


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Wilson's disease: challenges and innovations in diagnosis and treatment

Eglė Kymantaitė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine Vilnius, Lithuania*

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disease that causes pathological accumulation of copper in the body. The most common groups of symptoms are varying degrees of liver damage, neurological symptoms, and mental disorders. There is no single diagnostic test to confirm the diagnosis, and a comprehensive test is needed to diagnose the disease. The gold standard of treatment is pharmacotherapy of copper-binding chelates. The drugs currently in use have a high number of adverse reactions, and newer and safer treatments are constantly being sought.

Aim: To select and analyze literature sources related to innovations in the diagnosis and treatment of Wilson's disease.

Methods: A literature review was performed based on the PubMed, ClinicalKey, and UpToDate databases. The publications were selected using the following keywords in the original language: "Wilson's disease", "Wilson's disease diagnosis", "Wilson's disease treatment". Exclusion criteria were: language, duplicate articles. Despite efforts to focus on publications from the last 5 years, the citation period was not limited. 63 articles were reviewed, from which 47 articles were selected for further analysis.

Results: Wilson's disease is a rare, autosomal recessive inherited disease that disrupts copper metabolism. Complete regression of symptoms is possible with early initiation of treatment, so a thorough diagnosis and selection of the most appropriate treatment is important.

Conclusion: This literature review presents key aspects of challenges and innovation in the diagnosis and treatment of Wilson's disease.

Keywords: Wilson's disease, autosomal recessive disease, disorder of copper metabolism.

Vilsono liga: diagnostikos ir gydymo iššūkiai bei naujovės

Eglė Kymantaitė¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas Vilnius, Lietuva

Santrauka

Vilsono liga yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuri lemia pataloginį vario kaupimąsi organizme. Dažniausios simptomų grupės yra įvairaus laipsnio kepenų pažeidimas, neurologiniai simptomai ir psichikos sutrikimai. Diagnozę patvirtinančio vieno diagnostinio tyrimo nėra, reikalinga įvairiapusis ištyrimas nustatyti šiai ligai. Auksinis gydymo standartas yra farmakoterapija varį surišantys chelatais. Šiuo metu naudojami preparatai turi daug nepageidaujamų reakcijų, todėl nuolat ieškomi naujesni ir saugesni gydymo metodai.

Tikslas: atrinkti ir išanalizuoti literatūros šaltinius, susijusius su Vilsono ligos diagnostikos ir gydymo naujovėmis.

Metodika: literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis „PubMed“, „ClinicalKey“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos naudojant šiuos raktažodžius originalo kalba: „Vilsono liga“, „Vilsono ligos diagnostika“, „Vilsono ligos gydymas“. Atmetimo kriterijai buvo: kalba, besidubliuojantys straipsniai. Nepaisant to, kad stengtasi koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Peržvelgta 63 straipsnių, iš kurių atrinkta 47 straipsniai tolimesnei analizei.

Rezultatai: Vilsono liga yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuri sutrikdo vario apykaitą. Anksti pradėjus gydymą, galima visiška simptomų regresija, tad svarbu atlikti išsamią diagnostiką ir parinkti tinkamiausią gydymo metodą.

Išvados: Ši literatūros apžvalga pateikia svarbiausius aspektus apie Vilsono ligos diagnostikos ir gydymo iššūkius ir naujoves.

Raktažodžiai: Vilsono liga, autosominė recesyvinė liga, vario apykaitos sutrikimas.

Ižanga

Vilsono liga arba hepatolentikulinė degeneracija yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuri sutrikdo vario apykaitą ir lemia pataloginį vario kaupimąsi organizme, ypač kepenyse ir smegenyse [1]. Sergant šia liga, sutrinka vario transmembraninis transportas hepatocituose ir jo eliminacija. Varies nebepašalinamas su tulžimi, todėl nuolat susidaro teigiamas vario balansas [2-5]. Varies daugiausiai kaupiasi kepenyse. Toks pataloginis kaupimasis sukelia kepenų audinio nekrozę, uždegimą ir cirozę [6]. Taip pat varies kaupiasi ir galvos smegenyse, dažniausiai pamato branduoliuose [3]. Be šių organų pažeidimo Vilsono ligos metu stebimas vario kaupimasis akyse, inkstuose [7].

Nors liga yra paveldima, tačiau pirmieji simptomai atsiranda 2-3 dešimtmetyje [1]. Tipišką Vilsono ligos kliniką sudaro kepenų, neurologiniai ir psichikos simptomai [8]. Kepenų pažeidimas gali pasireikšti įvairia forma: lėtiniu aktyviuoju hepatitu, ūminiu ar žaibiniu hepatitu, kepenų ciroze [9,10]. Neurologiniai simptomai prasideda ir progresuoja iš lėto [11]. Didžiausią dalį jų sudaro judėjimo sutrikimai. Paprastai būna galūnių ar galvos tremoras ir generalizuotas judesių sulėtėjimas - parkinsonizmo sindromas [12, 13]. Tremoras gali būti veiksmo, posturalinis ir ramybės. Vėliau gali pasireikšti dizartrija, distonija. Pasitaiko chorėjinių ir distoninių galūnių judesių [14-16]. Maždaug 30 - 40 proc. pacientų gali pasireikšti įvairių psichikos simptomų [17]. Dažniausiai Vilsono liga manifestuoja emociniais sutrikimais: depresija arba manija [6]. Sunkiais atvejais psichikos pažeidimas progresuoja iki psichozų atsiradimo, katonijos [9].

Be šių 3 pagrindinių simptomų grupių, sergantiems Vilsono liga būdinga Kayser-Fleisher žiedas (arba "saulėgražos katarakta") [18,19]. Tai yra požymis, kuriam būdinga žalsvai pilkos ar rusvos spalvos

pigmentinių granulių sancaupos ragenos Descemeto membranoje. Šis požymis gali būti matomas plyšine lempa [20]. Taip pat Vilsono ligos metu gali būti pažeisti inkstų kanalėliai, dėl ko gali atsirasti Fankoni sindromas. Be to gali atsirasti inkstų, tulžies pūslės akmenų, osteoporozė, artritai, moterims gali pasireikšti oligorėja ar amenorėja [21].

Šiame straipsnyje bus apžvelgiami sunkumai, kylantys diagnozuojant ir gydant Vilsono ligą, bei bus aptarti nauji gydymo metodai.

Metodika

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, kurios metu atrinkti straipsniai, aprašantys Vilsono ligos diagnostikos ir gydymo naujoves. Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“, „ClinicalKey“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas anglų bei lietuvių kalba, naudojant raktažodžius: „Vilsono liga“, „Vilsono ligos diagnostika“, „Vilsono ligos gydymas“. Atlikta 63 straipsnių apžvalga. Atmetimo kriterijai buvo: kalba, besidubliuojantys straipsniai. Nepaisant to, kad stengtasi koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Iš šių publikacijų atrinkta 47 straipsnių.

Diskusija

Diagnostika

Dėl įvairaus pasireiškimo amžiaus ir nespecifinių simptomų, reikalingas ypatingas dėmesys diagnozuojant šią ligą. Uždelstas diagnozavimas gali lemti hepatinių ir neurologinių simptomų progresavimą ir bendros prognozės blogėjimą [22]. Geriausia rezultatai yra gaunami, kuomet gydymas pradedamas praėjus mažiau nei 1 mėnesiui nuo simptomų atsiradimo [18]. Kuomet gydymas uždeliamas iki pusės metų, maždaug tik penktadalis pacientų pasiekia palankių rezultatų ir išvengia negalios [18-21].

Vilsono ligos diagnostika pagrįsta yra paremta laboratoriniais tyrimais. Šioje dalyje aptarsime įvairių Vilsono ligos diagnostikos metodų privalumus ir trūkumus.

Pirmas žingsnis, norint diagnozuoti šią patologiją, yra plazmos ceruloplazmino kiekio nustatymas [18]. Tai yra atrankinis tyrimo metodas ir net žemi šio baltymo kiekiai negali patvirtinti diagnozės, todėl reikalingi papildomi tyrimai. Mažas ceruloplazmino kiekis serume (<20 mg/dL (200 mg/l arba 2,83 μmol/L)) yra suderinami su Vilsono ligos diagnoze, tačiau šio tyrimo diagnostinė vertė yra maža [30]. Šis baltymas egzistuoja kaip holoceruloplazminas - susijęs su variu, ir apoceruloplazminas, kuriame vario nėra [31]. Beveik išimtinai šis baltymas matuojamas antikūnais pagrįstais radioimunologiniais tyrimais, kurie negali atskirti šių dviejų ceruloplazmino izoformų, todėl pervertinamas varį surišančio baltymo kiekis plazmoje. Ceruloplazmino kiekis serume taip pat gali būti matuojamas fermentiniu būdu pagal jų nuo vario priklausomą oksidazės aktyvumą [20]. Šis tyrimas gali atskirti apoceruloplazminą ir holoceruloplazminą, tačiau jis nėra plačiai prieinamas. Ceruloplazminas taip pat yra uždegiminis baltymas, todėl jis gali reaguoti į įvairius organizme vykstančius uždegimus, dėl to galimi klaidingi neigiami tyrimų rezultatai [23]. Taip pat šis baltymas reaguoja į estrogenų kiekį. Esant padidėjusiam estrogenų kiekiui, naudojant kontraceptines tabletes ar pakaitinę estrogenų terapiją, randamos didesnės ceruloplazmino koncentracijos [33]. Ženkliai sumažėjęs ceruloplazmino kiekis <5 mg/dl stipriai koreliuoja su Vilsono liga, tačiau tokias mažas vertes gali lemti yra ryškus vario trūkumas [34,35].

Vienas pagrindinių diagnostikos metodų yra vario kiekio paros šlapime nustatymas. Kuomet vario kiekis paros šlapime viršija 100 μg, laikoma, kad Vilsono liga yra diagnozuota [8]. Tačiau šis rodiklis

yra naudingas tuomet, kai pasireiškia tik neurologiniai ir psichiatriniai simptomai [34]. Padidėjusios vario vertės paros šlapime gali pasireikšti ir sergant autoimuniniu hepatitu ar esant lėtinei cholestazei. Todėl, pasireiškus hepatiniams simptomams, svarbu diferencijuoti šias patologijas nuo Vilsono ligos ir atlikti papildomus tyrimus [8, 30]. Normalus vario kiekis paros šlapime, priklausomai nuo įvairių laboratorijų, varijuoja mažiau 40 ar 50 μg/24 val. Esant šioms vertėms, Vilsono liga atmetama. Ribinės vertės tarp 40-50 ir 100 μg/24 val. gali būti stebimos heterozigotams (nešiotojams), todėl šiems asmenims yra reikalingas tolimesnis ištyrimas. Vario kiekio paros šlapime stebėjimas taip pat yra naudojamas ir vertinti gydymo efektyvumą [36].

Kitas įprastinis testas yra Kayser-Fleisher žiedo paieška plyšine lempa [18]. Šis požymis yra beveik visada, kuomet yra neurologinių ir psichikos sutrikimų. Tačiau esant hepatinei Vilsono ligos formai, tik pusei pacientų pasireiškia šis požymis [36]. Taip pat Kayser-Fleisher žiedas nėra Vilsono ligai specifinis požymis ir jis gali pasireikšti esant pirminei biliarinei cholestazei cholestazei [30].

Esant neurologiniams ir psichikos sutrikimams pakankamas diagnostinis metodas yra vario kiekio nustatymas paros šlapime [18]. Tačiau vyraujant hepatiniams simptomams, aukso standartu laikomas yra vario kiekio nustatymas kepenų biopate [20]. Vilsono ligos metu vario kiekis turi viršyti 200 - 250 μg Cu/g sauso medžiagos. Normali vario koncentracija kepenyse retai viršija 50 μg/g (0,8 μmol/g) sauso audinio svorio [36].

Struktūriniai ir funkciniai neurovizualiniai tyrimai taip pat gali būti naudingi diagnozuojant Vilsono ligą [37]. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali nustatyti smegenų anomalijas iš esmės visiems pacientams, sergantiems šia patologija, kuriems pasireiškia neurologiniai simptomai. Tačiau rasti pakitimai nėra specifiški tik Vilsono ligai. MRT T2

svertiniuose vaizduose stebimas kiauto (*putamen*), dryžuotojo kūno (*striatum*) ir blyškiojo kamuolio (*globus pallidus*) hiperintensyvumas [38]. Taip pat stebimas hiperintensinis signalas vidurinėse smegenyse, juodojoje medžiagoje (*substantia nigra*) ir raudonajame branduolyje (*nucleus ruber*), kuris dar yra vadinamas “pandos ženklų” ir yra būdingiausias Vilsono liga sergantiems pacientams [39]. Plačiai išplitę baltosios medžiagos pakitimai, primenantys leukodistrofiją, dažniausiai yra susiję su bloga ligos prognoze [34]. Vėlyvose Vilsono ligos stadijose stebima smegenų atrofija. Esant tik kepenų pakenkimui, reikšmingų pokyčių pamato branduoliuose nestebima [38].

Iš funkcinių neurovizualinių tyrimų yra naudojamas SPECT tyrimas (vienos fotonų emisijos kompiuterinė tomografija - *single-photon emission computerized tomography*) [40]. Šis tyrimas padeda nustatyti presinapsinių ir posinapsinių dopaminerginių receptorių anomalijas dryžuotame kūne. Šis požymis yra gana specifiškas Vilsono ligai, kadangi kitos neurodegeneracinės ligos, veikiančios dopaminerginę sistemą, paveikia arba presinapsinius, arba posinapsinius receptorių [3].

Kepenų pažeidimo įvertinimui naudojami ultragarso, kompiuterinės tomografijos (KT) ir MRT vaizdiniai tyrimai [30]. Sergant Vilsono liga dažniausiai stebimas nespecifinis kepenų pažeidimas, hepatitas ar kepenų cirozė. Pažengusios ligos atvejais galima stebėti vario sankaupas - mazgines infiltracijas [10]. Taip pat vienas iš neinvazinių tyrimo metodų yra naudojamas ultragarso ar MRT elastografija. Tai daug žadantis tyrimo metodas, kuris leidžia stebėti fibrozinis pokyčius kepenyse, tiek progresuojant ligai, tiek vertinant atsaką į gydymą [32].

Gydymas

Vilsono ligos gydymo tikslai yra sumažinti vario perteklių ir palaikyti neigiamą vario balansą [9]. Gydymas pradedamas atsiradus simptomams ir yra tęsiamas visą gyvenimą. Pagrindinė vaistų grupė yra chelatai [1]. Šiai vaistų grupei priklauso d-penicilaminas ir trientinas, kurie suriša varį ir skatina jo pašalinimą su šlapimu [10].

Be chelatų gydymui dar yra naudojamas cinkas [27]. Jo veikimo principas yra vario absorbcijos žarnyne slopinimas, taip sumažinamas vario pasisavinimas su maistu. Taip pat cinkas yra saugus ir jo dozės nereikia koreguoti nėštumo metu [41].

Tačiau su anksčiau minėtu gydymu atsiranda keletas sunkumų. Kai kuriems pacientams net ir laiku pradėjus gydymą, galimas būklės, ypač neurologinės, pablogėjimas [19]. Manomas šios būklės atsiradimo mechanizmas yra greitas vario mobilizavimas iš kepenų, dėl to kraujyje padidėja laisvo vario kiekis, kuris sukelia neurologinius simptomus [42]. Šis poveikis dažniau pasireiškia gydant d-penicilaminu (iki 50 proc.) negu trientinu (10-15 proc.) [19]. Taip pat gydant d-penicilaminu gali pasireikšti nepageidaujami požymiai tokie kaip: karščiavimas, į vilkligę panašūs simptomai, nefrozinis sindromas, kaulų čiulpų slopinimas [29]. Trientinas yra geriau toleruojamas, retai pasireiškia nefrozinis sindromas ar aplazinė anemija [1].

Esant galutinės stadijos kepenų nepakankamumui, indikuotina atlikti kepenų transplantaciją. Po jos hepatinė patologija išnyksta, tačiau tik daliai pacientų regresuoja ir neurologiniai simptomai [25]. Dėl šių nepageidaujamų požymių Vilsono ligos gydymo algoritmai yra nuolat peržiūrimi bei ieškoma naujų farmakoterapijos galimybių.

Amonio tetratiomolibdatas (TM) šiuo metu yra plačiai tiriamas ir šiuo metu yra vienas perspektyviausių farmakologinių medžiagų Vilsono ligai gydyti, kuris ypač efektyvus pacientams su

neurologiniais simptomais [43]. Šio vaisto mechanizmas gali būti dvigubas, priklausomai nuo to, ar jis vartojamas su maistu, ar be jo. Vartojant tarp valgių, šis preparatas sudaro junginius su kraujo plazmoje esančiu variu, kuris nusėda kepenyse ir tampa biologiškai neefektyvus. Vartojant su maistu, TM sudaro kompleksus su maiste esančiu variu, kuris negali būti absorbuojamas žarnyne [42]. Kol kas TM daugiausiai yra tirtas su neurologinių simptomų turinčiais pacientais. Šis preparatas buvo lyginamas su trientinu, taikant dvigubai aklą testą. Ketvirtadaliui pacientų, gydytų trientinu, buvo stebėtas neurologinis pablogėjimas, o, vartojant TM, ši problema pastebėta tik 4% pacientų [42].

Taip pat šiuo metu yra kuriami nauji, organams specifiški vaistai [44]. Pagrindinis vario apykaitoje dalyvaujantis organas yra kepenys. Todėl viena iš naujai kuriamų vaistų kryptių ir yra chelatai, turintys didelį afinitetą kepenims ir surišantys varį hepatocituose [45]. Manoma, kad šis veikimo mechanizmas apsaugos nuo sisteminio toksiškumo, kuris atsiranda išsiskyrus per dideliam vario kiekiui iš hepatocitų [6]. Šiuo veikimo mechanizmu yra paremtas nauja chelatų veiklioji medžiaga - cisteinu paremtas tripodinis ligandas (*A Cysteine-Based Tripodal Chelator*), kuris turi didelį afinitetą kepenų receptoriams, todėl yra specifiškas hepatocitams. Su šia medžiaga vis dar yra atliekami ikiklinikiniai tyrimai, tačiau tai yra daug žadanti sritis, kuri leistų išvengti sisteminio toksiškumo gydant Vilsono ligą [45].

Ląstelių terapija (*Cell-based therapy*) taip pat yra viena iš potencialių Vilsono ligos gydymo sričių [46]. Šios ligos metu atsiradęs terminalis kepenų nepakankamumas gali būtų gydomas kepenų transplantacija, kuri turi neigiamų aspektų: reikalingas donoras, visą gyvenimą naudojamas imunosupresinis gydymas, organo atmetimo tikimybė [32]. Šiuo metu, norint sumažinti hepatinius simptomus ir pagerinti hepatinę vario

apykaitą, pradedama tirti žmogaus hepatocitų transplantacija [47]. Persodinti hepatocitai gali integruotis į kepenų parenchimą ir atkurti hepatobiliarinį barjerą, kuris atkurtų vario šalinimą su tulžimi. Kadangi Vilsono liga yra nulemta mutacijų, autologinės ląstelės nebūtų tinkamos gydymui. Daug vilčių teikia mezenchiminės kamieninės ląstelės, kurios gali diferencijuotis į hepatocitus [46]. Eksperimentai su žiurkėmis, kurios turėjo ATP7B geno mutaciją ir kurioms buvo taikyta mezenchiminių kamieninių ląstelių terapiją, parodė sumažėjusį vario kiekį kraujo plazmoje [47]. Su šiuo gydymo metodu vis dar yra atliekami ikiklinikiniai tyrimai.

Apibendrinimas

Vilsono ligos diagnostika yra apsunkinta dėl simptomų įvairovės, kurios gali imituoti kitas ligas. Taip pat diagnozės nustatymą apsunkina vieno diagnostikos metodo nebuvimas. Todėl diagnostikai yra svarbus Vilsono ligos įtarimas ir įvairiapusis ištyrimas. Šiuo metu Vilsono ligos gydymo sferoje yra keletas daug žadančių gydymo metodų. Tiriamos chelatų grupės, kurios turėtų mažesnę sisteminių toksiškumą. Taip pat daug vilčių dedama į organams specifiskus vaistus bei ląstelių terapiją.

Literatūra

1. Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Nature Reviews Disease Primers article : Wilson disease. 2019;4:1–44.
2. Brewer GJ. Wilson' s Disease Epidemiology , Pathophysiology and Treatment. 2005;19:185–92.
3. Chowrimootoo GFE, Ahmed HA, Seymour CA. evidence for copper incorporation and defective canalicular transport of. 1996;855:851–5.
4. Pfeiffer RF. Wilson' s Disease. Thieme Medical Publisher (Semin Neurol. 2007 April;27(2):123-132).

5. Purchase R. The link between copper and Wilson's disease. 2013;96:213–23.
6. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. NIH Public Access. 2016;14:103–13.
7. Wu JXZ. Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull*. Springer Singapore; 2017;33:323–30.
8. Wilson K. The Many Faces of Wilson's Disease. *Spring-Summer 2021*;33(Suppl 4):668-670.
9. Wilson N, Tilg H, Zoller H, Scherfler C, Beliveau V, Panzer M, et al. Neurodegeneration in Hepatic and Neurologic Wilson's Disease. 2021;74:1117–20.
10. Arguedas D, Stewart J, Hodgkinson S, Batchelor J. Neurocase: The Neural Basis of Cognition A neuropsychological comparison of siblings with neurological versus hepatic symptoms of Wilson's Disease. *Neurocase* [Internet]. Psychology Press; 00:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2013.878726>
11. Kleine RT, Mendes IR, Pugliese IR, Miura III, Danesi IIV, Gilda II, et al. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. 2012;67:231–5.
12. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. 2008;
13. Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Aug; 55(8): 692–696.
14. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:173-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x.
15. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. 2019;7.
16. Mueller A, Reuner U, Landis B, Kitzler H, Reichmann H, Hummel T. Extrapiramidal Symptoms in Wilson's Disease Are Associated With Olfactory Dysfunction. 2006;21:1311–6.
17. Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. Accept us cr t. *Expert Rev Neurother* [Internet]. Taylor & Francis; 2019;0:1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1645009>
18. Mura G, Zimbrea PC, Demelia L, Carta MG, Mura G, Zimbrea PC, et al. International Review of Psychiatry Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group; 2017;0:1–18. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1311845>
19. Goel S, Sahay P, Maharana PK, Titiyal JS. Ocular manifestations of Wilson's disease. 2019;1–2.
20. Leggio L, Addolorato G, Abenavoli L, Gasbarrini G. Review Article Wilson's disease: Clinical Genetic and Pharmacological Findings. 2005;18:7–14.
21. Disease R. Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. 2021;1–24.
22. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Tanner S, Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease 1. 2003;139–42.
23. Ci PF. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. 2004;157–65.
24. Bennett J, Ph D, Hahn SH, Ph D. Clinical Molecular Diagnosis of Wilson Disease. August 2011. *Seminars in Liver Disease* 31(3):233-8. DOI:10.1055/s-0031-1286054
25. Transplantation P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. 2002;15–9.
26. Yu XX, Gao XS, Yang XR, Han XY. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. 2019;
27. Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. 1999;419–22.
28. Aggarwal A. Reviews Advances in Treatment of Wilson Disease. 2018 Feb 28;8:525. doi: 10.7916/D841881D. eCollection 2018.

29. Lorincz MT. Recognition and Treatment of Neurologic Wilson ' s Disease. 2012;538–43.
30. Rodriguez-castro KI, Hevia-urrutia FJ, Sturniolo GC, Rodriguez-castro KI, Terme PA, Terme A, et al. Wilson ' s disease : A review of what we have learned. 2015;7:2859–70.
31. Yuan X, Yang R, Wang X. Management Perspective of Wilson ' s Disease : Early Diagnosis and Individualized Therapy. 2021;465–85.
32. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):692–696.
34. Menkes JH. Menkes disease and Wilson disease: two sides of the same copper coin. Part I: Menkes disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(4):147–158.
34. Hedera P, Peltier A, Fink JK, Wilcock S, London Z, Brewer GJ. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):996–999.
35. Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:299–305.
36. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*. 2010;52(6):1948–1956.
37. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *Br J Radiol*. 2007;80(957):744–749.
38. Frota NA, Barbosa ER, Porto CS, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlations in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(6):391–398.
39. Page RA, Davie CA, MacManus D, et al. Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. *Neurology*. 2004;63(4):638–643.
40. Barthel H, Hermann W, Kluge R, et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(2):234–238.
41. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(2):364–370.
42. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(4):521–527.
43. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, 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(3):379–385.
44. Jullien AS, Gateau C, Lebrun C, Kieffer I, Testemale D, Delangle P. D-Penicillamine tripodal derivatives as efficient copper(I) chelators. *Inorg Chem*. 2014;53(10):5229–5239.
45. Gateau C, Delangle P. Design of intrahepatocyte copper(I) chelators as drug candidates for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315(5):30–36.
46. Filippi C, Dhawan A. Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315(5):50–55.
47. Chen S, Shao C, Dong T, et al. Transplantation of ATP7B-transduced bone marrow mesenchymal stem cells decreases copper overload in rats. *PLoS One*. 2014;9(11):e111425.