

Enfermedad de Wilson con afectación neurológica grave: respuesta al tratamiento combinado con trientina y acetato de cinc

B. Serra^a, J. Primo^b, M. García^c, I. Amorós^a, M. Aragón^a y C. Merino^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. ^bUnidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. ^cUnidad de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

RESUMEN

En los pacientes con enfermedad de Wilson y afectación neurológica, la utilización de D-penicilamina produce con frecuencia empeoramiento de los síntomas neurológicos, habitualmente en las primeras semanas de tratamiento. Dado que el deterioro neurológico puede ser grave e irreversible, su uso es controvertido y algunos autores lo desaconsejan claramente. Se ha planteado que el tetratiomolibdato amónico es la mejor alternativa en estos pacientes, pero este tratamiento se encuentra todavía en fase experimental. La experiencia disponible con la combinación de trientina, un agente cupriurético, y sales de cinc, que impiden la absorción intestinal del cobre, aunque prometedora, es muy limitada. Presentamos el caso de un varón de 17 años de edad con enfermedad de Wilson y afectación neurológica grave de 6 años de evolución, con respuesta favorable y recuperación completa tras 6 meses de tratamiento combinado con trientina y acetato de cinc.

WILSON'S DISEASE WITH SEVERE NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS: RESPONSE TO TRIENTINE PLUS ZINC THERAPY

In patients with Wilson's disease and neurological manifestations, treatment with D-penicillamine can cause worsening of neurological symptoms, usually in the first few weeks of treatment. Because the neurological damage can be severe and irreversible, the use of D-penicillamine is controversial, and several authors believe that it should be avoided. Studies of the use of ammonium tetrathiomolybdate as an alternative chelating agent for the initial treatment of neurologic Wilson's disease are still in the experimental phase. Published experience on the simultaneous use of trientine, another chelating agent, and zinc, which blocks intestinal

absorption of copper, is promising but limited. We present the case of a 17 year-old boy with severe neurologic Wilson's disease that had first presented six years previously. The patient showed a complete recovery after six months of treatment with a combination of trientine and zinc acetate.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético autosómico recesivo del metabolismo del cobre, caracterizado por un déficit en su excreción biliar y la progresiva acumulación de grandes cantidades de este metal en el organismo, especialmente en el hígado y en el cerebro. El gen defectuoso responsable de la enfermedad, denominado *ATP7B*, se localiza en el cromosoma 13, y hasta el momento se han descrito más de 200 mutaciones de este gen. Su prevalencia aproximada es de 10-30 casos/1.000.000 de habitantes¹.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson pueden ser muy variadas, y su diagnóstico puede establecerse por una combinación de datos clínicos, bioquímicos e histológicos¹⁻³. La presencia simultánea de concentraciones séricas bajas de ceruloplasmina y del anillo corneal de Kayser-Fleischer se considera suficiente para el diagnóstico³. En casos dudosos, el hallazgo en una biopsia hepática de más de 250 µg de cobre por gramo de tejido hepático seco constituye la prueba diagnóstica de referencia.

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Wilson tiene como objetivo prevenir la acumulación del cobre y revertir sus efectos tóxicos mediante diversos mecanismos: la reducción de su absorción intestinal, la inducción de metalotioneína (capaz de secuestrar el cobre intracelular), el aumento de su excreción urinaria o una combinación de éstos. Son varios los fármacos que se han utilizado (D-penicilamina, trientina, tetratiomolibdato amónico y cinc)^{1,3,4}, pero la rareza de la enfermedad y la ausencia de ensayos clínicos controlados dificulta su valoración y la elección del tratamiento más adecuado.

Correspondencia: Dr. J. Primo Vera.
Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 46520 Puerto de Sagunto. Valencia. España.
Correo electrónico: primo_joa@gva.es

Recibido el 11-11-2003; aceptado para su publicación el 20-1-2004.

Presentamos un caso de enfermedad de Wilson con grave afectación neurológica que respondió favorablemente al tratamiento combinado con trientina y acetato de cinc.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 17 años, de origen ucraniano, sin antecedentes familiares de interés, con historia patológica desde los 10 años, en que se le diagnosticó de epilepsia a raíz de unos síntomas poco claros consistentes en movimientos rítmicos de afectación cefálica exclusivamente en su inicio, de breve duración, sin alteración del nivel de conciencia, y combinados con algún episodio de contracción distónica breve, sobre todo en los miembros inferiores. Pese a esta sintomatología atípica para origen comicial, recibió tratamiento con fenitoína durante 6 años sin experimentar ninguna mejoría. A la edad de 16 años comenzó con deterioro neurológico progresivo, caracterizado por mal rendimiento escolar, dificultad en la marcha y trastornos del lenguaje. En los últimos 4 meses el deterioro había sido manifiesto, con rigidez evidente, dismetría, temblor de actitud, imposibilidad para la marcha y reducción progresiva de la fluencia verbal hasta llegar a anartria; junto a ello, presentaba disfagia, sialorrea y alteración del estado general con anorexia y adelgazamiento, con incapacidad para desarrollar por sí mismo las actividades cotidianas. Al parecer, ante el hallazgo de alteraciones analíticas, se le diagnosticó de cirrosis hepática en un hospital de Kiev, sin que se estableciera ningún diagnóstico concreto. Ante ello, el padre, inmigrante en España, lo trajo a nuestro país y acudió a urgencias de nuestro hospital.

En el momento del ingreso, en la exploración se observaron muy mal estado nutricional, cara inexpresiva con boca entreabierta y sialorrea, anartria, temblor fino en la extremidad superior izquierda, dismetría bilateral aunque con cierto predominio izquierdo y ausencia de nistagmo. Los reflejos osteotendinosos estaban conservados, siendo los izquierdos más vivos. Existía una leve inestabilidad para la marcha, siendo posible el tándem con ayuda, y presentaba una evidente incoordinación de movimientos y alguna postura distónica. No existían estigmas cutáneos de hepatopatía crónica, ictericia, signos de encefalopatía hepática, esplenomegalia, ascitis ni circulación colateral abdominal.

En el estudio analítico inicial destacaban leucopenia y trombopenia de $3,1$ y $118 \cdot 10^3/l$, respectivamente, anemia microcítica e hipocromía (hemoglobina de $7,2$ g/dl, volumen corpuscular medio de $73,7$ fl, hemoglobina corpuscular media de 23 pg), con un claro patrón de ferropenia (sideremia de 18 g/dl, ferritina de 10 ng/ml, ISS del 7%), índice de Quick del 39% , albúmina de $2,1$ g/dl, colesterol de 126 mg/dl, aspartatoaminotransferasa de 39 U/l, alaninaaminotransferasa de 47 U/l y ácido úrico de $2,2$ mg/dl. Una ecografía abdominal mostró un hígado pequeño de aspecto cirrótico, sin ascitis ni signos de hipertensión portal. Tanto los marcadores hepáticos virales (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos frente al virus de la hepatitis C) como los autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso, microsomales hepatorenales 1 y antimitocondriales) fueron negativos. Ante la sospecha clínica de enfermedad de Wilson, se estudió el metabolismo del cobre: ceruloplasminemia, $5,02$ mg/dl (valor normal [VN]: $20-60$); cupremia, 25 g/dl (VN: $65-165$), y cupruria, 45 g/24 h (VN: $0-60$). Se realizó resonancia magnética nuclear cerebral que reveló elevada señal selectiva bilateral y simétrica de los núcleos putaminales en la secuencia T1, junto con atrofia de predominio subcortical. El examen ocular con lámpara de hendidura descubrió la presencia de anillo corneal de Kayser-Fleischer completo en ambos ojos. En la gastroscopia se observaron varices esofágicas de grado I-II/IV.

Una vez establecido el diagnóstico, y dadas las limitaciones en la determinación cuantitativa de cobre en el tejido hepático, se obvió la realización de biopsia hepática y se inició tratamiento combinado con trientina (Syprine®, en cápsulas de 250 mg, Merck & Co., EE.UU.) y acetato de cinc (cápsulas con 50 mg de cinc elemento, preparadas por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital). Ambos fármacos se administraron por vía oral, de forma separada, y suficientemente alejados de las comidas. Las dosis iniciales de trientina fueron de 250 mg/12 h, con aumento progresivo hasta 500 mg/12 h. El acetato de cinc se mantuvo sin cambios desde el inicio a dosis de 50 mg/8 h.

La tolerancia a ambos fármacos fue excelente, sin que se observara empeoramiento neurológico. A los 3 meses de iniciado el tratamiento, el paciente presentaba mayor expresividad facial, recuperó la capacidad para hablar, persistían cierta dismetría asimétrica y disidiocinesia bilateral, y era capaz de caminar sin ayuda. Llamaba la atención un fenómeno distónico con anteflexión del tronco, de escasos segundos de duración y recuperación espontánea. Un nuevo examen ocular comprobó la reducción del anillo de Kayser-Fleischer en ambos ojos. A partir de los 4 meses se redujo la dosis de trientina de manera progresiva hasta suspenderla por completo a los 10 meses, manteniéndose el tratamiento con acetato de cinc a dosis de 50 mg/8 h. A los 6 meses, la recuperación neurológica fue completa, persistiendo como única secuela ocasionales

episodios paroxísticos de distonía, a veces acompañados de estado confusional poscrítico, que se interpretaron como comiciales. Un electroencefalograma de control mostró un patrón irritativo, por lo que ha seguido tratamiento con difenilhidantoina hasta el momento. Una resonancia magnética nuclear cerebral de control mostró una clara mejoría respecto a la basal.

Se observó un aumento progresivo de las concentraciones de albúmina, colesterol y ácido úrico hasta su normalización, y del índice de Quick hasta el 69% , mientras que las transaminasas se mantuvieron ligeramente elevadas. Durante todo el período de seguimiento, el paciente no ha presentado ningún episodio de descompensación hepática.

Los padres y un hermano de 19 años se encontraban asintomáticos. A todos se les valoraron la bioquímica hepática y el metabolismo del cobre (ceruloplasmina, cupremia y cupruria de 24 h). Todos los parámetros fueron normales, a excepción de un ligero déficit de ceruloplasmina en el padre ($18,2$ mg/dl) y en la madre ($18,7$ mg/dl). El examen ocular con lámpara de hendidura fue negativo. No se efectuó estudio de mutaciones genéticas.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson presenta una elevada mortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado, que debe mantenerse sin interrupciones durante toda la vida del paciente. Los fármacos utilizados son la D-penicilamina y la trientina, que actúan fundamentalmente como agentes quelantes del cobre aumentando su excreción urinaria, y el cinc, que ejerce su efecto impidiendo la absorción intestinal del cobre. Existe un cuarto fármaco, el tetratio-molibdato amónico, que inhibe la absorción intestinal de cobre y forma, además, un complejo no tóxico con el cobre y la albúmina que no puede ser captado por las células, y que actualmente se encuentra en fase experimental.

La D-penicilamina ha sido el fármaco más utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, y es el único comercializado en nuestro país. Sin embargo, puede producir numerosos efectos adversos, que obligan a la suspensión del tratamiento en el $20-30\%$ de los casos³. El más frecuente es una reacción de hipersensibilidad, habitualmente en la segunda semana de tratamiento, que aparece hasta en un tercio de los pacientes. Además, en el $20-50\%$ de los pacientes puede producir un empeoramiento de los síntomas neurológicos, habitualmente en las primeras semanas de tratamiento. Dado que en ocasiones la afectación neurológica es importante⁵⁻¹⁰ y que en el 25% de los casos el deterioro neurológico es irreversible⁵, la utilización de D-penicilamina en los pacientes con afectación neurológica es controvertida¹¹ y algunos autores la desaconsejan claramente en estos casos¹².

La trientina, dihidrocloruro de trietilentetramina, fue introducida en sustitución de la D-penicilamina en pacientes con intolerancia a ésta. No está comercializada en España y debe obtenerse como medicación extranjera. Aunque la trientina parece tener un menor efecto cupriurético, este hecho es controvertido³; además, no produce síndrome de hipersensibilidad y es mucho más segura que la D-penicilamina¹³⁻¹⁵. Así, la depresión medular, la proteinuria y las alteraciones autoinmunitarias se producen sólo ocasionalmente. La anemia sideroblástica, consecuencia del déficit de cobre por exceso de tratamiento y reversible una vez ajustado éste, es su principal efecto adverso¹⁶. Aunque posible, el inicial deterioro neurológico parece mucho menos frecuente y, en consecuencia, la trientina se considera en la actualidad una buena opción

para el tratamiento de comienzo^{3,17}. Las dosis y pauta de administración son similares a las de la D-penicilamina: 1-2 g/día por vía oral en 2-3 tomas divididas, 1 h antes o 2 h después de las comidas; el mantenimiento se realiza con dosis menores.

Aunque se ha señalado que el tetratiomolibdato amónico es la mejor opción en los pacientes con afectación neurológica, la experiencia con este fármaco es todavía limitada¹⁸ y no está comercializado.

Las sales de cinc, sulfato y acetato, estimulan la síntesis de metalotioneína en las células intestinales y reducen la absorción de cobre. La pauta más habitual de administración es de 150 mg de cinc elemento/día (75 mg/día en niños) por vía oral en 3 tomas, al menos 30 min antes de las comidas. Son fármacos seguros. El 10-15% de los pacientes presentan molestias digestivas al inicio del tratamiento¹⁹. El acetato de cinc, que es mejor tolerado, no está comercializado en España y debe obtenerse como medicación extranjera (Galzin®, cápsulas de 25 y 50 mg, Orphan Europe, Barcelona, España), aunque puede prepararse con facilidad en las farmacias hospitalarias. Debido a su acción más lenta en comparación con los agentes quelantes, el cinc no se recomienda como tratamiento inicial. Sin embargo, es el tratamiento de elección para el mantenimiento de todos los pacientes con enfermedad de Wilson y se ha recomendado su uso en los casos presintomáticos y durante la gestación^{20,21}.

No hay suficiente experiencia con la combinación de un agente quelante, que aumentaría la excreción urinaria de cobre, y sales de cinc, que reducirían su absorción intestinal. Datos preliminares, presentados en forma de resumen²², muestran que el tratamiento combinado de trientina (250 mg/día e incremento posterior hasta 1.000-1.500 mg/día en 2-3 tomas) y acetato de cinc (50 mg/8 h) durante 6 semanas a 18 meses, seguido de monoterapia de mantenimiento con cinc, fue eficaz en 10 pacientes sintomáticos con afectación hepática y/o neurológica. La mejoría en los marcadores de inflamación y síntesis hepática fue evidente en todos los casos a los 3-6 meses de tratamiento combinado. En 2 pacientes incluidos en lista de espera para trasplante hepático, éste pudo evitarse, mientras que un tercer paciente se trasplantó, pese a su estabilización, debido a complicaciones secundarias a hemorragia por rotura de varices esofágicas. No se observaron efectos adversos, y en los 2 pacientes con afectación neurológica no se produjo ningún deterioro²². Recientemente se ha publicado la valoración retrospectiva de los resultados del tratamiento inicial con trientina (1.000 mg/día) y acetato de cinc (150 mg/día) durante al menos 4 meses, seguido de mantenimiento con cinc, en 8 pacientes con descompensación hepática (7 de ellos con una puntuación Child-Pugh de 10 o más)²³. En todos los pacientes se consiguió la normalización de la albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina, así como un descenso de la puntuación Child-Pugh a 5, dentro de los 12 meses de iniciado el tratamiento, sin que ninguno de ellos requiriera trasplante hepático²³.

Tras una valoración exhaustiva de la bibliografía, dada la grave afectación neurológica de nuestro paciente, opta-

mos por administrar trientina a dosis crecientes hasta llegar a 1.000 mg/día en combinación con 150 mg/día de acetato de cinc. Durante los 4 meses que se mantuvo la trientina a dosis de 1.000 mg/día se observó un incremento en la excreción urinaria de cobre, alrededor de 200 g/24 h, unas 5 veces superior a la que basalmente presentaba el paciente. Durante los meses en que se fue reduciendo la dosis de trientina hasta suspenderla a los 10 meses, la excreción urinaria de cobre se redujo, con valores entre 76 y 110 g/24 h. Se controló igualmente la excreción urinaria de cinc y en todos los controles se encontraron valores por encima de 2 mg/24 h (VN: 0,11-0,80), que indican un buen cumplimiento terapéutico^{19,20}.

En nuestro paciente, la tolerancia al tratamiento fue buena, sin que se observaran efectos adversos significativos. Durante el tiempo en que se administró la trientina, las cifras de leucocitos y plaquetas se mantuvieron en límites bajos a pesar de la mejoría en los parámetros generales de función hepática, sin que hubiera cambios respecto a los que presentaba antes de comenzar el tratamiento y sin que mejoraran 4 meses después de la suspensión de la trientina. El efecto adverso más evidente observado en nuestro caso fue una anemia ferropénica mantenida, que pudo estar originada por ambos fármacos, con buena respuesta al tratamiento sustitutivo con hierro oral. También se observó un incremento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, hecho atribuible al cinc.

Respecto al pronóstico de los síntomas neurológicos, Brewer et al¹⁸, que cuantificaron la recuperación de la función neurológica como parte de su protocolo de estudio del tetratiomolibdato amónico y acetato de cinc, comprobaron que la mejoría en el habla empieza a notarse a partir de los 3-6 meses, con recuperación de ésta entre los 6 meses y el año de iniciado el tratamiento. La mejoría neurológica puede esperarse hasta 2 años después de iniciado el tratamiento. Las imágenes de la resonancia magnética cerebral también mejoran, aunque su evolución puede ser algo más lenta que la clínica. Por lo general, la recuperación en pacientes con afectación neurológica leve o moderada es muy buena, mientras que si la afectación es importante el pronóstico empeora y puede quedar un grado variable de incapacidad. En nuestro paciente la recuperación neurológica ha sido, sin duda, el aspecto más espectacular.

Aunque el trasplante hepático corrige el fenotipo de la enfermedad de Wilson y tiene una elevada supervivencia, sus resultados en pacientes con afectación neurológica grave y función hepática conservada son dispares, por lo que en estos pacientes es una indicación controvertida y no aceptada por la mayoría²⁴. Por otra parte, en pacientes con insuficiencia hepática, el tratamiento con D-penicilamina^{25,26} y con trientina y acetato de cinc^{22,23} puede evitar la necesidad de trasplante.

La escasa prevalencia y la heterogeneidad clínica de la enfermedad de Wilson, así como la ausencia de ensayos clínicos controlados y comparativos, dificulta enormemente la adecuada valoración de las distintas opciones terapéuticas. Así, la elección del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Wilson sintomática parece depender

sobre todo de la opinión del médico que trate a estos pacientes²⁷. En una reciente guía de práctica clínica, la American Association for the Study of Liver Diseases recomienda que el tratamiento inicial de los casos sintomáticos debe realizarse con un agente quelante (D-penicilamina o trientina)³. En dicha guía se señala que la trientina estaría indicada especialmente en los casos de intolerancia a la D-penicilamina y en los pacientes con características clínicas que indiquen una potencial intolerancia a ella (nefropatía, trombopenia, enfermedades autoinmunitarias)³. Algunos autores desaconsejan claramente el uso de la D-penicilamina en las formas neurológicas¹², y están pendientes de evaluación los resultados de un ensayo clínico en el que se compara el tetratiomolibdato amónico con la trientina como tratamiento inicial de estos pacientes²⁸. Los resultados comunicados con la combinación inicial de trientina y acetato de cinc, pauta terapéutica seguida en nuestro paciente, en los casos sintomáticos, hepáticos o neurológicos, son muy favorables, pero los datos disponibles son todavía muy limitados^{22,23}.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:42-51.
- 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.
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
- Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:54-9.
- 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;44:490-3.
- Pall HS, Williams AC, Blake DR. Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1989;46:359-61.
- Glass JD, Reich SG, DeLong MR. Wilson's disease. Development of neurological disease after beginning penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1990;47:595-6.
- Porzio S, Iorio R, Vajro P, Pensati P, Vegnente A. Penicillamine-related neurologic syndrome in a child affected by Wilson disease with hepatic presentation. *Arch Neurol* 1997;54:1166-8.
- Huang CC, Chu NS. Acute dystonia with thalamic and brainstem lesions after initial penicillamine treatment in Wilson's disease. *Eur Neurol* 1998;39:32-7.
- Svetel M, Sternic N, Pejovic S, Kostic VS. Penicillamine-induced lethal status dystonicus in a patient with Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16:568-9.
- LeWitt PA. Penicillamine as a controversial treatment for Wilson's disease. *Mov Disord* 1999;14:555-6.
- Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Disord* 1999;14:551-4.
- Dubois RS, Rodgerson DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:77-81.
- Morita J, Yoshino M, Watari H, Yoshida I, Motohiro T, Yamashita F, et al. Wilson's disease treatment by triethylene tetramine dihydrochloride (trientine, 2 HCl): long-term observations. *Dev Pharmacol Ther* 1992;19:6-9.
- Dahlman T, Hartvig P, Lofholm M, Nordlinder H, Loof L, Westermarck K. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* 1995;88: 609-16.
- Condamine L, Hermine O, Alvin P, Levine M, Rey C, Courtecuisse V. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol* 1993;83:166-8.
- Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatr Transplantation* 2002;6:15-9.
- 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;60:379-85.
- Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc. XV: Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;132:264-78.
- Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother* 1998;32:78-87.
- Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1473-7.
- Schilsky ML, Shneider BL. Trientine and zinc combination therapy for the treatment of Wilson's disease [resumen]. *Hepatology* 2001;34:210A.
- Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003;142:385-90.
- Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:355-75.
- Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;48:849-52.
- Rakela J, Vargas H, Arenas J. Is D-penicillamine useful in fulminant Wilson's disease? *Liver Transpl* 2002;8:502-3.
- Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157-65.
- National Center for Research Resources (NCRR). University of Michigan. Study of tetrathiomolybdate in patients with Wilson disease [consultado 15/1/2004]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00004339?order=1>