

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Problemas frecuentes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson

Miguel Bruguera^{a,b,*} y Juan G. Abraldes^{a,b}

^a Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 15 de octubre de 2012; aceptado el 16 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 6 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Penicilamina;
Trientina;
Cinc;
Cobre;
Cupriuria

KEYWORDS

Penicillamine;
Trientine;
Zinc;
Copper;
Cupriuria

Resumen Este trabajo tiene como objetivo dar respuesta a preguntas que con frecuencia se hacen médicos que atienden a pacientes con enfermedad de Wilson (EW) o pacientes en quienes se plantea la sospecha diagnóstica de que se trate de una EW. Tiene 2 partes, una con respuestas a preguntas relacionadas con el diagnóstico de la enfermedad y otra con respuestas a preguntas relacionadas con el tratamiento. Al final se incluye un breve apéndice con respuestas a preguntas que no se pueden incluir en las 2 anteriores categorías.

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

Common problems in the diagnosis and treatment of Wilson's disease

Abstract The present article aims to provide answers to questions frequently asked by physicians attending patients with Wilson's disease (WD) or those with a suspected diagnosis of WD. The article is divided into 2 parts: a first part with answers to questions relating to the diagnosis of this entity and a second with answers to questions concerning treatment. A brief appendix is included with responses to questions not falling into either of these 2 categories.

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

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una acumulación progresiva de cobre en el organismo, debido a un fallo en la excreción biliar del este metal y en su incorporación a la apoeruloplasmina para formar ceruloplasmina¹. Estos defectos

son la consecuencia de una alteración estructural y funcional de la proteína transportadora del cobre, localizada en el citoplasma de los hepatocitos, causada por la mutación en los 2 alelos del gen ATP7B, ya sea en forma homocigota o heterocigota compuesta²⁻⁴. El cobre acumulado causa daño en el hígado y en el cerebro.

Diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Debe pensarse en el diagnóstico de EW en cualquier persona con alteraciones hepáticas sin causa reconocida,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Bruguera@clinic.ub.es (M. Bruguera).

Tabla 1 Sistema de puntuación para el diagnóstico de enfermedad de Wilson^a

Anillo de Kayser-Fleischer	
Presente	2
Ausente	0
Síntomas neurológicos	
Graves	2
Ligeros	1
Ausentes	0
Ceruloplasmina	
Normal (> 20 mg/dl)	0
10-20	1
< 10	2
Cupruria	
Normal	0
1-2 × N	1
> 2 × N	2
Cobre intrahepático	
Normal (< 50 µg/g)	0
Entre 50 y 250	1
> 250	2
Anemia hemolítica Coombs negativa	
Ausente	0
Presente	1
Estudio molecular	
Mutación en 2 cromosomas	4
Mutación en 1 cromosoma	1
Ausencia de mutación	0

Puntos totales: 4 o más, diagnóstico de EW; 3 puntos, diagnóstico posible; 2 puntos o menos, diagnóstico de EW improbable.

^a Presentado en la 8.ª Reunión Internacional sobre Enfermedad de Wilson, Leipzig 2001⁵.

especialmente en personas jóvenes, y en las que simultáneamente presenten alteraciones del movimiento. No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de EW más que la prueba genética, cuando se encuentra una mutación homocigota o una heterocigosis compuesta del gen ATB7B. En la práctica el diagnóstico se basa en la combinación de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio (ceruloplasmina baja y cupruria elevada). Ninguna de ellas individualmente permite confirmar o excluir el diagnóstico.

En una reunión de expertos en Leipzig en 2001⁵ se propuso un sistema de puntuación que ha facilitado notablemente el diagnóstico de EW (tabla 1). Este sistema ha sido validado en la población adulta^{6,7}, pero no en niños⁸. A pesar de ello, en la práctica clínica se plantean a menudo problemas de interpretación que se intentan resolver en este artículo.

Tratamiento de la enfermedad de Wilson

Disponemos de quelantes del cobre, la D-penicilamina y la trientina^{9,10}, que son promotores de la excreción renal de cobre, y de un bloqueador de la absorción intestinal del cobre, la sales de cinc¹¹. El tratamiento con cinc determina por una parte un balance negativo de cobre de < 1 mg/día y también estimula la producción

Tabla 2 Efectos adversos de la D-penicilamina

Precoces (primeras 2 semanas)

Reacción de hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea, adenopatías, proteinuria)
Toxicidad medula ósea (anemia, trombocitopenia, neutropenia)

Tardías

Nefrotoxicidad (proteinuria)
Síndrome de Goodpasture
Elastosis perforans
Seudolupus
Liquen plano
Disgeusia
Macromastia
Daño pulmonar

citoplasmática de metalotioneína, proteína que fija el cobre en el citoplasma de los hepatocitos en forma no tóxica y actúa por tanto como un quelante endógeno. El empleo de un cuarto fármaco, el tetratiomolibdato, utilizado por los veterinarios para tratar la intoxicación por cobre de los animales, podría ser adecuado para las formas de expresión neurológica, pero su comercialización todavía no ha sido autorizada¹². Los quelantes del cobre son productos con más afinidad para el cobre que las proteínas que lo transportan. La D-penicilamina fue el primer fármaco utilizado en esta enfermedad¹³ y el más potente, pero presenta efectos secundarios (tabla 2), algunos de ellos muy severos, que obligan a su sustitución.

La trientina fue introducida en 1969 por Walshe¹⁰, el mismo que descubrió la utilidad de la penicilamina, para tratar a un paciente que no toleró la penicilamina. Tiene menos efectos adversos que esta última y similar eficacia.

Las sales de cinc fueron utilizadas por primera vez en la EW por investigadores holandeses¹¹. Carecen de efectos secundarios importantes, pero poseen menor eficacia que los agentes quelantes. Se pueden prescribir como acetato o como sulfato de cinc, preparados de forma oficial o como Wilzin®, que es un preparado comercial que contiene acetato de cinc.

Para el tratamiento de las formas neurológicas se ha explorado la utilidad de una molécula, el tetratiomolibdato, utilizado con éxito por los veterinarios para el tratamiento de la intoxicación por cobre en los animales, pero todavía no ha sido autorizado su empleo en humanos¹².

El tratamiento debe mantenerse toda la vida, y en la mayoría de pacientes determina una respuesta satisfactoria. La supervivencia de la gran mayoría de pacientes tratados coincide con la de la población general¹³. En los pacientes descompensados con fallo hepático fulminante el tratamiento es el trasplante hepático.

Dudas y preguntas frecuentes

Este trabajo tiene como objetivo dar respuesta a preguntas que con frecuencia se hacen médicos que atienden pacientes con EW o pacientes en quienes se plantea la sospecha diagnóstica de que se trate de una EW. Tiene 2 partes, una con respuestas a preguntas relacionadas con el diagnóstico de la

enfermedad y otra con respuestas a preguntas relacionadas con el tratamiento. Al final se incluye un breve apéndice con respuestas a preguntas que no se pueden incluir en las dos anteriores categorías.

Preguntas relacionadas con el diagnóstico

¿La ceruloplasmina en suero baja indica siempre enfermedad de Wilson?

No, ya que también tienen valores discretamente bajos el 10-20% de los sujetos heterocigotos para el defecto genético de la EW.

También es baja en la aceruloplasminemia, enfermedad muy rara caracterizada por la asociación de diabetes, degeneración retiniana, distonía, disartria y ferritina en sangre elevada¹⁴. También, aunque muy infrecuentemente, puede estar levemente descendida en las hepatopatías avanzadas por déficit de síntesis o en casos de malabsorción. No obstante, valores inferiores a 10 mg/dl señalan fuertemente que se trate de una EW.

¿La ceruloplasmina normal excluye el diagnóstico de enfermedad de Wilson?

No, si la determinación se ha hecho por el método de la inmunoprecipitación, que detecta a la vez ceruloplasmina y apoceruloplasmina. Tiene más fiabilidad la determinación de ceruloplasmina por el método enzimático que mide la actividad oxidasa de la ceruloplasmina^{15,16}. No obstante, incluso con esta prueba el 15% de pacientes con EW tienen valores de ceruloplasmina en el rango bajo de la normalidad. Los valores normales oscilan entre 20 y 40 mg/dl.

En algunos pacientes con EW asintomática y sin disfunción hepática se alternan resultados normales y valores ligeramente bajos, si se efectúan exámenes seriados. También se encuentran valores normales de ceruloplasmina en mujeres con EW que toman contraceptivos orales o están embarazadas.

Por consiguiente, si la hipótesis diagnóstica de EW es fuerte en un determinado paciente, pero la ceruloplasmina no es baja deben valorarse otros exámenes como la cupruria y el cobre plasmático libre, y eventualmente medir la concentración hepática de cobre, antes de descartar este diagnóstico.

¿Cuál es el *cut-off* de la cupruria de 24 h para distinguir un valor normal de uno patológico?

El cobre de orina procede del cobre plasmático no unido a la ceruloplasmina. El examen de la cupruria de 24 h es muy útil ya que los pacientes con EW excretan más cobre que los sujetos sanos. Tienen cobre libre en exceso, pues en general tienen poca ceruloplasmina. En los niños debe considerarse sospechoso de EW un valor por encima de 40 μg ^{8,17}, mientras que en los pacientes adultos es preferible utilizar un *cut-off* de 100 μg . La cupruria es más elevada en pacientes con enfermedad avanzada que en los que están asintomáticos.

Es una prueba de difícil valoración porque requiere una buena recogida de la orina, y que la muestra sea de exactamente 24 h, pero no más ni menos.

¿Es útil la prueba de excreción de cobre urinario después de penicilamina?

Esta prueba consiste en la medición de la cupruria de 24 h el mismo día en que el paciente toma 1.000 mg de D-penicilamina con 12 h de intervalo (500 mg por la mañana y 500 por la noche), recogiendo orina a partir de la toma de la primera dosis.

Aunque en niños el estudio del King's College Hospital mostró que una cupruria > 1.690 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ es diagnóstica de EW¹⁸, en estudios posteriores se observaron valores de excreción forzada de cobre urinario en niños con EW confirmada mucho más bajos^{19,20}. En adultos la prueba no está validada, y da un resultado normal en muchos pacientes asintomáticos⁷, por lo que no parece necesario efectuarla¹⁷.

¿Debe medirse la cupremia?

Sí, pero solo tiene interés la determinación del cobre libre, que está elevado en los pacientes con EW como consecuencia del paso a la sangre del cobre de los hepatocitos no unido a la ceruloplasmina. La cupremia total refleja mayoritariamente el cobre de la ceruloplasmina. Por tanto en los pacientes con EW con ceruloplasmina muy baja nos encontramos con una cupremia total baja, aunque el cobre libre puede estar elevado.

Para calcular el cobre libre se ha de restar del cobre plasmático total (en $\mu\text{g}/\text{dl}$) el valor de la ceruloplasmina (medida por el método enzimático) multiplicado por 3, ya que cada molécula de ceruloplasmina aporta 3 μg de cobre. La cupremia libre normal es < 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Los pacientes con EW presintomáticos tienen entre 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y los pacientes sintomáticos > 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Debe tenerse en cuenta que la determinación de la ceruloplasmina debe haberse efectuado por el método enzimático, ya que el inmunológico sobrestima la cantidad de ceruloplasmina, ya que también detecta la apoceruloplasmina¹. La concentración de cobre libre se puede calcular fácilmente en la siguiente página web: <http://www.wilsonsdisease.org/wilson-disease-patients/wilsondisease-calculator.php>

La medición del cobre libre tiene también utilidad en el seguimiento de los pacientes tratados, ya que el tratamiento se considera eficaz si es capaz de reducir los valores de cupremia libre a unos 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

¿Qué utilidad tiene el examen del anillo de Kayser-Fleischer?

Con relación a la utilidad diagnóstica del anillo de Kayser-Fleischer hay que tener en cuenta los siguientes conceptos:

- Se halla presente en el 90% de los casos neurológicos, pero solo en la mitad de los pacientes hepáticos, por lo que la ausencia del anillo no excluye el diagnóstico de EW^{20,21}.
- En los casos con anillo es útil examinar al paciente a los 6 meses de iniciado el tratamiento de la EW para comprobar si ha desaparecido, lo que indicaría eficacia del tratamiento²².
- Se han descrito raros casos de anillo de Kayser-Fleischer en pacientes con colestasis crónica²³, ya que en esta situación también se retiene el cobre que no puede ser eliminado debido a la obstrucción biliar.

Conviene que el examen lo efectúe un oftalmólogo experto.

¿Qué tipo de síntomas neurológicos obligan a sospechar una enfermedad de Wilson?

Las manifestaciones neurológicas de la EW son muy variadas y reflejan una disfunción cerebelosa o extrapiramidal. Las más frecuentes son temblores, intencionales y de reposo, rigidez, ataxia y distonía, varias de las cuales pueden coincidir en el mismo paciente²⁴. Algunos pacientes se quejan de disfagia y de salivación excesiva²⁵. La disartria es una manifestación común y a veces la inicial. No hay anomalías sensitivas. Los temblores y la rigidez pueden inducir a confusión con la enfermedad de Parkinson.

En ocasiones los padres aprecian mal rendimiento escolar o cambios de carácter que pueden corresponder a la primera manifestación de la enfermedad. Se ha descrito un signo característico, aunque infrecuente, que es la micrografía²⁶ y una escritura temblorosa al hacer líneas rectas.

Las lesiones más avanzadas incluyen una rigidez excesiva, ataxia y movimientos coreico-atetóticos.

¿Existe daño hepático en los pacientes con presentación neurológica?

Por lo general sí lo hay, aunque en muchos casos subclínico, e incluso algunos no tienen hepatopatía. Solo la mitad de ellos tienen cirrosis hepática.

¿Cuándo hay que hacer una biopsia hepática ante una sospecha de enfermedad de Wilson?

Cuando hay una sospecha de la enfermedad motivada por hallazgos clínicos o bioquímicos, pero no la seguridad diagnóstica, la biopsia hepática es útil, aunque no exista ningún cambio histológico específico de EW²⁷, porque permite cuantificar el cobre hepático.

El examen histológico puede inducir la sospecha de EW cuando se detecta una esteatosis macrovacuolar en un niño o una persona joven, sin causa que la justifique, como consumo de alcohol, sobrepeso, diabetes o dislipidemia, o cambios de hepatitis crónica sin virus ni alteraciones de la inmunidad. Es conveniente en estos casos hacer una tinción de orceína, con rubeánico o con rodanina, aunque son negativas en muchos casos de EW, especialmente en las formas iniciales de enfermedad^{28,29}. La sensibilidad de las tinciones histoquímicas aumenta si las secciones parafinadas de la biopsia hepática se dejan 24 h en xilol, en lugar de los 10 min habituales³⁰. La orceína tiñe un pigmento de color negro distribuido irregularmente en los hepatocitos formado por metalotioneína, que es la proteína a la que está fijado el cobre intrahepatocitario. La rodanina y el ácido rubeánico tiñen el cobre, que se ve como un pigmento de color rojo con la primera tinción y de color negro con la segunda.

La biopsia hepática es indispensable para efectuar la cuantificación del cobre intrahepático mediante espectrofotometría de absorción atómica²⁸. Si la determinación de cobre en tejido seco supera los 250 $\mu\text{g/g}$ el diagnóstico de EW es seguro si se han descartado otras causas de acumulación hepática de cobre como las colestatas crónicas y la cirrosis infantil de la India²⁷. Si es inferior a 50 $\mu\text{g/g}$, que es el límite superior de la normalidad, el diagnóstico de EW es muy improbable. Si el cobre se halla entre 50 y

250 $\mu\text{g/g}$ de tejido hepático seco el diagnóstico de EW es probable³¹. Ferenci et al.³¹ han propuesto bajar a 75 $\mu\text{g/g}$ el umbral para la concentración de cobre con valor diagnóstico para EW. Valores superiores a los normales, pero inferiores a 250 $\mu\text{g/g}$ en algunos casos con EW, se pueden explicar porque el depósito de cobre acumulado en el hígado no es homogéneo, o porque haya mucho tejido fibroso en el espécimen de biopsia examinado, ya que el tejido fibroso no contiene cobre.

Es importante que el fragmento de biopsia que se destine a la determinación del cobre intrahepático tenga una longitud > 1 cm, con objeto de no subestimar el valor obtenido. Para la medición del cobre intrahepático se puede utilizar el bloque de parafina del que se han obtenido los cortes para el examen histológico. No es necesario hacer una segunda biopsia para medir la concentración de cobre en tejido fresco.

¿Cuándo no hay que hacer una biopsia hepática?

No debe hacerse en los pacientes ya diagnosticados porque la biopsia no aportará información útil. Tampoco en los que están en tratamiento, ya que en la mayoría de biopsias hepáticas de pacientes tratados sigue habiendo elevadas concentraciones de cobre, aunque estén con pruebas hepáticas normales³². Esto es debido a que tanto los quelantes como el cinc estimulan la producción de metalotioneína que fija el cobre citoplasmático en un estado atóxico, pero no eliminan el cobre en exceso.

¿Cuándo sospechar una enfermedad de Wilson en un paciente ya diagnosticado de alguna enfermedad hepática?

Existen pacientes que presentan una EW asociada a una enfermedad hepática de otra etiología³³. Si el paciente no presenta clínica neurológica la sospecha diagnóstica solo puede hacerse si se detecta una ceruloplasmina baja o si en la biopsia hepática se aprecian cambios histológicos que son comunes en la EW, como grasa y degeneración glucogénica nuclear. También debe considerarse el diagnóstico de EW en pacientes con hepatitis autoinmune que no respondan al tratamiento inmunosupresor³⁴. En estos casos las dudas diagnósticas se resolverán mediante la determinación de la concentración de cobre en tejido y mediante el análisis genético.

¿Se ha de pensar en enfermedad de Wilson en pacientes de más de 40 años?

Siempre que no se haya reconocido la etiología de la enfermedad hepática crónica que presente un paciente de más de 40 años se debe examinar la ceruloplasmina y la cupruria. Si alguna de ellas es anormal es prudente efectuar una biopsia hepática para medir la concentración hepática de cobre. Se ha diagnosticado EW en pacientes septuagenarios³⁵.

¿Cuándo hay que pedir el examen genético?

El examen genético es poco útil como examen de rutina, porque es laborioso, caro y no permite en todos los pacientes reconocer una mutación en los 2 alelos. La mayoría de pacientes con EW son heterocigotos compuestos y en cerca del 17% de los pacientes con diagnóstico seguro de EW no se detecta ninguna mutación³⁶.

Solo se debe efectuar la prueba genética si no se ha conseguido llegar al diagnóstico de seguridad de EW mediante las pruebas clínicas y de laboratorio. En las regiones donde predomina una mutación concreta, conviene hacer inicialmente el examen directo de esta mutación, ya que puede simplificar el trabajo y abaratar el coste³⁷.

¿Cómo interpretar los resultados del test genético?

En caso de disponer de un resultado de homocigosis para una mutación del gen ATP7B o la demostración de un estado de heterocigosis compuesta el diagnóstico de EW es seguro⁴. Cuando solo se detecta una mutación en solo un alelo deberá considerarse que se trata de una EW si existen evidencias de enfermedad hepática o neurológica compatible con este diagnóstico, considerando que en el otro alelo tiene probablemente una mutación no identificada o está localizada en un exón no estudiado, pero en los sujetos asintomáticos y sin signos de enfermedad debe interpretarse que se trata de un sujeto heterocigoto.

Cuando la enfermedad se presenta precozmente las posibilidades de no hallar una mutación en los 2 alelos son escasas²⁰, mucho menores que en los casos en que la enfermedad se manifiesta en la edad adulta³⁸.

¿Sería útil en caso de duda diagnóstica un tratamiento de prueba con penicilamina u otro agente para confirmar el diagnóstico?

No es recomendable, puesto que el diagnóstico de EW presupone la necesidad de mantener el tratamiento de por vida. Cuando persisten las dudas diagnósticas a pesar del estudio genético, si no se puede identificar una mutación del gen ATP7B en 2 alelos, debe procederse a efectuar una biopsia hepática para poder medir la concentración de cobre en el tejido hepático.

¿Cuándo pensar que una hepatitis fulminante puede tratarse de una enfermedad de Wilson?

El fallo hepático fulminante puede ser la manifestación inicial de una EW que había permanecido latente o aparecer semanas o meses después de que el paciente abandonara el tratamiento que seguía de su EW³⁹. Se da en el 5% de los pacientes con EW y es más frecuente en mujeres. La EW representa el 6-12% de los casos de insuficiencia hepática aguda grave.

El cuadro clínico no se distingue del que se observa en el curso de una infección por virus de la hepatitis o una hepatitis tóxica. Es una complicación grave que se sigue casi invariablemente de la muerte si no se efectúa un trasplante hepático urgente⁴⁰. Por esta razón es fundamental conseguir el diagnóstico con la máxima prontitud y la máxima seguridad.

Un argumento a favor del diagnóstico de EW en caso de insuficiencia hepática aguda grave es la presencia de una hemólisis Coombs negativa, que no se halla presente en todos los pacientes. Por otra parte, si la paciente estaba embarazada o acaba de parir la anemia podría inducir a confundir una EW con un síndrome HELLP.

La presencia de anillo de Kayser-Fleischer tiene un carácter diagnóstico, pero solo se encuentra en un 50% de los pacientes⁴¹, y por otra parte es difícil de valorar en el

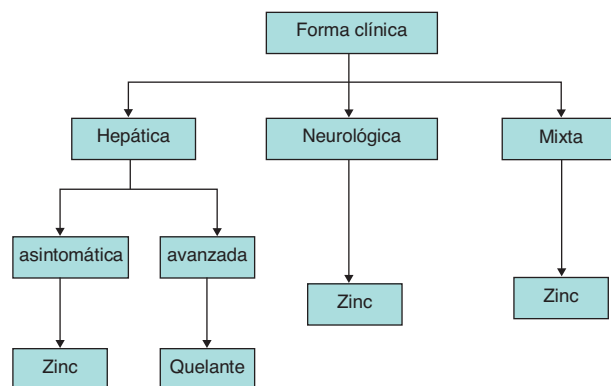


Figura 1 Algoritmo terapéutico en la enfermedad de Wilson según la forma clínica de expresión.

examen con lámpara de hendidura en un paciente que no colabora.

Es frecuente la constatación de una cifra muy baja de fosfatasa alcalina⁴².

Los datos con mayor especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de una EW fulminante son: un cociente AST/ALT > 2,2, que posee una sensibilidad de 94% y una especificidad de 86%, y un cociente fosfatasas alcalinas/bilirrubinemia < 4, cuya sensibilidad es del 94% y su especificidad del 96%⁴³.

¿Debe incluirse la ecografía abdominal en los exámenes que deban hacerse periódicamente a un paciente con enfermedad de Wilson?

Únicamente en los pacientes que ya presentan cirrosis en el diagnóstico, ya que aunque infrecuente, el carcinoma hepatocelular también puede incidir sobre un hígado cirrótico por EW⁴⁴. En ellos debe aplicarse la misma periodicidad para efectuar los exámenes que permitan detectar precozmente un carcinoma hepatocelular injertado sobre la cirrosis.

Preguntas relacionadas con el tratamiento

¿Qué fármaco elegir?

La elección del fármaco depende de la forma clínica (fenotipo) de la enfermedad, hepática o neurológica, y en el caso de forma hepática si va con síntomas o sin ellos.

La D-penicilamina (Cupripen[®]) se recomienda para los pacientes con enfermedad hepática sintomática, porque es el fármaco más potente, y las sales de cinc para los pacientes con enfermedad neurológica y los pacientes asintomáticos, ya que es la que comporta menos riesgos para el paciente^{45,46} (fig. 1). La elección del cinc (Wilzin[®]) para el tratamiento de los pacientes neurológicos se justifica por la elevada tasa de empeoramiento de los síntomas neurológicos, con frecuencia irreversible, a las pocas semanas de iniciado el tratamiento con D-penicilamina, mientras que con cinc mejora el 90% de los casos tratados⁴⁷. Los pacientes que no toleran la penicilamina debido a la aparición de efectos secundarios, que son por lo menos el 25% de los que lo inician, deben ser tratados con trientina. Algunos autores prefieren utilizar la trientina como primera opción en los pacientes con hepatopatía descompensada por su menor tasa de efectos adversos⁴⁸. La penicilamina puede

desencadenar la aparición de manifestaciones neurológicas en pacientes que no las tenían, tratados por enfermedad hepática. La trientina posee menor toxicidad que la penicilamina pero también puede causar un empeoramiento en los pacientes neurológicos⁴⁹. En los pacientes inicialmente tratados con quelantes se pueden utilizar las sales de cinc como tratamiento de mantenimiento.

Estas recomendaciones no deben ser tomadas de forma axiomática, ya que se han descrito pacientes con enfermedad hepática descompensada que entraron en remisión con tratamiento con cinc⁵⁰ e inversamente casos tratados con sales de cinc porque estaban en fase asintomática que experimentaron un empeoramiento de la enfermedad⁵¹⁻⁵³.

Desde el punto de vista teórico los pacientes con enfermedad hepática descompensada se podrían beneficiar de atacar a la enfermedad simultáneamente con un agente quelante, que eliminaría cobre, y con cinc, que impediría la absorción intestinal de cobre, y ambos fijarían el cobre en situación atóxica al estimular la producción de metalotio-neína que se combinaría con el cobre citoplasmático. Sin embargo, esta pauta se ha usado excepcionalmente, ya que es de difícil aceptación por el paciente. Ambos fármacos deberían tomarse con unos intervalos de separación de las comidas y entre sí de al menos una hora, lo que la hace muy poco práctica. Algunas publicaciones, sin embargo, sugieren buenos resultados de esta aproximación^{54,55 b}.

Posología

D-penicilamina. Empezar con 250 mg/día, aumentando cada semana 250 mg hasta alcanzar una dosis de 1.000 (en las formas asintomáticas) o de 1.500 mg/día (en los casos sintomáticos). Siempre las tomas deben estar separadas 1 o 2 h de las comidas, ya que la presencia de alimentos en el tubo intestinal impide la correcta absorción del fármaco. La administración cada 12 h favorece el cumplimiento del tratamiento. Cuando el paciente está asintomático se puede pasar a dosis de mantenimiento (500 mg/12 h). Conviene que los pacientes en tratamiento con penicilamina tomen piridoxina (25 mg/día), ya que la penicilamina impide la disponibilidad de la piridoxina.

Trientina. Dosis de 750 a 1.500 mg/día, en 2 tomas, separadas de las comidas, empezando con 250 mg/día y también subiendo la dosis de semana en semana.

Sales de zinc. Dosis de 50 mg/8 h, en los adultos, separadas de las comidas, al menos 1 h. Si el paciente nota molestias epigástricas, especialmente después de la dosis de la mañana, se puede recomendar que se haga la toma del medicamento con un poco de proteínas, como gelatina o un poco de jamón de York⁴⁹. En los niños menores de 16 años se recomienda una dosis de 25 mg/8 h.

¿Se puede reducir la dosis o el número de tomas?

Se ha descrito una breve serie de 5 pacientes que por decisión propia tomaron 1.000 mg/día de trientina en una sola toma y consiguieron la remisión de la enfermedad, sin efectos adversos⁵⁶. La administración de una sola toma

Tabla 3 Signos de sospecha de la aparición de una complicación tardía relacionada con el tratamiento en la enfermedad de Wilson

Hallazgo	Mecanismo	Fármaco responsable
Anemia/neutropenia	Déficit de cobre	Quelantes/cinc
Parestesias en piernas	Polineuritis por déficit de cobre	Quelantes/cinc
Elevación de la creatinina/proteinuria	Nefrotoxicidad	Penicilamina
Disnea	Fibrosis pulmonar	Penicilamina
Hiperplasia mamaria	Desconocido	Penicilamina

aumenta el cumplimiento del tratamiento, pero no existe ningún estudio que justifique esta pauta con la penicilamina. Con el cinc el tratamiento debe tomarse, al menos 50 mg cada 12 h.

¿Cuáles son los efectos adversos posibles del tratamiento y cómo detectarlos?

Los efectos secundarios son casi exclusivos de la penicilamina, y se registran en la [tabla 2](#).

La trientina puede causar depresión medular, proteinuria y reacciones de carácter autoinmune pero de menor intensidad y con menor frecuencia que la penicilamina. Los efectos secundarios del cinc se limitan a molestias gástricas y sensación nauseosa.

Se ha descrito en pacientes tratados durante años, tanto con quelantes como con cinc, la aparición de un cuadro neurológico muy parecido a la polineuritis periférica por déficit de vitamina B₁₂, relacionado con el déficit de cobre provocado por el tratamiento. Se manifiesta por una dificultad en la marcha, que se hace inestable, asociada a parestesias en manos y pies. El examen neurológico muestra hipoestesia en extremidades inferiores con hiperreflexia generalizada. Suele estar precedido por anemia y neutropenia, por lo que la observación de esta alteración hematológica obliga a investigar un posible déficit de cobre.

Si el cobre sérico no ligado a la ceruloplasmina es inferior a 5 µg/dl se debe sospechar esta situación que generalmente se acompaña de una cupruria de 24 h también muy baja. Los casos descritos de polineuropatía periférica sensitivo-motora habían sido tratados durante más de 13 años, con dosis generalmente elevadas de cinc⁵⁷⁻⁶².

¿Cómo detectar los efectos adversos tardíos del tratamiento?

Los efectos adversos a largo plazo son de difícil reconocimiento, ya que a veces son poco expresivos clínicamente o no se cae en la cuenta de que están relacionados con el tratamiento. El médico que atiende pacientes con EW debe sistemáticamente en las visitas periódicas revisar si aparece anemia, neutropenia, parestesias y pérdida de sensibilidad en piernas, o elevación de la creatinina, y sintomatología respiratoria (tos o disnea a grandes esfuerzos), que obligarían a descartar en el primer caso un eventual déficit de cobre y en el segundo toxicidad por penicilamina en forma de síndrome de Goodpasture o fibrosis pulmonar ([tabla 3](#)).

^b La trientina no está comercializada en España. Se puede conseguir como medicamento de uso compasivo.

¿Cómo saber si el tratamiento no es eficaz?

Se debe sospechar fallo del tratamiento cuando no se consigue la mejoría de las manifestaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad. No obstante, antes de considerar un fallo de tratamiento debe el médico asegurarse de que el diagnóstico de EW era correcto. Si lo era debe, a continuación, excluirse un error en el cumplimiento del tratamiento o que la toma del fármaco era en dosis insuficiente.

Usualmente los pacientes precisan varios meses (de 4 a 6) para mostrar mejoría clínica o bioquímica (normalización de las transaminasas y reducción de la cupruria en los que la tenían elevada). En los pacientes con expresión neurológica la mejoría se puede demorar hasta los 2 años, pero después de este tiempo es improbable que se aprecie mayor mejoría. La disartria es el signo que experimenta menor tendencia a la regresión.

Durante el tratamiento debe monitorizarse periódicamente al paciente con determinación de transaminasas, ceruloplasmina, cupremia y cupruria para juzgar si el tratamiento es eficaz. El mejor criterio para asegurar que la enfermedad está compensada es la comprobación de que la cupremia libre está por debajo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Una cupremia libre, es decir, el cobre no ligado a la ceruloplasmina, excesivamente baja (< 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$), puede indicar una depleción de cobre causada por un excesivo efecto quelante.

¿Qué hacer si las transaminasas siguen altas en un paciente tratado?

Las transaminasas suelen normalizarse entre 3 y 9 meses de iniciado el tratamiento, aunque persisten ligeramente altas en una proporción relativamente elevada de pacientes, en la mayoría de ellos por mal cumplimiento del mismo y en algunos por razones desconocidas en pacientes que hacen bien el tratamiento⁶³.

En caso de encontrar las transaminasas altas debe seguirse la siguiente dinámica:

- Comprobar que la enfermedad esté compensada, mediante la determinación del cobre libre en plasma. Si es inferior a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ debe considerarse que el paciente está bien tratado. Si no está bien compensado y el paciente estaba tratado con cinc se puede cambiar este fármaco por penicilamina⁶³ o trientina⁶⁸.
- Si está bien tratado debe buscarse otra explicación a la elevación de las transaminasas, por ejemplo, otra enfermedad hepática, como hepatitis vírica crónica o enfermedad del hígado graso, concomitante³³. En los pacientes tratados durante muchos años con penicilamina o con cinc puede haberse producido una depleción del cobre intrahepatocitario que induce una hemosiderosis, responsable de la hipertransaminasemia⁶⁴. Este fenómeno es debido a una mayor reducción de la síntesis de ceruloplasmina causada por la deficiencia de cobre hepatocelular, que reduce a su vez la transformación del Fe^{2+} a Fe^{3+} en el interior de los hepatocitos, indispensable para que el hierro se exporte de la célula hepática al plasma. Puede sospecharse por la elevación de la ferritina o mediante una RM abdominal, pero se confirma al comprobar una hemosiderosis en la biopsia hepática⁶⁴⁻⁶⁶. Este cuadro es similar al que se observa en la hipoceruloplasminemia congénita⁶⁷.

¿Cuándo está justificado cambiar el tratamiento?

Está justificado hacerlo en caso de intolerancia, por efectos secundarios, y en caso de ineficacia. La intolerancia al cinc, que se observa en algunos pacientes, es de tipo digestivo en forma de náuseas en la primera toma. La penicilamina puede causar disgeusia, que en algunos pacientes es motivo de solicitar cambiar de fármaco. La persistencia de la hipertransaminasemia, en ausencia de mal cumplimiento, indica ineficacia.

¿Se pueden tomar otros fármacos cuando se está tratando una enfermedad de Wilson?

Sí, ya que no hay interferencia entre los fármacos utilizados en el tratamiento de la EW y los demás fármacos. Si el paciente toma trientina y hierro, las tomas de estos 2 medicamentos se deben separar al menos 2 h.

¿Cómo comprobar el cumplimiento?

En los pacientes tratados con agentes quelantes se comprueba una excreción importante de cobre en la orina cuando toman el fármaco, en torno a 500 μg en 24 h, aunque las fluctuaciones son notables en un mismo paciente. Niveles más bajos deben hacer sospechar mal cumplimiento o toma del fármaco demasiado próximo a las comidas, circunstancia que reduce la absorción de la penicilamina. En los tratados con cinc debe sospecharse el mal cumplimiento si persiste una excreción urinaria de cobre elevada. El examen de la concentración de cinc en la orina es también útil. Menos de 2 mg/24 h indica mal cumplimiento.

No obstante, medir la concentración de cinc en sangre y orina puede ser engañoso, porque los valores altos podrían solo reflejar que el paciente se ha tomado el medicamento en los días previos al examen. Un estudio reciente muestra que el tratamiento asignado en cuanto a dosis y horario se incumple con mucha frecuencia y que el empeoramiento de la enfermedad solo se observa en pacientes que no cumplen adecuadamente⁶⁹.

¿Se debe recomendar dieta?

Algunos alimentos, como el chocolate, el hígado, los mariscos y las setas, contienen elevadas concentraciones de cobre, por lo que es mejor abstenerse de comerlos, pero es improbable que un consumo ocasional comporte algún perjuicio, especialmente en los pacientes tratados con cinc, ya que este impedirá la absorción intestinal del cobre contenido en estos alimentos.

Algunos estudios experimentales indican que las proteínas de soja pueden estimular el daño hepático de las ratas con un modelo de EW⁷⁰. Aunque no existe ninguna demostración de este efecto en humanos no sería ninguna irracionalidad recomendar restringir el consumo de soja en los pacientes con EW.

¿Se debe hacer una biopsia hepática durante el seguimiento de un paciente tratado?

No tiene sentido hacerla, ya que disponemos de otros medios para reconocer el mal cumplimiento en la toma de la medicación y la eficacia del tratamiento. Por otra parte, en la mayoría de pacientes bien tratados no se reduce en exceso la concentración de cobre en el tejido hepático, ya que los fármacos que utilizamos, penicilamina, trientina y cinc,

ejercen su efecto beneficioso mayoritariamente por la estimulación de la síntesis de metalotioneína en los tejidos, que fija el cobre en posición atóxica. Solo al cabo de muchos años de tratamiento con cinc se puede observar una disminución del cobre intrahepático⁶².

¿Cuándo estaría indicado el trasplante hepático?

El trasplante está indicado en los pacientes que presentan un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave, en los pacientes cuya enfermedad se manifiesta con alguna complicación de una cirrosis hepática o cuando la enfermedad hepática es progresiva y se descompensa a pesar del tratamiento o por el mal cumplimiento por parte del paciente con la medicación⁷¹. No está justificado como tratamiento del síndrome neurológico de la enfermedad⁷², aunque en algunos pacientes con EW neurológica el trasplante hepático permitió la regresión de las manifestaciones clínicas^{73,74}.

El trasplante es efectivo en la mayoría de pacientes y permite no tomar más la medicación quelante o el cinc. En los casos trasplantados por insuficiencia hepática grave la supervivencia es del orden del 75% y en los casos de enfermedad hepática avanzada de cerca del 90%. El trasplante de donante vivo da buen resultado a pesar de que muchos de ellos sean heterocigotos para el defecto de la enfermedad⁷⁵.

Otras preguntas frecuentes

¿Qué frecuencia de visitas hay que recomendar en el seguimiento y qué tipo de exámenes?

Al inicio del tratamiento con penicilamina, se le deben explicar al paciente los signos de una posible reacción alérgica o la posibilidad de aparición de alteraciones neurológicas, para que contacten de forma inmediata con el médico. Si no ocurren signos de toxicidad inicial es recomendable establecer una visita de control en 2-3 meses.

Posteriormente, los pacientes con EW deben ser visitados con una relativa frecuencia (por ejemplo, cada 6 meses) con los siguientes objetivos:

- Comprobar si el tratamiento prescrito es eficaz y bien tolerado (valoración clínica y medición de los niveles de cobre libre en sangre).
- Comprobar el cumplimiento con la medición de cobre y cinc urinarios.
- Asegurar que comprenden la naturaleza de su enfermedad y la necesidad de seguir tratamiento toda la vida.
- Hacer prevención de la depresión que afecta a algunos pacientes al conocer la enfermedad que presentan y que en ocasiones puede inducir al suicidio⁷⁶.

¿Hay que modificar el tratamiento en caso de embarazo?

Durante el embarazo no debe interrumpirse la medicación. Podría causar la aparición de un fallo hepático fulminante⁷⁷. Ni los quelantes ni las sales de cinc causan efectos adversos en la madre y el feto⁷⁸. Si la paciente toma penicilamina puede ser útil reducir a 500 mg la dosis de penicilamina para facilitar una adecuada cicatrización de la herida en caso de precisar cesárea⁷⁹. La trientina no ejerce ningún efecto negativo⁸⁰.

¿Cuál es el mejor método de anticoncepción?

La mayoría de pacientes con EW son fértiles y pueden quedar embarazadas. Cuando precisan consejo acerca de cómo evitar el embarazo se puede recomendar espermicidas y métodos de barrera, y preparados de progesterona⁸¹, pues no tienen ninguna influencia negativa en el metabolismo del cobre. Los estrógenos pueden reducir la excreción biliar⁸² y, por tanto, la eliminación del cobre, y los dispositivos intrauterinos pueden contener cobre.

¿De qué fallecen los pacientes con enfermedad de Wilson?

Con el tratamiento adecuado los pacientes con EW tienen la expectativa de vida igual que las personas de su edad. Los pacientes diagnosticados en la fase de enfermedad hepática avanzada, como cirrosis, pueden fallecer por alguna de las complicaciones de la enfermedad antes si no se efectúa un trasplante hepático. Otros pacientes fallecen prematuramente por fallo diagnóstico, finalmente los pacientes que no cumplen o abandonan el tratamiento están expuestos a experimentar complicaciones y muerte relacionada con la enfermedad⁸³.

¿A qué familiares de un paciente recién diagnosticado de enfermedad de Wilson hay que investigar y cómo?

Hay que examinar todos sus hermanos y también a sus padres si estos presentan alguna manifestación de enfermedad hepática o neurológica, que pudiera ser una EW. Lo ideal sería buscar si existe la misma mutación que en el caso índice, sin necesidad de secuenciar todos los exones del gen, ya que los miembros afectados de una familia presentan el mismo fenotipo.

Si no se dispone de estudio genético el reconocimiento de casos presintomáticos puede hacerse mediante la determinación de las transaminasas, la ceruloplasmina y la cupruria de 24 h. Si estas pruebas son normales el diagnóstico de EW es improbable, aunque para mayor seguridad puede ser útil recomprobar al cabo de unos años que siguen siendo normales.

El examen de los hermanos del caso índice no debe hacerse en niños menores de 3 años, ya que la enfermedad no suele presentarse antes de esta edad.

Bibliografía

- Roberts EA, Schilsky M. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089-111.
- Schilsky M, Ala A. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:57-61.
- Badenas Orquin C. Avances en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:428-33.
- Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31:233-8.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnostic and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23:139-42.
- Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J. Three atypical cases of Wilson disease: assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J Hepatol*. 2007;47:428-33.
- Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher P, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge

- test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol.* 2007;47:270-6.
8. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, de Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:441-8.
 9. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med.* 1956;21:487-95.
 10. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet.* 1982;1:643-7.
 11. Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med.* 1998;132:240-1.
 12. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. IV Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2000;63:521-7.
 13. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutation analysis and phenotypic correlation. *Liver Int.* 2012;31:83-9.
 14. Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:299-305.
 15. Schilsky ML, Sternlieb I. Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology.* 1997;113:350-3.
 16. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol.* 2009;51:925-30.
 17. Schilsky ML. Non-invasive testing for Wilson disease: revisiting the d-penicillamine challenge test. *J Hepatol.* 2007;47:172-3.
 18. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology.* 1992;15:609-15.
 19. Iorio R, Porzio S, Mazzarella G, Fasco G, Veguente A. Wilson's disease diagnostic dilemmas? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;38:186-90.
 20. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnosis criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology.* 2012;52:1948-56.
 21. Ross ME, Jacobson IM, Dienstag JL, Martin JB. Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann Neurol.* 1985;17:411-3.
 22. Esmaeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, Sugar A, Johnson V, Brewer GJ. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea.* 1996;15:582-8.
 23. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med.* 1977;86:285-8.
 24. Pellicchia MT, Criscuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P, et al. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurology.* 2003;50:48-52.
 25. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease. A prospective study of 45 cases. *J Neurol.* 1991;238:281-7.
 26. del Rosario MA, Davis MM, Chong SK. Wobbly handwriting. *Lancet.* 1998;351:336.
 27. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis.* 2011;31:239-44.
 28. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology. Am J Clin Pathol.* 1994;102:443-6.
 29. Pilloni L, Lecca S, van Eyken P, Fiore C, Demella L, Pilleri G, et al. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Histopathology.* 1998;33:28-33.
 30. Nemolato S, Serra D, Saccani S, Faa G. Deparaffination time: a crucial point in histochemical detection of tissue copper. *Eur J Histochem.* 2008;52:175-8.
 31. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:811-8.
 32. Masson J, McQuaid A, Pheiffer H. Can Wilson's disease patients be decoppered? *Lancet.* 1989;1:1455.
 33. Wong RJ, Gish R, Schilsky M, Frenette C. A clinical assessment of Wilson disease in patients with concurrent liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:267-73.
 34. Yenmer S, Akarseu M, Karacanci C, Sengul B, Topalak O, Biberoglu K, et al. Wilson's disease with coexisting autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:114-6.
 35. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings. Raising bar the diagnosis. *Hepatology.* 2005;41:668-70.
 36. Durand F. Wilson's disease: an old disease keeps its old secrets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:7-9.
 37. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006;120:151-9.
 38. Schmidt HHJ. Role of genotyping in Wilson's disease. *J Hepatol.* 2009;50:449-52.
 39. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet.* 1986;8485:845-7.
 40. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, Baldus WP, Ludwig J, McCall JT, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1983;84:161-7.
 41. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology.* 1991;100:1129-34.
 42. Shaver WA, Bhatt H, Combes B. Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology.* 1986;5:859-63.
 43. Korman JDF, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48:1167-74.
 44. Chen WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver.* 1992;12:42-5.
 45. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo N. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with d-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol.* 1996;243:269-73.
 46. Marcellini M, di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med.* 2005;145:139-44.
 47. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:936-41.
 48. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine and zinc supplementation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3:54-9.
 49. Brewer GJ. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:317-24.
 50. Lee VD, Northup PG, Berg CL. Resolution of decompensated cirrhosis from Wilson's disease with zinc monotherapy:

- a potential therapeutic option. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1069-71.
51. Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, a novel zero copper diet. *Arch Neurol.* 1995;52:10-1.
 52. Lang CJ, Rabas-Kolominski P, Engelhardt A, et al. Fatal deterioration of Wilson's disease after institution of oral zinc therapy. *Arch Neurol.* 1993;50:1007-8.
 53. 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. *Gastroenterology.* 2011;140:1189-98.
 54. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr.* 1996;128:285-7.
 55. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc, XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med.* 2003;142:385-90.
 56. Fox A, Schilsky M. Once daily trientine for maintenance therapy of Wilson disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:494-5.
 57. van den Hamer CJ, Hoogenraad TU. Copper deficiency in Wilson's disease. *Lancet.* 1989;2:44.
 58. Foubert-Samier A, Kazadi A, Rouanet M, Vital A, Laguény A, Tison F. Axonal sensory motor neuropathy in copper-deficient Wilson's disease. *Muscle & Nerve.* 2009;40:294-6.
 59. da Silva-Junior FP, Machado AAC, Lucato LT, Caçado ELR, Barbosa ER. Copper deficiency myeloneuropathy in a patient with Wilson disease. *Neurology.* 2011;76:1673-4.
 60. Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C. Copper deficiency in Wilson's disease: peripheral neuropathy and myelodysplastic syndrome complicating zinc treatment. *Mov Dis.* 2011;26:1361-2.
 61. Horvath J, Beris P, Giostra E, Martin P-Y, Burkhard PR. Zinc-induced copper deficiency in Wilson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1410-1.
 62. Lozano Herrero J, Muñoz Bertran E, Ortega Gonzalez I, Gomez Espín R, Lopez Espín MI. Myelopathy secondary to copper deficiency as a complication of treatment of Wilson's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:704-7.
 63. Iorio R, d'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:331-6.
 64. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3147-51.
 65. Medici V, di Leo V, Lamboglia F, Bowlus CL, Tseng SC, D'Incà R, et al. Effect of penicillamine and zinc on iron metabolism in Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1495-500.
 66. Erhardt A, Hoffmann A, Hefter H, Häussinger D. HFE gene mutations and iron metabolism in Wilson's disease. *Liver.* 2002;22:474-8.
 67. Morris H, Ikeda S, Yamamoto K, Morita H, Morita S, Yoshida K, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol.* 1995;57:646-56.
 68. Amon R, Calderon JF, Schilsky M, Emser S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:596-602.
 69. Masselbas W, Chabik G, Czlonkowska A. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2010;44:260-3.
 70. Yonezawa K, Nunomiya S, Daigo M, Ogra Y, Suzuki KT, Enomoto K, et al. Soy protein isolate enhances hepatic copper accumulation and cell damage in LEC rats. *J Nutr.* 2003;133:1250-4.
 71. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol.* 2012;4:5-10.
 72. Brewer GJ, Askari F. Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, non neurologic, indications. *Liver transplantation.* 2000;6:662-4.
 73. Duarte Royo A, Zepeda Gomez S, Garcia Leiva J, Remes Troche JM, Angeles Angeles A, Torre Delgadillo A, et al. Liver transplantation for neurological Wilson's disease: reflections on two cases within a mexican cohort. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:218-23.
 74. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langrehr JM. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc.* 2001;33:1518-9.
 75. Cheung F, Li XC, Sun BC, Kong LB. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson disease: a single-center experience. *Transplantation.* 2009;87:751-7.
 76. Tatsumi Y, Hattori A, Hayashi H, Ikoma J, Kaito M, Imoto M, et al. Current state of Wilson disease patients in central Japan. *Intern Med.* 2010;49:809-15.
 77. Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, Kudo J, Shirahama M, Inabra S, et al. Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant women with Wilson's disease. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:69-73.
 78. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin JJ. Treatment of Wilson disease with zinc, XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:364-70.
 79. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:531-2.
 80. Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med.* 1986;58:81-7.
 81. Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception.* 1997;56:241-4.
 82. Rubinfeld Y, Maor Y, Simon D, Modai D. A progressive rise in serum copper levels in women taking oral contraceptives: a potential hazard? *Fertil Steril.* 1979;32:599-601.
 83. Walshe JM. Cause of death in Wilson disease. *Mov Disord.* 2007;22:2216-20.