

A impetuosa doença de Wilson: relato de caso

The impetuous Wilson's disease: a case report

DOI:10.34117/bjdv8n8-351

Recebimento dos originais: 21/06/2022

Aceitação para publicação: 29/07/2022

Marcos Paulo Andrade de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: marcos.andrade@soufunorte.com.br

Matheus Henrique Pereira Santos Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: matheust10@live.com

João Guilherme Dorneles Ferraz

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: jgdferraz@gmail.com

Maria Cecília Ataíde Gomes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: ceciataide@hotmail.com

Naiara Silveira do Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: naiara635@hotmail.com

Ana Júlia Batista Aguiar Manna

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: anajulia.mannaaguiar@hotmail.com

RESUMO

A doença de Wilson (DW) ou degeneração hepatocelular é uma doença genética, metabólica e rara, que consiste no depósito exagerado de Cobre em todo corpo, principalmente no fígado e cérebro, causando sintomas hepáticos, hepatite aguda, falência hepática e sintomas extrapiramidais. O diagnóstico é realizado a partir do somatório de

alterações laboratoriais, como: diminuição da glicoproteína carregadora de cobre no fígado, biópsia hepática e alterações na excreção do mineral, além de sinais e sintomas de acúmulo de cobre, como os anéis de Kayser-Fleischer, resultado do acúmulo de cobre na periferia da córnea. O tratamento consiste em quelantes de ferro que aumentam a excreção de cobre intestinal e urinário e, em alguns casos reservados, pode-se lançar mão do transplante hepático. Dessa forma, por se tratar de uma patologia desconhecida por muitos profissionais da saúde, este relato busca evidenciar a importância do diagnóstico precoce e essa hipótese como diagnóstico diferencial em doenças hepáticas para a conduta imediata a favor do desfecho favorável ao paciente.

Palavras-chave: ATPases transportadoras de Cobre, degeneração hepatolenticular, doença de Wilson, Hepatite fulminante, transplante hepático.

ABSTRACT

Wilson's disease (WD) or hepatocellular degeneration is a rare genetic, metabolic disease that consists of an exaggerated deposit of copper throughout the body, especially in the liver and brain, causing liver symptoms, acute hepatitis, liver failure and extrapyramidal symptoms. The diagnosis is made from the sum of laboratory alterations, such as: decrease in copper-carrying glycoprotein in the liver, liver biopsy and alterations in mineral excretion, in addition to signs and symptoms of copper accumulation, such as Kayser-Fleischer rings, result of the accumulation of copper in the periphery of the cornea. Treatment consists of iron chelators that increase intestinal and urinary copper excretion and, in some reserved cases, liver transplantation can be used. Thus, as it is a pathology unknown to many health professionals, this report seeks to highlight the importance of early diagnosis and this hypothesis as a differential diagnosis in liver diseases for immediate management in favor of a favorable outcome for the patient.

Keywords: copper-transporting ATPases, hepatolenticular degeneration, fulminant Hepatitis, liver transplant, Wilson's Disease.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW), retratada pela primeira vez em 1912 por Samuel Wilson, é caracterizada por um distúrbio de origem familiar relacionado à cirrose hepática e distúrbios de movimentos (RYAN et al., 2019). Atualmente, sabe-se que mutações no cromossomo 13, acarreta na deficiência da proteína ATP7B que resulta em falha na excreção de cobre na bile, acúmulo desse mineral nos hepatócitos e liberação na corrente sanguínea, depositando em vários órgãos, como: núcleos da base, coração, fígado e rins. Essa patologia possui característica progressiva e fatal, caso não seja tratada precocemente (RYAN et al., 2019).

Sua incidência pelo mundo é considerada rara, aproximadamente 1 caso em 30.000 nascidos vivos (SCHILSKY, 2017; ROBERTS, 2018; RYAN et al., 2019). Complicações, como hepatite aguda, ocorrem em cerca de 5% dos casos (MOINI; TO;

SCHILSKY, 2021). Além disso, sua prevalência é maior em crianças e adultos jovens, mas pode se apresentar em faixa etária avançada, pois se acredita que a baixa penetrância das mutações ATP7B e efeito de genes modificadores ou fatores epigenéticos, estão relacionados com início tardio ou progressão lenta da doença. (AGGARWAL; BHATT, 2018).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central (SNC), sendo extremamente variáveis (AGGARWAL; BHATT, 2018; SANDAHL et al., 2020; KASZTELAN-SZCZERBINSKA; CICHOZ-LACH, 2021). Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada. Alguns casos podem se apresentar como hepatite fulminante (RYAN et al., 2019; SANDAHL et al., 2020).

O diagnóstico de DW deve ser pensado para pacientes abaixo de 40 anos com inexplicáveis distúrbios motores associados a sinais de cirrose aguda, avaliado por meio do aumento de transaminases ou anemia hemolítica. O diagnóstico é a soma dos sinais clínicos e laboratoriais, como a hepatomegalia, além sintomas inespecíficos, como desconforto abdominal, dentre outros, sintomas neurológicos, como tremores e manifestações psiquiátricas. As manifestações oftalmológicas são um dos principais sinais da DW, são a forma clínica de acúmulo de cobre na periferia da córnea (KASZTELAN-SZCZERBINSKA; CICHOZ-LACH, 2021).

O tratamento da DW tem como objetivo de evitar a progressão da doença, o manejo divide-se em não farmacológico e farmacológico. O primeiro consiste em mudança de estilo de vida, através de dieta restrita à alimentos que contenham cobre, como feijão, amendoim e ovos. O farmacológico é baseado em quelantes de cobre. Os principais medicamentos são: Dimercaptopropanol e Penicilamina, sendo bem tolerado para crianças e gestantes. O transplante de fígado é um tratamento definitivo capaz de erradicar a DW, contudo esse tratamento está restrito a determinadas condições clínicas (KASZTELAN-SZCZERBINSKA; CICHOZ-LACH, 2021).

Considerando a importância dessa doença progressiva e por ora fatal, este estudo objetiva relatar um caso de DW com desfecho positivo, destacando, sobretudo, seus sinais e sintomas para que os diagnósticos sejam realizados nos momentos iniciais da doença, com intuito de evitar seu prognóstico fatal. Desse modo, torna-se valioso a transcrição deste relato na literatura.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa sob o parecer número 5.210.961

2 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Wilson's Disease, *diagnosis*, e *treatment*. Foram encontrados 426 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 14 artigos. Ademais, foram utilizados 02 livros pertinentes à discussão.

3 RELATO DE CASO

Paciente 18 anos, sexo feminino, solteira, admitida em unidade hospitalar com história de dor abdominal associada à icterícia progressiva há 04 semanas, sonolência diurna, inversão do ciclo sono-vigília.

Refere tratamento recente, com Ciprofloxacino, para infecção do trato urinário há 4 dias e epistaxe volumoso há 2 dias, necessitando de hemotransfusão de três bolsas de hemácias e duas bolsas de plasma fresco congelado.

História pregressa sem comorbidades, desconhece alergia a medicamentos e relata histórico de falecimento de irmão de 24 anos com quadro de hepatite associado à doença psiquiátrica.

Ao exame físico, eupneica em ar ambiente, Escala de Coma de Glasgow 15, mucosas hipocoradas (+2/+4), hidratada, icterícia +4/+4. Pressão arterial 110/56 mmHg, frequência cardíaca 86 bpm, frequência respiratória 22 irpm, peso 65 Kg.

- Aparelho Cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos;
- Aparelho Respiratório: murmúrio vesicular fisiológico sem ruídos adventícios;
- Aparelho Digestivo: abdome distendido com ascite volumosa;
- Aparelho Genitourinário: sonda vesical de demora.

Foram realizados testes para hepatites virais e coombs direto que apresentaram resultados negativos. Na **tabela 01** está evidenciado demais exames solicitados.

TABELA 01 - Exames Laboratoriais Admissionais

Hemoglobina 6,4%	Plaquetas 150.000	Leucograma 30.860	K 3,4 Na 125	RNI 3,75	Uréia 80 mg/dl
Creatinina 1,51 mg/dl	Fosfatase alcalina 50 U/l	GamaGT 18 u/l	Amilase 103 u/l	Lipase 51 u/l	Bilirrubina total 30 mg/dl
Bilirrubina direta 12 mg/dl	Bilirrubina indireta 18 mg/dl	TGO 187,56 u/l	TGP 49 u/ml	Cobre urinário >400 mcg/l	Cobre 175,7 mcg/dl

Na tomografia computadorizada de abdome foi evidenciado vesícula distendida com conteúdo heterogêneo, ascite volumosa e pâncreas difusamente aumentado.

Durante a internação foi realizada a hemotransfusão de três bolsas de hemácias e duas bolsas de plasma fresco congelado. Ademais, a paciente evoluiu com encefalopatia hepática e necessidade de intubação orotraqueal e manejo em unidade de terapia intensiva.

Inicialmente, o quadro foi apresentado como hepatite fulminante e encefalopatia grau I. Posteriormente, foi apresentada a hipótese diagnóstica de DW, com diagnóstico confirmado por teste genético.

Foi realizado o transplante hepático com sucesso após 3 dias de internação, evidenciando diminuição das alterações laboratoriais pós transplante (**Tabela 02**) e, posteriormente, alta com acompanhamento ambulatorial (**Tabela 03**).

TABELA 02 - Exames Laboratoriais Pós-Transplante Hepático

Hemoglobina 9%	Plaquetas 260.000	TGO: 19 u/l TGP: 15 u/l	K 4,29 Na 142	RNI 1.0	Protrombina 100%
Creatinina 1,02 mg/dl Ureia: 34/dl	Fosfatase alcalina 52 U/l	GamaGT 90 u/l	Bilirrubina direta 0,55 mg/dl	Bilirrubina indireta 0,19 mg/dl	Bilirrubina total 0,74 mg/dl

TABELA 03 - Acompanhamento Laboratorial Pós-Transplante Hepático

Hemoglobina 13%	Plaquetas 163.000	TGO: 40 u/l TGP: 74 u/l	K 4,50 Na 140	RNI 1.04	Protrombina 96%
Creatinina 0,69 mg/dl Ureia: 34/dl	Fosfatase alcalina 264 U/l	GamaGT 294 u/l	Bilirrubina direta 0,3 mg/dl	Bilirrubina indireta 0,5 mg/dl	Bilirrubina total 0,8 mg/dl

4 DISCUSSÃO

Este estudo abordou o caso de uma mulher com diagnóstico de DW, que evoluiu com quadro de hepatite aguda fulminante, confusão mental, ascite, anemia grave e encefalopatia hepática, havendo a necessidade de transplante hepático e hemotransfusão para correção do quadro grave. A DW é um distúrbio hereditário, multissistêmico que

afeta, principalmente, o fígado e o cérebro, de forma progressiva e letal (LIU et al., 2017; AGGARWAL; BHATT, 2018).

Como evidenciado no Relato de Caso, trata-se de uma mulher jovem, com histórico familiar de irmão com alteração hepática associada a quadro psiquiátrico. Dessa maneira, percebe-se como característica epidemiológica a idade e possível história familiar. Ademais, complicações, como hepatite aguda, ocorrem em cerca de 5% dos casos e, como visto na paciente, sua evolução foi fulminante, apresentando sintomatologia característica de falência hepática (LIU et al., 2017; MOINI; TO; SCHILSKY, 2021).

As manifestações hepáticas podem ser tanto assintomáticas, quanto cirrose hepática e hepatite fulminante (RYAN et al., 2019). Os principais sinais e sintomas são pelo acometimento hepático e pela sua disfunção destacando-se: icterícia, dor abdominal, esplenomegalia, ascite, hepatomegalia, anéis de Kayser – Fleischer (KF) e alterações do estado mental (encefalopatia hepática) (PALUMBO; SCHILSKY, 2019; KANNAUJE et al., 2021). A paciente deste relato manifestou insuficiência hepática aguda, encefalopatia hepática, icterícia, ascite e dor abdominal.

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação sanguínea, elevando-se seu nível sérico circulante, havendo depósito em tecidos extra-hepáticos. Um dos principais locais de deposição é o cérebro, devido ao acúmulo de cobre nos gânglios da base no SNC, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW (PALUMBO; SCHILSKY, 2019). As manifestações clínicas do SNC podem, em algumas situações, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais frequentes são anormalidades motoras, similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonia, rigidez, tremores e disartria. Até 20% dos pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, muito variáveis, incluindo transtorno do humor, fobias e comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (RYAN et al., 2019; SANDAHL et al., 2020). Estatisticamente 10% de pacientes com DW se manifesta com sintomas psiquiátricos e podem até ser a única manifestação (KASZTELAN-SZCZERBINSKA; CICHOSZ-LACH, 2021).

Outras manifestações neuropsiquiátricas podem se destacar na DW, como o distúrbio do sono que foi apresentado pela paciente. Essa condição é mais frequente na forma neurológica e pode expressar como insônia, parassonias, distúrbios do ritmo circadiano, hipersonolência, distúrbios do movimento relacionados ao sono, como por

exemplo a síndrome de pernas inquietas, e a própria inversão do ciclo sono vigília percebida na paciente. A intensidade da insônia está relacionada com a gravidade do quadro neurológico e a associação com depressão (AGGARWAL; BHATT, 2018; HERMANN, 2019; LUCENA-VALERA et al., 2021).

Distúrbios cardiovasculares aparecem em média após os 60 anos e são mais frequentes em portadores de DW em relação à população geral, sendo evidenciado que o risco para fibrilação atrial e insuficiência cardíaca foi aumentado em 29% e 55%, respectivamente. Essas anormalidades cardíacas podem ser evidenciadas por ecocardiograma, eletrocardiograma bem como na ressonância nuclear magnética (RNM) (AGGARWAL; BHATT, 2018).

Pacientes com DW, mais frequentemente crianças ou adultos jovens, como a apresentada no caso, podem desenvolver hepatite aguda indistinguível da hepatite viral aguda, com níveis elevados de aminotransferase e bilirrubina. O grau de elevação das aminotransferases em pacientes com DW é geralmente menor em comparação aos pacientes com hepatite viral aguda ou hepatite isquêmica (LONGO; FAUCI, 2015; MOINI; TO; SCHILSKY, 2021). Em alguns pacientes, os sintomas desaparecem espontaneamente (embora a DW ainda esteja presente e requeira tratamento), enquanto outros podem se deteriorar rapidamente e desenvolver insuficiência hepática aguda (LONGO; FAUCI, 2015; MOINI; TO; SCHILSKY, 2021). A insuficiência hepática aguda refere-se ao desenvolvimento rápido (tipicamente em menos de 8 a 12 semanas) de lesão hepática aguda grave, com função sintética prejudicada, coagulopatia e encefalopatia em uma pessoa que anteriormente tinha um fígado normal (LONGO; FAUCI, 2015; MOINI; TO; SCHILSKY, 2021). Essa condição apresenta um prognóstico ruim, sendo necessário um rápido diagnóstico e conduta através do transplante hepático (KANNAUJE et al., 2021; LUCENA-VALERA et al., 2021; MOINI; TO; SCHILSKY, 2021).

A paciente deste relato, previamente hígida, possui rápida evolução do seu quadro clínico, apresentando encefalopatia hepática, dor abdominal, ascite, icterícia importante, alterações laboratoriais hepáticas e sorologia para hepatites negativas como pontos chaves para ter a insuficiência hepática aguda por DW como hipótese diagnóstica. Vale ressaltar que alguns sintomas necessitam de períodos prolongados de deposição de cobre, como a paciente abriu o quadro de forma aguda sintomas como os anéis de KF e sintomas extrapiramidais não foram facilmente visualizados.

É importante relacionar a história familiar da paciente com o histórico do irmão falecido em decorrência da DW. Seu irmão, adulto jovem, segundo relatado pela da paciente do caso, apresentou um quadro arrastado de apatia, inapetência, ataxia de marcha, com o decorrer dos anos, veio a se tornar acamado. Foi dado a ele o diagnóstico de depressão maior após a inapetência e adinamia, com a progressão da sua doença e a ineficácia dos antidepressivos, houve uma busca diagnóstica, e ele foi submetido a uma RNM com evidências de impregnação de cobre em gânglios da base e posteriormente foi realizado biópsia hepática com a confirmação de DW, foi a óbito em seis meses, com 24 anos. Essa informação torna-se mais um fator na investigação diagnóstica da paciente relatada devido a grande importância do caráter genético relacionado à esta doença (PALUMBO; SCHILSKY, 2019; RYAN et al., 2019; LUCENA-VALERA et al., 2021).

O diagnóstico da DW é realizado a partir do conjunto das manifestações clínicas e exames laboratoriais (PALUMBO; SCHILSKY, 2019). Com a suspeita clínica, solicita-se níveis séricos de ceruloplasmina, como primeira linha, e seus valores inferiores a 20 mg/dl favorecem a DW. Na paciente, por abrir o quadro agudamente, os níveis de ceruloplasmina se tornam inconclusivos, não podendo auxiliar no diagnóstico. O cobre urinário também deve ser solicitado e valores acima de 100 µg/dL indicam excesso de cobre na circulação. Sendo assim, ceruloplasmina e cobre urinário associados aos anéis de KF fecham o diagnóstico da doença (ROBERTS, 2018; COCHEN DE COCK et al., 2021).

O padrão ouro por sua vez continua sendo a biópsia do tecido hepático, a qual apresentando valores de cobre superior a 250 µg/g de tecido hepático seco, confirmam a positividade da doença. O teste genético avaliando a mutação do Gene ATP7B também é altamente sugestivo de DW (KANNAUJE et al., 2021), sendo ele o exame indicado na paciente relatada dado sua evolução fulminante.

Nos exames de imagem a RNM pode ser útil nos casos em que apresentam envolvimento cerebral, visto que a RNM cerebral na sequência T2 pode apresentar hiperdensidades nos gânglios da base e demonstrar a característica “face do panda gigante” (ROBERTS, 2018; COCHEN DE COCK et al., 2021). Já a RNM do fígado pode demonstrar lesão hepática focal, porém não é específica devido a outros fatores, como o consumo do álcool que pode cursar com essa alteração (SURI, 2019).

Devido às dificuldades no diagnóstico da DW, o escore de Leipzig (Ferenci) foi idealizado por um grupo de especialistas para fazer o diagnóstico de DW (ROBERTS,

2018; COCHEN DE COCK et al., 2021). A paciente do relato de caso não se beneficia desse escore visto que sua apresentação da doença foi aguda.

Os diagnósticos diferenciais da DW incluem condições que causam hepatite crônica, cirrose biliar primária e anemias hemolíticas, bem como doenças neuropsiquiátricas (ROBERTS, 2018; COCHEN DE COCK et al., 2021). Para a diferenciação da DW fica necessário solicitar sorologias virais para suspeita de hepatite e coombs direto na suspeita de doenças hemolíticas como realizado no paciente relatado.

O tratamento inicial para portadores da DW que não abrem o quadro com hepatite fulminante tem como destaque os quelantes (D-penicilamina e Trientina) que promovem a excreção renal de cobre depositado em excesso nos tecido (LIU et al., 2017; ROBERTS, 2018; PALUMBO; SCHILSKY, 2019; COCHEN DE COCK et al., 2021). O aumento da excreção de cobre por via renal, contudo, apresenta efeitos colaterais como a anemia aplásica. Ademais, o zinco oral é outra opção, pois compete com o cobre diminuindo sua absorção. (ROBERTS, 2018; PALUMBO; SCHILSKY, 2019; COCHEN DE COCK et al., 2021)

A terapêutica final e resolutive para a DW é o transplante hepático. Como a paciente apresentada neste relato era jovem e abriu o quadro com insuficiência hepática grave, ela possuía critérios para a realização desse procedimento. O transplante permite a cura da doença, pois restaura o gene ATP7B e reverte o valor excessivo de cobre e as anormalidades bioquímicas (DANI; PASSO, 2011; AGGARWAL; BHATT, 2018).

Após o transplante a paciente evoluiu para cura da doença, sendo necessário apenas acompanhamento ambulatorial para controle da função hepática. Nesses acompanhamentos, observou-se pelos exames laboratoriais no prontuário, a diminuição das alterações hepáticas, confirmando a resolução da doença.

5 CONCLUSÃO

O estudo evidenciou um relato de caso atípico de DW, devido a evolução rápida para insuficiência hepática aguda, apresentando dor abdominal, icterícia expressiva, encefalopatia hepática e ascite volumosa, sendo necessário o transplante hepático. Foram realizados exames laboratoriais, de imagem e biópsia hepática, com alterações que permitiram fechar o diagnóstico final. O relato evidencia a importância do diagnóstico precoce devendo ser apresentada a DW como hipótese diagnóstica em doenças hepáticas, possibilitando a conduta imediata a favor do desfecho benéfico ao paciente.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, A; BHATT, M. **Advances in Treatment of Wilson Disease.** Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.), v. 8, 2018.

COCHEN DE COCK, V. et al. **Sleep disorders in Wilson's disease.** Sleep Medicine, v. 83, p. 299–303, jul. 2021.

DANI, R.; PASSOS, M. C. F. **Gastroenterologia essencial.** 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 736-739.

HERMANN, W. **Classification and differential diagnosis of Wilson's disease.** Annals of Translational Medicine, v. 7, n. S2, p. S63–S63, abr. 2019.

KANNAUJE, P. K. et al. **Wilson's Disease: Diagnosis in Novel Way.** Cureus, 11 out. 2021.

KASZTELAN-SZCZERBINSKA, B.; CICHOZ-LACH, H. **Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management.** Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 21, p. 5097, 30 out. 2021.

LIU, J. et al. **Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease.** Intractable & Rare Diseases Research, v. 6, n. 4, p. 249–255, 2017.

LONGO, D. L.; FAUCI, A. S. **Gastroenterologia e Hepatologia de Harrison.** 2.edth ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.

LUCENA-VALERA, A. et al. **Wilson's disease: Revisiting an old friend.** World Journal of Hepatology, v. 13, n. 6, p. 634–649, 27 jun. 2021.

MOINI, M.; TO, U.; SCHILSKY, M. L. **Recent advances in Wilson disease.** Translational Gastroenterology and Hepatology, v. 6, p. 21–21, abr. 2021.

PALUMBO, C. S.; SCHILSKY, M. L. **Clinical practice guidelines in Wilson disease.** Annals of Translational Medicine, v. 7, n. S2, p. S65–S65, abr. 2019.

ROBERTS, E. A. **Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease.** Current Gastroenterology Reports, v. 20, n. 12, 5 nov. 2018.

RYAN, A. et al. **Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2019, n. 11, 19 nov. 2019.

SANDAHL, T. D. et al. **The Prevalence of Wilson's Disease: An Update.** Hepatology, v. 71, n. 2, p. 722–732, 31 jan. 2020.

SCHILSKY, M. L. **Wilson Disease.** Clinics in Liver Disease, v. 21, n. 4, p. 755–767, nov. 2017.

SURI, J. S. **Wilson's disease A new perspective review on its genetics diagnosis and treatment.** Frontiers in Bioscience, v. 11, n. 1, p. 166–185, 2019.