

LICAK, Gabriela, BĘTKOWSKA, Paulina, OLKO, Paweł, ŻUCHNIK, Magda, RYBKOWSKA, Agnieszka, TOMKIEWICZ, Julia, RADULSKI, Jakub, SAŁATA, Piotr, SZCZURASZEK, Paulina & SZCZURASZEK, Hugo. Wilson's disease - a current approach to diagnostics and treatment. A literature review. *Quality in Sport*. 2023;9(1):63-70. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.008> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/42017>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.01.2023. Revised: 17.01.2023. Accepted: 27.01.2023.

## Wilson's disease - a current approach to diagnostics and treatment. A literature review

Gabriela Licak 1,  
<https://orcid.org/0000-0001-7694-740X>  
[glicak@gmail.com](mailto:glicak@gmail.com)

Paulina Bętkowska 1,  
<https://orcid.org/0000-0002-2100-7098>  
[betkowska.paulina@gmail.com](mailto:betkowska.paulina@gmail.com)

Paweł Olko 2,  
<https://orcid.org/0000-0002-7371-7286>  
[pawel11.olko@gmail.com](mailto:pawel11.olko@gmail.com)

Magda Żuchnik 2,  
<https://orcid.org/0000-0003-0767-5388>  
[magdaaa120@gmail.com](mailto:magdaaa120@gmail.com)

Agnieszka Rybkowska 2,  
<https://orcid.org/0000-0003-0054-318X>  
[agnieszka.r96@wp.pl](mailto:agnieszka.r96@wp.pl)

Julia Tomkiewicz 3,  
<https://orcid.org/0000-0002-1443-1229>  
[julia21rr@gmail.com](mailto:julia21rr@gmail.com)

Jakub Radulski 4,  
<https://orcid.org/0000-0002-0551-9480>  
[radulski.jakub@gmail.com](mailto:radulski.jakub@gmail.com)

Piotr Sałata 5,  
<https://orcid.org/0000-0002-9585-3852>  
[piotrsalata92@gmail.com](mailto:piotrsalata92@gmail.com)

Paulina Szczuraszek 5,  
<https://orcid.org/0000-0003-3176-9798>  
[paulina.szczuraszek@gmail.com](mailto:paulina.szczuraszek@gmail.com)

Hugo Szczuraszek 6,  
<https://orcid.org/0000-0002-2306-730X>  
[hugo.szczuraszek@gmail.com](mailto:hugo.szczuraszek@gmail.com)

1. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
2. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
3. Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina w Rzeszowie
4. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
5. Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu
6. Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Ostrowie Wielkopolskim

## **Abstract**

### **Introduction and purpose**

Wilson's disease is a rare autosomal recessive genetic disorder of copper metabolism. Its global genetic prevalence is estimated at around 1:30 000. However, in the case of many patients, it takes a long time to make a diagnosis, which delays introducing the right treatment.

This review aims to gather current knowledge about clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Wilson's disease.

### **Material and methods**

This review was based on available data collected in the PubMed database, using the following keywords: „Wilson's disease”, „Wilson's disease treatment”, „Wilson's disease Pathogenesis”, and “Wilson's disease Diagnosis”.

### **Conclusions**

The diagnosis of Wilson's disease is often delayed due to the wide spectrum of clinical manifestations. Screening of family members of people affected with Wilson's disease can speed up the diagnosis in yet asymptomatic patients.

Raising awareness about Wilson's disease and diagnosing patients before the onset of serious symptoms may bring earlier diagnosis and improvement in the patient's quality of life.

### **Key words**

Wilson's disease; Wilson's disease treatment; Wilson's disease Pathogenesis; Wilson's disease Diagnosis; copper; copper metabolism

## **Abstrakt**

### **Wstęp i cel pracy**

Choroba Wilsona jest rzadkim dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem genetycznym dotyczącym metabolizmu miedzi. Jej światowe rozpowszechnienie szacuje się na 1:30 000. Jednak w przypadku wielu pacjentów postawienie diagnozy zajmuje dużo czasu, co opóźnia wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Niniejszy przegląd ma na celu zebranie aktualnej wiedzy na temat objawów klinicznych, diagnostyki i leczenia choroby Wilsona

### **Material i metody**

Niniejszy przegląd powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed, przy użyciu słów kluczowych: „choroba Wilsona”, „leczenie choroby Wilsona”, „Patogeneza choroby Wilsona” oraz „Diagnoza choroby Wilsona”.

### **Wnioski**

Rozpoznanie choroby Wilsona jest często opóźnione ze względu na szerokie spektrum objawów klinicznych. Badania przesiewowe członków rodzin osób dotkniętych chorobą Wilsona mogą przyspieszyć diagnozę u pacjentów bezobjawowych.

Zwiększanie świadomości na temat choroby Wilsona i diagnozowanie pacjentów przed wystąpieniem poważnych objawów może przynieść wcześniejsze rozpoznanie i poprawę jakości ich życia.

### **Słowa kluczowe**

choroba Wilsona; leczenie choroby Wilsona; choroba Wilsona Patogeneza; Rozpoznanie choroby Wilsona; miedź; metabolizm miedzi

### **Wprowadzenie**

Choroba Wilsona jest rzadką genetyczną chorobą, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Patogenezą tego schorzenia jest mutacja w genie ATP7B, która prowadzi do zaburzeń wydalania miedzi z organizmu, co w konsekwencji powoduje gromadzenie się jej w licznych narządach. [1] Nagromadzenie miedzi w narządach prowadzi do upośledzenia ich funkcjonowania oraz pojawienia się różnorodnych objawów, między innymi niewydolności wątroby, zaburzeń neurologicznych oraz psychiatrycznych. [2] Pierwsze przypadki tej choroby zostały opisane przez doktora Samuela Aleksandra Kinniera Wilsona w 1912 roku. Początkowo opisywana była jako zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowate połączone z marskością wątroby, później choroba została nazwana jego nazwiskiem. [2,11]

Szacowana częstość występowania choroby w powszechnej populacji wynosi około 1:30 000 natomiast istnieją populacje, w których widoczna jest zwiększona częstość występowania choroby - rozpowszechnienie Choroby Wilsona jest większe w Chinach i krajach azjatyckich niż w krajach zachodnich. Także społeczności odizolowane geograficznie i o relatywnie niewielkich populacjach notują zwiększoną występowalność tej choroby (Wyspy Kanaryjskie 1:2600, Sardynia 1:7000) [3,4,5].

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie informacji dotyczących występowania, objawów, diagnostyki oraz leczenia choroby Wilsona.

### **Patogeneza**

Gen ATP7B koduje biosyntezę ATP-azy typu P odpowiadająca za transport miedzi. W wyniku mutacji w tym genie dochodzi do ograniczenia wydzielania miedzi z komórek wątrobowych do żółci oraz zmniejszenia syntezy ceruloplazminy. Nadmiar tego pierwiastka jest uwalniany do krążenia i akumuluje się w innych tkankach, w szczególności w mózgu i w wątrobie. [1,5]

### **Diagnostyka**

Diagnostyka choroby Wilsona opiera się na badaniach laboratoryjnych, molekularnych oraz biopsji wątroby. Głównymi parametrami ocenianymi w diagnostyce jest stężenie miedzi i ceruloplazminy w surowicy krwi oraz ocena wydalania tego pierwiastka w dobowej zbiórce moczu. [1,2,6] Mimo że objawy choroby wynikają z przeładowania organizmu miedzią, jej stężenie w surowicy krwi jest obniżone. [5] Wynika to z faktu, że 95% miedzi w organizmie związane jest z ceruloplazminą, która jest głównym nośnikiem miedzi we krwi. [2,4] W WD dochodzi do znacznego ograniczenia syntezy ceruloplazminy i w efekcie do obniżenia poziomu miedzi we krwi. [5] Prawidłowe stężenie ceruloplazminy wynosi między 0,15 a 0,2 g/L, natomiast w chorobie Wilsona jest zwykle niższe niż 0,1 g/L. Istnieje jednak grupa pacjentów, w szczególności z nasilonym uszkodzeniem wątroby, u których stężenie ceruloplazminy może być prawidłowe. [6] Wydalanie miedzi z moczem jest podwyższone. Ilość miedzi w 24-godzinnej zbiórce moczu odzwierciedla stężenie tego pierwiastka niezwiązanego z ceruloplazminą. Poziom miedzi w surowicy oraz ilość miedzi wydalanej z moczem stosowane są również w ocenie skuteczności leczenia. [6]

Badanie mutacji w obrębie genu ATP7B jest obecnie standardem w diagnostyce WD. Pozwala na postawienie pewnej diagnozy w przypadku, gdy wyniki pozostałych badań są niejednoznaczne. [1] Biopsja wątroby wykonywana jest tylko wtedy, gdy nieinwazyjne badania oraz prezentowane objawy nie są wystarczające do postawienia pewnej diagnozy lub gdy współistnieją inne dodatkowe choroby wątroby. [6] W ocenie przyczyny objawów neurologicznych przydatne są badania TK, MRI oraz SPECT. Szczególnie MRI pozwala uwidocznić strukturalne zmiany w mózgu charakterystyczne dla WD. Do rzadziej stosowanych metod diagnostycznych możemy zaliczyć test z zastosowaniem miedzi radioaktywnej. [4,6,7] Mimo że metody diagnostyki choroby znacznie się poprawiły, niewystarczająca świadomość na temat choroby prowadzi do opóźnienia w postawieniu diagnozy i rozpoczęciu leczenia. Dlatego niektóre zespoły objawów, choć niespecyficzne tylko dla tej choroby, powinny skłonić lekarza do poszerzenia diagnostyki.

Do takich sytuacji należy zaliczyć występowanie w rodzinie chorób psychiatrycznych czy neurologicznych we wczesnym wieku lub obecność objawów neurologicznych i psychiatrycznych u pacjenta, zespół Fanconiego,

zmiany histologiczne w biopsji wątroby odpowiadające obrazowi choroby Wilsona oraz o charakterze stłuszczenia/stłuszczeniowego zapalenia wątroby u pacjentów, u których inne objawy nie wskazują na niealkoholowe stłuszczenie wątroby [3].

Z uwagi na dziedziczny charakter choroby należy wykonać badania u krewnych pierwszego stopnia osoby chorej. Rodzeństwo ma 25% szans na odziedziczenie dwóch wadliwych genów, tym samym na wystąpienie objawów choroby, natomiast ryzyko, że choroba wystąpi u dzieci osoby chorej wynosi mniej niż 0,5%. [11]

W celu ułatwienia postawienia rozpoznania Choroby Wilsona oraz standaryzacji procesu diagnostycznego została opracowana Skala Lipska - Leipzig Scoring System for Diagnosis of Wilson's Disease. Jednak ocena tych kryteriów nie zawsze pozwala na postawienie pewnej diagnozy i konieczne są dodatkowe badania. [19]

Kryteria zawarte w Skali Lipskiej przedstawia Tabela 1.

Typowe objawy kliniczne i podmiotowe		Inne badania	
<b>Pierścienie Kaysera-Fleischera</b>	obecne 2p brak 0p	<b>Zawartość miedzi w bioptacie wątroby</b>	>5x GGN (>4 μmol/g) 2p 0,8-4 μmol/g 1p Normalna (<0,8 μmol/g) -1p Ziarna barwiące się rodaniną 1p
<b>Objawy neurologiczne</b>	Ciężkie 2p Łagodny 1p brak 0p	<b>Miedź w 24-godzinnej zbiórce moczu (w przypadku braku ostrego zapalenia wątroby)</b>	Normalny 0p 1-2x GGN 1p >2x GGN 2p Normalne, ale >5x GGN po D-penicylaminie 2p
<b>Ceruloplazmina w surowicy</b>	Norma (>20 mg/dl) 0p 0-5 mg/dl 3p 6-11 mg/dl 2p 11-20 mg/dl 1p	<b>Analiza mutacji</b>	na obu chromosomach 4p na jednym chromosomie 1p brak 0p
<b>Anemia hemolityczna z ujemnym wynikiem testu Coombsa</b>	obecna 1p brak 0p		
<b>Suma punktów</b> 4 lub więcej 3 2 lub mniej	<b>Interpretacja</b> Diagnoza pewna Diagnoza prawdopodobna, konieczne więcej badań Diagnoza mało prawdopodobna		

Tabela 1. Skala Lipska opracowana podczas 8. Międzynarodowego Spotkania Poświęconego Chorobie Wilsona, Lipsk 2001 [18]

W 2019 zaproponowano zmodyfikowaną Skalą Lipską (Leipzig Scoring System for Diagnosis of Wilson's Disease), która uwzględnia dodatkowe punkty za zmiany w mózgu uwidocznione w MRI i wywiad rodzinny sugerujący Chorobę Wilsona. [16,18,19]

## Objawy

Choroba Wilsona uważana jest typowo za chorobę dzieci i osób młodych z medianą występowania około 13 roku życia.[1] Odkładanie miedzi w narządach rozpoczyna się wkrótce po urodzeniu, ale potrzeba co najmniej 3 lat by uwidoczniły się pierwsze objawy choroby. [16] Raportowane są przypadki ujawnienia się objawów zarówno poniżej 5 rż, jak i po 80 rż, dlatego nietypowy wiek występowania objawów nie powinien zwalniać nas z przeprowadzenia diagnostyki w kierunku WD. [4,8]

Choroba Wilsona ma wiele manifestacji klinicznych. Najczęściej występujące grupy objawów to zaburzenia funkcji wątroby, zaburzenia neurologiczne oraz psychiatryczne. Objawy wątrobowe występują najczęściej

i są obecne we wszystkich grupach wiekowych. [1] Możemy do nich zaliczyć niewielkie podwyższenie transaminaz wątrobowych, ostre zapalenie wątroby, jej zwłóknienie oraz w ostateczności marskość ze wszystkimi jej konsekwencjami.[2] Wśród objawów psychiatrycznych wyróżniamy chwiejność nastroju, depresję, chorobę afektywną dwubiegunową, psychozę oraz schizofrenię. [1,2] Zaburzenia snu takie jak insomnia, hipersomnia oraz parasomnie są również często obserwowane u osób dotkniętych tą chorobą. Zaburzenia neurologiczne najczęściej dotyczą młodych dorosłych, zwykle ok. 2-3 dekady życia. Do najczęściej opisywanych objawów neurologicznych należą dyzartrie, parkinsonizm, drżenie posturalne, dysfagie, nieprawidłowości chodu, ruchy mimowolne oraz płasawica. [2] Opisywany jest także charakterystyczny wygląd twarzy osób dotkniętych tą chorobą, tak zwana „twarz Wilsona” (zdjęcie 1.), spowodowana dystonią mięśni twarzy oraz żuchwy. [16,17] Natomiast do wczesnych objawów, które mogą wystąpić u dziecka należą pogorszenie pisma lub zdolności uczenia się, nagła zmiana zachowania, dyzartria oraz ślinotok. [8,16]



Zdjęcie 1. „twarz Wilsona” [16]

Do objawów okulistycznych należą pierścienie Kaysera-Fleischera (zdjęcie 2.) oraz „zaćma słonecznikowa”. Ich wystąpienie spowodowane jest odkładaniem się miedzi w gałkach ocznych. [5,16] W przypadku pierścieni Kaysera-Fleischera dochodzi do nagromadzenia miedzi w błonie Descementa rogówki. Pierścień ma kolor brązowo-zielonkawy, występuje zawsze w obu gałkach ocznych. Może być on widoczny gołym okiem, ale w niektórych przypadkach jego uwidocznienie wymaga badania w lampie szczelinowej. Po zastosowaniu leczenia chelatującego dochodzi do jego zaniku. Zaćma słonecznikowa występuje rzadko. Jest spowodowana nagromadzeniem miedzi w przedniej torebce soczewki, leczenie chelatujące również powoduje jej ustąpienie. [16]



Zdjęcie 2. Pierścień Kaysera-Fleischera [15]

### Leczenie

Celem leczenia jest usunięcie zgromadzonego nadmiaru miedzi oraz zapobieganie jej późniejszej akumulacji. Leczeniem objąć należy wszystkich chorych, zarówno objawowych jak i tych, u których objawy jeszcze się nie rozwinęły. Leczenie należy prowadzić przez całe życie. Wczesne wykrycie choroby i wprowadzenie leczenia mogą zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu tkanek. Leczenie obejmuje metody farmakologiczne, dietoterapię oraz w skrajnych przypadkach przeszczep wątroby. [7,9]

Jedną z metod leczenia jest ograniczenie spożywania miedzi z pożywieniem. Dzielne spożycie miedzi z prawidłowo zbilansowanej diety wynosi około 1-2 mg tego pierwiastka na dobę, z czego większość jest wydalana przez wątrobę do żółci. U osób chorych spożycie należy ograniczyć do około 1 mg na dobę. Z tego względu zaleca się unikanie takich produktów jak orzechy, kakao, grzyby, małże, suszone owoce. [9]

U pacjentów z histologicznymi zmianami w wątrobie należy unikać spożywania substancji potencjalnie hepatotoksycznych, takich jak alkohol, niektóre leki oraz zioła. [10]

Do leków stosowanych w leczeniu choroby Wilsona możemy zaliczyć leki chelatujące (D-penicylaminę, trientynę) oraz sole cynku. Standardem terapii jest zastosowanie leku chelatującego miedź, który zwiększa nerkowe wydalanie tego pierwiastka z moczem. Przynosi on znaczącą poprawę stanu chorych, w szczególności, gdy zostanie zastosowany na wczesnym etapie choroby. [3,12,13] Wybór leku zależy od preferencji oraz doświadczenia lekarza prowadzącego, tolerancji leczenia przez pacjenta oraz jego sytuacji finansowej. [11]

Penicylamina jest częściej stosowanym lekiem, niestety jej stosowanie jest ograniczone u niektórych pacjentów ze względu na liczne działania niepożądane, między innymi wysypkę, gorączkę, zespół miasteniczny, uszkodzenie nerek, zapalenie okrężnicy i supresję szpiku. [7,11] Ważnym działaniem niepożądanym zmuszającym do odstawienia tej substancji jest nasilenie objawów neurologicznych ustępujące po zaprzestaniu przyjmowania tego leku. [1] Penicylamina może być stosowana u kobiet w ciąży w zredukowanej o 50% dawce, natomiast powinno się unikać stosowania jej u kobiet karmiących piersią, ponieważ może wpływać na metabolizm miedzi u dziecka. W trakcie terapii zalecane jest suplementacja witaminą B12. [3,9,11]

Trientyna jest stosowana w przypadku nietolerancji leczenia penicylaminą, w szczególności u chorych, u których jej przyjmowanie wywołało nefropatie lub niewydolność nerek. [8] Jej nietolerancja występuje rzadziej niż penicylaminy. Do działań niepożądanych możemy zaliczyć utratę smaku, krwotoczne zapalenie żołądka oraz wysypkę. [3,11]

Sole cynku zmniejszają wchłanianie miedzi przez układ pokarmowy oraz zwiększają jej wydalanie z kałem. [13,14] Stosowane są zarówno w początkowym okresie leczenia, jak i przewlekle w podtrzymywaniu prawidłowego stężenia miedzi w ustroju. [12] Głównym działaniem niepożądanym terapii solami cynku jest dyspepsja. [3]

W przypadku ostrej niewydolności wątroby, jej marskości, braku efektów działania leczenia farmakologicznego lub nasilonego nadciśnienia wrotnego zalecany jest przeszczep wątroby. [1,5,11]. Przeszczep wątroby prowadzi do zniwelowania defektu metabolicznego miedzi i tym samym do normalizacji jej stężenia. Pacjenci po przeszczepie nie wymagają dalszego leczenia farmakologicznego. [11]

### **Wnioski**

Mimo coraz większej świadomości i wiedzy na temat Choroby Wilsona, pacjenci długo pozostają bez właściwej diagnozy, co opóźnia wdrożenie leczenia.

W przypadku WD wczesne wprowadzenia farmakoterapii i modyfikacji stylu życia pozwala na uniknięcie poważnych powikłań narządowych, co przekłada się na lepszą jakość życia chorych. Prowadzenie diagnostyki także wśród członków rodziny osób dotkniętych WD pozwala na wykrycie choroby w stadium bezobjawowym i tym samym zapobiega wystąpieniu jej objawów.

Ze względu na szerokie spektrum objawów oraz często nietypową manifestację warto pamiętać o Chorobie Wilsona, gdy nasi pacjenci prezentują niespecyficzne objawy.

### **Bibliografia:**

1. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. Arch Dis Child. 2020 May;105(5):499-505. doi: 10.1136/archdischild-2018-315705. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974298.
2. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. Neurol Clin. 2020 May;38(2):417-432. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.005. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32279718.
3. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. Clin Liver Dis. 2017 Nov;21(4):755-767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28987261.
4. Guindi M. Wilson disease. Semin Diagn Pathol. 2019 Nov;36(6):415-422. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.008. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31421978.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3. PMID: 30190489; PMCID: PMC6416051.
6. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:171-180. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8. PMID: 28433100.
7. Choroba Wilsona Beata Tarnacka, Anna Członkowska Pol. Przegl. Neurol 2008;4(3):125-128.
8. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. Curr Opin Neurol. 2020 Aug;33(4):534-542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837. PMID: 32657896.
9. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018 Feb 28;8:525. doi: 10.7916/D841881D. PMID: 29520330; PMCID: PMC5840318.
10. Pfeiffenberger J, Weiss KH, Stremmel W. Wilson disease: symptomatic liver therapy. Handb Clin Neurol. 2017;142:205-209. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00017-3. PMID: 28433104.
11. Kelly C, Pericleous M. Wilson disease: more than meets the eye. Postgrad Med J. 2018 Jun;94(1112):335-347. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135381. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29449431.
12. Dev S, Kruse RL, Hamilton JP, Lutsenko S. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. Front Cell Dev Biol. 2022 May 2;10:871877. doi: 10.3389/fcell.2022.871877. PMID: 35586338; PMCID: PMC9108485.

13. Ott P, Ala A, Askari FK, Czlonkowska A, Hilgers RD, Poujois A, Roberts EA, Sandahl TD, Weiss KH, Ferenci P, Schilsky ML. Designing Clinical Trials in Wilson's Disease. *Hepatology*. 2021 Dec;74(6):3460-3471. doi: 10.1002/hep.32074. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34320232; PMCID: PMC9291486.
14. Avan A, Czlonkowska A, Gaskin S, Granzotto A, Sensi SL, Hoogenraad TU. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 18;23(16):9316. doi: 10.3390/ijms23169316. PMID: 36012580; PMCID: PMC9409413.
15. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):531-9. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.014. PMID: 20955957.
16. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, Alam S, Bavdekar A, Dhiman RK, Eapen CE, Goyal V, Mohan N, Kandadai RM, Sathiyasekaran M, Poddar U, Sibal A, Sankaranarayanan S, Srivastava A, Thapa BR, Wadia PM, Yachha SK, Dhawan A. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Jan-Feb;9(1):74-98. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.009. Epub 2018 Sep 3. Erratum in: *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Jan-Feb;10(1):99. PMID: 30765941; PMCID: PMC6363961.
17. Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, Romero-Gómez M, Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol*. 2021 Jun 27;13(6):634-649. doi: 10.4254/wjh.v13.i6.634. PMID: 34239699; PMCID: PMC8239488.
18. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007. PMID: 22340672.
19. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097. PMID: 34768617; PMCID: PMC8584493.