

DOI: 10.26445/04.02.4

CASO CLINICO

## Enfermedad de Wilson: presentación hepática y revisión bibliográfica

**Ignacio Moratorio**

ORCID: 0000-0002-4661-7263

Posgrado de la Clínica de  
Gastroenterología. UdelaR.

**Yéssica Pontet**

ORCID: 0000-0002-1537-1280

Asistente de la Clínica de  
Gastroenterología. UdelaR.

**Nelia Hernández**

ORCID: 0000-0001-6816-3699

Profesora Agregada de la Clínica de  
Gastroenterología. UdelaR.

Wilson's disease: liver presentation and literature review

Doença de Wilson: apresentação hepática e revisão de literatura

**Resumen:** La Enfermedad de Wilson es un trastorno genético raro que puede presentarse a cualquier edad y se caracteriza por el depósito de cobre a nivel hepático y cerebral. La afectación hepática abarca desde formas asintomática hasta falla hepática fulminante o cirrosis. Su diagnóstico precoz tiene implicancias pronósticas ya que el tratamiento puede lograr un balance negativo de cobre, permitir el control sintomático y prevenir la progresión de la enfermedad. Se presenta el caso de un hombre de 27 años, con dolor abdominal, en el que se hizo el diagnóstico de Enfermedad de Wilson a partir de una hipertransaminasemia leve. Los hallazgos que orientaron al diagnóstico fueron una cupruria aumentada por inducción con D-penicilamina y una cuantificación de cobre en tejido hepático seco elevada. Con un estadio de fibrosis leve, se comenzó tratamiento con D-penicilamina con buena tolerancia y la normalización de las alteraciones bioquímicas.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Wilson, D-penicilamina.

**Abstract:** Wilson's disease is a rare genetic disorder that can occur at any age and is characterized by copper deposition in the liver and brain. Liver involvement ranges from asymptomatic forms to fulminant hepatic failure or cirrhosis. Its early diagnosis has prognostic implications since the treatment can achieve a negative copper balance, allow symptomatic control and prevent the progression of the disease. We present the case of a 27-year-old man with abdominal pain, who was diagnosed with Wilson's disease from mild hypertransaminasemia. The findings that led to the diagnosis were an increased cupruria by induction with D-penicillamine and a quantification of copper in elevated dry liver tissue. With a stage of mild fibrosis, treatment with D-penicillamine was started with good tolerance and normalization of biochemical alterations.

**Key words:** Wilson's disease, D-penicillamine

**Resumo:** Doença de Wilson é uma doença genética rara que pode ocorrer em qualquer idade e é caracterizada pela deposição de cobre no fígado e no cérebro. O envolvimento do fígado varia de formas assintomáticas a insuficiência hepática fulminante ou cirrose. Seu diagnóstico precoce tem implicações prognósticas, uma vez que o tratamento pode alcançar um balanço negativo do cobre, permitir o controle sintomático e prevenir a progressão da doença. Apresentamos o caso de um homem de 27 anos com dor abdominal, diagnosticado com doença de Wilson de hipertransaminasemia leve. Os achados que levaram ao diagnóstico foram aumento da cuprúria por indução com D-penicilamina e quantificação de cobre em tecido hepático seco elevado. Com uma fase de fibrose leve, o tratamento com D-penicilamina foi iniciado com boa tolerância e normalização das alterações bioquímicas.

**Palavras-chave:** Doença de Wilson, D-penicilamina

**Recibido:** 20/03/2019 **Aceptado:** 06/05/2019

Clínica de Gastroenterología. (Prof. Dr. Henry Cohen). Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: **E-mail:** ignaciomoratorio@gmail.com

## Introducción

La Enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente, caracterizado por el depósito de cobre a nivel hepático y cerebral, causado por variantes patogénicas del gen ATP7B que codifica una ATPasa responsable de la homeostasis del cobre.<sup>(1,2)</sup> Su disfunción causa acumulación de cobre libre en el hígado, que es liberado al torrente sanguíneo y a la orina, afectando la córnea y al sistema nervioso central.<sup>(2,3)</sup>

La incidencia es de hasta 1 en 40.000 personas,<sup>(3)</sup> aunque investigaciones recientes sugieren que la prevalencia está subestimada.<sup>(4,5)</sup> La mayoría de los pacientes con EW se vuelven sintomáticos antes de los 35 años.<sup>(3)</sup> Las manifestaciones más frecuentes son las neurológicas, hepáticas y psiquiátricas. Los anillos de KF son considerados característicos de la EW y se encuentran en la mayoría de aquellos con síntomas neurológicos pero pueden estar ausentes en hasta la mitad de aquellos con manifestaciones hepáticas.<sup>(1,3,6)</sup>

En relación a la afectación hepática, su presentación abarca desde formas asintomáticas hasta falla hepática fulminante o cirrosis. Un estudio con 55 casos reportó que 25% de los pacientes con enfermedad hepática eran clínicamente asintomáticos al diagnóstico, 22% debutaron con falla hepática fulminante y 53% con hepatopatía crónica.<sup>(7)</sup> Algunos pueden cursar con anemia hemolítica.<sup>(8)</sup>

Se han utilizado múltiples recursos bioquímicos para el diagnóstico pero ninguno de ellos es específico. Tradicionalmente se describe la tríada de cupremia y ceruloplasminemia bajas junto con cupruria elevada como sugestivas de EW. Sin embargo, la misma se encuentra incompleta o ausente en 3% de los pacientes con EW confirmada por pruebas genéticas y está presente en 16% de los portadores heterocigotos sanos.<sup>(2)</sup> El Balkhi y cols. desarrollaron un método para la determinación directa de cobre lábil, denominado CuEXC, que fue propuesta como herramienta diagnóstica complementaria.<sup>(9)</sup>

La biopsia hepática es necesaria en aquellos en los que los signos clínicos y las pruebas bioquímicas no arrojen resultados compatibles o en caso de sospecha de otra patología hepática concomitante. Las tinciones histoquímicas que revelan la acumulación de cobre son Rodanina, Orceína, Rubéanico, azul Victoria y Timm (con mayor sensibilidad). Su positividad varía según el estadio y no son exclusivas para EW.<sup>(10, 11, 12)</sup> Por esta razón la medición de cobre en el parénquima hepático mayor a 4  $\mu\text{mol/g}$  de peso seco es considerada la mejor evidencia de EW; aunque en caso de cirrosis la cantidad de cobre varía de nódulo a nódulo.<sup>(3, 13)</sup>

El objetivo del tratamiento consiste en alcanzar un balance negativo de cobre para mejorar el pronóstico, ya que en ausencia o abandono del mismo la mortalidad es alta.<sup>(3, 14)</sup>

## Caso clínico

Se describe el caso de un hombre de 27 años, médico, procedente de Cuba, sin antecedentes personales ni familiares a destacar, que refería dolor en HD leve a moderado, intermitente, sin irradiaciones, acompañado de náuseas de 6 y 12 meses de evolución respectivamente. Se presentó con ictericia subconjuntival, examen neurológico normal y un abdomen blando, depresible, levemente doloroso a la palpación de HD, sin hepato-esplenomegalia ni matidez de flancos. Con ecografía de abdomen normal, se detectó como hallazgo bioquímico una hipertransaminasemia de 2-3 VVN con una BT 2.5 mg/dL a predominio de la indirecta, FA normal y GGT 1.5 VVN. Presentaba proteínas totales de 7.2 g/dL, albúmina de 5.5 g/dL junto con una Hb 14.5 g/dL, 218.000 plaquetas, 5.100 leucocitos con un tiempo de protrombina normal.

Del estudio de la alteración del hepatograma se descartaron serologías para VHB, VHC y anticuerpos de autoinmunidad (ANA, ASMA, AMA y LKM-1, Ac tTG, Ac EMA). La alfa-1 antitripsina y el metabolismo de hierro eran normales. La ceruloplasmina era de 0.15 g/L (VN: 0.20-0.35 g/L), la cupremia 11.1  $\mu\text{mol/L}$  (VN: 11.8-22.8  $\mu\text{mol/L}$ ) y la cupruria 0.602  $\mu\text{mol/24hs}$  (VN: <0.96  $\mu\text{mol/24hs}$ ). Se realizó prueba de inducción con D-P a dosis de 1000 mg, obteniéndose una cupruria en 24 hs de 6.75  $\mu\text{mol/24hs}$  (11 VVN). Se descartó la presencia de anillo de KF bajo lámpara de hendidura.

Para la estadificación se realizó una elastografía hepática que informó 5.8 kPa. Posteriormente se realizó una biopsia hepática que informó esteato-hepatitis con esteatosis macro y microvacuolar severa (80% de los hepatocitos vacuolados); balonamiento celular, distorsión de cordones de hepatocitos, inflamación portal leve en algunos espacios porta con tractos fibrosos finos. Se observaron pequeños focos necro-inflamatorios en el lobulillo y cuerpos apoptóticos. La cuantificación de cobre en tejido hepático seco fue de 3.30  $\mu\text{mol/g}$  (4 VVN). Con estos

hallazgos compatibles con EW, se comenzó tratamiento con D-penicilamina 250 mg cada 8 hs y vitamina B6 1 comprimido/día.

El paciente presentó buena respuesta al tratamiento, con normalización de las alteraciones bioquímicas descritas así como mejoría de la sintomatología digestiva. A tres años del inicio se encontraba asintomático, sin elementos imagenológicos de remodelación hepática ni de HTP, con funcional y enzimograma hepático normal, sin complicaciones vinculadas al tratamiento.

## Discusión

La EW constituye un desafío diagnóstico con una incidencia de hasta 1 en 40.000 personas;<sup>(1,3)</sup> especialmente en aquellos pacientes con afectación hepática, con un posible subdiagnóstico.<sup>(2, 4, 5)</sup>

El caso reportado corresponde a un hombre de 27 años, acorde con lo descrito en la literatura ya que la gran mayoría de los pacientes se vuelven sintomáticos entre los 5 y 35 años.<sup>(3-5)</sup> Se presentó como una hipertransaminasemia de 2-3 LSN acompañado de un aumento en la BT 2.5 mg/dL a predominio de la indirecta e ictericia subconjuntival. Dicha hipertransaminasemia leve es la forma de presentación entre 18 y 23% de los pacientes con EW<sup>(15)</sup> y la elevación de las mismas suele ser de 2-5 veces el LSN.<sup>(16)</sup> El aumento de bilirrubina a predominio de su forma indirecta puede corresponder a episodios transitorios de hemólisis asociados a ictericia. Puede ser la forma de presentación de 1 a 11%.<sup>(17)</sup> En este caso presentaba hiperbilirrubinemia indirecta persistente leve sin anemia, lo que no descarta que pueda corresponder a hemólisis.

Clínicamente presentaba dolor inespecífico a nivel de HD y náuseas que revirtieron con el tratamiento instaurado, lo que certifica la vinculación de los síntomas con la EW. Los anillos de KF se han descrito como un sello distintivo; sin embargo, en aquellos pacientes con afectación predominantemente hepática, 50% carecen de los mismos, como es el caso reportado.<sup>(6)</sup> Están presentes en la gran mayoría de los pacientes con síntomas neurológicos y más aún con presentación psiquiátrica (98%), pero el paciente no presentaba dichas afectaciones. Además, los anillos no son exclusivos de la EW, pudiéndose encontrar en enfermedades colestásicas crónicas como CBP, así como en la cirrosis criptogénica y hepatitis crónica activa.<sup>(1,3,6)</sup>

Para el diagnóstico de EW se ha propuesto un sistema de puntuación, desarrollado en Leipzig en 2001, que toma como variables a los anillos de KF, síntomas neurológicos, ceruloplasminemia, anemia hemolítica Coomb's negativa, cuantificación de cobre hepático, cupruria y análisis de mutaciones. Una puntuación mayor o igual a 4 establece un diagnóstico confirmatorio de EW. Si nos basamos estrictamente en este sistema de puntuación, al paciente le corresponderían 2 puntos dado por el descenso leve en la ceruloplasmina así como la elevada cuantificación de cobre en tejido hepático seco. Si bien la cupruria luego de la inducción con D-P alcanzaba un aumento de 4 veces el LSN, no fue suficiente para obtener la puntuación para alcanzar la confirmación diagnóstica. Esto, sin embargo, no invalida el diagnóstico. Aunque el análisis de mutaciones cromosómicas podría aportar en este caso, no se contaba con el mismo. Existen más de 500 mutaciones del gen ATP7B reportadas y aún no se ha establecido un conjunto para determinar con certeza el diagnóstico de EW, por lo que su utilidad resulta limitada.<sup>(3, 18)</sup>

Ningún examen es específico por sí solo, por lo que deben aplicarse varias pruebas bioquímicas e histológicas para orientarse con certeza al diagnóstico. En este caso, la determinación sérica de ceruloplasmina fue de 0.15 g/L (debiendo ser < 0.15 g/L). En 50% de los pacientes con EW con afectación hepática, la misma puede estar en el límite inferior de normalidad. La ceruloplasmina puede estar disminuida en otras condiciones como en la enfermedad renal o enteropatía perdedora de proteínas, síndromes malabsortivos o estadios finales de enfermedad hepática de cualquier etiología. En contraposición, una ceruloplasminemia disminuida puede ser considerada erróneamente como normal en aquellos estados que favorecen su aumento: inflamación (como reactante de fase aguda) o hiperestrogenismo.<sup>(1,3)</sup> El paciente no presentaba ninguna de estas condiciones.

Por otra parte, aunque la EW es una entidad caracterizada por la acumulación de cobre, el cobre sérico total en esta patología suele disminuir en proporción al descenso de la ceruloplasmina. Los niveles de cobre libre (no fijado a ceruloplasmina), suelen estar aumentados (>200 µg/L) como es el caso del paciente cuyo valor corresponde a 232.4 µg/L.<sup>(1, 3)</sup> Un grupo francés desarrolló un método para la determinación directa de cobre lábil, denominado CuEXC, y fue evaluado como una herramienta diagnóstica para la EW.<sup>(9)</sup> El mismo permite la determinación del REC que es un excelente biomarcador con una sensibilidad y especificidad cercana al 100% para valores mayores a 18.5%.<sup>(11)</sup> El valor CuEXC al momento del diagnóstico es un marcador de compromiso extrahepático y de severidad.<sup>(12)</sup> Lamentablemente no se cuenta con esta herramienta en nuestro país ni en el de origen del paciente.

En lo que respecta a la excreción urinaria basal de cobre en 24 hs, la misma puede ser útil para el diagnóstico de la EW y para el seguimiento. En pacientes sin tratamiento, la misma refleja la cantidad de cobre libre en la circulación. La cupruria en 24 hs mayor a 1.6  $\mu\text{mol}/24\text{hs}$  (100  $\mu\text{g}/24\text{hs}$ ) se considera diagnóstica en pacientes sintomáticos. Sin embargo, la misma puede ser menor que 1.6  $\mu\text{mol}/24\text{hs}$  en la presentación de la enfermedad en el 16-23% de los pacientes, especialmente en niños y hermanos asintomáticos.<sup>(1,3)</sup> Tal es el caso del paciente, que presentaba una cupruria en 24 hs de 0.602  $\mu\text{mol}$ ; razón por la cual se le realizó una prueba de estimulación con D-P a dosis de 1000 mg en 24 hs obteniéndose una cupruria en 24 hs de 6.75  $\mu\text{mol}$  (4.2 VVN). Si bien se consideraba una prueba diagnóstica útil, muchos resultados observados fueron obtenidos utilizando diferentes dosis y tiempos para la administración de la D-P, por lo que dicha prueba no se recomienda para el diagnóstico actualmente.<sup>(1)</sup> La interpretación de la cupruria puede ser difícil debido a la coincidencia con los niveles hallados en otros tipos de enfermedades hepáticas como hepatitis autoinmune, enfermedad hepática crónica activa o colestasis y en la insuficiencia hepática aguda de cualquier etiología.<sup>(1, 3)</sup>

La cuantificación de cobre en tejido hepático seco en el paciente fue de 3.30  $\mu\text{mol}/\text{g}$  (4 VVN), mientras que en la literatura se establece que la misma es considerada la mejor evidencia bioquímica de EW cuando es mayor a 4  $\mu\text{mol}/\text{g}$  (> 250  $\mu\text{g}/\text{g}$ ). Existe evidencia contundente de que la disminución del umbral a 1.2  $\mu\text{mol}/\text{g}$  (75  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) de peso seco mejora la sensibilidad de 83.3% a 96.5%, mientras que la especificidad se mantiene aceptable (98.6% vs 95.4%).<sup>(1,3)</sup> Se debe considerar que en etapas avanzadas, la medición de cobre en el parénquima hepático puede ser subestimada debido a la distribución inhomogénea del mismo.<sup>(1)</sup> Esta consideración no aplicaría al caso del paciente, dado que la elastografía, en concordancia con la biopsia, informaban una fibrosis leve. Se debe tener en cuenta que la medición de la rigidez hepática es un desafío en la EW, dado que no existen parámetros estandarizados. Un estudio llevado a cabo por Sini y cols. tomó como umbral entre fibrosis leve y moderada 6.6 kPa y valores mayores a 8.4 kPa como fibrosis severa,<sup>(1, 19)</sup> por lo que se puede inferir que el paciente presentaba una fibrosis leve (5.8 kPa) al diagnóstico. Los hallazgos histológicos fueron concordantes con los encontrados en la EW, si bien ninguno de ellos es patognomónico.<sup>(1)</sup>

Al paciente se le instauró tratamiento médico con uno de los quelantes de cobre más utilizados: la D-P. Se realizó un seguimiento evaluando la clínica y analítica y las mismas fueron normalizadas durante los primeros 2-6 meses de tratamiento. Se ha descrito que la mayor recuperación se evidencia al año de su inicio. Por otra parte, la excreción urinaria de cobre a 3 años de instaurado el tratamiento corresponde a 8  $\mu\text{mol}/24\text{hs}$ , sabiendo que el rango esperado es de 3-8  $\mu\text{mol}/24\text{hs}$ . En la literatura se establece que la D-P introducida en 1956 como primera medida terapéutica quelaba otros metales además del cobre por lo que se requería la coadministración de piridoxina (vitamina B6) para evitar el déficit de la misma. Si bien dicha mezcla racémica ya no se utiliza en la actualidad, la suplementación para aquellos pacientes que reciben tratamiento con D-P se sigue recomendando a dosis de 25-50 mg/día.<sup>(6, 20)</sup>

Los agentes quelantes del cobre no están exentos de complicaciones y son mayores para la D-P que para la TN; razón por la cual se comienza con dosis de 250-500 mg/día, incrementando de a 250 mg cada 4-7 días hasta alcanzar un máximo de 1000-1500 mg/día en 2-4 dosis.<sup>(1,3,6)</sup> De los efectos adversos más frecuentes se destacan a corto plazo fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatías, neutropenia o trombocitopenia y proteinuria que puede ser sugestiva de la principal complicación a largo plazo que es la nefrotoxicidad. El caso reportado no presentó ninguna complicación y a tres años de instaurado el mismo se encuentra asintomático y sin disfunción orgánica.<sup>(1,3, 6)</sup>

El trasplante hepático es de elección en caso de insuficiencia hepática fulminante, estadio final de la enfermedad o manifestaciones neurológicas resistentes al tratamiento.<sup>(21)</sup>

En lo que respecta al tratamiento de mantenimiento, existen dos posibilidades: un quelante de cobre, siendo la TN de preferencia dado que presenta menores efectos adversos a largo plazo que la D-P<sup>(1-3, 6)</sup> y la monoterapia con zinc, siendo el acetato o el sulfato de zinc las mejores opciones.<sup>(1,2)</sup> Dado que no se cuenta con ninguna de estas alternativas en nuestro país, el caso continuará el tratamiento con D-P. Es importante garantizar la adherencia por parte del paciente y el control de la excreción urinaria de cobre para evitar las complicaciones neurológicas causadas por la deficiencia de cobre a largo plazo.<sup>(22)</sup>

Mediante el seguimiento se ha reportado regresión de los nódulos de regeneración hepáticos después de un tratamiento con quelantes del cobre, cuando el diagnóstico se efectúa en etapa temprana; sin embargo, no existen reportes de seguimiento por imagen a largo plazo.<sup>(23)</sup>

Los pacientes con EW poseen un excelente pronóstico si cumplen con el tratamiento con quelantes del cobre (especialmente si inician en etapas tempranas).<sup>(24)</sup>

## Conclusión

La detección precoz de la Enfermedad de Wilson, considerando su variabilidad de presentación, es importante para implementar un tratamiento desde fases pre-sintomáticas, lo que ha demostrado mejoría pronóstica significativa.

El diagnóstico se basa en distintas pruebas bioquímicas sugestivas. Aunque se puede prescindir de la biopsia hepática cuando el diagnóstico es evidente, con frecuencia puede resultar la única herramienta para el diagnóstico, como en este caso.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 1- Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671–85.
- 2- Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018.
- 3- Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson disease. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 321-36.
- 4- Jang J-H, Lee T, Bang S, Kim YE, Cho E-H. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet* 2017; 62(9):815-8.
- 5- Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476-87.
- 6- Rodriguez-Castro K, Hevia-Urrutia F, Sturniolo G. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015; 7(29): 2859-2870.
- 7- Gheorghe L, Popescu I, Iacob S, et al. Wilson's disease: a challenge of diagnosis. The 5-year experience of a tertiary centre. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 179-85.
- 8- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-111.
- 9- El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem* 2009; 394(5): 1477–84.
- 10- Karadag N, Tolan K, Samdanci E, Selimoglu A, Akpolat N, Yilmaz S. Effect of Copper Staining in Wilson Disease: A Liver Explant Study 2017; 15(5): 542-6.
- 11- Clark I, Torbenson M. Immunohistochemistry and Special Stains in Medical Liver Pathology. *Adv Anat Pathol* 2017; 24(2): 99-109.
- 12- Lezzoni JC. Diagnostic Histochemistry in Hepatic Pathology. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(6):381-389.
- 13- 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.
- 14- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson Disease: Clinical Presentation, Treatment, and Survival. *Ann Intern Med* 1991; 115(9): 720-726.
- 15- Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:91-99.
- 16- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212–8.
- 17- Saito T. Presenting symptom and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 261–5.

- 18- 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: 139-42.
- 19- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's disease. *Dig Liver Dis.* 2012;44(6):487-91.
- 20- Roberts EA, Schilsky ML. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology* 2008; 47(6): 2089-111.
- 21- Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000; 57(3): 384-6.
- 22- Poujois A, Devedjian JC, Moreau C, Devos D, Chaine P, Woimant F, et al. Bioavailable Trace Metals in Neurological Diseases. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 46.
- 23- Lopez M, Serrano M. Enfermedad de Wilson: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Int Mex.* 2007; 23(5): 458-63.
- 24- Palominos A, Samaniego L, Rodríguez M, Pajares J, Clemente G. Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(2): 86-91.

### Aporte cada autor al trabajo

**Ignacio Moratorio:** 70%

**Yéssica Pontet:** 20%

**Nelia Hernández:** 10%

### Notas

ATPasa :	enzima catalizadora de Adenosín trifosfato
BT :	bilirrubina total
CBP :	colangitis biliar primaria
CEP :	colangitis esclerosante primaria
CuEXC :	cobre intercambiado
D-P :	D-Penicilamina
EW :	enfermedad de Wilson
FA :	fosfatasa alcalina
GGT :	gamma glutamil transpeptidasa
Hb :	hemoglobina
HD :	hipocondrio derecho
HTP :	hipertensión portal
KF :	Kayser-Fleischer
LSN :	límite superior de normalidad
REC :	cobre intercambiado relativo
TN :	Trientina
VN :	valor normal
VVN :	veces valor normal