



Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática

RESUMEN

La degeneración hepatolenticular no wilsoniana (parkinsonismo asociado con cirrosis hepática) es una encefalopatía crónica que manifiesta un espectro clínico motor extrapiramidal debido a la disfunción de los ganglios de la base en el contexto de enfermedad hepática severa. El diagnóstico de la enfermedad es subestimado por catalogarse dentro del espectro de encefalopatía hepática. Existe evidencia de que los depósitos de manganeso en los ganglios basales sinérgicamente con el amonio interfieren en la modulación GABAérgica sobre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos, lo que conlleva a un estado de neurodegeneración aparentemente irreversible, fisiopatológica y clínicamente distinta a la enfermedad de Parkinson idiopática. Actualmente no se conoce un marcador histopatológico específico para el diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: amonio, insuficiencia hepática, manganeso, neurodegeneración, parkinsonismo.

Role of manganese on hepatolenticular degeneration: an underestimated complication of hepatic encephalopathy

ABSTRACT

Non Wilsonian hepatolenticular degeneration (Parkinsonism associated with cirrhosis of the liver) is a chronic encephalopathy with an engine extrapyramidal clinical spectrum due to dysfunction of basal ganglia in the context of severe liver disease. The diagnosis of the disease is underestimated by categorized within the spectrum of hepatic encephalopathy. There is evidence that the manganese deposits in the basal ganglia interfere with modulation of GABAergic and dopaminergic systems synergistically with ammonium glutamate leads to a state of neurodegeneration, with different pathophysiological idiopathic Parkinson's disease.

Key words: liver failure, manganese, ammonia, Parkinsonism, neurodegeneration.

Daniel Rebolledo-García¹
Alberto Espay³
Guillermo A Espinoza²
Sergio Contreras-Garduño⁴
Zhenia Rebolledo-Rodríguez⁵

¹ Médico pasante del Servicio Social.

² MD Coordinador de Educación e Investigación en Salud.

Unidad de Medicina Familiar núm. 222, IMSS.

³ MD Profesor asociado. Director de Investigación Clínica, James J y Joan A Gardner Centro Familiar para la Enfermedad y Trastornos del Movimiento de Parkinson, de la Universidad de Cincinnati Academic Health Center, Cincinnati, Ohio.

⁴ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina.

⁵ Maestría en Ciencias de la Salud con Énfasis en Neurociencias.

Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 14 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Daniel Rebolledo García
mrs_anderson@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Espay A, Espinoza GA, Contreras-Garduño S, Rebolledo-Rodríguez Z. Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática. Med Int Méx 2015;31:478-484.



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con insuficiencia hepática Child Turcott Pugh C de cinco años de evolución y várices esofágicas diagnosticadas y tratadas con ligadura por endoscopia hacía 12 meses, con tratamiento de base con 20 mg de furosemda, 50 mg de espironolactona y 10 mL de lactulosa al día, además de dieta hipoproteica. Refirió padecer desde hacía dos meses temblor en reposo en la mano derecha que se agravaba con los periodos de estrés y desaparecía durante el sueño, que posteriormente progresaba a la mano contralateral y axial; el familiar describió que el paciente había tenido disminución de los gestos faciales y dificultad para realizar movimientos consecutivos rápidos alternantes, así como encurvamiento en las últimas cuatro semanas. Durante la consulta se le identificaron estigmas de insuficiencia hepática, en la exploración neurológica tuvo hipomimia facial (fascies de "máscara"), nervios craneales sin alteraciones, fuerza según escala de Daniels 5/5, temblor en reposo en los miembros torácicos y la región mandibular, corroborado mediante la prueba del espiral de Arquímedes, fenómeno de rueda dentada (signo de Fraument), rigidez y bradicinesia a la pronosupinación, inestabilidad postural a la maniobra de empuje ("pull"), asinergia cerebelosa negativa a la prueba de Babinski-Weil, llamó la atención la marcha "magnética", la ausencia de braceo y la discreta lateralización a la izquierda; se buscaron datos de síndrome Parkinson plus como reflejo glabellar (signo de Myerson), camptocormia, signo de la "sonrisa burlona", distonia, y afectación piramidal; intencionadamente se buscó alteración de las funciones mentales superiores mediante el *Minimal hepatic encephalopathy* que únicamente mostró deterioro cognitivo mínimo; posteriormente se le realizaron los criterios de demencia asociada con la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento de 2007

que no mostraron alteraciones en las esferas de memoria, función visuoespacial, construcción y praxias, sin otros hallazgos de relevancia agregados a la enfermedad de base, integrándose el diagnóstico de parkinsonismo. Se le realizó la escala de actividades cotidianas de *Schwab and England*, con porcentaje de 90%.

Se decidió someter a protocolo de estudio integral; los resultados de laboratorio fueron: leucocitos 7.60, neutrófilos 76%, hemoglobina 8.7 g, hematócrito 25%, plaquetas 107 mil, glucosa 89, nitrógeno ureico 18.2, creatinina 1.0, bilirrubina total 3, directa 2.3, indirecta 0.7, albúmina 2.8 g, INR 1.4, TP 16, TPT 42; se solicitaron concentraciones séricas y urinarias de algunos metales, cuyos resultados fueron: amonio sérico de 60 mcg (15-45 mcg/dL), Mn sérico: 2,450 mcg (0.824-1,648 mcg/dL), cobre sérico: 3 mcg (1-4 mcg/dL) y cobre urinario 24 h: 25 mcg (20-50 mcg/dL), ceruloplasmina 24 (25-65 ng/dL), sin otro hallazgo de importancia. La resonancia magnética en secuencia T1 reveló imágenes de hiperintensidad en mesencéfalo, globo pálido y núcleo subtalámico, cuerpo caudado sin alteraciones, con discreta atrofia cortical de predominio frontal. El electroencefalograma no mostró alteraciones relevantes. Bajo consentimiento informado se realizó video de exploración clínica al paciente para envío al neurólogo especialista en trastornos del movimiento, subespecialista en mioclonos de la Universidad de Cincinnati para valoración e integración diagnóstica. Se concluyó que el paciente tenía parkinsonismo secundario a degeneración hepatolenticular no wilsoniana, únicamente agregando al tratamiento de la hepatopatía propranolol 20 mg/día a modificar con la evolución clínica. A las cuatro semanas de valoración el paciente tuvo disminución moderada del temblor sin cambio en la rigidez y la inestabilidad postural, por lo que se agregó amantadina 50 mg/día con alivio notable de los síntomas.

DISCUSIÓN

Desde 1950 se describió que el amonio juega un papel en el proceso neuroinflamatorio que conlleva a los cambios neuropsiquiátricos de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada; al igual que en otras encefalopatías metabólicas, se observan datos de focalización neurológica difusos con predominio de las alteraciones psiquiátricas. Sin embargo, 1% de los pacientes con insuficiencia hepática severa tiene alteraciones motoras que involucran los circuitos extrapiramidales gobernados por los ganglios basales, la corteza y el cerebelo, con variabilidad de trastornos hipo-hipercinéticos, como ataxia, hemicorea, hemibalismo, temblor y parkinsonismo; este último es el fenotipo de manifestación clínica más frecuente.¹

Glasgow de Couper en 1837 describió un cuadro de parkinsonismo en cinco mineros expuestos al Mn, similar a la enfermedad de Parkinson. Embden y von Jaksch en Alemania describieron una marcha en los pacientes con exposición a Mn que denominaron “*cock walk gait*” (“marcha de gallina”). Se encontró el mismo cuadro en soldados, fundidores y trabajadores de la industria de baterías. Por su parte, Edsall y su grupo establecieron una relación entre los efectos epidemiológicos, clínicos y patológicos del Mn en el sistema nervioso central. Los hallazgos clínicos descritos en estos pacientes incluyen síntomas psiquiátricos, parkinsonismo y distonía. También se reportaron alucinaciones y psicosis, cuadro conocido como “*locura mangánica*”, además de disfunción extrapiramidal (facies de máscara, inestabilidad postural, bradicinesia, rigidez, micrografía y dificultades en el habla).²⁻⁵

En 1965 el Dr. Raymond Adams realizó un seminario titulado “*The acquired (No-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration*” (Degeneración hepatocerebral no wilsoniana adquirida) para integrar las características clínicas,

fisiopatológicas y bioquímicas de esta entidad tan parecida a la enfermedad de Wilson, descrita por Denny Brown en 1964, que también reportó las similitudes de la enfermedad con la intoxicación por Mn; previamente, en 1946 Homburger y colaboradores reportaron cuatro casos de degeneración hepatolenticular en pacientes con una dieta alta en proteínas (Cuadro 1).⁶⁻⁸

A pesar de tener un papel predominante dentro de la fisiopatología de la encefalopatía hepática, el amonio es insuficiente para explicar los casos que manifiestan la clínica extrapiramidal, lo que sugiere que deben existir otros mecanismos implicados en potenciar la respuesta inflamatoria en esas regiones del cerebro. Se ha descrito que el manganeso realiza una acción sinérgica con el amonio para interrumpir las conexiones interneuronales dentro de los componentes de los ganglios basales, compartiendo hallazgos fisiopatológicos e histopatológicos con la enfermedad de Wilson y la de Hallervorden-Spatz, por depósitos de cobre y hierro, respectivamente.^{9,10}

La disfunción de la homeostasia neuronal mediada por el aumento de amonio y la activación del

Cuadro 1. Principales diferencias de la enfermedad de Wilson y la degeneración hepatolenticular no wilsoniana

Enfermedad de Wilson	Degeneración hepatolenticular no wilsoniana
<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de herencia autosómica recesiva • Depósitos de cobre en el hígado y el cerebro • Incapacidad de unión de la ceruloplasmina y cobre • Mutación del transportador tipo cassette ATP7B • Clínica extrapiramidal de predominio no parkinsoniano • Afectación multisistémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida • Depósitos de manganeso en el cerebro • Asociada con insuficiencia hepática, principalmente de origen etílico • Aumento de transporte de magnesio por DMT1 a nivel intestinal y astrocitario • Predominio del parkinsonismo sobre otros síndromes extrapiramidales • Hallazgos histopatológicos similares que en la enfermedad de Wilson



sistema glial conllevan a la depleción energética al interrumpir el ciclo de Krebs y el estado proinflamatorio que resulta en la pérdida neuronal GABAérgica, dopaminérgica y glutamatérgica en el sistema nigroestriado que orchestra los movimientos voluntarios, lo que explica, en parte, el fenómeno de la rueda dentada encontrado en el estadio III de la clasificación de West Heaven y los síntomas psiquiátricos frecuentes en los pacientes (Cuadro 2).

Se ha postulado que el depósito de Mn está vinculado con la expresión de la proteína transportadora de metales divalentes tipo 1 (DMT1) en el intestino y en la barrera hematoencefálica, y en menor proporción mediada por la transferrina, cuyo receptor también se encuentra de manera importante en los ganglios basales. Sin embargo, otras proteínas transportadoras de metales divalentes tipo cassette mediadas por ATP como ZIP 8 también se expresan en abundancia en el endotelio de los vasos capilares de la barrera hematoencefálica y de manera interesante en los ganglios de la base.¹¹ La elevada frecuencia de anemia (75%) en los pacientes hepatópatas crónicos debe considerarse un factor predisponente de intoxicación por Mn; esto debido a la deficiencia de hierro implícita en la mayoría de los casos secundaria a sangrado del tubo digestivo alto, lo que lleva como producto

final la sobreexpresión de DMT1, que acelera el proceso nocivo.

En el síndrome de Kufor-Rakeb, una forma de parkinsonismo juvenil asociado con características de la enfermedad de Steel-Richardson-Olzeski, distonías oculogíras y espasticidad, se encuentra mutado el gen PARK9/ATP13A2 que al parecer codifica una proteína transportadora de metales divalentes; la evidencia parece apuntar a que ese transportador importa Mn en el sistema nigroestriado, por tratarse de transportadores no selectivos se sugiere que la ferropenia crónica y las várices esofágicas, así como otros cortocircuitos portosistémicos en los pacientes con insuficiencia hepática, son factores de riesgo de neurotoxicidad irreversible, debido a la falta del hierro el transportador por competición ingresa Mn predominantemente; los pacientes de la unidad de cuidados intensivos con nutrición parenteral total por más de tres semanas se han vinculado con hipermanganesemia,⁶ debido a que la colestasis secundaria impide la excreción del metal por la vía biliar.^{12,13}

Existe evidencia de efectos pleiotrópicos a nivel molecular, metabólico y nuclear en los astrocitos del sistema nigroestriado mediados por el Mn, de manera análoga al calcio y al hierro, en condiciones normales y fisiopatológicas, que disfuncionan las conexiones interneuronales dopaminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas.⁵ En modelos *in vitro* se ha demostrado que a concentraciones bajas el Mn puede tener el papel de factor de transcripción con la expresión de genes que codifican interleucinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 y 6; de manera indirecta también induce la translocación del factor nuclear kappa B mediante la vía de ERK (cinasa activada por mitógeno); otro gen blanco de la inducción mediada por Mn es el de la óxido nítrico sintasa inducible, que está sobreexpresado en el modelo neuroinflamatorio que tiene dos efectos duales,

Cuadro 2. Clasificación de encefalopatía hepática de West y Heaven

- I. Agnosia del medio, disforia, inversión del ciclo circadiano, alteraciones del humor. Como fenómeno motor puede haber asterixis.
- II. Letargia, desorientación en el tiempo, amnesia de eventos recientes, pensamientos inapropiados, agresividad, disfasia o disartria, temblor de reposo, asterixis presente.
- III. Somnolencia, confusión, desorientación en el espacio, comportamientos extraños, mioclonías, nistagmo, signo de Babinski positivo, no hay asterixis, fenómeno de rueda dentada, algunos síntomas extrapiramidales en ocasiones como bradicinesia.
- IV. Coma; algunas ocasiones, crisis convulsivas.

de manera primordial las concentraciones altas se han vinculado con vasoconstricción selectiva de los ganglios basales, con atrofia de esas regiones encontrada en estudios de tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de fotón único, y al favorecer la formación de radicales libres y derivados de nitrotirosina, tóxicos para la homeostasia neuronal.¹⁴

Xiao-xia Dong y su grupo sugirieron que el manganeso utiliza distintas valencias (+2) (+3) (+4) para interactuar de manera directa con las subunidades NR1 y 2 del receptor ionotrópico NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato a nivel posináptico, favoreciendo los flujos intracelulares de calcio y la consecuente excitotoxicidad mitocondrial al actuar como agente desacoplante de la cadena de transporte de electrones y activar la vía de las caspasas, aunado al alza de la formación de especies reactivas de oxígeno que los sistemas antioxidantes no pueden compensar, favoreciendo el estrés oxidativo, con defectos en la maquinaria de reparación del ADN por el aumento de la actividad en las ADNas, así como expresión de genes codificantes de metaloproteinasas de matriz extracelular que contribuyen a desestabilizar el citoesqueleto celular; lo anterior se conglera en un proceso de autofagia dependiente del daño mitocondrial astrocitario y consecuentemente, neuronal.^{15,16}

Fernsebner y colaboradores encontraron una relación directamente proporcional entre las concentraciones de Mn y glutamato en los cerebros de ratas con suplementación de Mn, que sugiere estrés oxidativo de distribución regional, con predominio en los ganglios basales; en las mediciones de los productos del ácido araquidónico las prostaglandinas B1H2 y la actividad de la 5-lipooxigenasa también estaban incrementadas, al igual que la actividad de la acetilcolinesterasa, una de las razones por las que existe depleción del sistema colinérgico y disfunción de las vías eferentes hacia la corteza

cerebral, que podría sugerir parte de la fisiopatología de la disfunción cognitiva que tienen los pacientes expuestos a concentraciones altas de Mn.¹⁷

Los ganglios de la base, el área preóptica y el hipocampo son sitios normales de depósito de Mn y hierro demostrados por resonancia magnética en secuencia T1; en series se ha corroborado que 75% de los pacientes con insuficiencia hepática muestra señales de hiperintensidad casi exclusiva en los ganglios de la base independientemente de la expresión clínica de la encefalopatía hepática que resulta del depósito anormal de manganeso. Con la espectroscopia de fotón único en la resonancia magnética se han encontrado alteraciones metabólicas, como incremento de glutamina-glutamato, inhibición del transportador de glutamato GAST1, clave para la recaptura astrocitaria y neuronal del glutamato, disminución de la expresión de receptores D2 y alteraciones del sistema GABA.¹⁸⁻²⁰

La degeneración hepatolenticular es una variante de la encefalopatía hepática subestimada en su diagnóstico, de origen complejo en el que interactúan múltiples factores que son causa y consecuencia de las concentraciones anormales de amonio y Mn, así como la activación anormal del sistema microglial con pérdida de las conexiones interneuronales de la neuromodulación ejercida por el sistema GABAérgico sobre el dopaminérgico y glutamatérgico en la vía directa e indirecta, fundamentalmente en los receptores D1 presinápticos y D2 posinápticos nigroestriados que resultan ser las zonas más susceptibles de daño en ese sistema (Figura 1), lo que resulta en un cuadro clínico de parkinsonismo; ésta no es la única variante clínica que se puede encontrar y aún no se ha descrito un patrón que explique el comportamiento de la enfermedad en la expresión del fenotipo;⁷⁻⁹ no se ha encontrado en estos pacientes un marcador biológico en las muestras histopatológicas como los depósitos de

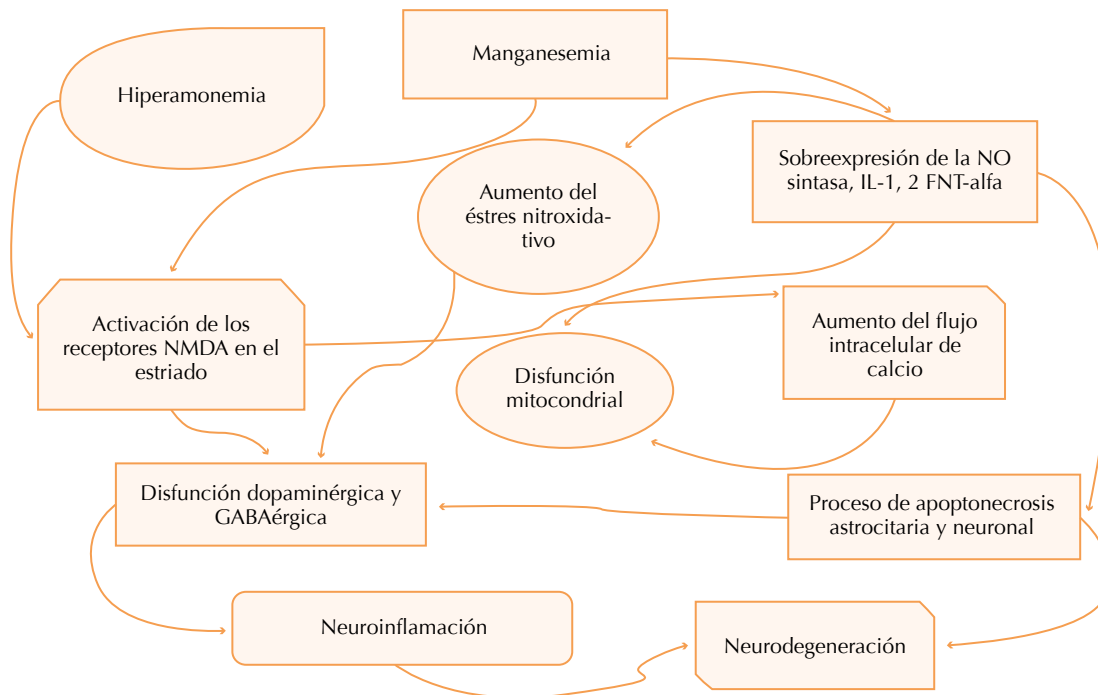


Figura 1. Efectos biológicos del manganeso en la homeostasia neuronal-astrocitaria.

alfa-sinucleína de la enfermedad de Parkinson idiopática; aunque en modelos *in vitro* de las encefalopatías priónicas se ha descrito que el Mn puede iniciar el fenómeno estocástico al inducir cambios en la configuración terciaria de la PrP^c (partícula proteica infecciosa) a PrP^{sc}, que abre un vínculo entre los depósitos cerebrales de manganeso y la aparición de enfermedades neurodegenerativas.²¹⁻²³

El tratamiento de estos pacientes incluye un manejo integral de la enfermedad de base y la administración de agentes quelantes de Mn y amonio; entre ellos el ácido etilendiaminotetraacético, que ha tenido resultados parciales en el alivio de síntomas; en 2006 la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó la administración del ácido para-aminosalicílico, antitubercu-

loso de segunda línea como tratamiento de la intoxicación grave por Mn; con restauración a concentraciones normales del hierro y cobre, aunque se requieren concentraciones altas y prolongadas del fármaco para ser exitoso; el tratamiento con levodopa ha tenido escasa respuesta; Stracciari y su grupo encontraron que los síntomas extrapiramidales revierten con el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Asimismo, Guevara y su grupo demostraron que en pacientes con insuficiencia hepática en diferentes estadios las imágenes de resonancia magnética no mostraron diferencias antes y después del trasplante hepático en las anomalías encontradas en sustancia gris y blanca; el seguimiento de estos pacientes demostró deterioro y progresión de la manifestación neurológica de la misma forma que lo hacen las sinucleopatías, por lo que se sugiere que ambas enfermedades en realidad

pueden compartir algunas vías implicadas en los mecanismos fisiopatológicos mediados por el Mn a manera de componente desencadenante en los controles enzimáticos de los mecanismos antioxidantes en el astrocito y la neurona; lo anterior podría tener importantes repercusiones en las claves de los futuros tratamientos en estos pacientes, cuyo número parece aumentar exponencialmente; la hepatopatía alcohólica es, sin duda, un padecimiento frecuente en los servicios de Medicina Interna, en donde se le da prioridad relevante a las complicaciones sistémicas de la misma y se dejan de manera secundaria las manifestaciones neuropsiquiátricas “clásicas”; haciendo remembranza a una de las leyes del Dr. Charles Fisher, que subraya que dentro de una enfermedad común se pueden encontrar variantes que convierten a la misma en una entidad única, donde la semiología clínica juega un papel angular para sospechar esa enfermedad.

REFERENCIAS

- Robert S, Gerald B, Seegmiller J. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med* 1954;251:685-687.
- Newland CM. Animal models of manganese's neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1999;20:415-432.
- Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol* 2010;17:1463-1470.
- Sheerin UM, Houlden H, Wood NW. Advances in the genetics of Parkinson's disease: A guide for the clinician. *Move Disorders* 2014;1:3-14.
- Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotoxicity Research* 2010;18:100-105.
- Maurice V, Raymond A, Monroe M. The acquired (no Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345-396.
- Homburger F. Hepatolenticular degeneration —nutritional factors: observations on methionine and high-protein diets. *N Engl J Med* 1946;234:683-687.
- Denny-Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) —two different components. *N Engl J Med* 1964;270:1149-1156.
- Aschner M, Erikson KM, Herrero-Hernandez E, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med* 2009;11:252-266.
- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic Parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-1586.
- Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2021-2028.
- Guilarte TR, Chen MK. Manganese inhibits NMDA receptor channel function: implications to psychiatric and cognitive effects. *Neurotoxicology* 2007;28:1147-1152.
- Fernsebner K, Zorn J, Kanawati B, Walkera A, Michalke B. Manganese leads to an increase in markers of oxidative stress as well as to a shift in the ratio of Fe(II)/(III) in rat brain tissue. *Metallomics* 2014;6:921.
- Stanwood GD, Leitch DB, Savchenko V, Wu J, et al. Manganese exposure is cytotoxic and alters dopaminergic and GABAergic neurons within the basal ganglia. *J Neurochem* 2009;110:378-389.
- Dong X, Wang Y, Qin Z. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* 2009;30:379-387.
- Bowman AB, Kwakye GF, et al. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:191-203.
- Liu X, Sullivan KA, Madl JE, Legare M, Tjalkens RB. Manganese-induced neurotoxicity: the role of astroglial-derived nitric oxide in striatal interneuron degeneration. *Toxicol Sci* 2006;91:521-531.
- IKurniawan IT, Guitart-Masip M, Dolan RJ. Dopamine and effort-based decision making. *Front Neurosci* 2011;5:81.
- Tryc BA, Berding G, Goldbecker A. Cirrhosis-related Parkinsonism: Prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698-705.
- Hong L, Jiang W, Pan H, et al. Brain regional pharmacokinetics of *p*-aminosalicylic acid and its N-acetylated metabolite: effectiveness in chelating brain manganese DMD 2011;39:1904-1909.
- Stracciari, Baldin E, Cretella L, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci* 2011;32:411-415.
- Guevara M, Baccaro ME, Gomez AB, et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;55:564-573.
- Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia t1 hyperintensity on magnetic resonance imaging. Probable manganese neurotoxicity. *Arch Neurol* 2005;62:1385-1390. doi:10.1001/archneur.62.9.1385.