

Enfermedad de Wilson. Actualidad del tema

Wilson's disease. Theme update

MSc. Yulia Clark Feoktistova

Universidad de Guantánamo. Guantánamo, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad de Wilson constituye un problema de salud mundial. Es una enfermedad hereditaria que si no se atiende de forma adecuada, puede provocar lesiones irreversibles en el hígado y el cerebro, que pueden llevar a la muerte del paciente. En este trabajo se realizó una amplia revisión bibliográfica en bases de datos de la red de Infomed como: LILACS, Hinari, Scielo, Medline/PubMed y en buscadores como: google. Se analizaron 24 artículos referentes a la temática y más del 60% correspondían a los últimos cinco años. La enfermedad de Wilson es poco conocida y la prevalencia mundial es 1:35 000. El diagnóstico clínico se realiza utilizando varias pruebas bioquímicas. La causa molecular que la provoca son las mutaciones en el gen *atp7b* y en la actualidad se han informado más de 500. En este trabajo se da a conocer complejidad del diagnóstico clínico-molecular de la enfermedad de Wilson.

Palabras clave: enfermedad de Wilson, gen *atp7b*, diagnóstico clínico, diagnóstico molecular, mutación.

ABSTRACT

Wilson's disease is a world health problem. It is a hereditary disease that could cause irreversible lesions in the liver and brain and lead to patient's death if it is not adequately treated. In this paper its presents a comprehensive literature review was consulted different databases network in Infomed as: LILACS, Hinari, Scielo, Medline/ PubMed and search engine such as Google. More than 60% correspond to the last 5 years. The prevalence of Wilson's disease is 1:35000. The clinical diagnosis is achieved using several biochemical tests. The molecular causes that

provoking this disease are the mutations in the *atp7b* gene, and there have been informed more than 500. The difficulty of the clinical and molecular diagnosis was explained in this work.

Key words: Wilson disease, *atp7b* gene, clinical diagnosis, molecular diagnostic, mutation.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han producido grandes avances en la comprensión de la enfermedad de Wilson (EW), en relación a su historia natural, patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención.

La EW constituye un problema de salud mundial. Dentro de las enfermedades genéticas raras es tratable, sin embargo, si no se atiende de forma adecuada, puede provocar lesiones irreversibles en el hígado y el cerebro, que pueden llevar a la muerte del paciente.

Considerando que en Cuba no existe el diagnóstico molecular de esta enfermedad, es importante conocer los aspectos clínico-genéticos, la identificación y distribución de las mutaciones, y las técnicas a utilizar para el diagnóstico molecular, para el establecimiento del mismo en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos de la red de Infomed como LILACS, Hinari, Scielo, Medline/PubMed, en la Biblioteca Virtual de Salud y en buscadores como: google, teniendo en cuenta los artículos que tuvieran en algún campo las palabras clave: enfermedad de Wilson, gen *atp7b*, mutaciones, diagnóstico clínico y molecular. Se seleccionaron los artículos científicos de forma que el total de ellos cumplieran con los criterios de búsqueda, y que más del 60 % correspondiera a los últimos cinco años. Se revisó la información y se resumieron los elementos necesarios para el desarrollo de este estudio. Se obtuvieron 24 referencias bibliográficas sobre la temática estudiada. Aquellos artículos que por su trascendencia fueran considerados como referentes en el tema se incluyeron independientemente de su fecha de su publicación.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson (EW, MIM 27790) fue reconocida como entidad hace más de 100 años. Es un trastorno hereditario descrito por Samuel Alexander Kinnear Wilson en 1912, el cual lo denominó como degeneración lenticular progresiva.

Epidemiología

Se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. La prevalencia reconocida mundialmente es 1:35 000, aunque es diferente en las diversas poblaciones estudiadas. La prevalencia en Cuba aún no se ha determinado. Se estima la prevalencia de heterocigóticos en 1/90.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos son muy diversos; comienzan a manifestarse en la mayoría de los pacientes entre los 5 y los 35 años. Sin embargo, se han reportado casos tan tempranos como pacientes de tres años, y tan tardíos como de 70 años.

La expresión clínica es muy variable y los síntomas dependen de los órganos más afectados. Se muestra en el cuadro las diversas manifestaciones clínicas.

Cuadro. Manifestaciones clínicas agrupadas en dependencia a los órganos que afectan

Hepáticas	Hepatomegalia asintomática
	Elevada actividad en suero de las aminotransferasas (AST, ALT)
	Hígado graso
	Hepatitis aguda
	Cirrosis (compensada o incompensada)
	Hepatitis fulminante
Neurológicas	Movimientos involuntarios (temblores, pérdida de la coordinación motora)
	Migrañas, cefaleas, insomnio, pérdida de la memoria
	Microfagia, problemas en el lenguaje
	Plasticidad, demencia
Psiquiátricas	Depresión
	Cambios de personalidad
	Psicosis, ansiedad
Otros sistemas	Problemas renales: aminociduria, nefrolitiasis
	Osteoporosis prematura, artritis
	Miocardopatías
	Hipoparatiroidismo
	Pancreatitis
	Irregularidad menstrual, infertilidad

Las formas hepáticas están presentes en el 45-50 % de los pacientes. Aparecen con frecuencia en niños y adolescentes, aunque se ha reportado casos en la tercera década de la vida. La expresión es muy variable: desde una pequeña alteración de los niveles séricos de transaminasas hasta la cirrosis descompensada, incluyendo la hepatitis fulminante.⁽¹⁻²⁾ En pacientes brasileños el 44,4 % con manifestaciones hepáticas presentaron cirrosis.⁽²⁾ En niños italianos, el 86 % presentó manifestaciones hepáticas.⁽³⁾

Las formas neurológicas se encuentran en el 35 % de los afectados como forma de inicio de la enfermedad. Se manifiestan entre la segunda y tercera décadas de vida, sin embargo se ha reportado casos con 72 años. Además, pueden aparecer simultáneamente con manifestaciones hepáticas.⁽²⁾ En la India las manifestaciones

neurológicas se manifiestan en la niñez y una posible causa es la tradición de usar utensilios de cobre para preparar y comer los alimentos.⁽³⁾

Las formas psiquiátricas, por lo general, se manifiestan entre la segunda y la tercera décadas de vida, aunque se han identificado en niños. Aproximadamente el 10 % de los pacientes muestran trastorno de hiperactividad con déficit de atención, impulsividad, paranoia, psicosis, comportamientos obsesivos, depresión y tendencias suicidas.^(1,3-7) En el sur de la India el 24 % de los pacientes estudiados presentaron manifestaciones psiquiátricas tales como desorden afectivo y depresión.⁽⁶⁾ En el sur de Brasil fue informado en el 25 % de los pacientes, y las manifestaciones más frecuentes fueron alteraciones en la personalidad e irritabilidad.⁽²⁾

Otras manifestaciones

- Anillo Kayser-Fleischer (KF): es una pigmentación de color pardo-verduzco que se deposita en el limbo corneal. Es un criterio diagnóstico y es reflejo de la acumulación de cobre en el cerebro, no obstante no afecta la visión en la mayoría de los casos. Está presente en más del 90 % de las formas neurológicas,⁽⁸⁾ y en un 50-62 % de las hepáticas.⁽⁹⁾ No es específico solo para la EW, pues se observa también en síndromes colestáticos (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, rara vez en cirrosis criptogénica). Ocasionalmente se acompaña de la catarata en girasol. Los anillos Kayser-Fleischer y la catarata en girasol generalmente desaparecen con un tratamiento efectivo.⁽¹⁾
- Anemia hemolítica: se manifiesta debido a la liberación masiva de cobre hacia el torrente sanguíneo, por lo que se inhibe la captación de glicerol por los hematíes, lo cual es esencial para la producción de la energía metabólica necesaria para mantener la integridad de la membrana plasmática. Algunas veces acompaña a una necrosis hepática fulminante. En estudios recientes se informó que el 16,6 % de los pacientes brasileños presentaron anemia hemolítica.⁽²⁾
- Manifestaciones osteoarticulares: afectan al 25-50 % de los pacientes. Cursa como osteopenia, condrocalcinosis, hiperlaxitud articular, artrosis y poliartritis no inflamatoria, y afecta fundamentalmente al esqueleto axial y a las grandes articulaciones.
- Litiasis renal: (cálculos de fosfato cálcico). Es poco frecuente y suele aparecer hasta en un 16 % de los pacientes.

Criterios diagnósticos

La determinación de los niveles de ceruloplasmina es muy utilizada para el cribaje de la enfermedad de Wilson. En pacientes con esta enfermedad, los niveles de ceruloplasmina se encuentran disminuidos, con valores menores a 20 mg/dl. Sin embargo, esta prueba por sí sola no es suficiente, pues del 5-15 % de los pacientes pueden presentar valores normales, además del 10-20 % de los portadores pueden tener los niveles reducidos. Además, bajos niveles de ceruloplasmina puede ser indicador de otras patologías como aceruloplasminemia, desórdenes congénitos de glicosilación, síndrome nefrótico e insuficiencia hepática severa.⁽¹⁰⁾

En los últimos años los investigadores se rigen por un puntaje para el diagnóstico clínico de la enfermedad. A los diferentes criterios se les asigna una puntuación: cuando la suma es mayor o igual a cuatro, el diagnóstico es positivo, y si es de dos a tres puntos, el diagnóstico es probable, por lo que se necesita realizar otras pruebas complementarias⁽¹¹⁾. Si es de cero a uno, es improbable que sea enfermo. Este puntaje recoge la experiencia de la 8va Conferencia Internacional de la

Enfermedad de Wilson y la Enfermedad de Menkes, efectuada en 2001. El sistema de puntuación es basado en la combinación de datos clínicos, por ejemplo: presencia o ausencia de anillos de KF, síntomas neuropsiquiátricos, anemia hemolítica y resultados de laboratorio como: concentraciones de cobre en orina de 24 horas, determinación de ceruloplasmina sérica, cuantificación de cobre en tejido hepático o, en su defecto, tinción de rodamina y la determinación de las mutaciones en el gen *atp7b*.

El diagnóstico precoz resulta crucial para el bienestar del paciente a largo plazo. Se puede prevenir el desarrollo de las manifestaciones hepáticas como: cirrosis e insuficiencia hepática en los familiares asintomáticos diagnosticados precozmente con el tratamiento de remoción del cobre adecuado.

Genética

La causa molecular que provoca la EW son las mutaciones en el gen *atp7b*. Se encuentra en el cromosoma 13 en la región q14.3-q21. Tiene una longitud aproximada de 80kb, con 21 exones que se transcriben en un ARNm de 7,5 kb que codifican para una proteína transportadora de cobre tipo P ATPasa (MIM 606882). Su promotor es rico en islotes GC, con sus secuencias consenso TATA y CAAT y sitios de unión a factores de transcripción y elementos de respuesta a metales. El gen *atp7b* tiene un 77 % de homología con el gen *atp7a*, y este último está involucrado en la enfermedad de Menkes (MIM 309400).

Mutaciones

Se han reportado más de 500 mutaciones en la base de datos: <http://www.medicalgenetics.med.ualberta.ca/wilson/index.phporg/wilson/index.php>, consultada en agosto de 2011. Más de la mitad son con pérdida de sentido dentro de los dominios transmembranales de la proteína y en el lazo largo unidor de ATP, el resto está constituido por pequeñas inserciones, deleciones, mutaciones sin sentido y mutaciones en regiones intrónicas.^(10,12-16)

Distribución de las mutaciones

El conocimiento de la distribución de las mutaciones en el gen *atp7b* en diversas regiones del orbe es importante para el establecimiento del diagnóstico molecular en cualquier país. En los últimos 15 años se han realizado múltiples estudios moleculares con el fin de determinar las mutaciones más frecuentes y el espectro mutacional en diversas poblaciones,⁽¹⁷⁾ con el fin de establecer el diagnóstico molecular de la enfermedad y establecer estrategias para su prevención.

Han sido informadas pocas mutaciones frecuentes, sin embargo, algunas son muy comunes, ejemplo: la mutación H1069Q presenta una frecuencia entre el 21-60 % en poblaciones con origen caucásico, principalmente en Europa del Este,⁽¹⁸⁾ en Rumania es de 55,2 %, ⁽¹⁶⁾ y en Dinamarca es de 18 %.⁽¹⁹⁾

La mutación R778L es común en poblaciones de origen asiático, su frecuencia oscila entre 12-38 %. En China la segunda mutación en frecuencia es P992L, con 11,2 %.⁽¹³⁾

Existen pocos reportes en América Latina de estudios moleculares. La mutación más frecuente en Brasil es la deleción 3402delC localizada en el exón 15 del gen *atp7b*, con frecuencia de 30,8 %, seguida de la mutación L708P en el exón 8, con 16,7 %.⁽²⁰⁾ En Cuba se ha informado la detección de las mutaciones L708P y

2304DupC en el exón 8 del gen *atp7b*, con una frecuencia de 2 % y 0,7 %, respectivamente.⁽²¹⁾

Estudios moleculares

El estudio molecular en el gen *atp7b* es la forma más precisa para realizar el diagnóstico de la EW, sin embargo su análisis es complejo, debido a la gran heterogeneidad mutacional. Se han utilizado varias estrategias para la detección de mutaciones, para lo cual se han empleado diferentes técnicas: polimorfismo conformacional de simple cadena (SSCP), análisis de heterodúplex (HA), cromatografía líquida de alta resolución desnaturalizante (DHPLC), el PCR (reacción en cadena de la polimerasa), secuenciación, entre otras.

En China un grupo de investigadores diseñaron un panel para la detección de 28 mutaciones más prevalentes de esta población en pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad de Wilson. La ventaja de esta técnica es que permite la identificación de un número elevado de mutaciones y polimorfismos, sin embargo, existen limitaciones en cuanto a la utilización de la maquinaria y su costo.⁽²²⁾ Estudios más recientes establecieron una estrategia para el diagnóstico molecular de una forma efectiva y económica mediante el estudio de cuatro exones del gen *atp7b*^(8,12,13,16) y la búsqueda de las mutaciones R778L y P992L; con estas dos mutaciones se ha logrado caracterizar el 50,43 % de los alelos estudiados.⁽¹³⁾

Con análisis de los exones 8, 13, 14 y 15 del gen *atp7b* se identifica del 60 al 70 % de las mutaciones de Europa de la parte este o central.⁽²²⁾

Con el estudio de los exones 5, 6, 8, 10 y del 12 al 19 del gen *atp7b* se logró la identificación de mutaciones en el 91,3 % de los alelos estudiados en 58 niños italianos, utilizando como tecnología el SSCP y la Secuenciación directa.⁽²³⁾

En Dinamarca, con el estudio de los exones 8, 14, 17, 18 y 20 del gen *atp7b* se logró la identificación del 70 % de las mutaciones.⁽¹⁹⁾

La población cubana es genéticamente heterogénea y es de esperar que las mutaciones más frecuentes en España tengan un comportamiento similar en el nuestro, debido al origen étnico de nuestra población.

Los estudios recientes van dirigidos a establecer una estrategia para el diagnóstico de presintomáticos y de portadores mediante la utilización de marcadores de polimorfismos informativos de un solo nucleótido (SNP).

Con el diagnóstico molecular se puede determinar la presencia de mutaciones responsables de la enfermedad de Wilson, permitiendo el diagnóstico de pacientes con dicha enfermedad, incluso cuando el diagnóstico clínico es dudoso.

Tratamiento

La posibilidad de instaurar un tratamiento efectivo obliga a la realización de un diagnóstico precoz. Dada la gran heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad, debe tratarse a cada paciente como un caso único, ajustando el tratamiento según la propia respuesta individual.

El tratamiento en la EW tiene dos aspectos fundamentales: la estimulación de la excreción biliar de cobre y la reducción de la absorción de este oligoelemento proveniente de la dieta. El objetivo principal es remover los depósitos tóxicos de Cu

y prevenir la reaccumulación. Los agentes quelantes de Cu: la D-penicilamina, acetatos de Zn, trientina y tetratiomolibdato de amonio se utilizan en la terapia. La Reducción de la absorción del Cu proveniente de la dieta es posible con la ingestión de Zinc y la disminución de alimentos ricos en cobre. Además, en los pacientes con fallo hepático fulminante o enfermedad hepática severa sin respuesta al tratamiento quelante es efectivo el trasplante hepático.

El trasplante hepático es un tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad de Wilson en el 80-90 % de los pacientes estudiados con daños hepáticos.⁽²⁴⁾ Induce una disminución del cobre sérico, la normalización de los niveles de ceruloplasmina y un incremento de la excreción de cobre en la orina, de modo que normaliza la homeostasis del cobre a los seis meses del trasplante, sin que sea preciso ningún tratamiento médico tras el mismo. Sin embargo, la indicación del trasplante hepático a pacientes con síntomas neurológicos es controversial.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Wilson es poco conocida por la población cubana y el personal de salud. Se conocen en Cuba más de 300 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico compatible con la misma, pero no se había realizado el estudio molecular a ninguno de ellos, tampoco se contaba con pruebas predictivas para la identificación de portadores o enfermos asintomáticos. Los estudios bioquímicos apoyan la sospecha clínica de la enfermedad, pero por sí solos no son capaces de distinguir entre la condición de portador y enfermo o de otra entidad que curse con resultados semejantes. Resulta importante la interrelación del diagnóstico clínico y bioquímico con el estudio molecular del gen *atp7b*, lo que permite identificar la causa molecular de la enfermedad de Wilson.

En este trabajo se da a conocer la actualidad y complejidad del diagnóstico clínico-molecular de la enfermedad de Wilson. Además, se expone las técnicas utilizadas en nuestros días para la realización de los estudios moleculares. Estas técnicas son caras, sin embargo, el aporte social que aportan es de suma importancia, pues al tener caracterizado molecularmente un paciente, se conoce la causa de la enfermedad y se puede identificar portadores y establecer un diagnóstico precoz, por lo que el paciente puede llevar una vida normal con su tratamiento. También se pueden identificar pacientes presintomáticos y portadores en las familias afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2011;31:245-9. Citado en PubMed; PMID: 21901655.
- 2- Bem RS, Muzzillo DA, Deguti MM, Barbosa ER, Werneck LC, Teive HAG. Wilson's disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics.* 2011;66(3):411-6. Citado en PubMed; PMID: 21552664.
- 3- Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(9):482-93. Citado en PubMed; PMID: 16932613.

- 4- Brewer G, Askari F, Lorincz M, Carlson M, Schilsky M, Kluin K, 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):521-7. Citado en PubMed; PMID: 16606763.
- 5- Harada M. Wilson Disease and Its Current Problems. *Inter Med*. 2010;49(9):807-8. Citado en PubMed; PMID: 20453398.
- 6- Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Tomar M, Arunodaya GR, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(1):81-5. Citado en PubMed; PMID: 18305288.
- 7- Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Jesić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(10):772-5. Citado en PubMed; PMID: 19559640.
- 8- Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, Cox DW. Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology*. 1996;46(4):1040-3. Citado en PubMed; PMID: 8780087.
- 9- Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation*. 2001;72(7):1232-6. Citado en PubMed; PMID: 11602847.
- 10- 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):1948-56. Citado en PubMed; PMID: 20967755.
- 11- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-42. Citado en PubMed; PMID: 12955875.
- 12- Tatsumi Y, Hattori A, Hayashi H, Ikoma J, Kaito M, Imoto M, et al. Current State of Wilson Disease Patients in Central Japan. *Inter Med*. 2010;49(9):809-15. Citado en PubMed; PMID: 20453399.
- 13- Li XH, Lu Y, Ling Y, Fu QC, Xu J, Zang GQ, et al. Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations. *BMC Medical Genetics*. 2011;12:6. Citado en PubMed; PMID: 21219664.
- 14- Wang LH, Huang YQ, Shang X, Su QX, Xiong F, Yu QY, et al. Mutation analysis of 73 southern Chinese Wilson's disease patients: identification of 10 novel mutations and its clinical correlation. *J Hum Genet*. 2011;56(9):660-5. Citado en PubMed; PMID: 21796144.
- 15- Schilsky ML, Ala A. Genetic Testing for Wilson Disease: Availability and Utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(1):57-61. Citado en PubMed; PMID: 20425485.
- 16- Iacob R, Iacob S, Nastase A, Vagu C, Ene AM, Constantinescu A, et al. The His1069Gln Mutation in the ATP7B Gene in Romanian Patients with Wilson's disease Referred to a Tertiary Gastroenterology Center. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(2):181-5. Citado en PubMed; PMID: 22720308.

- 17- Lalioti V, Sandoval I, Cassio D, Duclos-Vallée JC. Molecular pathology of Wilson's disease: A brief. *J Hepatol*. 2010;53(6):1151-3. Citado en PubMed; PMID: 20832891.
- 18- Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet*. 2006;120(2):151-9. Citado en PubMed; PMID: 16791614.
- 19- Møller LB, Horn N, Jeppesen TD, Vissing J, Wibrand F, Jennum P, et al. Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(9):935-41. Citado en PubMed; PMID: 21610751.
- 20- Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mutat*. 2004;23(4):398. Citado en PubMed; PMID: 15024742.
- 21- Clark Y, Collazo T, Ruenes C, García E, Robaina Z, Fragoso T, et al. Detección de cambios conformacionales y mutaciones en el exón 8 del gen *atp7b* en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson. *Biotechnol Apl [Internet]*. 2011 [citado 5 Ene 2015];28(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522011000200004&script=sci_arttext&tIng=pt
- 22- Badenas Orquin C. Avances en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2011 [citado 5 Ene 2015];34(6). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570511000446>
- 23- Lepori MB, Zappu A, Incollu S, Dessì V, Mameli E, Demelia L, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene in a new group of Wilson's disease patients: Contribution to diagnosis. *Mol Cell Probes*. 2012;26(4):147-50. Citado en PubMed; PMID: 22484412.
- 24- Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol*. 2012;4(1):5-10. Citado en PubMed; PMID: 22312450.

Recibido: 2 de abril de 2015.
Aceptado: 25 de agosto de 2015.

Yulia Clark Feoktistova. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Calle 5 Oeste e/ 6 y 9 Norte. Guantánamo, Cuba. Correo electrónico: yuliacf@cug.co.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Clark Feoktistova Y. Enfermedad de Wilson. Actualidad del tema. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Ene-Feb [citado: fecha de acceso]; 38(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2915/1398>