

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ÇOCUKLARDA

Wilson Hastalığı Rehberi

Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN
Figen GÜRAKAN
Aysel YÜCE



İÇİNDEKİLER

Sunuş.....	2
Tanım ve Tarihçe.....	3
Patogenez.....	3
Klinik Belirtiler ve Bulgular.....	3
Hepatik Tutulum	
Nörolojik Tutulum	
Kayser-Fleicher Halkası	
Hemolitik Anemi	
Tanı.....	6
Karaciğer Testleri	
Bakır Metabolizması Testleri	
Karaciğer Biyopsisi	
Genetik İncelemeler	
Puanlama Sistemi	
Diğer Testler	
Nöropsikiyatrik Tutulum için Testler	
Aile Taraması	
Tedavi.....	10
D penisilamin	
Trientin (trietilen tetramin hidroklorür)	
Çinko	
Destekleyici Tedaviler	
Karaciğer Transplantasyonu	
İzlem.....	13
Kaynaklar.....	15

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Wilson hastalığı, nadir bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen ülkemiz gibi akraba evliliklerinin fazla olduğu coğrafyalarda daha sık gördüğümüz, tedavi şansı olan bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi ile karaciğer nakli olmaksızın başarı şansı yüksektir. Ancak çok farklı klinik tablolarla, bazen de akut karaciğer yetmezliği gibi çok acil şartlarda karşımıza gelmesi tanıyı zorlaştırabilmektedir. Hazırladığımız bu rehberin amacı Wilson hastalığının tanısından, tedavi ve izlemine kadar bütün basamakların tüm hekimler tarafından bilinmesi ve yaklaşımın standart hale getirilmesi yolu ile tanı oranını artırmak ve daha başarılı tedavi sonuçlarına ulaşmaktır. Bu adımla başlayan çalışmamızın Ulusal Wilson Hastalığı Kayıt Sistemi için bir hazırlık teşkil edeceğini umuyorum. Emek veren tüm akademisyenlerimize teşekkür ediyorum.

Bilginin paylaşılması dilekelerimle

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Nisan 2019

TANIM VE TARİHÇE

Wilson hastalığı (Hepatolitiküler dejenerasyon; OMIM 277900) otozomal resesif geçişli bir bakır (Cu) metabolizması bozukluğudur. Kinnier Wilson tarafından 1912 yılında karaciğer sirozuna eşlik eden dejeneratif nörolojik bir hastalık olarak tanımlanmıştır.¹ Hastalığın otozomal resesif bir kalıtım gösterdiği 1960'lı yıllarda ve 13. kromozomda ATP7B geninde mutasyon sonucu ortaya çıktığı 1993'te gösterilmiştir.²

Bakırın karaciğer ve zamanla diğer bazı organlarda ilerleyici toksik birikimi sonucu bulgular gelişir. Erken tanımlanıp tedavi edilmediğinde siroz, karaciğer yetmezliği ve kalıcı nörolojik hasara neden olur.

PATOGENEZ

Bakır vücutta birçok proteinin önemli bir kofaktörüdür. Günlük bakır ihtiyacı 1-2 mg olup, gereksinimden fazlası karaciğerden safra yolu ile atılmaktadır. Serbest Cu ileri derecede toksik olduğu için, hücre içinde metalotiyoneinlere bağlanarak nontoksik formda bulunmaktadır. Hastalık 13. kromozom üzerinde bulunan ve bakır transportundan sorumlu bir p-tipi ATPaz proteinini kodlayan gendeki (ATP7B geni) mutasyonlar sonucu gelişmektedir. ATP7B genindeki mutasyonlar hem bakırın safrayla atılımında azalmaya neden olur, hem de seruloplazmine bağlanmasını bozar. Seruloplazmin bakır taşıyıcı bir protein olup dolaşımdaki bakırın %90'ını taşımaktadır. Seruloplazminin çoğu holoseruloplazmin (6 Cu atomu içeren) ve aposeruloplazmin (bakırsız seruloplazmin) şeklindedir. Wilson hastalarında seruloplazmin düzeyi holoseruloplazmin sentezindeki azalma ve aposeruloplazminin hızlı klerensi nedeniyle düşüktür. Safra yolları ile atılımı bozulan Cu öncelikle karaciğer hücrelerinde birikir; karaciğerin bakırı depolama kapasitesi dolunca hasara uğrayan hepatositlerden dolaşıma geçen Cu diğer organlarda (beyin, göz, böbrek, kemik, kalp, pankreas) birikip fonksiyon bozukluğuna neden olur.³

Wilson hastalığı nadir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen beklenenden daha sık görülür. Ülkemiz gibi akraba evliliklerini fazla olduğu bölgelerde ise daha da sıktır. İnsidansı 1/30 000, gen frekansı ise 1/90-150 olarak bildirilmektedir.⁴

Karaciğerdeki Cu toksisitesi bebeklik döneminde başlar; zaman ilerledikçe diğer organlarda birikim ve fonksiyon bozukluğu oluşur.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Wilson hastalığının doğal seyri, bakırın hepatositlerde asemptomatik birikimi ile başlar. Klinik tablo çok değişkendir ve herhangi bir yaşta başlayabilir. Karaciğer hastalığı ile tanı almış, 2 yaşında hastalar bildirilmiş olsa da belirtiler nadiren 5 yaşından önce başlar; hastaların çoğu 5-35 yaş arası belirti verir. Küçük yaşta, aile taraması veya bozuk karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılması sırasında tanı alan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Hastalık en sık hepatik ve nöropsikiyatrik tutulum bulgularıyla kendini gösterir. Yirmi yaşından önceki hastalar daha çok hepatik, erişkinler ise nörolojik ve psikiyatrik belirtiler gösterme eğilimindedir. On yaş altında hastaların %83'ü hepatik, 18 yaş üstü hastaların ise % 74'ü nörolojik belirtilerle başvurur.^{3,4}

Hepatik Tutulum

Wilson hastalarında her tip karaciğer hastalığı görülebilir. Karaciğer hastalığı genellikle nörolojik bulgulardan öncedir ve asemptomatik hipertransaminazemiden siroz ve komplikasyonlarına veya akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen geniş bir yelpaze içindedir.⁵

- **Asemptomatik hipertransaminazemi:** Sıklıkla tesadüfen saptanır ve devamlı olması Wilson hastalığını akla getirmelidir.

- **Karaciğer yağlanması:** Karaciğer biyopsisi veya ultrasonografi ile gösterilen karaciğer yağlanmalarında Wilson hastalığı da araştırılmalıdır.
- **Hepatomegali**
- **Safra kesesi taşları:** Ergen hastalarda genellikle siroz varlığında devam eden hemoliz sonucu gelişir. Bozuk atılımdan dolayı bu taşlarda Cu düzeyi düşük bulunmuştur.
- **Akut hepatit:** Hastaların %25'i akut hepatit tablosunda başvurur. Bu hastalarda enfeksiyöz hepatitler dışlandıktan sonra Wilson hastalığı araştırılmalıdır.
- **Kronik hepatit:** Özellikle ergenlikte %10-30 hasta bu tabloda başvurur. Birlikte nörolojik ve psikiyatrik semptomların varlığı şüpheyi artırır. Karaciğer disfonksiyonuna neden olan yağlı karaciğer hastalıkları veya otoimmün hepatit ile ayırıcı tanı önemlidir çünkü bu hastaların çoğu obezdir ve Wilson hastalarında da düşük titrede oto antikör (sıklıkla antinükleer antikör) varlığı ve IgG yüksekliği gösterilmiştir.^{3,6}
- **Siroz, portal hipertansiyon**
- **Akut karaciğer yetmezliği (AKY):** Hastaların %12'si akut karaciğer yetmezliği tablosunda başvurur. Genellikle ergenlerde akut ikterik hepatit hızla karaciğer yetmezliğine ilerler. Diğer nedenlere bağlı AKY tablosuna benzerse de bazı bulgular Wilson hastalığını işaret eder. Karaciğer yetmezliği ile kendini gösteren Wilson hastalığında tipik olarak yüksek total bilirübin (TB) düzeyi (>17,5 mg/dl) (bir kısmı hemolize bağlı), göreceli olarak daha az yükseklik gösteren serum transaminaz düzeyleri (100-500 IU/l), düşük alkalen fosfataz düzeyi (ALP) (Zn eksikliğine bağlı olarak gelişen) görülür. Bu bulgular Wilson hastalığı için patognomonik olmasa da nonimmün hemolitik anemi varlığı, AST/ALT > 2,2 ve ALP/Bil < 4 (özellikle <1) ise kuvvetle Wilson hastalığı düşünülmelidir. Bu oranların duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %100'dür.^{7,8}
- Akut karaciğer yetmezlikli hastalarda çoğunlukla altta yatan fibrozis veya siroz vardır. Bu hastalarda Wilson hastalığının erken tanımlanması, grade 3/4 hepatik ensefalopati gelişmeden plazmaferez gibi tedavilere imkân sunması ve karaciğer transplantasyonuna erken karar verilmesi ve ayrıca aile taraması için önemlidir. Hastaların çoğu tıbbi tedaviye cevap vermez ve karaciğer transplantasyonu gerektirir. İlaç tedavisini kesen hastalarda da AKY gelişebilir.
- **Hepatosellüler karsinom:** Nadirdir. Siroz zemininde gelişebilirse de rutin tarama önerilmez.

Nörolojik Tutulum

Nöropsikiyatrik belirtiler sıklıkla 20-30'lu yaşlarda ortaya çıksa da nadiren 10 yaş öncesinde görülebilmektedir. Karaciğer tutulumu ile başlangıç gösteren çocukluk çağı Wilson hastalarının %4-6'sında tanı sırasında nörolojik semptomların eşlik ettiği gösterilmiştir.^{3,4} Nörolojik bulgular bazal ganglionlar ve serebellumun tutulumuna bağlıdır. Önce tek bir semptom şeklinde başlayıp zamanla diğer motor bozukluklar gelişir. Hatırlama ve dil gelişimi gibi bilişsel fonksiyonlarda hafif gerilik sıklıkla eşlik etmektedir.⁹ Nörolojik tutulum Parkinson hastalığına benzer akinetik-rijid sendrom, ataksi, tremor veya distonik sendrom şeklinde görülebilir. Disartri en sık görülen semptomdur. Koordinasyon bozukluğu (el yazısı bozulması) ve okul performansında düşme erken semptomlardır. İlerlediğinde hastalar yatağa bağımlı hale gelebilirler. Tremor ve rijidite sendromu ile maske yüz (juvenil parkinsonizm) kuvvetle Wilson hastalığını düşündürmelidir.^{3,5,10-12}

Bazen davranış bozukluğu ve psikiyatrik semptomlar da nörolojik ve hepatik bulgulardan önce görülebilir, zamanla organik demans ve şizofreni benzeri bulgular gelişebilir.¹³

Kayser-Fleischer Halkası

Bakır depolanmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve klinik bulgulardan biri olan gözdeki Kayser-Fleischer (K-F) halkası sıklıkla (%95) nörolojik tutulum gösteren hastalarda gözlenirken, sadece karaciğer hastalığı olanlarda %50 oranında rastlanılmaktadır. Görülmemesi Wilson hastalığını dışlamaz. Bakırın korneanın descemet membranında birikmesine bağlı olup deneyimli bir oftalmolog tarafında slit lamba ile görülebilir. Diğer nedenlerle ortaya çıkan kronik kolestatik karaciğer hastalarında da görülebilmektedir.^{3,5}

Hemolitik Anemi

Wilson hastalığında ilk bulgu akut hemoliz de olabilir. Hemoliz daha çok akut karaciğer yetmezliği ile seyreden Wilson hastalığına eşlik eder. Dolaşıma geçen bakırın oksidatif etkisine bağlıdır. Wilson hastalığında akut hemoliz sıklığı %6,9 olarak bildirilmiş olup sadece akut hemoliz kliniği ile gelip Wilson hastalığı tanısı alan olgular da bildirilmiştir.¹⁴ Hemoliz hafif ve kronik seyirli de olabilir.

Wilson hastalığı ayrıca böbrek, kalp, iskelet, endokrin sistemlerle ilgili bulgulara da neden olabilir. Tablo 1'de çocukluk çağı Wilson hastalığında hepatik ve ekstrahepatik klinik bulgular görülmektedir.

Tablo 1. Çocukluk Çağında Wilson Hastalığının Klinik Bulguları.⁵

Klinik bulgular	
Hepatik	Asemptomatik serum transaminaz yüksekliği Akut hepatit Hepatomegali Yağlı karaciğer Hemolizle birlikte olan akut karaciğer yetmezliği Portal hipertansiyon: ösefagus varisleri, splenomegali, düşük trombosit sayısı Asitle birlikte dekompanse siroz
Nörolojik ve psikiyatrik	Dizartri Disfaji, tükürük salınımında artış Depresyon, sinirlilik de dâhil olmak üzere ruh/davranış değişiklikleri Koordinasyon bozukluğu (örneğin el yazısı bozulması) Okul performansında düşme Tremor Yürümede bozukluk, distoni, rijidite Maske benzeri yüz, Risus sardonius, İnme benzeri semptomlar
Oftalmik	Kayser-Fleischer halkası
Hematolojik	Akut/kronik hemolitik anemi
Renal	Renal tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu, tübüler asidoz, aminoasidüri) Nefrolitiazis Nefrokalsinozis
Kardiyak	Kardiyomiyopati Subklinik disfonksiyon Aritmi
Endokrin	Hipoparatiroidizm
İskelet sistemi	Rikets/osteopeni/osteoporoz Artropati
Diğer	Pankreatit Cilt lipomu

TANI

Çocukluk çağı Wilson hastalığı tanısı, sıklıkla asemptomatik seyretmesi, geleneksel tanı kriterlerinin daha çok yetişkinler için düzenlenmiş olması nedenleriyle bazen çok zor olabilmektedir. Ayrıca K-F halkasının gözlenmediği, serum seruloplazmin düzeyinin ve idrarda bakır seviyesinin normal olduğu hastalarda tanı daha da zorlaşmaktadır.³

Çocukluk çağında aşağıdaki durumlarda Wilson hastalığı düşünülmelidir.^{3,5}

1. Açıklanamayan her tip karaciğer hastalığı veya transaminaz yüksekliği
2. Ailede erken başlayan nörolojik veya psikiyatrik hastalık varlığı
3. Ailede açıklanamayan karaciğer hastalığı varlığı
4. Karaciğer hastalığı ile birlikte nörolojik hastalık bulunması
5. Karaciğer hastalığı ile birlikte diğer organ tutulumlarının olması
6. Karaciğer biyopsisi veya ultrasonografide yağlı karaciğer bulguları
7. Karaciğer biyopsisinde Wilson hastalığı bulguları olması

Bu özellikleri olan hastalarda Wilson hastalığı tanısı için tetkiklere başlanmalıdır. Wilson hastalığı tanısı koyduran tek bir test yoktur. Testlerin bir arada değerlendirilmesi önemlidir. Tanısal tetkikler karaciğer testleri ile birlikte bakır metabolizması ile ilgili testler olup, kesin tanı için birlikte ve doğru yorumlanmaları gerekir.¹⁵ Wilson hastalığı tanısında kullanılan testler Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Wilson Hastalığı Tanısında Kullanılan Testler.³

	Tanısal Değer	Yalancı pozitif	Yalancı negatif
Serum seruloplazmin	<20 mg/dl	Hipoproteinemi durumları Akut karaciğer yetmezliği Aseruloplazminemi Taşıyıcılar Menkes sendromu Yenidoğanlar	Akut inflamasyon Malignite Gebelik, östrojen alımı
24 saatlik idrarda Cu	>100 µg	Otoimmün hepatit Kolestatik karaciğer hastalıkları Primer sklerozan kolanjit Nefrotik sendrom Akut karaciğer yetmezliği Kontaminasyon	Uygun olmayan toplama
Karaciğer Cu miktarı	>250µg/g kuru ağı.	Hintli çocuk sirozu Kolestatik karaciğer hastalığı Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Karaciğer tümörleri Yenidoğanlar	Tedavi altında Wilson hast.
Kayser-Fleicher halkası	Pozitif	Kolestatik karaciğer hastalığı Primer biliyer siroz Neonatal kolestaz	Erken dönem Wilson hast.
Mutasyon analizi	Pozitif	Laboratuvar hatası	Tanımlanamayan mutasyon

Karaciğer Testleri

Serum transaminaz aktiviteleri genellikle yüksektir. Ancak erken yaşlarda normal olabilir ve yükseklik hastalık şiddetini göstermez. Total ve konjüge bilirübin, alkalen fosfataz, protombin zamanı ve INR bakılması gerekir. Bu testler hastalık şiddetine göre değişiklik gösterir.

Bakır Metabolizması Testleri

Seruloplazmin: Serum seruloplazmin konsantrasyonu yenidoğan döneminde düşük olup yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu nedenle Wilson hastalığında tanı için seruloplazmin düzeyi en erken bir yaşında bakılmadığıdır. Wilson hastalarının çoğunda serum seruloplazmin düzeyi sıklıkla 20 mg/dl altındadır. Seruloplazmin düzeyi aşağıdaki durumlarda da düşük bulunabilir:

1. Karaciğer yetmezliği
2. Kalıtsal aseruloplazminemi
3. Heterozigot taşıyıcılar
4. Malnütrisyon
5. Nefrotik sendrom
6. Protein kaybettiren ishal
7. Menkes hastalığı
8. Glikozilasyon defektleri

Seruloplazmin düzeyinin 20 mg/dl altında olmasının çocuk ve yetişkin Wilson hastalarında duyarlılığı %95, özgünlüğü %84,5 olarak bildirilmiştir.^{16,17} Düzeyin 5 mg/dl altında olması kuvvetle Wilson hastalığını düşündürür. Diğer taraftan hastaların % 5-30’unda seruloplazmin düzeyi normaldir. Hamilelerde, otoimmün hepatitte ve östrojen kullanımı sırasında da seruloplazmin düzeylerinde artış izlenir. Seruloplazminin akut inflamasyonda yükselen bir akut faz reaktanı olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır. Özellikle akut karaciğer yetmezlikli hastalarda yüksek bulunabilir.^{3,5}

Total serum bakır düzeyi: Hastalıkta Cu yüklenmesi olduğu halde total serum bakır düzeyi (seruloplazmine bağlı bakır ve serbest bakır) seruloplazmin düşüklüğüne bağlı olarak düşük bulunabilir. Karaciğer yetmezliği ile kendini gösteren Wilson hastalarında, karaciğer dokusundaki hasar sonucu dolaşıma salındığı için serum bakır düzeyinde belirgin bir artış gözlenebilir. Total serum bakır Wilson hastalığında tanı koymak için değerli bir belirteç olmamakla birlikte, tıbbi tedavi sırasında izlenmesi önerilir. Tedavi sırasında düşük serum bakır düzeyleri fazla uzamış veya yüksek doz tedavinin ipuçlarını verebilir.^{3,5}

İdrarda bakır atılımı: Hafif karaciğer hastalığı veya asemptomatik Wilson hastalarında idrar bakır düzeyi sıklıkla normaldir. Wilson hastalığı için 24 saatlik idrarda bakır düzeyinin 100 µg, çocuklarda ise 40 µg (>0,65 µmol) üstünde olması hastalığı düşündürür; duyarlılığı %78,9 ve özgünlüğü %87,9’dur. Bazal değer düşük olabildiği gibi taşıyıcılarda, otoimmün hepatit gibi durumlarda da yüksek bulunabilir. Bu gibi durumlarda D-penisilamin yükleme testi tanıya yardımcı olabilmektedir. Test için hastanın vücut ağırlığına bakılmaksızın 24 saatlik idrar toplanması sırasında başlangıçta ve 12 saat sonra 500 mg D-penisilamin verilir (2 x 500 mg). 24 saatlik idrarda Cu düzeyi bazalin beş katından fazla yükseklikte olursa duyarlılık %88 gibi yüksek bir değere çıkarken, özgünlüğü düşmektedir. D-penisilamin yükleme testinde sınır 1600 µg/24 saat olarak alındığında, asemptomatik hastalarda tanıyı dışlamada güvenilir bir test değildir (duyarlılığı %12). Aktif karaciğer hastalığı olanlarda ise tanıya duyarlılığı %92’dir. Aslında tanıya 24 saatlik idrarda Cu düzeyinin 100 µg yerine 40 µg üstünün patolojik kabul edilmesinin penisilamin yükleme testine gereksinimi azaltacağı bildirilmektedir.^{16,18} İdrarda Cu, tanı yanında hastalık izleminde de tedaviye uyum ve aşırı tedaviyi izlemekte de yararlıdır. Bakır kontaminasyonunu engellemek için idrarın plastik ya da asit ile yıkanmış cam bir şişede toplanması gerekir.

Karaciğer Biyopsisi

Tanıda karaciğer biyopsisi klinik bulgular ve noninvaziv testler yeterli değilse veya diğer karaciğer patolojileri şüphesi varsa yapılmalıdır.⁵ Tek başına karaciğer biyopsisi Wilson hastalığı tanısı için yeterli değildir. Karaciğer biyopsisinde aşağıdaki bulgular görülebilir:

1. Makro-mikro veziküler yağlanma
2. Otoimmün hepatiti taklit eden bulgular
3. Mallory-hyaline glikojen içeren vakuoller
4. Interportal fibrozis köprüleşmesi
5. Siroz (genellikle makronodüler)

Akut karaciğer yetmezliğinde belirgin hepatosellüler dejenerasyon ve parankimal kollaps ile birlikte, genellikle siroz zeminindedir. Akut zedelenmede hepatositlerde apoptoz görülür. Dokuda bakır birikimi rhodanin, orsein, rubeanik asit boyamaları ile lizozomal Cu kompleksleri boyanarak gösterilebilir. Ayrıca tüm kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğerde bakır birikimi olabileceği unutulmamalıdır.^{19,20}

Karaciğer dokusunda kuru ağırlıkta Cu ölçümü: Mutlaka yapılmalıdır. Yetişkin serilerinde non-kolestatik bir hastada kuru doku bakır miktarının >250 µg/g olması Wilson hastalığı için patognomiktir.^{3,5,13} Karaciğerdeki bakır dağılımının homojen olmaması nedeni ile Wilson hastalarının %20'sinden fazlasında karaciğerdeki bakır miktarı düşük bulunabilir. Bakır miktarı nodülden nodüle de farklılık gösterebilir. Örnekleme hatasının olmaması için 1 cm'den büyük, en az 0,5 cm'lik bir biyopsi örneği kuru doku bakır ağırlığı ölçümü için yeterli olmaktadır. Kantitatif Cu ölçümü için kullanılıp atılan iğne ile alınıp Cu içermeyen bir kaba konulmalıdır. Çocuk hastalarda Cu intrasitoplazmik olduğu için histokimyasal yöntemlerle gösterilemediğinden dokuda Cu ölçümü çok önemlidir.^{3,5,19,20}

Genetik İncelemeler

ATP7B genindeki 13q.14.3 lokusunda yerleşim gösteren Wilson geninde hastalıktan sorumlu 500'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Moleküler genetik test son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır, ancak pahalı ve zaman alıcıdır. Şüpheli vakalarda oldukça değerlidir. Gelecek nesil dizi analizi ile hastaların %95'inde her iki mutant allel gösterilebilir. Ancak bu yöntemin de bazı kısıtlılıklar vardır. Literatürde en sık birleşik heterozigot form görülmeyle birlikte, bazı etnik gruplarda bazı mutasyon türlerine daha sık rastlanılmaktadır.^{3,5,13,21} Örneğin doğu Avrupa'da H1069Q mutasyonu oldukça sıktır (%45). Genotip fenotip ilişkisi tam olarak gösterilmemekle birlikte bazı mutasyonların erken başlayan hepatik hastalıkla ilişkili olabileceği, bazı mutasyonlarda nörolojik hastalık, bazılarında ise karaciğer hastalığının sık olduğu bildirilmiştir. Hastalık kliniğinin çok farklı olmasında ATP7B genindeki mutasyonların yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir.²² İndeks vakada mutasyon saptanması presemptomatik aile bireylerinin tanımlanmasında kolaylık sağlamaktadır.

Puanlama Sistemi

"Ferenci skoru" olarak bilinen ve 2001'den bu yana kullanılan puanlama sistemi biyokimyasal parametreler ve moleküler tanıyı içerir ve tanıyı kolaylaştırır.²³ "Ferenci skoru"na göre puanlamanın çocukluk çağı Wilson hastalığı tanısı konulmasındaki duyarlılığı %98,14 ve özgünlüğü %96,59'dur.²⁴ Wilson hastalığı tanısı için kullanılan "Ferenci skoru" Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Wilson Hastalığında Tanısal Skorlama (Ferenci Skor Sistemi).¹¹

Skor	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer halkası		Yok		Var	
Wilsonla uyumlu nöropsikiyatrik semptomlar (ya da tipik beyin MRI bulguları)		Yok		Var	
Coombs (-) hemolitik anemi + yüksek serum Cu seviyesi		Yok	Var		
İdrarda Cu (akut hepatitin olmadığı durumlarda)		Normal	1-2 x NÜS*	>2 x NÜS*, ya da normal ancak 2x0,5 g penisilamin yükleme testinden bir gün sonra >5 x NÜS	
Karaciğer doku Cu düzeyi	Normal		<5 x NÜS* (<250 µg/g)	>5 x NÜS* (>250 µg/g)	
Rhodanine pozitif hepatositler (Karaciğer doku Cu ölçülemediği durumlarda)		Yok	Var		
Serum seruloplazmin (nefelometrik yöntem)		> 0,2 g/l	0,1-0,2 g/l	< 0,1 g/l	
Hastalığa yol açan mutasyon saptanması		Yok	Bir kromozom		İki kromozom
Wilson hastalığı tanı skorunun değerlendirilmesi 0-1:Olası değil 2-3:Olası ≥4 :Büyük olasılıkla					

NÜS: Normalin üst sınırı

Diğer Testler

Bazı merkezlerde, zor ve erken başlangıçlı olgularda daha kesin bir tanı koymak için kullanılan özellikli testlerdir. Bu testler serumda değiştirilebilir bakır miktarı ile seruloplazmine bağlı işaretlenmiş bakırın ölçümüdür. Serumda değiştirilebilir bakır, albümin ya da diğer peptitlere bağlı bakırı yansıtmaktadır. Görece değiştirilebilir bakır oranının (Değiştirilebilir bakırın total bakıra oranı) yetişkin hastalarda Wilson hastalığı tanısı konulmasındaki duyarlılığı ve özgünlüğü %100 olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağı Wilson hastalığı tanısı için bu testlerin doğruluğunu gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.²⁵

Nöropsikiyatrik Tutulum için Testler

Nöropsikiyatrik tutulumlu hastada genellikle K-F halkası pozitiftir. Santral sinir sistemindeki lezyonları göstermekte BT kullanılsa da MRI daha etkilidir. MRI'da bazal gangliyonlarda lezyonlar, ventriküler dilatasyon ve jeneralize atrofi görülür.³

Aile Taraması

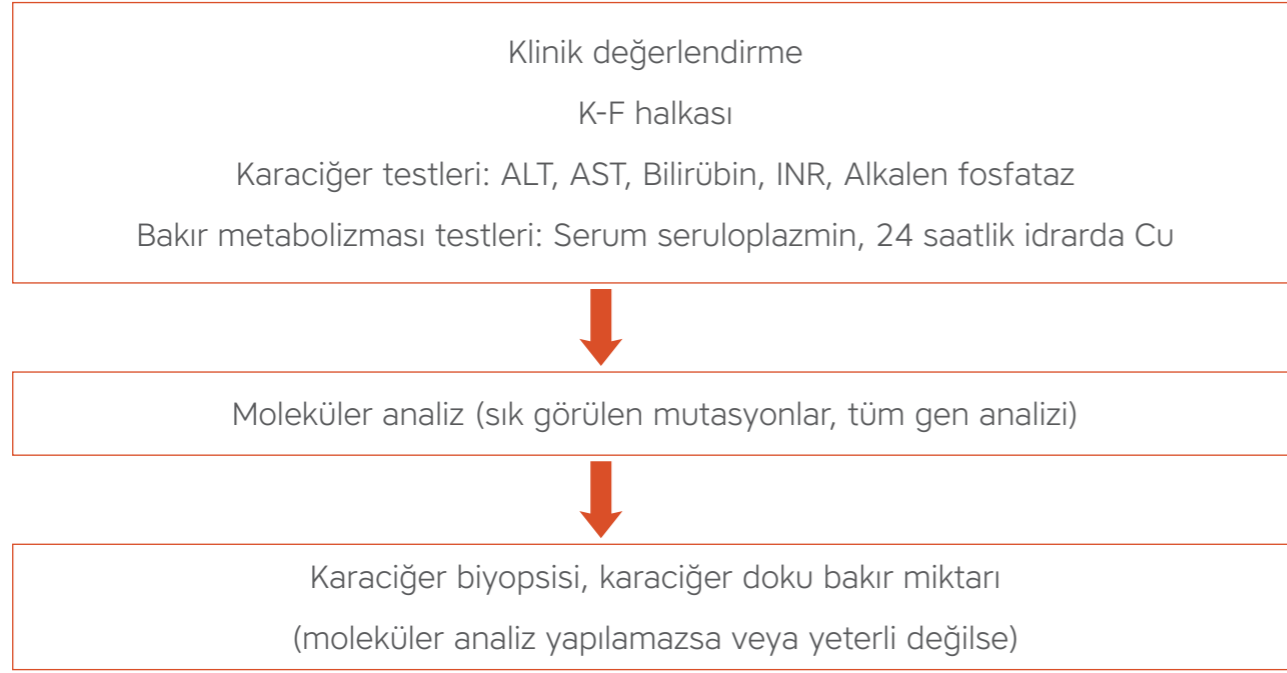
Wilson hastalığında aile taraması erken tanı için çok önemlidir ve mutlaka yapılmalıdır. Avrupa ve Amerika kılavuzlarında Wilson hastalarının birinci derece akrabaları için genetik danışmanlık önerilmektedir. Wilson hastalığı için tarama aşağıdaki incelemeleri içerir:

1. Fizik inceleme
2. Serum seruloplazmin seviyesi
3. Karaciğer fonksiyon testleri
4. Bazal 24 saatlik idrarda Cu seviyesi (asemptomatik hastalarda normal olabilir)

5. İndeks vakada mutasyon biliniyorsa ATP7B için moleküler test primer tarama olabilir ve daha güvenilirdir.

Aile taraması 1-2 yaşta yapılmalıdır.^{3,5}

Wilson hastalığı için yenidoğan taraması ve toplum taraması önerilmemektedir. Şekil 1 de Wilson hastalarında önerilen tanısal yaklaşım görülmektedir.⁵



ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

Şekil 1. Wilson Hastalığında Tanısal Yaklaşım.⁵

TEDAVİ

Wilson hastalığı tanısı alan hastada hemen tedavi başlanmalıdır. Wilson hastalığında tedavinin esası; şelasyon tedavisi ile (D-penisilamin, trientin) idrarla bakır atılımını artırmak veya çinko tuzları ile bağırsaktan bakır emilimini engellemektir. Bu tedaviler yanında destekleyici tedaviler de uygulanır. Tedavi hastalığın tipi ve organ tutulumunun şiddetine göre planlanmalıdır. Semptomatik hastalarda ilerleme hızlıdır, bakırın yaptığı hasarın durdurulması ve geriye döndürülmesi gerekir. Asemptomatik hastalarda ise tedavinin amacı semptomların gelişmesini önlemektir. Semptomatik hastalarda şelatör ilaçlar ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Sinerjik etki nedeniyle çinko ile kombine tedaviler denenebilir. Hastalar tedavi ile asemptomatik olduklarında ise düşük doz şelatörler veya çinko ile idame tedavisine geçilebilir. Asemptomatik veya hafif semptomlu çocuklar ise her iki tür tedaviden de yarar görürler.^{3,5,13}

Akut karaciğer yetmezliği ve son evre karaciğer hastalığı geliştiğinde karaciğer transplantasyonu yapılır.

D penisilamin

İlk defa 1956 yılında kullanılmıştır. Hepatik endojen metalotiyonein yapımını artırarak, idrarla bakır atılımını artırmaktadır. D penisilamin tedavisi ile ensofalopati olmayan akut karaciğer yetmezliği dâhil tüm semptomatik karaciğer hastalarında ortalama 16 ay içinde iyileşme gözlenmiştir. Tedavi dozu 20 mg/kg/gün olup 2-3 doza bölünüp verilir. Emilimin iyi olması ve tedavi etkinliği için yemeklerden 1-2 saat önce aç karnına alınması gerekir. Penisilamin alımı sırasında piridoksin eksikliğine dair yeterli kanıt olmamakla beraber, tedaviye piridoksin eklenmesi (25 mg/gün) önerilmektedir.^{3,5}

D-penisilaminin hastaların %10-50'sinde nörolojik bulguları kötüleştirdiği bildirildiği için düşük dozla başlayıp artırılması önerilir. Semptomatik karaciğer hastalarında 2-6 ayda sentetik fonksiyonlarda ve klinik bulgularda düzelleme başlar ancak yeterli düzelleme bir yılda gerçekleşir. Karaciğer testleri ve hepatik sentetik fonksiyonlar normale döndüğünde idame doza 10-15 mg/kg/gün geçilir. Tedavi kesildiğinde ise 1-2 ay içinde dekompanzasyon olur.

D penisilamin kullanımı sırasında erken veya geç yan etkiler ortaya çıkabilir. Erken sensitivite belirtileri 1-3 hafta içinde gelişir:^{3,5,26}

1. Ateş
2. Cilt döküntüleri
3. Nötropeni, trombositopeni
4. Lenfadenopati
5. Proteinüri

Geç yan etkiler ise ilaç kullanımı sırasında herhangi bir zaman diliminde gözlenebilir:^{27,28}

1. Lupus benzeri semptomlar
2. Proteinüri, hematüri
3. Trombositopeni, kemik iliği toksisitesi
4. Elastosis perforans serpinginosa, kutis laksa, pemfigus ve aftöz stomatit (ve anti kollajen etkisi nedeni ile)

D-penisilamin ile izlem sırasında ANA titresinde artışlar bildirilmekle beraber otoimmün hastalığa yatkınlık gösterilmemiştir.²⁶ Yan etkiler gözlemlendiğinde tedavi kesilip diğer ilaçlara geçilmelidir. D-penisilamin ile uzun süreli tedavi sırasında nötropeni, sideroblastik anemi ile kendini gösteren Cu eksikliği görülebilir.^{3,5}

Trientin (trietilen tetramin hidroklorür)

İlk kez 1969'da D-penisilamin tedavisine yan etki gösteren olgularda ikinci basamak şelatör tedavi olarak kullanılmıştır. 28 Alerjik reaksiyonlar ve yan etkiler D-penisilamin ile karşılaştırıldığında oldukça az olarak bildirilmiştir. Bu avantajlarından dolayı birinci basamak tedavi olarak da kullanılmaya başlanılmıştır. Trientinin pediatrik olgularda birinci basamak kullanımı ile ilgili olarak yeterli bilgi olmamakla birlikte, nörolojik semptomların kötüleşeceği öngörülen Wilson hastalarında D-penisilamin yerine tercih edilmektedir.^{5,29,30} Ancak nadir de olsa trientin ile de nörolojik bozulma bildirilmiştir.

Trientin hastalık başlangıcında ya da penisilamine intoleran hastalarda kullanıldığında etkili bir tedavidir. D-penisilamine bağlı oluşmuş yan etkiler trientine geçildikten sonra kaybolur ve tekrar ortaya çıkmaz. Dozu 20 mg/kg/gün dür ve 2-3 bölünmüş dozda aç karnına kullanılır. Trientin demiri bağlar ve birlikte demir verildiğinde oluşan kompleksler toksiktir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Trientin gün ışığından ve sıcaklıktan etkilendiği için, ilacın buzdolabında saklanması ve soğuk zincire uygun taşınması gerektiği unutulmamalıdır. Yaralanmalar ve cerrahi girişimler sırasında şelatör ilaç dozları azaltılmalıdır.

Çinko

Enterositdeki metalotiyonein sentezini artırarak bakırın daha fazla bağlanmasını sağlayıp gastrointestinal sistemden portal sisteme geçişini engeller. Asemptomatik veya presemptomatik hastalarda veya şelatör tedavi sonrası, idame tedavi olarak kullanımı hızla artış göstermektedir. Semptomatik hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanımı çok önerilmemektedir.³¹⁻³⁴

Çinko sülfat, çinko glukonat, çinko asetat gibi farklı çinko formları kullanılmaktadır. Elemental çinko olarak 16 yaşından büyük ve vücut ağırlığı > 50 kg ise 150 mg/gün üç doza bölünerek, 6-16 yaş ve vücut ağırlığı <50 kg ise 75mg/gün üç doza bölünerek 6 yaşından küçükler ise 50 mg/gün iki doza bölünerek önerilmektedir. 5 Çinko sülfat kullanımı sırasında en fazla karşılaşılan yan etki dispeptik yakınmalardır ve çinko asetat olarak değiştirilmesi semptomları düzeltebilir. Demir eksikliği anemisi, kan amilaz ve lipid miktarlarında yüksekliklerin görülmesi diğer yan etkileri arasında sayılır. Diğer ilaçlarda olduğu gibi yemeklerden önce aç karnına üç doza bölünerek alınması önerilir.

Tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Tedavi İzlemi.⁵

	Çinko Tuzları	D-penisilamin	Trientine
Çocuklarda doz	Çinko asetat, çinko sülfat Yaş>16 yaş ve vücut ağırlığı > 50 kg: günde 150 mg*/gün 3 doz halinde Yaş 6-16 yaş ve vücut ağırlığı <50 kg: 75mg*/gün 3 doz halinde 6 yaşından küçükler: 50 mg*/gün 2 doz halinde	Başlangıç dozu: 150-300 mg/gün, 2 veya 3'e bölünmüş dozda verilir, haftada bir kez kademeli olarak artırılır, (20 mg/kg/gün'e kadar) ya da 1000 mg (maks. 1500 mg) ergenlerde 2-4 bölünmüş dozda. İdame dozu: 10-20 mg/kg/gün 750 mg - 1000 mg/gün 2 bölünmüş dozda	Başlangıç dozu: 20 mg/kg/gün veya ergenlerde 1000 mg (maks. 1500 mg), 2 veya 3 bölünmüş dozda İdame dozu: 900-1500 mg/gün 2 veya 3 bölünmüş dozda.
Uygulama	Yemekten 1 saat önce ya da yemekten 2 saat sonra	Yemekten 1 saat önce ya da yemekten 2 saat sonra	Yemekten 1 saat önce ya da yemekten 3 saat sonra
Tedavi parametrelerinin uygunluğu	İdame tedavide idrarda bakır atılımı: 30-75 µg (0,5-1,2 µmol/l)/ 24 saat Serum çinko seviyesi >125 mg/dl İdame tedavide idrarda çinko >2 mg/24 saat	İdame tedavide idrar bakır atılımı:200-500 µg (3-8 µmol/l)/24 saat	İdame tedavide idrar bakır atılımı:200-500 µg (3-8 µmol/l)/24 saat
Karaciğer fonksiyonlarında iyileşme	Genellikle 2-6 ay, ALT normalizasyonu 1 yıl içinde	Genellikle 2-6 ay	Genellikle 2-6 ay
İlaç değişimi için endikasyonlar	Kalıcı olarak ALT >normal üst sınırın 3 katı olması ve/veya INR> 1,5 kötü ilaç uyumu, bulantı, karın ağrısı, mide ülseri	Kötü ilaç uyumu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ateş, nötropeni, trombositopeni, lenfadenopati veya proteinüri	Kötü ilaç uyumu, alerjik reaksiyonlar, artralji, sideroblastik anemi

* : elementer çinko, ALT: alanin amino transferaz

Tablo 5. Hepatik dekompanzasyonlu Wilson hastası çocuklarda prognozu tahminde kullanılan skorlama sistemi (King's Wilson Index).²⁹

Skor*	Bilirubin (mmol/l)	INR	AST	Lökosit (109/l)	Albümin
0	0-100	0-1,29	0-100	0 - 6,7	>45
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-200	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	201-300	10,4-15,3	21-24
4	> 300	> 2,5	> 300	>15,3	0-20

*≥11: Acil karaciğer transplantasyonu için listeye alınmalıdır.

Destekleyici Tedaviler

Bakırdan fakir diyet: Wilson hastalarında düşük bakırlı diyet önerilmekte, yüksek bakır içeren gıdalar (mantar, çikolata, kakao, karaciğer, kuruyemiş, deniz ürünleri, vb.) yasaklanmaktadır.

Hasta stabilizeştikten sonra diyetle biraz esneklik sağlanabilir.³

Antioksidan tedavi: Bakırın yaptığı oksidatif hasarı azaltmak için E vitamini destekleyici tedavi olarak kullanılabilir.

Hastanın hepatit A ve B aşılarının tamamlanması önemlidir. Siroz ve portal hipertansiyon gelişen hastalarda komplikasyonlar tedavi edilir

Karaciğer Transplantasyonu

Wilson hastalarında karaciğer transplantasyonu akut karaciğer yetmezliği ve son evre karaciğer hastalığı geliştiğinde önerilir ve nadiren gerekir (<%1). Transplantasyon sonrası prognoz oldukça iyidir. Çocuk hastalarda bir ve beş yıllık sağ kalım %90,1 ve %89 olarak bildirilmiştir.³⁵ Transplantasyon nedeni akut karaciğer yetmezliği ise, operasyon elektif değilse ve nakil öncesi böbrek yetmezliği varsa prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir.³⁶ Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda transplantasyon bekleme döneminde plazma değişimi, devamlı hemodiyalizasyon ve şelatör ilaçlar uygulanır.

Dekompanze siroz bulguları ile başvuran hastalarda ilaç tedavisi hemen başlanıp hastalar asit varlığı, INR, bilirubin ve albümin değerleri ile yakından izlenmelidir. Bu değerler en erken bir ayda düzelmeye başlar; tam düzelme 3ay-1 yıl sürer. Nazer³⁷ tarafından 1986'da önerilen kriterler çocuklar için tekrar gözden geçirilerek yeni bir skorlama sistemi (King's Wilson index) geliştirilmiştir. Bu indeks hastanın transplantasyonsuz mortalitesini göstermesi açısından önemlidir ve duyarlılığı %93, özgünlüğü %98'dir. Hastada karaciğer transplantasyonu gereksinimini hesaplamak için kullanılmaktadır (Tablo 5).³⁷

İZLEM

Semptomatik Wilson hastalarında birinci basamak tedavi olarak D-penisilamin ya da trientin gibi şelatör tedavilerin uygulanması önerilmektedir. Tedavide amaç fizik inceleme bulgularının, karaciğer enzimlerinin ve hepatik sentetik fonksiyonların normale dönmesidir. Hastanın izlemi sırasında tedavinin etkinliği, tedaviye uyum ve tedavinin yan etkileri değerlendirilir. Hastalığın şiddetine göre izlem sıklığının ayarlanması gerekir. Başlangıçta 1-3 ayda bir, ilaca uyumun ve remisyona sağlandığı dönemden itibaren de 3-6 ayda bir izlem uygundur.^{3,5}

Şelasyon tedavisi altındayken idrarda bakır atılımı ile tedaviye cevapsızlık ve uyum değerlendirilebilir. İdame tedavi sırasında idrarda bakır atılımı 200-500 µg/24 saat arasında olmalıdır. Çinko tedavisi sırasında idrarda bakır atılım miktarı düşmektedir (başlangıçta <100 µg/24 saat, daha sonra 30-75 µg/24 saat olmalıdır).⁵

Yarı lamba ile tespit edilen Kayser-Fleischer halkasının yılda bir izlenmesi gerekir. KF halkasının devam etmesi tedaviye uyumun iyi olmadığını göstergelerindedir.^{3,5}

İlaç yan etkilerini değerlendirmek için izlem sırasında tam kan sayımı (anemi, nötropeni), idrar analizi (proteinüri) yapılmalıdır. Tedaviye uyumsuz hastalarda beyin MRI yapılması da nörolojik tutulum açısından yararlı olacaktır.

Tablo 6'da 2018 yılında ESPGHAN hepatoloji komitesinin çocuklarda Wilson hastalığı için önerileri verilmektedir.⁵

Tablo 6. ESPGHAN Hepatoloji Komitesinin Önerileri.⁵

1. Bir yaşından büyük çocukların asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroz veya akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen herhangi bir karaciğer hastalığı ayırıcı tanısında Wilson hastalığı düşünülmalıdır.
2. Açıklanamayan bilişsel, psikiyatrik veya hareket bozukluğu olan herhangi bir ergende Wilson hastalığı dışlanmalıdır.
3. Şüpheli hastalarda Wilson hastalığının tanınması için karaciğer fonksiyon testleri (serum transaminazları, konjüge ve total bilirubin, alkalin fosfataz ve protrombin zamanı/INR), serum seruloplazmin düzeyi ve 24 saatlik idrar bakırını içermelidir.
4. Wilson hastalığı tanısı için çocuklara Ferenci skorlama sistemi uygulanmalıdır. ATP7B genin mutasyon analizi tanıyı kolaylaştırabilir.
5. Karaciğer dokusundaki bakır miktarı tayini, tanının kesin olmadığı çocuklarda yararlı olabilir.
6. İndex vakada Wilson hastalığı tanısı doğrulandıktan sonra, karaciğer fonksiyon testleri, bakır metabolizması araştırmaları ve hedefe yönelik moleküler analizler yapılarak, kardeşler, çocuklar ve ebeveynler dâhil olmak üzere birinci derece akrabalarında Wilson hastalığı araştırılmalıdır.
7. Güvenlik profili göz önüne alındığında, çinko tuzları, tercihen çinko asetat, aile taraması ile tanımlanan presemptomatik çocuklarda veya şelatörler ile bakır vücuttan atıldıktan sonra serum transaminaz seviyeleri normal kaldığı sürece idame tedavi olarak kullanılabilir.
8. Siroz veya anormal INR gibi ağır karaciğer hastalığı belirtileri olan çocuklar tercihen bakır şelatör ajanları ile tedavi edilmelidir.
9. Bakır şelatör ajanları ile tedavi edilen çocuklarda, semptomların gerilemesi ve karaciğer enzimlerinin normalleşmesine kadar bakırdan zengin gıdaların diyetten kısıtlanması önerilir.
10. Akut karaciğer yetmezliği olan veya dekompanse karaciğer sirozu olan çocuklar pediatrik karaciğer transplantasyon merkezlerine transfer edilmelidir.
11. Dekompanse karaciğer sirozu olan çocuklar, karaciğer transplantasyonu ihtiyacını önleyebilecek şelatör bir ajan veya bir çinko tuzu ile kombine şelatör ajan ile tedavi edilmelidir. Prognozu tahmin etmek ve zamanında karaciğer transplantasyonu kararı verebilmek için King's Wilson indeksi hastalar izlenmelidir.
12. Karaciğer transplantasyonu patojenik bozukluğu düzelttiğinden transplantasyondan sonra şelatör ajanlar veya çinko tedavisi gerekli değildir.
13. Tüm çocuklar tedaviye başladıktan sonraki ilk ay boyunca, daha sonra remisyona kadar 1-3 ayda bir ve remisyona sonrası her 3-6 ayda bir yakından izlenmelidir.
14. İzlem; fizik inceleme, biyokimyasal testler (örn. total kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, proteinüri), serum bakır ve 24 saatlik idrarda bakır miktarı ile etkinlik, aşırı doz, tedaviye uyumsuzluk ve yan etkileri açısından değerlendirmeyi içerir.
15. Çinko tedavisine uyumsuzluk serum çinko düzeyi ve/veya 24 saatlik idrarda çinko/bakır oranı ölçülerek değerlendirilebilir.
16. Tedaviye rağmen transaminazlar yüksek devam ederse veya relaps olursa uyumun iyi olmadığından şüphelenilmelidir.
17. Penisilamin ile ilişkili yan etkilerin ortaya çıkması, ilacın kesilmesini ve karaciğer hastalığının şiddetine göre trientin veya çinko tuzlarına geçmeyi gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295-507.
2. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An Epidemiological study of Wilson's disease in republic of Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:298-300.
3. Sokol RJ. Copper metabolism and copper storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Disease in Children. New York: Cambridge University Press; 2014:465-92.
4. European Association for Study of Liver. Clinical practice guidelines: Wilson disease. J Hepatol 2012;56:671-85.
5. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:334-44.
6. Yener S, Akarsu M, Karacancı C et al. Wilson's disease and coexisting autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:114-6.
7. Tissieres P, Chevret L, Debray D, et al. Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. Pediatr Crit Care Med 2003;4:338-43.
8. Barış Z, Saltık Temizel IN, Uslu N, et al. Acute liver failure in children:20-year experience. Turk J Gastroenterol 2012;23:127-34.
9. Favre E, Lion-Francois L, Canton M, et al. Cognitive abilities of children with neurological and liver forms of Wilson's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:436-9.
10. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. Mov Disord 2006;21:2192-6.
11. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol 2015;14:103-13.
12. Lin LJ, Wang DX, Ding NN, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. Neurol Res 2014;36:157-63.
13. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. Clin Liver Dis 2017;21:755-67.
14. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease-a review of 22 patients. QJM 2013;106:1003-8.
15. Armer J, De Goede C. How to use tests for disorders of copper metabolism. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017;102:319-27.
16. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. Hepatology 2010;52:1948-56.
17. Mak CM, Lam CW, Tam S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. Clin Chem 2008;54:1356-62.
18. Muller T, Koppikar S, Taylor RM, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis. J Hepatol 2007;47:270-6.
19. Liggi M, Mais C, Demurtas M, et al. Uneven distribution of hepatic copper concentration and diagnostic value of double-sample biopsy in Wilson's disease. Scand J Gastroenterol 2013;48:1452-8.

20. Yang X, Tang XP, Zhang YH, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology* 2015;62:1731-41.
21. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:72-7.
22. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2014;1315:1-5.
23. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
24. Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005;25:680-1.
25. El Balkhi S, Trocillo JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412:2254-60.
26. Seessle J, Gotthardt DN, Schafer M, et al. Concomitant immune related events in Wilson disease: implications for monitoring chelator therapy. *J Inher Metab Dis* 2016;39:125-30.
27. Czlonkowska A, Litwin T, Karlinski M, et al. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2014;21:599-606.
28. Ranucci G, Di Dato F, Leone F, et al. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in Wilson's disease: is useful switching to zinc? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:e72-3.
29. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009;168:1061-8.
30. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1028-35.
31. Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, et al. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:365-7.
32. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140:1189.e1-98.e1.
33. Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, et al. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:41.
34. Santiago R, Gottrand F, Debray D, et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:613-8.
35. Arnon N, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25:E52-60
36. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: Experience in France. *J Hepatol* 2014;60:579-89.
37. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.

