

Guías de Práctica Clínica de la EASL: Enfermedad de Wilson

European Association for the Study of the Liver*

Resumen

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada para ayudar a los médicos y otros profesionales de la salud en el diagnóstico y manejo de pacientes con enfermedad de Wilson. El objetivo es describir una serie de métodos generalmente aceptados para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad de Wilson. Las recomendaciones se basan en una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline (versión PubMed), Embase (versión Dialog), y Cochrane Library utilizando las entradas desde 1966 a 2011. Se utilizó el método de clasificación GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), que ya había sido previamente utilizado en otras GPC de la EASL, y se comparó con el sistema de clasificación utilizado en las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), que es ligeramente diferente (Tabla 1A y B). Por desgracia, no existen ensayos clínicos aleatorizados con un diseño óptimo realizados en pacientes con la enfermedad de Wilson. Por lo tanto, es imposible asignar una calidad de la evidencia alta o moderada a cualquiera de las cuestiones tratadas en ambas guías. La evaluación se basa sobre todo en los grandes estudios de series de casos que se han reportado en las últimas décadas.

© 2011 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introducción

El consumo y absorción de cobre en una dieta normal excede los requerimientos metabólicos y su homeostasis se mantiene exclusivamente por la excreción biliar. La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario en el cual la excreción biliar de cobre es deficiente y se produce su acumulación, sobre todo en el hígado y el cerebro [1,2]. La enfermedad de Wilson es debida a mutaciones del gen ATP7B en el cromosoma 13 [3,4], que codifica una ATPasa transportadora de cobre de tipo P (ATP7B) situada en la red trans-Golgi de los hepatocitos. La ATP7B es responsable del transporte de cobre desde proteínas chaperonas intracelulares hasta la vía secretora, tanto para la excreción en la bilis como para la incorporación en la apo-ceruloplasmina para la síntesis de ceruloplasmina funcional [3,4]. El desarrollo de la enfermedad de Wilson es debida a la acumulación de cobre en los tejidos afectados.

La presentación clínica puede variar ampliamente, pero las características clave de la enfermedad de Wilson son enfermedad hepática y cirrosis, trastornos neuropsiquiátricos, anillos de Kayser-Fleischer en la membrana de Descemet de la córnea, y episodios agudos de hemólisis, a menudo asociados con insuficiencia hepática aguda. La enfermedad de Wilson no es sólo una enfermedad de niños y adultos jóvenes, sino que puede presentarse a cualquier edad [5].

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético que se encuentra en todo el mundo. La enfermedad de Wilson es más común de lo que se pensaba anteriormente, con una frecuencia genética de 1 de cada 90-150 y una incidencia (basada en los adultos que presentan síntomas neurológicos [6]) de hasta 1 de cada 30.000 personas [7]. Se han descrito más de 500 mutaciones diferentes en el gen ATP7B. Se ha confirmado que 380 de estas mutaciones están relacionadas con la patogénesis de la enfermedad [8].

Presentación clínica

Las presentaciones más comunes son enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos. Los pacientes asintomáticos se suelen detectar mediante cribado familiar.

Edad de inicio de los síntomas

La sintomatología de la enfermedad de Wilson puede presentarse a cualquier edad, aunque en la mayoría de los casos aparece entre los 5 y 35 años. El caso descrito más joven con cirrosis debida a la enfermedad de Wilson fue un paciente de 3 años de edad [9]. En alrededor del 3% de los pacientes la sintomatología aparece más allá de la cuarta década, ya sea con enfermedad hepática o neurológica [5]. Los pacientes de mayor edad diagnosticados superaban los 80 años [10,11].

Signos físicos

La característica clínica más frecuente de la enfermedad de Wilson es el anillo de Kayser-Fleischer, que está presente en el 95% de los pacientes con síntomas neurológicos y en algo más de la mitad de las personas sin síntomas neurológicos [12,13]. En los niños que presentan enfermedad hepática, los anillos de Kayser-Fleischer suelen estar ausentes [14]. Los anillos de Kayser-Fleischer son causados por la acumulación de cobre en la membrana de Descemet de la córnea. Se requiere un examen realizado con lámpara de hendidura por un observador experimentado para identificarlos. Estos ani-

Recibido 28 Noviembre 2011; aceptado 28 Noviembre 2011

* Correspondencia: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH 1205 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu



Autores: Chairman: Peter Ferenci. Miembros de las guías de práctica clínica: Anna Czlonkowska, Wolfgang Stremmel, Roderick Houwen, William Rosenberg, Michael Schilsky. Representantes del Consejo de Gobierno de la EASL: Peter Jansen y Darius Morad-pour. Revisor: Jonathan Gitlin.

Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Guías de Práctica Clínica

llos no son del todo específicos de la enfermedad de Wilson, ya que pueden observarse en pacientes con enfermedades colestásicas crónicas, incluyendo niños con colestasis neonatal. Otros cambios oftalmológicos son raros e incluyen cataratas, que son causadas por depósitos de cobre en el centro de la lente intraocular. También se pueden encontrar mediante el examen con lámpara de hendidura [15].

Los signos neurológicos son variables. Los más frecuentes son temblores, ataxia y distonía. Los signos de enfermedad hepática son inespecíficos, pero cualquier enfermedad hepá-

tica de origen desconocido debe ser considerada como enfermedad de Wilson hasta que se demuestre lo contrario. Es importante la vigilancia del diagnóstico porque los anillos de Kayser-Fleischer pueden estar ausentes en el 50% de los pacientes con enfermedad de Wilson con afectación hepática [12].

Enfermedad hepática

Cualquier tipo de enfermedad hepática puede desarrollarse en pacientes con enfermedad de Wilson. Una enfermedad hepática clínicamente evidente puede preceder en 10 años a las manifestaciones neurológicas y la mayoría de los pacientes con síntomas neurológicos presentan algún grado de enfermedad hepática. La presentación de los síntomas de la enfermedad hepática puede ser muy variable, oscilando desde asintomática, con sólo anomalías bioquímicas, a presencia de cirrosis evidente con todas sus complicaciones. La enfermedad de Wilson también puede cursar con insuficiencia hepática aguda, a veces asociada con anemia hemolítica Coombs negativa e insuficiencia renal aguda. Los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Wilson, que tienen un historial de ictericia pueden haber experimentado previamente un episodio de hemólisis. Los síntomas clínicos se resumen en la Tabla 2.

Insuficiencia hepática aguda debido a enfermedad de Wilson (anteriormente: enfermedad de Wilson fulminante)

La enfermedad de Wilson entra en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente joven que presenta hepatitis aguda. Su presentación clínica puede no distinguirse de la de la hepatitis viral aguda, con ictericia y dolor abdominal. En algunos pacientes los síntomas se resuelven espontáneamente, pero una vez hecho el diagnóstico, es necesario tratamiento de por vida. Por otra parte, el rápido deterioro puede causar insuficiencia hepática aguda.

La enfermedad de Wilson explica el 6-12% de todos los pacientes con insuficiencia hepática aguda que son remitidos para trasplante urgente [16,17]. Aunque la cirrosis ya está presente en la mayoría de los casos, la presentación clínica es aguda y progresa rápidamente a insuficiencia hepática y renal y, cuando no se trata, supone una mortalidad casi del 95%. La insuficiencia hepática aguda debida a la enfermedad de Wilson se produce predominantemente en mujeres jóvenes (ratio mujeres/hombres: 4/1) [18]. Una presentación aguda con un rápido deterioro también puede ocurrir en pacientes que fueron tratados con anterioridad, pero interrumpieron su tratamiento [16]. La sospecha de la enfermedad de Wilson aguda debe ser particularmente alta en los pacientes con ictericia severa, hemoglobina baja, colinesterasa baja [17], transaminasas sólo ligeramente aumentadas y fosfatasa alcalina baja.

Hepatitis crónica y cirrosis

Muchos pacientes presentan signos de enfermedad hepática crónica y evidencia de cirrosis, ya sea compensada o descompensada. Los pacientes pueden presentar esplenomegalia aislada debido a la cirrosis clínicamente inaparente con hipertensión portal. La presentación puede no distinguirse de

Tabla 1. (A) Sistema GRADE utilizado en las Guías de Práctica Clínica de la EASL [159]. (B) Sistema de Recomendaciones utilizado en las Guías de Práctica Clínica de la AASLD [130].

Grado	Evidencia
I	Ensayos clínicos aleatorizados
II-1	Ensayos clínicos no aleatorizados
II-2	Estudios de cohortes o de casos y controles
II-3	Series temporales múltiples y experimentos no-controlados
III	Opiniones de expertos y epidemiología descriptiva

Evidencia	Descripción	
Calidad evidencia elevada	Es poco probable que estudios adicionales modifiquen la confianza en el efecto estimado	A
Calidad evidencia moderada	Es probable que estudios adicionales tengan un impacto importante en la confianza en el efecto estimado y puede cambiar la estimación	B
Calidad evidencia baja	Es probable que estudios adicionales tengan un impacto importante en la confianza en el efecto estimado y es probable que cambie la estimación. Cualquier cambio de estimación es incierto	C

Recomendación		
Fuerte	Factores que influyen en la fuerza de la recomendación incluyen la calidad de las pruebas, los resultados presuntamente importantes para el paciente y los costes	1
Débil	Variabilidad en las preferencias y valores, o mayor incertidumbre. La recomendación se hace con menos certeza, mayores costes o consumo de recursos	2

Clasificación	Descripción
Clase I	Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz
Clase II	Condiciones para las cuales hay pruebas contradictorias y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Nivel de evidencia	Descripción
Nivel A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel B	Datos derivados de un único ensayo aleatorizado, o de estudios no aleatorizados
Nivel C	Sólo opinión de consenso de expertos, estudios de casos, o estándares de tratamiento

Tabla 2. Síntomas clínicos en pacientes con enfermedad de Wilson que presentan enfermedad hepática.

Autor, País, [Ref.]	Walshe, Reino Unido, [157]	Stremmel <i>et al.</i> , Alemania, [39]	Schilsky <i>et al.</i> , Estados Unidos, [142]	Scott <i>et al.</i> , Reino Unido, [158]	Ferenci, Austria, [44]
N con enfermedad hepática (sin)	87 (>250)	n.a. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
Síntomatología					
Ictericia, anorexia, vómitos (%)	44	14	15	41	37
Ascitis/edema (%)	26	14	50	24	23
Hemorragia por varices (%)	6		10	6	3
Diátesis hemorrágica (%)	8				3
Hemólisis (%)	20	10	5		10
Hepatomegalia/Esplenomegalia (%)	16	49	15	29	17
Insuficiencia hepática aguda (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	17
Asintomático [§] (%)		18	5		23

*Solo casos con hepatitis crónica activa.

§Niveles elevados de ALT en test rutinario o hallazgo accidental de cirrosis o de anillos de Kayser-Fleischer.

otras formas de hepatitis crónica activa, con síntomas que incluyen ictericia, malestar y molestias abdominales.

Hemólisis

La anemia hemolítica Coombs negativa puede ser el único síntoma inicial de la enfermedad de Wilson. Sin embargo, una hemólisis notable se asocia comúnmente con enfermedad hepática grave. La destrucción de las células del hígado puede producir la liberación de grandes cantidades de cobre almacenado, lo que agrava más la hemólisis. En un estudio de series de casos, la hemólisis estaba presente en 25 de los 220 casos (12%); en esos pacientes se produjo hemólisis ya fuera como un único episodio agudo o de forma recurrente o era de bajo grado y crónica [18]. En una serie de 283 pacientes japoneses con enfermedad de Wilson, sólo tres presentaban únicamente hemólisis aguda [19]. Una cuarta parte de los pacientes que presentaban ictericia también tenía hemólisis. La enfermedad hepática aguda y la hemólisis como síntomas de presentación pueden ocurrir durante el parto, imitando el síndrome de HELLP [20]. Una hemólisis de bajo grado puede estar asociada con la enfermedad de Wilson, incluso cuando la enfermedad hepática no es clínicamente evidente. Algunos pacientes que presentan síntomas neurológicos declaran que han experimentado episodios transitorios de ictericia previamente, probablemente debido a la hemólisis [21]. Por otra parte, el deterioro rápido puede producir insuficiencia hepática aguda.

Enfermedad neurológica

La enfermedad de Wilson puede manifestarse con un amplio espectro de trastornos neurológicos, psiquiátricos o de comportamiento, que pueden ser su primera manifestación clínica, apareciendo de forma simultánea a los signos hepáticos, o algunos años más tarde.

La presentación neurológica puede ser extremadamente sutil, e interrumpida durante muchos años, pero también puede desarrollarse con gran rapidez, llevando en pocos meses a una incapacidad completa. Las anomalías neurológicas pueden ser clasificados como: (1) síndrome rígido-acinético similar a la enfermedad de Parkinson; (2) pseudoesclerosis dominada por temblor; (3) ataxia; y (4) distonía. En muchos

casos, los signos neurológicos son muy difíciles de clasificar ya que los pacientes pueden tener más de una anomalía, cada una con diferentes niveles de gravedad. El temblor característico es un temblor tosco proximal irregular con apariencia de “batimiento de alas”. La distonía puede ser focal, segmentaria o muy grave, involucrando todas las partes del cuerpo y dando lugar a contracturas graves. Son muy comunes las deficiencias motoras que implican la región craneal, y se manifiestan clínicamente como disartria (puede ser cerebelosa o extrapiramidal conduciendo a afonía), babeo o distonía orofaríngea. Las muecas faciales, la mandíbula abierta, la saliva cayéndose, y la retracción del labio son manifestaciones características. Cambios en el habla y el babeo son a menudo los primeros síntomas neurológicos. Un síndrome de temblor-rigidez (“parkinsonismo juvenil”) debe plantear la sospecha de la enfermedad de Wilson [22-24].

Debido al aumento de la dificultad de controlar el movimiento y a la progresión de la distonía, los pacientes terminan encamados e incapaces de cuidar de sí mismos. En última instancia, el paciente presenta una discapacidad grave, manteniendo el estado de alerta, pero siendo incapaz de hablar. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, los síntomas neurológicos pueden confundirse con signos de encefalopatía hepática.

Síntomas psiquiátricos

Los síntomas conductuales y psiquiátricos son comunes y algunos de ellos pueden preceder a signos y síntomas neurológicos o hepáticos. Alrededor de un tercio de los pacientes presentan inicialmente alteraciones psiquiátricas. En los niños con enfermedad de Wilson, se observa un menor rendimiento escolar, cambios en la personalidad, impulsividad, estado de ánimo lábil, exhibicionismo sexual y comportamientos inapropiados [24,25]. Los síntomas iniciales son frecuentemente mal diagnosticados como problemas de comportamiento asociados con la pubertad. En las personas de más edad, se pueden observar rasgos psicóticos semejantes a paranoia, esquizofrenia o depresión, pero también son comunes cambios en el comportamiento. Un deterioro cognitivo grave se observa en pacientes con enfermedad neurológica avanzada, pero en general, la función cognitiva no se deteriora notablemente [26].

El retraso en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson en

Guías de Práctica Clínica

pacientes con síntomas neuropsiquiátricos es frecuente y en un caso fue de hasta 12 años [27]. Los pacientes que presentan síntomas neuropsiquiátricos pueden tener además enfermedad hepática sintomática, pero en la mayoría de pacientes la enfermedad hepática sólo puede ser detectada por análisis de laboratorio, estudios de imagen del hígado o por la histología hepática. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan fibrosis avanzada o cirrosis. Por otro lado, los signos de enfermedad hepática pueden estar completamente ausentes incluso en la biopsia [28].

Otras manifestaciones clínicas

Otras manifestaciones clínicas menos comunes incluyen el gigantismo, lúnulas, anomalías renales, incluyendo aminoaciduria y litiasis renal, hipercalciuria y nefrocalcinosis [29,30], cardiomiopatía [31], miopatía [32], condrocalcinosis y osteoartritis [33], hipoparatiroidismo [34], pancreatitis [35], infertilidad o abortos involuntarios repetidos [36,37].

Pronóstico

Si no se trata, la enfermedad de Wilson es fatal, con la mayoría de muertes en los pacientes por enfermedad hepática y una minoría por las complicaciones de la enfermedad neurológica progresiva. Con el tratamiento quelante y el trasplante de hígado, la supervivencia prolongada se ha convertido en la norma [27,38,39], aunque no se ha evaluado la mortalidad de forma prospectiva. En general, el pronóstico para la supervivencia depende de la gravedad de la enfermedad hepática y neurológica y del cumplimiento de tratamiento farmacológico. La función hepática se normaliza a partir de 1-2 años de tratamiento en la mayoría de los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada en el momento de presentación de la enfermedad, y luego se mantiene estable sin enfermedad hepática progresiva si persiste la adherencia al tratamiento. Por otro lado, el tratamiento médico rara vez es eficaz en pacientes con insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson, principalmente debido al tiempo requerido para eliminar el cobre acumulado del organismo. Se desarrolló un índice de pronóstico [40], que fue posteriormente modificado por Dhawan *et al.* [41]. Una puntuación mayor de 11 del índice es siempre fatal sin un trasplante de hígado (Tabla 3). Los pacientes que presentan síntomas neurológicos tienen

mejor pronóstico, sobre todo si la enfermedad hepática es leve. Sin embargo, los síntomas neurológicos parecen ser sólo parcialmente reversibles con el tratamiento e incluso pueden empeorar después de iniciarlo.

En los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico, la supervivencia puede reducirse ligeramente al principio, pero se asemeja a la esperable para población trasplantada a partir de entonces [42].

Tabla 3. Índice pronóstico en la enfermedad de Wilson [40], modificado por Dhawan *et al.* [41].

	1*	2*	3*	4*
Bilirrubina sérica (μmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC [10 ⁹ /L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Albumina [g/L]	34-44	25-33	21-24	<21

* = sumar puntos, límite superior de la normalidad para AST=20UI/mL (en el *King's College*). Una puntuación ≥11 puntos se asocia con una alta probabilidad de muerte sin un trasplante de hígado.

Diagnóstico diferencial

La hepatitis aguda causada por la enfermedad de Wilson tiene una presentación similar a cualquier otro caso de hepatitis aguda. Del mismo modo, la enfermedad de Wilson debería considerarse en el diagnóstico de los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis, ya que los cambios histológicos habituales son inespecíficos. La enfermedad de Wilson debe considerarse cuando la hepatitis aguda va acompañada de una rápida aparición de ictericia y anemia hemolítica. Durante la adolescencia, la enfermedad de Wilson que se manifiesta mediante síntomas neurológicos puede ser diagnosticada erróneamente como un problema de comportamiento ya que los primeros síntomas pueden ser sutiles. Asimismo, los trastornos avanzados del movimiento en una persona joven deben llevar a considerar la enfermedad de Wilson, pero el diagnóstico puede ser pasado por alto cuando la presentación sugiere un trastorno principalmente psicológico o psiquiátrico.

Métodos de diagnóstico

En general, la combinación de anillos de Kayser-Fleischer y

Tabla 4. Test rutinarios para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

Test	Valores típicos en la enfermedad de Wilson	Falsos "negativos"	Falsos "positivos"
Ceruloplasmina sérica	Disminución del 50% respecto al rango inferior de los valores normales	Niveles normales en pacientes con inflamación hepática Sobreestimación por ensayo inmunológico Embarazo y terapia estrogénica	Niveles bajos en: - malabsorción - aceruloplasminemia - heterocigotos
Cobre en orina de 24 horas	>1,6μmol/24h >0,64μmol/24h en niños	Normal: - recogida incorrecta - niños sin enfermedad hepática	Aumentado en: - Necrosis hepatocelular - Colestasis - Contaminación muestra
Cobre sérico libre	>1,6μmol/L	Normal si la ceruloplasmina está sobreestimada por ensayo inmunológico	
Cobre hepático	>4μmol/g peso en seco	Debido a variación regional - En pacientes con enfermedad hepática activa - En pacientes con nódulos de regeneración	Síndromes colestáticos
Anillos de Kayser-Fleischer (examen con lámpara de hendidura)	Presentes	Ausentes - En hasta el 50% de los pacientes con enfermedad hepática de Wilson - En la mayoría de hermanos asintomáticos	Cirrosis biliar primaria

Tabla 5. Sistema de puntuación desarrollado en la 8ª Reunión Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig 2001 [44].

Síntomas y signos clínicos típicos		Otros tests	
Anillos de Kayser-Fleischer		Cobre hepático (en ausencia de colestasis)	
Presentes	2	>5x LSN (>4µmol/g)	2
Ausentes	0	0,8-4µmol/g	1
Síntomas neurológicos**		Normal (<0,8µmol/g)	-1
Severos	2	Gránulos Rodanina-positivos*	1
Moderados	1	Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Ausentes	0	Normal	0
Ceruloplasmina sérica		1-2xLSN	1
Normal (>0,2g/L)	0	>2xLSN	2
0,1-0,2g/L	1	Normal, pero >5xLSN después de la D-penicilamina	2
<0,1g/L	2	Análisis de mutaciones	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		Detectadas en ambos cromosomas	4
Presente	1	Detectadas en 1 cromosoma	1
Ausente	0	Sin mutaciones detectadas	0
PUNTUACIÓN TOTAL		Resultado evaluación:	
4 o más		Diagnóstico confirmado	
3		Diagnóstico posible, se necesitan más tests	
2 o menos		Diagnóstico poco probable	

*Si no hay cobre hepático disponible cuantitativamente; ** O anomalías típicas en imágenes de resonancia magnética del cerebro. LSN, límite superior de la normalidad.

un nivel de ceruloplasmina sérica bajo (<0,1 g / L) es suficiente para establecer un diagnóstico. Cuando los anillos de Kayser-Fleischer no están presentes (como es común en la enfermedad de Wilson con manifestación hepática), los niveles de ceruloplasmina en sangre no siempre son fiables, ya que pueden ser bajos por otros motivos (por ejemplo, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática severa, enfermedad celíaca, aceruloplasminemia familiar) [43] o en los portadores heterocigotos de mutaciones ATP7B que no muestran enfermedad por acumulación de cobre. Por otra parte, la inflamación del hígado u otra zona puede hacer que la concentración de ceruloplasmina aumente a los niveles normales, lo que refleja su identidad como una proteína de fase aguda. Esto también es cierto para el tratamiento con estrógenos. Por ello, para muchos pacientes, podría ser necesaria una combinación de pruebas. Ninguna de las pruebas es específica por sí sola y, por lo tanto, se debe aplicar una serie de pruebas (Tabla 4).

Una puntuación de diagnóstico basada en todas las pruebas disponibles fue propuesta en el 8º Encuentro Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig 2001 [44] (Tabla 5). El sistema de puntuación propuesto para la enfermedad de Wilson proporciona una buena precisión diagnóstica [45]. El algoritmo diagnóstico basado en esta puntuación se muestra en la Fig. 1.

Ceruloplasmina sérica

La ceruloplasmina es la principal portadora de cobre en la sangre. Contiene seis átomos de cobre por molécula (holoceruloplasmina), pero también puede estar presente la proteína sola sin cobre (apoceruloplasmina). La ceruloplasmina es un reactante de fase aguda con actividad ferroxidasa [46]. Los niveles de ceruloplasmina en suero se pueden medir enzimáticamente por su actividad oxidasa dependiente de cobre frente sustratos específicos, o mediante ensayos con anticuerpos, como los radioinmunoensayos, la inmunodifusión radial o la nefelometría. Los ensayos inmunológicos pueden sobreestimar las concentraciones de ceruloplasmina, ya que no discriminan entre apoceruloplasmina y holoceruloplasmina. La concentración normal de ceruloplasmina medida por ensayo enzimático varía entre laboratorios (con un límite inferior entre 0,15 y 0,2g/L). En la enfermedad de Wilson, por lo general, es inferior a 0,1g/L. Las concentraciones séricas de ceruloplasmina se elevan por inflamación aguda, en estados asociados con hiperestrogenemia, como el embarazo y la suplementación con estrógenos. Los niveles de ceruloplasmina sérica se encuentran típicamente bajos en pacientes con afectación neurológica debido a enfermedad de Wilson, pero pueden estar en el rango normal-bajo en aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad hepática de Wilson activa. Por otro lado, la ceruloplasmina sérica puede ser baja en otras enfermedades o condiciones con gran pérdida de proteínas por vía renal o entérica, en síndromes de mala absorción o con enfermedad hepática grave en fase terminal de cualquier etiología. Aproximadamente el 20% de heterocigotos presentan niveles de ceruloplasmina sérica más bajos

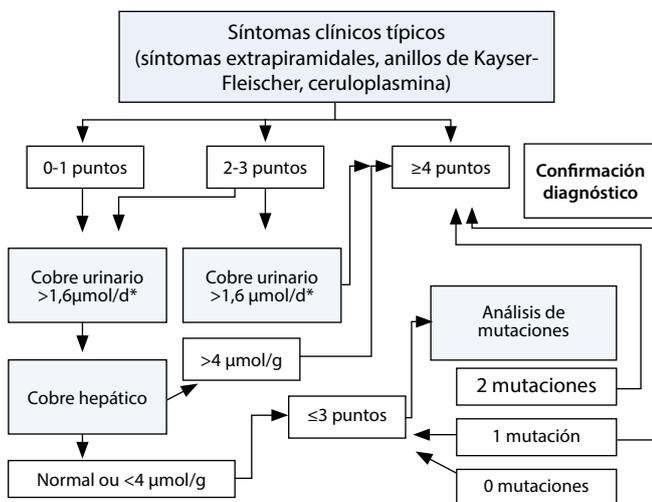


Fig. 1. Algoritmo de diagnóstico para la enfermedad de Wilson basado en el sistema de puntuación de Leipzig [44].

*En niños el umbral puede reducirse a 0,64µmol/d.

[1,47]. Los pacientes con aceruloplasminemia carecen de la proteína en su totalidad debido a mutaciones en el gen de la ceruloplasmina en el cromosoma 3. Estos pacientes pueden presentar hemosiderosis, pero no presentan acumulación de cobre [48]. Por lo tanto, la ceruloplasmina sérica por sí sola no es suficiente para diagnosticar o descartar la enfermedad de Wilson. Un estudio prospectivo sobre la ceruloplasmina sérica, utilizándola como prueba de cribado para la enfermedad de Wilson en pacientes remitidos con enfermedad hepática, mostró que el valor predictivo de presentar un nivel de ceruloplasmina por debajo de lo normal era del 6%. En niños con enfermedad de Wilson, 15-36% tenían una concentración de ceruloplasmina en el rango normal [14,49]. En un estudio de series de casos, 12 de los 55 pacientes con enfermedad de Wilson tenían niveles de ceruloplasmina normal y no presentaban anillos de Kayser-Fleischer [12]. El valor predictivo de la ceruloplasmina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson en la insuficiencia hepática aguda es muy bajo [50]. En un estudio publicado recientemente, la medición de la actividad oxidasa de la ceruloplasmina sérica fue superior a los ensayos inmunológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, pero estas pruebas generalmente no están disponibles en los laboratorios comunes [51].

Cobre sérico

Aunque es una enfermedad en la que se produce acumulación de cobre, el cobre sérico total (que incluye el cobre incorporado en la ceruloplasmina) en la enfermedad de Wilson suele disminuir en proporción a la disminución de la concentración de ceruloplasmina en sangre. En pacientes con daño hepático grave, el cobre sérico puede estar dentro del rango normal, independientemente de si los niveles de ceruloplasmina sérica son elevados o bajos. En el contexto de la insuficiencia hepática aguda debida a la enfermedad de Wilson, los niveles de cobre sérico pueden incluso estar especialmente elevados debido a la liberación repentina del metal desde los almacenes hepáticos. Los niveles de cobre sérico normales o elevados, junto a una disminución de los niveles de ceruloplasmina, indican un aumento en la concentración de cobre que no está unido a la ceruloplasmina en la sangre. El cobre no fijado a ceruloplasmina (o "cobre libre") se puede calcular restando el cobre unido a ceruloplasmina ($3,15 \times$ ceruloplasmina en mg/L es la cantidad de cobre unido a ceruloplasmina en $\mu\text{g/L}$) de la concentración total de cobre sérico (en $\mu\text{g/L}$; el cobre sérico en $1 \mu\text{mol/L} \times 63,5$ es igual al cobre sérico en $\mu\text{g/L}$) [52]. La concentración de cobre sérico no unido a la ceruloplasmina se ha propuesto como prueba diagnóstica para la enfermedad de Wilson [53]. En la mayoría de pacientes no tratados, se eleva por encima de $200 \mu\text{g/L}$. La concentración de cobre sérico no unido a ceruloplasmina puede estar elevada en la insuficiencia hepática aguda de cualquier etiología, en la colestasis crónica [54], y en la intoxicación por cobre. El principal problema de utilizar el cobre no unido a ceruloplasmina como prueba diagnóstica para la enfermedad de Wilson es que depende de la adecuación de los métodos para medir tanto el cobre como la ceruloplasmina séricos. Es de más valor en el control de la farmacoterapia que en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

Excreción urinaria de cobre

La cantidad de cobre excretada por vía urinaria en un período de 24 horas puede ser útil para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson y para el seguimiento del tratamiento. En los pacientes no tratados, la excreción urinaria de cobre en 24 horas refleja la cantidad de cobre no unido a ceruloplasmina circulante. El volumen de orina exacta y la excreción total de creatinina en 24 horas son importantes para la determinación precisa de la excreción urinaria de cobre. En caso de insuficiencia renal, la prueba no es aplicable. En los pacientes sintomáticos no tratados, una excreción de cobre superior a $1,6 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ($100 \mu\text{g}/24\text{h}$) se toma como el diagnóstico de la enfermedad de Wilson [5]. Sin embargo, la excreción urinaria basal de cobre en 24 horas puede ser menor que $1,6 \mu\text{mol}/24\text{h}$ en la presentación de la enfermedad en el 16-23% de los pacientes, especialmente en niños y hermanos asintomáticos [12,14,55]. Debido a que la excreción urinaria de cobre es insignificante en individuos sanos [56], excreciones urinarias de cobre superiores a $0,64 \mu\text{mol}/24\text{h}$ pueden ser sugestivas de enfermedad de Wilson en niños asintomáticos. Los problemas que pueden surgir en la medición del cobre excretado en 24 horas incluyen recogida incompleta de orina, y, por otra parte, la contaminación del dispositivo de recogida de cobre (esta última menos problemática con la aparición de envases desechables). La interpretación de la excreción urinaria de cobre en 24 horas puede ser difícil debido a la coincidencia con los niveles encontrados en otros tipos de enfermedad hepática (por ejemplo, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática crónica activa o colestasis y, en particular, durante la insuficiencia hepática aguda de cualquier origen). Los heterocigotos pueden tener también una mayor excreción de cobre que los controles, que raramente sobrepasan los niveles normales del rango [57].

La excreción urinaria de cobre con la administración de D-penicilamina se pensaba que era una prueba de diagnóstico útil. Esta prueba sólo se ha estandarizado en población pediátrica en la que se administraron 500mg de D-penicilamina oral al inicio y de nuevo 12 horas más tarde durante la recogida de orina de 24 horas, independientemente del peso corporal [58]. Al comparar con una amplia variedad de enfermedades hepáticas, incluyendo hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria e insuficiencia hepática aguda, se encontró una clara diferenciación cuando se excretaban más de $25 \mu\text{mol}/24\text{h}$. Una reevaluación de esta prueba en pacientes pediátricos reconfirmó el valor en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson con enfermedad hepática activa, pero no era fiable para descartar el diagnóstico en hermanos asintomáticos [59]. En comparación con los niños con otras enfermedades hepáticas, la prueba de la D-penicilamina sólo tuvo una sensibilidad del 12,5%. Sin embargo, los datos de Dhawan *et al.* y Nicastro *et al.* sugieren que el uso de un umbral inferior para la excreción urinaria de cobre (sin estimulación con D-penicilamina) de $0,64 \mu\text{mol}/24\text{h}$ aumenta la sensibilidad de la prueba y elimina la necesidad de las pruebas de estimulación con D-penicilamina [41,45].

La prueba de estimulación con penicilamina se ha utilizado en adultos, pero muchos de los resultados observados en este test se obtuvieron utilizando diferentes dosis y tiempos para la administración de la D-penicilamina [12,53,56]. Por lo tanto,

esta prueba no se recomienda para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson en adultos.

Concentración de cobre en el parénquima hepático

La acumulación de cobre en el hígado es la característica distintiva de la enfermedad de Wilson. Sin embargo, los colorantes específicos como rodamina o orceína revelan acumulaciones de cobre en menos del 10% de los pacientes, ya que sólo detectan las deposiciones de cobre lisosomal. Por lo tanto, la acumulación hepática de cobre no puede ser descartada únicamente por la evaluación histoquímica de una biopsia de hígado. Por ello, la medición de la concentración de cobre del parénquima hepático es el método de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Las biopsias para la determinación cuantitativa del cobre deben ser colocadas en un recipiente seco libre de cobre. El envío de muestras para la determinación cuantitativa del cobre no requiere precauciones especiales, como la congelación. En general, la exactitud de la medición se mejora con el tamaño de la muestra adecuada: se necesita para el correcto análisis al menos 1 cm de longitud en el centro de la biopsia [62]. Especímenes embebidos en parafina también pueden ser utilizados para determinar el contenido de cobre, pero pueden ser menos fiables si la muestra es pequeña. Una concentración de cobre en el hígado $>4\mu\text{mol/g}$ de peso seco es considerado como la mejor evidencia bioquímica de la enfermedad de Wilson. La disminución del umbral de $4\mu\text{mol/g}$ de peso en seco a $1,2\mu\text{mol/g}$ de peso seco mejoró la sensibilidad de 83,3% a 96,5%, mientras que la especificidad se mantuvo aceptable (95,4% vs. 98,6%) [28]. El principal problema de medir la concentración de cobre del parénquima hepático es la distribución no homogénea de cobre en el hígado en etapas avanzadas de la enfermedad de Wilson. Por lo que la concentración puede ser subestimada debido a un error al tomar la muestra. En aproximadamente el 18% de los pacientes adultos, las concentraciones de cobre hepáticas son sólo entre 0,8 y $4\mu\text{mol/g}$ peso seco, encontrándose incluso en algunos casos en el rango normal [28]. En un estudio pediátrico, el error al tomar la muestra fue suficientemente común para hacer esta prueba poco fiable en pacientes con cirrosis [60]. Por otro lado, en trastornos colestáticos de larga duración, el contenido de cobre en el hígado también puede estar aumentado. Niveles de cobre en el hígado considerablemente elevados también se pueden encontrar en los síndromes de toxicosis idiopática por cobre tales como la cirrosis infantil de la India [61].

Histología hepática

Para fines diagnósticos, la biopsia del hígado sólo es necesaria si los signos clínicos y las pruebas no invasivas no permiten un diagnóstico confirmatorio o si hay sospecha de otras patologías hepáticas [62].

Las primeras alteraciones histológicas en el hígado incluyen esteatosis leve (tanto microvesicular como macrovesicular), núcleos de glucógeno en los hepatocitos y necrosis hepatocelular focal [62,63]. Con frecuencia, estos cambios son mal diagnosticados como enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La biopsia hepática puede mostrar características histológicas clásicas de

la hepatitis autoinmune (la llamada "hepatitis crónica activa"). Con el progresivo daño del parénquima, posteriormente se desarrollan fibrosis y cirrosis. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico [28]. Hay algunos pacientes mayores con enfermedad de Wilson que no tienen cirrosis o incluso ningún síntoma de enfermedad hepática [5,12]. En el caso de fallo hepático agudo debido a la enfermedad de Wilson, hay una marcada degeneración hepatocelular y un colapso parenquimal, típico del origen de la cirrosis. La apoptosis de los hepatocitos es una característica notoria durante la lesión aguda [64].

La detección de cobre en los hepatocitos mediante una evaluación histoquímica rutinaria es altamente variable. Especialmente en las primeras fases de la enfermedad, el cobre está presente principalmente en el citoplasma unido a la metalotioneína y no es histoquímicamente detectable [65]. En el hígado con cirrosis la cantidad de cobre varía de nódulo a nódulo y puede variar de célula a célula en los estados pre-cirróticos. La ausencia de cobre histoquímicamente identificable no excluye la presencia de la enfermedad de Wilson. Los complejos lisosomales de cobre pueden ser detectados mediante varios métodos de tinción, incluyendo la tinción de rodamina o de orceína.

La presencia de especímenes hepáticos en el análisis ultraestructural en el momento de la esteatosis revela anomalías mitocondriales específicas [66]. Los típicos resultados incluyen la variabilidad en el tamaño y la forma, el aumento de la densidad del material de matriz, y numerosas inclusiones incluyendo lípidos y material granular fino que podría ser cobre. La alteración más llamativa es el aumento del espacio intercrystal a causa de la dilatación de las puntas de las crestas, creando una apariencia quística [66]. En ausencia de colestasis, estos cambios se consideran esencialmente patognomónicos de la enfermedad de Wilson. En etapas tardías de la enfermedad, están presentes depósitos opacos dentro de los lisosomas. El análisis ultraestructural puede ser un complemento útil para el diagnóstico.

Hallazgos neurológicos e imágenes radiológicas del cerebro

La evaluación neurológica se debe realizar también en pacientes con enfermedad hepática de Wilson tanto en su forma presintomática como en la sintomática. Se debe realizar una consulta con un neurólogo para que evalúe a los pacientes con síntomas neurológicos evidentes antes del tratamiento o poco después de iniciarlo.

La enfermedad neurológica se puede manifestar en forma de alteraciones motoras con características parkinsonianas de distonía, hipertonía y rigidez, síndrome coreico o pseudoesclerótico, con temblores y disartria. La descripción clínica es difícil debido a la gran variabilidad de los signos neurológicos, las diferencias en la gravedad y la presencia concomitante de diferentes signos en un paciente. Todavía no existe una escala comúnmente aceptada que describa los signos neurológicos y su gravedad. Una propuesta reciente es la "Unified Wilson's disease Rating Scale (UWDRS)" [67,68].

La resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada del cerebro pueden detectar anomalías estructurales en los ganglios basales [69]. Los hallazgos más frecuentes son un aumento de la densidad en la tomografía computarizada o una

Guías de Práctica Clínica

hiperintensidad en la secuencia T2 de la RM en la región de los ganglios basales. La RM puede ser más sensible en la detección de estas lesiones. Los hallazgos anormales no sólo se limitan a esta región. Otras anomalías han sido descritas. Un hallazgo característico de la enfermedad de Wilson es el signo de la “cara de panda gigante” [70,71], pero se encuentra sólo en una minoría de pacientes. Además de este signo, la hiperintensidad en el tectum y en el bulbo raquídeo, y la participación simultánea de los ganglios basales, tálamo y tronco encefálico son prácticamente patognomónicas de la enfermedad de Wilson [72]. Las alteraciones significativas en las imágenes cerebrales pueden incluso estar presentes en algunos individuos antes de la aparición de los síntomas [69].

Otras técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética espectroscópica [70] y la tomografía computarizada de fotón único pueden ser útiles para detectar el daño inicial del cerebro en la enfermedad de Wilson, no sólo con la perspectiva de la evaluación y el tratamiento del deterioro motor, sino también en una mejor evaluación de los trastornos menos investigados en el ámbito cognitivo [73]. La ecografía transcraneal del parénquima cerebral detecta la hiperrefringencia en el núcleo lenticular, incluso cuando en la RM no se observan anomalías [74], pero debe confirmarse en futuros estudios [75].

Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral son útiles para documentar el grado de deterioro funcional y la mejora mediante el tratamiento [76,77].

Pruebas genéticas

El diagnóstico genético-molecular directo es difícil ya que hay más de 500 posibles mutaciones; a excepción de unas pocas mutaciones más frecuentes, siendo cada una de las cuales rara [78]. Por otra parte, la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (es decir, portadores de dos mutaciones diferentes). El cribado genético-molecular integral tarda varios meses, lo que hace de este un método poco práctico. Sin embargo, es apropiado para realizar el análisis molecular del gen ATP7B en cualquier paciente que tenga un diagnóstico provisional de la enfermedad de Wilson, tanto para su confirmación como para facilitar la posterior revisión de miembros de la familia.

Por el contrario, las sondas específicas para el alelo permiten la identificación directa de una mutación siendo un procedimiento rápido y clínicamente muy útil. Sin embargo, esto sólo puede lograrse si una mutación se produce con una frecuencia razonable en la población (por ejemplo, H1069Q en Europa Central [79], -441/-427 del. en Cerdeña [80,81], R778L en el Extremo Oriente [82-84]). En esos casos, la identificación de una mutación puede apoyar el diagnóstico, mientras la identificación de dos mutaciones confirmaría el diagnóstico. Con el avance de los diagnósticos basados en el ADN, tales como el desarrollo de un solo microchip que es capaz de identificar las mutaciones más comunes, estas recomendaciones pueden cambiar.

Recomendaciones 1

- La enfermedad de Wilson debe ser considerada en cualquier persona con alteraciones hepáticas o trastornos neurológicos del movimiento de causa incierta. La edad por sí sola no debe ser la base para eliminar el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.
GRADE II-2, A, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- La enfermedad de Wilson debe ser considerada en cualquier paciente con enfermedad hepática inexplicable en combinación con trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.
GRADE II-2, A, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- Los anillos de Kayser-Fleischer deben buscarse mediante un examen con lámpara de hendidura por un examinador experto. La ausencia de anillos de Kayser-Fleischer no excluye el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, incluso en pacientes con enfermedad neurológica predominante.
GRADE II-2, A, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- La evaluación neurológica y el escáner del cerebro, preferentemente por RM, se deben considerar antes del tratamiento en todos los pacientes con enfermedad neurológica de Wilson y debe ser parte de la evaluación de cualquier paciente que presente síntomas neurológicos compatibles con la enfermedad de Wilson.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel C
- Un nivel bajo de ceruloplasmina sérica debe ser una prueba para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Niveles dudosos requieren una evaluación adicional. La ceruloplasmina sérica dentro del rango normal no excluye necesariamente el diagnóstico.
GRADE II-2, A, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- La excreción urinaria basal de 24 horas de cobre >1,6µmol es típica en los pacientes sintomáticos. En los niños con enfermedad hepática leve, la excreción urinaria basal de 24 horas de cobre puede estar ligeramente elevada o incluso puede estar en el rango normal. La disminución del umbral >0,64µmol/24h puede ser útil para detectar pacientes asintomáticos, pero será menos sensible y puede confundirse con otras lesiones del hígado.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel C
- El contenido de cobre del parénquima hepático >4µmol/g peso seco proporciona información de diagnóstico crítico y debe ser obtenido en los casos en que el diagnóstico no es claro y en pacientes más jóvenes. En los pacientes no tratados, el contenido de cobre hepático normal (<0,64 a 0,8 µmol/g peso seco) excluye casi siempre un diagnóstico de enfermedad de Wilson.
GRADE III, B, 2
AASLD Clase I, Nivel B
- El análisis de mutaciones con sondas alélicas específicas o por la secuenciación completa del gen es actualmente posible y está disponible. Las pruebas específicas para las mutaciones conocidas o el análisis de haplotipos deben ser el principal medio para la detección en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Wilson.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B

Insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson

El punto más difícil es el diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson, ya que la mortalidad sin trasplante de hígado urgente es muy alta. Existen pruebas de laboratorio fácilmente disponibles, incluyendo la fosfatasa alcalina (PAL), la bilirrubina y el suero de aminotransferasas, que proporcionan un método rápido y preciso para el diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson [85]. La combinación de un ratio entre elevación de la PAL/elevación total de bilirrubina menor a 4 y un ratio de AST:ALT superior a 2,2 mostró una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% [86]. Sin embargo, estos hallazgos fueron rebatidos por otros autores. Por tanto, estos parámetros deben ser considerados en caso de sospecha de enfermedad aguda de Wilson, pero deben usarse en combinación con otros signos y síntomas que sugieren la enfermedad de Wilson. La combinación de síntomas clínicos y de los parámetros de diagnóstico convencionales (ceruloplasmina, presencia de cobre en suero o orina) de la enfermedad de Wilson son menos sensibles y específicos, pero importantes para el diagnóstico [86]. El diagnóstico tiene que ser comprobado, si es posible, mediante una biopsia hepática, o al menos después del trasplante (contenido de cobre en el hígado, análisis de mutación) para permitir la detección de hermanos asintomáticos.

Cribado en familiares

Es fundamental examinar a la familia de los pacientes con enfermedad de Wilson debido a que la probabilidad de que un hermano sea homocigótico y por tanto desarrolle la enfermedad clínica es del 25%.

En sus hijos, la probabilidad es del 0,5%. Aunque este riesgo es bajo, el análisis del gen ATP7B para encontrar mutaciones en los hijos de un paciente índice es justificable dado el devastador potencial del curso de la enfermedad de Wilson. Existen dificultades en el diagnóstico certero de portadores heterocigotos, pero los hermanos de un caso índice con una mutación documentada pueden ser examinados mediante un análisis mutacional.

Si no se detecta la mutación o mutaciones del caso índice, es válido el análisis genealógico usando haplotipos basados en los polimorfismos de genes que rodean la enfermedad de Wilson. Este análisis requiere la identificación de un caso índice con el diagnóstico indiscutible de la enfermedad de Wilson dentro de la familia. Se requiere ADN de ambos padres. Entonces el haplotipo, basado en el patrón de dinucleótidos y trinucleótidos que se repite entorno a ATP7B, es determinado en el paciente índice y su familia. La herencia de los haplotipos asociados a la enfermedad permite determinar si no se ven afectados, si son heterocigóticos, o incluso si son pacientes [78]. Las pruebas genéticas son el único método fiable para distinguir si los hermanos son heterocigotos o homocigotos.

Tratamiento

Existen diversos fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, incluyendo la D-penicilamina,

trientina, zinc, tetratiomolibdato y dimercaprol. Una vez que se ha hecho el diagnóstico, el tratamiento debe durar toda la vida. Hay una falta de pruebas de alta calidad para estimar los efectos relativos del tratamiento de los fármacos disponibles en la enfermedad de Wilson. Por lo tanto, ensayos clínicos comparativos aleatorizados, prospectivos y multicéntricos son necesarios [87].

D-Penicilamina

El principal efecto de la D-penicilamina en la enfermedad de Wilson es promover la excreción urinaria de cobre. La D-penicilamina también puede actuar mediante la inducción de la metalotioneína [88]. La dosis de mantenimiento es generalmente de 750 a 1500 mg/día administrada en dos o tres dosis. La dosis en niños es de 20mg/kg/día administrada en dos o tres dosis. La D-penicilamina se administra mejor 1 hora antes de las comidas, ya que los alimentos inhiben su absorción. Puesto que la D-penicilamina tiende a interferir con la acción de la piridoxina, debe proporcionarse una suplementación de piridoxina (25-50mg/día). La D-penicilamina también interfiere con el entrecruzamiento del colágeno [89] y tiene algunas acciones inmunosupresoras [90,91].

La adecuación del tratamiento se puede controlar mediante la medición de la excreción urinaria de 24h de cobre durante el tratamiento. Será más alta inmediatamente después de iniciar el tratamiento y puede exceder los 16µmol (1000µg) en 24h en ese momento. Para el tratamiento a largo plazo, la señal más importante de eficacia es una mejoría clínica y en las analíticas mantenida. La ceruloplasmina sérica puede disminuir después del inicio del tratamiento. Durante el tratamiento la excreción urinaria de cobre debe encontrarse sobre los 3-8µmol por 24h. Para documentar la eficiencia terapéutica, la excreción urinaria de cobre después de 2 días de cese de D-penicilamina debe ser de 61,6µmol/24h. Además, la estimación de cobre no unido a ceruloplasmina muestra la normalización de la concentración de cobre no unido a ceruloplasmina con un tratamiento eficaz [92]. Los valores de la excreción de cobre en orina >1,6µmol/24h después de 2 días de cese de D-penicilamina pueden indicar falta de adherencia al tratamiento (en aquellos pacientes que el cobre no unido a ceruloplasmina es elevado >15µg/L).

La D-penicilamina es rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal con una curva de doble pico para la absorción intestinal [93,94]. Si la D-penicilamina se toma con una comida, su absorción se reduce cerca del 50%. Una vez absorbido, el 80% de D-penicilamina circula unida a proteínas plasmáticas. Más del 80% de la excreción de D-penicilamina es a través de los riñones. La vida media de excreción de la D-penicilamina es del orden de 1,7-7 h, pero hay una variación interindividual considerable.

Numerosos estudios demuestran la eficacia de la D-penicilamina como tratamiento para la enfermedad de Wilson [95-97]. En pacientes con enfermedad hepática sintomática, la recuperación de la función hepática sintética y mejoría de los signos clínicos se producen normalmente durante los primeros 2-6 meses de tratamiento, pero una mayor recuperación puede ocurrir durante el primer año de tratamiento. El incumplimiento de la terapia conduce a la progresión significa-

tiva de la enfermedad hepática e insuficiencia hepática dentro de 1-12 meses después de la interrupción del tratamiento.

En los pacientes con enfermedad neurológica de Wilson, la mejoría de los síntomas es más lenta y puede observarse incluso después de tres años [97]. El empeoramiento de los síntomas neurológicos ha sido reportado entre el 10 y el 50% de los pacientes tratados con D-penicilamina durante la fase inicial del tratamiento. En una serie reciente, el empeoramiento neurológico se produjo en los tres tratamientos utilizados para la enfermedad de Wilson (D-penicilamina, trientina, zinc), pero sobre todo con la D-penicilamina, donde el 13,8% se vieron afectados negativamente [27]. La tolerabilidad de la D-penicilamina puede mejorarse comenzando con dosis crecientes, 125-250 mg/día aumentándola en incrementos de 250 mg cada 4-7 días hasta un máximo de 1000 a 1500 mg/día administrada en 2-4 dosis. La administración de dosis de 1500 mg cada día o más puede conducir a un rápido y, a menudo irreversible deterioro neurológico. La readministración rápida del tratamiento en pacientes que lo interrumpieron durante periodos largos también puede provocar signos neurológicos irreversibles.

La D-penicilamina está asociada a numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios graves que requieren su interrupción ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes [95,98]. Las primeras reacciones son fiebre y erupciones cutáneas, linfadenopatía, neutropenia o trombocitopenia, y la proteinuria, que pueden ocurrir en las primeras 1-3 semanas.

Una toxicidad significativa de la médula ósea incluye trombocitopenia grave o aplasia total. En estas condiciones, la D-penicilamina debe interrumpirse inmediatamente. Reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad, por lo general anunciada por proteinuria o la aparición de otros elementos celulares en la orina, donde el cese de la D-penicilamina debe ser inmediato. Otras reacciones tardías incluyen un síndrome similar al lupus marcado por hematuria, proteinuria y anticuerpos antinucleares positivos, y con dosis más altas de D-penicilamina, que no se suelen utilizar para el tratamiento del síndrome de Goodpasture de la enfermedad de Wilson. Las toxicidades dermatológicas reportados incluyen cambios progéricos en la piel y elastosis perforante serpiginosa [99], y pénfigo o lesiones penfigoides, liquen plano y estomatitis aftosa. Los efectos secundarios tardíos son poco frecuentes e incluyen nefrotoxicidad, miastenia gravis [100], polimiositis, pérdida del gusto, disminución de la inmunoglobulina A y retinitis serosa. La siderosis hepática se ha visto en pacientes tratados con niveles en suero reducidos de cobre unido a ceruloplasmina y no unido [101]. El tratamiento excesivo con penicilamina puede conducir a una anemia sideroblástica reversible y hemosiderosis.

Trientina

La trientina (dihidrocloruro trietilentetramina o 2,2,2-tetramina) se introdujo en 1969 como una alternativa a la D-penicilamina. La trientina es un quelante con una estructura parecida a la poliamina, químicamente distinta a la de la D-penicilamina. Carece de grupos sulfhidrilo y el cobre está quelado mediante la formación de un complejo estable con

los cuatro nitrógenos constituyentes en un anillo planar. Al igual que la D-penicilamina, la trientina promueve la excreción urinaria de cobre.

Existen pocos datos sobre la farmacocinética de la trientina. Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, y lo que es absorbido se metaboliza e inactiva [102]. Aproximadamente el 1% de la trientina administrada y aproximadamente el 8% del metabolito de la trientina biotransformada, el acetiltrienuo, aparecen en última instancia en orina. Las cantidades de cobre, zinc y hierro urinario aumentan en paralelo con la cantidad de trientina excretada en la orina [103]. La potencia de la trientina como quelante de cobre en comparación con la de la D-penicilamina es controvertida [95,104]. Tanto la trientina como la D-penicilamina pueden movilizar diferentes grupos de cobre en el cuerpo [105].

Las dosis típicas de trientina son de 900 a 2700 mg/día en dos o tres dosis, usando dosis de 900-1500 mg/día en la terapia de mantenimiento. En los niños, no se ha establecido una dosis en función del peso, pero la dosis utilizada generalmente es de 20 mg/kg/día administrada en dos o tres dosis. La trientina debe administrarse 1 h antes o 3 h después de las comidas. Tomarla más cerca de las comidas es aceptable si esto asegura el cumplimiento. Los comprimidos de trientina pueden no ser estables durante periodos prolongados a altas temperaturas ambientales, lo cual es un problema para los pacientes que viajan a climas cálidos.

La trientina es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Wilson [106,107]. La trientina, además de utilizarse en pacientes que no toleran la penicilamina, también ha demostrado ser un tratamiento inicial eficaz, incluso en pacientes con enfermedad hepática descompensada desde el principio [108,109]. En general, los efectos adversos debidos a la D-penicilamina se resuelven cuando es sustituida por la trientina y no vuelvan a producirse durante el tratamiento prolongado con trientina.

El empeoramiento neurológico después del inicio del tratamiento con trientina ha sido reportado, pero parece menos frecuente que con la D-penicilamina. La trientina también forma quelatos de hierro, y la co-administración de trientina y hierro debe evitarse ya que el complejo con el hierro es tóxico. Una anemia sideroblástica reversible puede ser una consecuencia del exceso de tratamiento y una consecuente deficiencia de cobre. También se han hallado reacciones similares al lupus en algunos pacientes con enfermedad de Wilson tratados con trientina. Sin embargo, estos pacientes fueron casi todos previamente tratados uniformemente con D-penicilamina, por lo que la verdadera frecuencia de esta reacción cuando se utiliza trientina *de novo* es desconocida.

La adecuación del tratamiento se controla mediante la medición de la excreción de cobre en orina de 24 horas (después de 2 días de cese del tratamiento) midiendo el cobre no unido a ceruloplasmina.

Tetratiomolibdato de amonio

El tetratiomolibdato amónico (TTMo) es un compuesto eliminador de cobre muy fuerte. Los complejos de TTMo con cobre; impiden la absorción en el tracto intestinal, y en la circulación, dejan que el cobre no quede disponible para la

captación celular [110]. El TTMo puede, de una manera directa y reversible, disminuir la entrega de cobre en las metaloenzimas secretadas [111]. A dosis bajas, el TTMo elimina el cobre de la metalotioneína, pero a dosis más altas forma un complejo de cobre insoluble, que se deposita en el hígado [112]. El TTMo sigue siendo una terapia experimental, y no está disponible comercialmente. Hasta el momento, la experiencia clínica con este fármaco es limitada. El control de cobre libre fue prospectivamente estudiado como tratamiento inicial anti-cobre en pacientes con la presentación neurológica de la enfermedad de Wilson [113]. Los pacientes fueron tratados durante 8 semanas con TTMo, y a partir de entonces con zinc. En un ensayo abierto, el TTMo mostró un fuerte control de los niveles de cobre libres. En un ensayo a doble ciego, el TTMo fue significativamente mejor controlador de los niveles de cobre libre que la trientina. Con la trientina, cinco pacientes empeoraron neurológicamente y esto se asoció a picos significativos en los niveles de cobre sérico libre. Otros datos también indican su utilidad porque es menos probable que pueda causar deterioro neurológico [114,115]. Los efectos adversos potenciales incluyen la depresión de la médula ósea [116], la hepatotoxicidad [117], y la eliminación excesiva de cobre, lo que provoca una disfunción neurológica. El TTMo también tiene efectos antiangiogénicos, debido a su amplio efecto eliminador de cobre [118].

Zinc

El zinc fue utilizado para tratar la enfermedad de Wilson por primera vez por Schouwink en Holanda a principios de 1960

[119]. Su mecanismo de acción es diferente al de la penicilamina y la trientina: el zinc interfiere con la absorción de cobre desde el tracto gastrointestinal. El zinc induce la producción de metalotioneína en el enterocito, una proteína rica en cisteína que es un quelante endógeno de metales. La metalotioneína tiene una mayor afinidad para el cobre que para el zinc y, por lo tanto, se une preferentemente al cobre presente en el enterocito e inhibe su entrada en la circulación portal. Una vez unido, el cobre no es absorbido, pero se pierde en la materia fecal cuando los enterocitos se desprenden por rotación normal [120]. Debido a que el cobre también entra en el tracto gastrointestinal, desde la saliva y las secreciones gástricas, el tratamiento de zinc puede generar un saldo negativo de cobre y por lo tanto eliminar el cobre almacenado [121,122]. El zinc también puede actuar mediante la inducción de niveles de metalotioneína hepatocelular [123,124], previniendo la lesión hepatocelular por exceso de cobre tóxico.

Se utilizan diferentes sales de zinc (sulfato, acetato, gluconato). La dosis recomendada es de 150 mg de zinc elemental/día (para niños <50 kg la dosis es de 75 mg) administrada en tres dosis, 30 minutos antes de las comidas. Si la terapia de combinación con quelantes tiene ventajas, no se conoce todavía. Sin embargo, para evitar la neutralización de la eficiencia del zinc por quelantes, diferentes tiempos de dosificación tienen que ser considerados. El cumplimiento de las tres dosis al día puede ser problemático. El uso de la sal de zinc no indica diferencias con respecto a la eficacia pero puede afectar la tolerabilidad. Tomar zinc con alimentos interfiere con su absorción [125]. La adecuación del tratamiento con zinc es juzgado por la mejora clínica y bioquímica y midiendo la

Recomendaciones 2

- El tratamiento inicial para pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson debe incluir un agente quelante (D-penicilamina o trientina). La trientina se puede tolerar mejor.
GRADE II-1, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- El zinc puede tener un papel como tratamiento de primera línea en pacientes neurológicos.
GRADE II-2, C, 2
AASLD Clase II, Nivel C
- El tratamiento de pacientes pre-sintomáticos o de aquellos con enfermedad neurológica en terapia de mantenimiento puede llevarse a cabo con un agente quelante o con zinc.
GRADE II-1, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- El tratamiento es permanente y no debe interrumpirse, a menos que se realice un trasplante de hígado
GRADE II-1, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- Si se utiliza zinc, es necesaria una cuidadosa monitorización de las transaminasas, cambiando a los quelantes si éstas aumentan.
GRADE C1
AASLD Clase I, Nivel B
- Los pacientes deben evitar el consumo de alimentos y agua con altas concentraciones de cobre, especialmente durante el primer año de tratamiento.
GRADE II-3, B, 2
AASLD Clase I, Nivel C
- Los pacientes con insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson deben ser tratados con trasplante de hígado cuando la puntuación revisada del *King's College* es ≥11.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B [41]
- Los pacientes con cirrosis descompensada, que no responden al tratamiento de quelación, deben ser evaluados con rapidez para el trasplante de hígado.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel B
- El tratamiento para la enfermedad de Wilson debe continuarse durante el embarazo, pero la reducción de la dosis es recomendable para la D-penicilamina y la trientina.
GRADE II-3, B, 1
AASLD Clase I, Nivel C
- Como monitoreo rutinario, se deben analizar con regularidad (al menos dos veces al año): el cobre y la ceruloplasmina séricos, las enzimas hepáticas y la razón normalizada internacional, parámetros funcionales, hemograma completo y análisis de orina, así como realizar exámenes físicos y neurológicos.
GRADE II-2, B, 1
AASLD Clase I, Nivel C
- Durante el tratamiento y dos días después de interrumpirlo, se debe medir la excreción urinaria de cobre durante 24 horas (periodicidad anual). La estimación del cobre sérico no unido a ceruloplasmina puede ser otro parámetro útil para controlar el tratamiento.
GRADE II-3, B, 1
AASLD Clase I, Nivel C

excreción urinaria de cobre en 24 horas, que debe ser inferior a 1,6 μ mol/24h en tratamiento estable. Además, el cobre no unido a ceruloplasmina debe descender con un tratamiento eficaz. La excreción urinaria de zinc puede medirse de vez en cuando para comprobar el cumplimiento.

El zinc tiene pocos efectos secundarios. La irritación gástrica es un problema común y dependerá de la sal empleada. El zinc puede tener efectos inmunosupresores y reducir la quimiotaxis de los leucocitos. Las elevaciones en la lipasa sérica y/o amilasa se pueden producir sin evidencia clínica o radiológica de pancreatitis. El deterioro neurológico es raro con el uso de zinc [96, 126, 127]. Si una dosis alta de zinc es segura para los pacientes con función renal alterada todavía, no está establecido.

La mayoría de los datos de zinc provienen de estudios no controlados de dosis que oscilan entre 75-250 mg cada día [87, 128]. El zinc es probablemente menos eficaz que los agentes quelantes en el tratamiento de la enfermedad establecida de Wilson, aunque los datos son limitados y no controlados [129]. Aunque el zinc está actualmente reservado como tratamiento de mantenimiento, también se ha usado como terapia de primera línea, más comúnmente en pacientes asintomáticos o presintomáticos. Parece ser igual de eficaz que la D-penicilamina pero mejor tolerado [96]. Informes de grandes estudios en adultos con enfermedad de Wilson indican una buena eficacia [122]. Mientras que la monoterapia de zinc parece ser eficaz y segura en la enfermedad neurológica de Wilson y en los hermanos asintomáticos, se necesita mucha precaución en pacientes con enfermedad de Wilson hepática. Se ha visto deterioro hepático ocasional cuando el zinc ha sido iniciado y fue fatal en un caso [127]. Por lo tanto, la monoterapia sólo con zinc para la enfermedad hepática sintomática de Wilson es controvertida. En los Países Bajos, 17 pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson fueron tratados únicamente con zinc con una mediana de seguimiento de 14 años [128]. En los casos de enfermedad neurológica el resultado del tratamiento sólo con zinc, en general, es bueno. Un resultado menos satisfactorio en la enfermedad hepática puede relacionarse con una menor eficiencia del cobreado. Dos pacientes con enfermedad de Wilson hepática progresaron a un estado descompensado y dos pacientes con enfermedad neurológica de Wilson desarrollaron enfermedad sintomática hepática. Los resultados a largo plazo de los diferentes tratamientos en 288 pacientes alemanes y austríacos con la enfermedad de Wilson indicaron que, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento con agentes quelantes o sales de zinc fue eficaz. Sin embargo, había una ventaja en los agentes quelantes ya que evitan el deterioro hepático [129]. Por el contrario, en una cohorte de 164 pacientes polacos no hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes que iniciaron el tratamiento con sulfato de zinc o D-penicilamina [38]. Las guías actuales recomiendan que todos los pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson reciban un agente quelante (penicilamina o trientina) [130, 131]. El zinc puede tener un papel como terapia de primera línea en pacientes neurológicos.

Otros tratamientos

Los antioxidantes, sobre todo la vitamina E, pueden tener un papel como tratamiento adyuvante [132, 133]. Se han encontrado niveles bajos de vitamina E en suero e hígado en la enfermedad de Wilson [134-136]. Se ha observado una mejora sintomática ocasional cuando la vitamina E ha sido añadida al tratamiento, pero no se han realizado estudios rigurosos. Un estudio sugiere que no existe correlación entre la deficiencia de antioxidante y los síntomas clínicos [135].

Los datos en animales sugieren un papel inminente de la amitríptilina en la insuficiencia hepática debido a la enfermedad de Wilson, ya que reduce la apoptosis inducida por cobre de las células del hígado, y por lo tanto aumenta la supervivencia de las ratas deficientes en ATP7B [137]. Sin embargo, aún no se dispone de datos en seres humanos.

El tratamiento *in vitro* con las chaperonas farmacológicas 4-fenilbutirato y curcumina, restauró parcialmente la expresión proteica de la mayoría de los mutantes ATP7B y podría permitir nuevas estrategias de tratamiento para la enfermedad de Wilson, mediante la mejora directa de la expresión de la proteína ATP7B mutante con actividad de exportación de cobre residual [138]. Además, la curcumina es un antioxidante ideal y un eficaz eliminador de las especies reactivas de oxígeno [139] y puede actuar como un agente quelante de cobre [140]. Los datos clínicos en pacientes con enfermedad de Wilson no están aún disponibles.

Trasplante de hígado

El trasplante es con frecuencia necesario para los pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada debido a la enfermedad de Wilson [141]. Debido a que el defecto bioquímico reside principalmente en el hígado, el trasplante hepático ortotópico (THO) corrige el problema subyacente. Schilsky analizó 55 trasplantes realizados en 33 pacientes con cirrosis descompensada y 21 con insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson en Estados Unidos y Europa [142]. La mediana de supervivencia después del THO era de 2,5 años, el mayor tiempo de supervivencia después del THO fue de 20 años. La supervivencia a 1 año fue del 79%. Hubieron complicaciones no mortales en cinco pacientes. Se llevaron a cabo 51 THO en 39 pacientes (16 pediátricos, 23 adultos) en la Universidad de Pittsburgh [143]. La tasa de supervivencia del injerto primario fue del 73% y la supervivencia de los pacientes fue del 79%. La supervivencia fue mejor para los que presentaban enfermedad crónica hepática avanzada (90%) que para los que tenían insuficiencia hepática aguda (73%). El trasplante de donante vivo familiar (donde el donante es obligatoriamente un heterocigoto) es factible y da excelentes resultados [144-146]. La supervivencia es satisfactoria y parece ser mejor para los pacientes a los que se les realiza un trasplante teniendo enfermedad hepática avanzada crónica que para aquellos con insuficiencia hepática aguda. La supervivencia global está mejorando; la supervivencia más larga registrada es de 20 años. Una observación limitada sugiere que los síntomas neurológicos de los pacientes que necesitan un THO también pueden mejorar como resultado [145]. Sin embargo, también se observó un deterioro neurológico grave después de un THO exitoso [147].

Embarazo

El éxito en el tratamiento significa que las mujeres con enfermedad de Wilson pueden quedarse embarazadas [148,149]. El asesoramiento debe indicar que la probabilidad de hallar un homocigoto entre los niños es de 0,5%; el análisis de los haplotipos de la pareja está justificado. El estado de cobre del paciente debe ser optimizado antes del embarazo. Aunque existe cierta preocupación por la teratogenicidad de la D-penicilamina, los riesgos de retirar el tratamiento son mayores que las de continuarlo. Una recopilación de casos publicados de 161 embarazos en 83 mujeres con enfermedad de Wilson (uno de ellos por fertilización *in vitro*) tratados con D-penicilamina durante el embarazo mostró 122 nacimientos con 119 nacimientos normales [150]. Una alta tasa de aborto sólo se observó en un estudio de la India [151].

Esto también es válido para el tratamiento con trientina [152] o zinc [149]. Si la dosis de un quelante debe reducirse o no, se basa en especulaciones en lugar de en datos. El mayor riesgo de teratogénesis fetal es en el primer trimestre, por lo tanto, la reducción de la D-penicilamina durante el primer trimestre fue recomendada con un control de la dosis más baja en todos los trimestres [130]. Otros recomendaron reducir los quelantes a una dosis mínima, es decir, 300-600 mg/día en el último trimestre con el fin de evitar el insuficiente suministro de cobre para el feto o la insuficiente cicatrización de heridas después de la cesárea o episiotomía [148]. No se recomienda la lactancia materna tomando terapia de quelación, aunque hay informes donde los niños amamantados por madres en tratamiento con D-penicilamina no tuvieron problemas [153].

A pesar de que la anticoncepción es un tema importante, no se han realizado estudios detallados hasta el momento. Los estrógenos pueden interferir con la excreción biliar de cobre. En las mujeres sanas que toman anticonceptivos, el cobre sérico y la excreción urinaria de cobre aumentaron [154], se observaron incluso deposiciones de cobre [155]. Muchos dispositivos intrauterinos contienen cobre. Por lo tanto, sólo los anticonceptivos espermicidas y de barrera y preparaciones que sólo contienen progesterona pueden ser prescritos de forma segura [156].

Conflictos de interés

Los colaboradores de estas Guías de Práctica Clínica han indicado que no tienen relaciones con entidades comerciales.

Referencias

[1] Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith Jr LH, editor. Major problems in internal medicine, vol. 23. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984. p. 25-35.
 [2] Gitlin JD. Wilson disease. Gastroenterology 2003;125:1868-1877.
 [3] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. Hepatology 2003;37:1241-1247.
 [4] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. J Membr Biol 2003;191:1-12.
 [5] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Szalay F, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late onset Wilson disease. Gastroenterology 2007;132:1294-1298.
 [6] Bachmann H, Lössner J, Kühn HJ, Siegemund R. Occurrence, genetics and epidemiology of Wilson's disease in East Germany. In: Czlonkows-

ka A, van der Hamer CJA, editors. Proc. 5th. Intern. Symposium on Wilson's disease. Technical Univ. Delft 1991. p. 121-128.
 [7] Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:298-300.
 [8] Wilson disease mutation database. Available from: <http://www.wilson-disease.med.ualberta.ca/database.asp>.
 [9] Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. J Pediatr 2000;137:719-722.
 [10] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. Hepatology 2005;41:668-670.
 [11] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. Mov Disord 2008;23:897-899.
 [12] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl CH, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. Gastroenterology 1997;113:212-218.
 [13] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut 2000;46: 415-419.
 [14] Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:186-190.
 [15] Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. Br Med J 1969;3:95-96.
 [16] Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. Lancet 1986;12:845-847.
 [17] Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. World J Gastroenterol 2007;13:1711-1714.
 [18] Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p. 1037-1050. [19] Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. Eur J Pediatr 1987;146:261-265.
 [20] Czlonkowska A, Gromadzka G, Buttner J, Chabik G. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. Arch Gynecol Obstet 2009;281:129-134.
 [21] Czlonkowska A. A study of haemolysis in Wilson's disease. J Neurol Sci 1972;16:303-314.
 [22] Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's Disease. CNS Drugs 2005;19:185-192.
 [23] LeWitt PA, Czlonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R, editors. International neurology, a clinical approach. Oxford UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 644-647.
 [24] Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Jescic R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:772-775.
 [25] Seniów J, Mroziak B, Czlonkowska A, Jeđryka-Goral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. Clin Neuropsychol 2004;17:367-373.
 [26] Seniów J, Ba'k T, Gajda J, Poniatowska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. Mov Disord 2002;17:1077-1108.
 [27] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease - a cohort study. Gut 2007;56:115-120.
 [28] 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 disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:811-818.
 [29] Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. Eur J Pediatr 1989;148:548-549.
 [30] Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature. J Urol 1994;152:978-979.

- [31] Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1982;397:301-311.
- [32] Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron* 1996;73:477-479.
- [33] Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36:99-111. [34] Carpenter TO, Carnes Jr DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873-877.
- [35] Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:931-933.
- [36] Klee JG. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *Lancet* 1979;2:423.
- [37] Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101:395-398.
- [38] Czlonkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease - cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol* 2005;252:698-703.
- [39] Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson's disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991;115:720-726.
- [40] Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377-1381.
- [41] 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 Transplant* 2005;11:441-448.
- [42] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25: E52-E60.
- [43] Cauza E, Maier-Dobersberger T, Ferenci P. Plasma ceruloplasmin as screening test for Wilson's disease. *J Hepatol* 1997;27:358-362.
- [44] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.
- [45] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948-1956.
- [46] Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol* 1976;44:187-236.
- [47] Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzychowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet* 2010;89:463-467.
- [48] Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:S972-S977.
- [49] Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JB. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *J Pediatr* 1979;94:564-568.
- [50] Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167-1174.
- [51] 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;51:925-930.
- [52] Danks DM. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 4125-4158.
- [53] Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:237-256.
- [54] Gross Jr JB, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1985;89:272-278.
- [55] Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. *Clinical study of 44 cases*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:155-161.
- [56] Tu JB, Blackwell RQ. Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease. *Metabolism* 1967;16:507-513.
- [57] Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion* 1981;21:169-178.
- [58] 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: 609-615.
- [59] Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, 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;47:270-276.
- [60] Song YM, Chen MD. A single determination of liver copper concentration may misdiagnose Wilson's disease. *Clin Biochem* 2000;33: 589-590.
- [61] Tanner MS. Indian childhood cirrhosis and Tyrolean childhood cirrhosis. Disorders of a copper transport gene? *Adv Exp Med Biol* 1999;448: 127-137.
- [62] Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology*. *Am J Clin Pathol* 1994;102:443-446.
- [63] Strohmeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;73:12-24.
- [64] Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998;4:588-593.
- [65] 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;53:883-901.
- [66] Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968;55:354-367.
- [67] Leinweber B, Moller JC, Scherag A, Reuner U, Gunther P, Lang CJG, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23:54-62.
- [68] Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:1-12.
- [69] van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;198:531-536.
- [70] Tarnacka B, Szeszkowski W, Gołebowski M, Czlonkowska A. MR Spectroscopy in monitoring the treatment of Wilson's disease patients. *Mov Disord* 2008;23:1560-1566.
- [71] Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology* 2003;61:969.
- [72] Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010;25:672-678.
- [73] Piga M, Murru A, Satta L, Serra A, Sias A, Loi G, et al. SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:716-724.
- [74] Walter U, Królikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005;64:1726-1732.
- [75] Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:166-178.
- [76] Grimm G, Oder W, Prayer L, Ferenci P, Madl CH. Prospective follow-up study in Wilson's disease. *Lancet* 1990;336:963-964.
- [77] Grimm G, Madl CH, Katzenschlager R, Oder W, Ferenci P, Gangl A. Detailed evaluation of brain dysfunction in patients with Wilson's disease. *EEG Clin Neurophysiol* 1992;82:119-124.
- [78] Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:726-733

- [79] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease – impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151–159.
- [80] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Figus AL, Lilliu F, *et al.* Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population – evidence of a founder effect. *Hum Mutat* 1999;14:294–303.
- [81] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Altuntas B, Giacchino R, *et al.* Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet* 1999;36:833–836.
- [82] Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Choi SY, Cho SW, *et al.* Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat* 1998;11:275–278.
- [83] Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, *et al.* Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1997;60:1423–1429.
- [84] Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, *et al.* Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999;41:409–413.
- [85] Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of acute Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100:1129–1134.
- [86] Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157–165.
- [87] 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;29:947–958.
- [88] Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987;2:95.
- [89] Siegel RC. Collagen cross-linking effect of D-penicillamine on cross-linking *in vitro*. *J Biol Chem* 1977;252:254–259.
- [90] Lipsky PE, Ziff M. The effect of D-penicillamine on mitogen-induced human lymphocyte proliferation: synergistic inhibition by D-penicillamine and copper salts. *J Immunol* 1978;120:1006–1013.
- [91] Czlonkowska A. The influence of prolonged treatment with D-penicillamine on the immune response in Wilson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:265–271.
- [92] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI: initial treatment studies. *J Lab Clin Med* 1989;114:633–638.
- [93] Perrett D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J Rheumatol Suppl* 1981;7:41–50.
- [94] Kukovetz WR, Beubler E, Kreuzig F, Moritz AJ, Nimberger G, Werner-Breitnecker L. Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine. *J Rheumatol* 1983;10:90–94.
- [95] Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973;42:441–452.
- [96] Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269–273.
- [97] Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490–493.
- [98] 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;40:936–941.
- [99] Becuwc C, Dalle S, Ronger-Savle S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, *et al.* Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60–63.
- [100] Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *Brit Med J* 1975;2:726–727.
- [101] Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, *et al.* Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3147–3151.
- [102] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643–647.
- [103] Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci* 1997;61:899–907.
- [104] Borthwick TR, Benson GD, Schugar HJ. Copper chelating agents. A comparison of cupruritic responses to various tetramines and D-penicillamine. *J Lab Clin Med* 1980;95:575–580.
- [105] Sarkar B, Sass-Kortsak A, Clarke R, Laurie SH, Wei P. A comparative study of *in vitro* and *in vivo* interaction of D-penicillamine and triethylene-tetramine with copper. *Proc R Soc Med* 1977;70:13–18.
- [106] Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979;34:271–280.
- [107] Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317:209–213.
- [108] Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991;164:29–35.
- [109] Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128:285–287.
- [110] Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, *et al.* Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994;51:545–554.
- [111] Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, Canalizo-Hernández MA, Marvin RG, Kelly RA, *et al.* Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science* 2010;327:331–334.
- [112] Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *J Inorg Biochem* 1998;70:49–55.
- [113] Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, *et al.* Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009;154:70–77.
- [114] Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, *et al.* Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. III: initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379–385.
- [115] 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* 2006;63:521–527.
- [116] Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A. Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson's disease. *Aust NZ J Med* 1998;28:215–216.
- [117] Medici V, Trevisan CP, Bigotto MA, D'Inca R, Martines D, Dal Pont E, *et al.* Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report. *Mov Disord* 2006;21:2030–2032.
- [118] Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, Irani J, Bottema KM, Bias C, *et al.* Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:4854–4859.
- [119] Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979;18:205–211.
- [120] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Young AB. Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1987;7:209–220.
- [121] Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983;99:314–319.
- [122] Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998;132:240–241.
- [123] Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238–309.
- [124] Schilsky M, Blank RR, Czaja MJ, Scheinberg IH, Stockert RJ, Sternlieb I. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J Clin Invest* 1989;84:1562–1568.
- [125] Pecoud A, Dozel F, Schelling JL. The effect of foodstuffs on the absorp-

- tion of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:469–474.
- [126] Ferenci P. Zinc treatment of Wilson's disease. In: Kruse-Jarres JD, Schölmerich J, editors. *Zinc and diseases of the digestive tract*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers;1997. p. 117–124.
- [127] Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol* 1995;52:10–11.
- [128] Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009;50:1442–1452.
- [129] Weiss KH, Gotthardt D, 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;140:1189–1198.
- [130] Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines: a practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2008;47:2094–2108.
- [131] Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993;86:197–204.
- [132] Fryer MJ. Potential of vitamin E as an antioxidant adjunct in Wilson's disease. *Med Hypotheses* 2009;73:1029–1030.
- [133] Shen L, Ji HF. Adjunctive vitamin E treatment in Wilson disease, suggestions for future trials. *Hepatology* 2010;51:1864.
- [134] von Herbay A, de Groot H, Hegi U, Stremmel W, Strohmeyer G, Sies H. Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatol* 1994;20:41–46.
- [135] Sinha S, Christopher R, Arunodaya GR, Prashanth LK, Gopinath G, Swamy HS, *et al.* Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom? *J Neurol Sci* 2005;228:121–123.
- [136] Sokol RJ, Twedt D, McKim Jr JM, Devereaux MW, Karrer FM, Kam I, *et al.* Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994;107:1788–1798.
- [137] Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, Becker JU, Kempe DS, Lupescu A, *et al.* Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nature Med* 2007;13:164–170.
- [138] van den Berghe PV, Stapelbroek JM, Krieger E, de Bie P, van de Graaf SF, de Groot RE, *et al.* Reduced expression of ATP7B affected by Wilson disease-causing mutations is rescued by pharmacological folding chaperones 4-phenylbutyrate and curcumin. *Hepatology* 2009;50:1783–1795.
- [139] Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:105–107.
- [140] Barik A, Mishra B, Shen L, Mohan H, Kadam RM, Dutta S, *et al.* Evaluation of a new copper(II)-curcumin complex as superoxide dismutase mimic and its free radical reactions. *Free Radic Biol Med* 2005;39:811–822.
- [141] Khanna A, Jain A, Eghtesad B, Rakela J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Surg Clin North Am* 1999;79:153–162.
- [142] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583–587.
- [143] Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. *J Hepatol* 1995;23:373–381.
- [144] Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, *et al.* Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:261–267.
- [145] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langrehr JM, *et al.* Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc* 2001;33:1518–1519.
- [146] Cheng F, Li GQ, Zhang F, Li XC, Sun BC, Kong LB, *et al.* Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009;87:751–757.
- [147] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;23:743–746.
- [148] Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300–1302.
- [149] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluijn KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364–370.
- [150] Ferenci P. Wilson's Disease. In: Bacon B, O'Grady JG, DiBisceglie A, Lake JR, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. [Chapter 24]. Maryland Heights, Miss. USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 351–367.
- [151] Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:37–40.
- [152] Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 1986;58:81–87.
- [153] Messner U, Günter HH, Niesert S. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:77–79.
- [154] 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.
- [155] Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. *Optom Vis Sci* 2008;85:E802–E807.
- [156] Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997;56:241–244.
- [157] Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *Q J Med* 1989;70:253–263.
- [158] Scott J, Gollan JL, Samourian S, Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74:645–651.
- [159] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.