,11}. En el FHF asociado a EW existe la posibilidad de eliminar rápidamente el exceso de cobre mediante sistemas de depuración extrarrenal (hemodiálisis o de HFVVC). La diálisis con albúmina (MARS) también se ha descrito como una medida temporal previa al TH, siendo una herramienta con experiencia limitada en casos de EW fulminante^{12,13}. Hay casos descritos en la literatura médica con evolución favorable evitándose el trasplante¹⁴, especialmente en los que el tratamiento se instauró precozmente. Los estudios publicados en la literatura médica que analizan el efecto del MARS en la EW fulminante se basan en series de casos y casos aislados, no existiendo así estudios de alta potencia estadística al respecto. A pesar de no disponer de datos concluyentes sobre su efecto en la supervivencia, la

mayoría de los estudios sí han demostrado beneficio de la función de distintos órganos, incluida la función cerebral, hemodinámica, hepática y renal.

Se piensa que el FHF en la EW está relacionado con la liberación masiva de cobre a la circulación sanguínea tras una necrosis extensa de los hepatocitos. Este aumento del cobre sérico podría tener un papel clave en la fisiopatología de la anemia hemolítica e incluso de la insuficiencia renal aguda¹⁵. El uso del MARS ha demostrado disminuir los niveles de cobre sérico además del resto de beneficios mencionados. Se cree que el aclaramiento del cobre sérico tras el MARS se basa en la premisa de que el cobre que se encuentra unido a la albúmina sérica (20%) parece que aumenta considerablemente en situación de FHF por la liberación masiva del mismo¹⁶. En este sentido *Sen et al.*¹⁷ señalan que el efecto podría estar relacionado con la unión de cobre a la membrana MARS®Flux conjuntamente con la unión a la albúmina circulante en el sistema. La disminución del cobre sérico podría, teóricamente, ser aún mayor si se administra un quelante de cobre junto con las sesiones de MARS.

El segundo caso hace referencia a una paciente con una expresión clínica diferente, en forma de cirrosis hepática descompensada con hipertensión portal junto a manifestaciones neurológicas.

Inicialmente recibió tratamiento con D-penicilamina, pero el desarrollo de efectos secundarios (insuficiencia renal), motivó la modificación del tratamiento por sales de zinc, presentando clara mejoría tanto de la función hepática como de la sintomatología neurológica. Estos resultados apoyan el beneficio de las sales de zinc en casos de enfermedad neurológica. Por otro lado, a pesar de que el tratamiento con sales de zinc en monoterapia parece ser menos efectivo que los quelantes de cobre en la enfermedad hepática avanzada, nuestra paciente presentó buena respuesta, tanto así como para ser excluida de la lista activa de TH.

El tratamiento médico en la EW es para «toda la vida», ofreciendo una excelente supervivencia a largo plazo. La elección del tratamiento dependerá de las características clínicas de cada paciente. La baja incidencia de esta enfermedad ha hecho difícil llevar a cabo estudios doble ciego y controlados, con suficiente potencia estadística para comparar los diferentes regímenes terapéuticos. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura médica al respecto¹⁸. Entre sus resultados cabe mencionar que en pacientes con EW exclusivamente hepática, especialmente en casos de deterioro importante de la función hepática, es preferible el uso de quelantes como terapia inicial, dada su acción inmediata. Por otro lado, las sales de zinc, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la absorción intestinal de cobre, parecen más adecuadas como terapia de mantenimiento en aquellos pacientes asintomáticos, presintomáticos, embarazadas, y en casos de enfermedad neurológica exclusiva, ya que los quelantes pueden empeorar la sintomatología neurológica¹⁹. También son de elección en aquellos pacientes que desarrollan efectos secundarios derivados de los quelantes (25-30%), debido a que el zinc es mejor tolerado, tal y como ocurrió con nuestra paciente. El empleo de monoterapia con sales de zinc en pacientes con enfermedad hepática sintomática es un tema controvertido, sin embargo las recomendaciones actuales según las últimas guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan que todos

aqueellos pacientes sintomáticos deben recibir terapia con quelantes de cobre y el zinc se reservará para pacientes que presenten afectación neurológica⁶. El tratamiento de mantenimiento podría realizarse tanto con sales de zinc como con quelantes de cobre, estos últimos en dosis menores que las empleadas en la terapia inicial. En caso de no mejoría con sales de zinc se debe considerar la suspensión de este tratamiento e inicio de tratamiento quelante^{20,21}. Así mismo se ha empleado tratamiento inicial doble, con quelantes y sales de zinc, en pacientes con enfermedad hepática avanzada para posterior mantenimiento en monoterapia obteniendo buenos resultados¹⁹. La terapia convencional con quelantes de cobre no es satisfactoria en pacientes con FHF debido a la demora del inicio del efecto y a la posibilidad de empeorar la sintomatología neurológica, por lo que no se recomienda. Finalmente, el TH es el tratamiento definitivo en los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en forma de FHF o en casos de enfermedad hepática crónica avanzada que no responden al tratamiento médico. Los síntomas neurológicos pueden mejorar tras el TH, pero los resultados son mejores en pacientes sin afectación neurológica. En este sentido, la indicación de TH en pacientes con enfermedad neurológica exclusiva debe ser evaluada detenidamente y en el momento actual no se recomienda²².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, especialmente al Dr. Emilio Álvarez, por haber facilitado las imágenes correspondientes a las biopsias hepáticas.

Bibliografía

- Catalina Rodríguez M-V, Bañares Cañizares R. Metabolismo del cobre. Enfermedad de Wilson. En: Albarrán J, editor. *Endocrinología*. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2011. p. 1129-38.
- Kegley KM, Sellers MA, Ferber MJ, Johnson MW, Joelson DW, Shrestha R. Fulminant Wilson's disease requiring liver transplantation in one monozygotic twin despite identical genetic mutation. *Am J Transpl*. 2010;10:325-1329.
- Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis*. 1996;16:83-95.
- Vergara M, Jara P, Bruguera M. El proyecto Euro-Wilson: un proyecto europeo para el estudio de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:117-9.
- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Gastroenterol*. 2010;24:1-9.
- Clinical Practice Guidelines. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56:671-85.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Final report of the Proceedings of the Working Party at the 8th International Meeting on Wilson disease and Menkes disease, Leipzig, Germany, 2001. *Liver Int*. 2003;23:139-42.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterol*. 1997;113:212-8.
- Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of Hepatic Copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol*. 1968;55:354-67.
- Wilson disease mutation. Data base maintained by Cox DW. [consultado abr 2012]. Disponible en: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>
- Roberts E, Schilsky M, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatol*. 2008;47:2089-111.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatol*. 2005;41:1179-97.
- Nagata Y, Uto H, Hasuike S, Ido A, Hayashi K, Eto T, et al. Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease. *Intern Med*. 2003;42:967-70.
- Aagaard NK, Thomsen KL, Holland-Fischer P, Jorgensen SP, Ott P. A 15-year-old girl with severe hemolytic Wilson's crisis recovered without transplantation after extracorporeal circulation with the Prometheus system. *Blood Purif*. 2009;28:102-7.
- Roche-Sicot J, Benhamou JP. Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann Intern Med*. 1977;86:301-3.
- Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr*. 1998;67 Suppl. 5:S965-71.
- Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl*. 2002;8:962-7.
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:947-58.
- Weiss KH, Gotthardt DN, 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. *Gastroenterol*. 2011;140:1189-98.
- Roberts EA. Zinc toxicity: from "no, never" to "hardly ever". *Gastroenterol*. 2011;140:1132-5.
- Brewer GJ. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol*. 2005;42:13-21.
- Merle U, Stremmel W. Wilson's disease. En: Dancygier H, editor. *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*, 2. Nueva York: Springer; 2010. p. 1035-43.