

Çocukluk Çağında Wilson Hastalığı (134 Vakanın Analizi)

WILSON'S DISEASE IN CHILDHOOD (ANALYSIS OF 134 CASES)

Uzm.Dr.Figen ÖZÇAY, Prof.Dr.Nurten KOÇAK, Doç.Dr.Aysel YÜCE,
Prof.Dr.Şinasi ÖZSOYLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 1968-Ekim 1991 tarihleri arasında tanımlanan 134 Wilson hastası retrospektif olarak klinik ve laboratuvar bulguları yönünden incelenmiş, hastalığın çocukluk çağında kliniğe yansıyan değişik formları, tabiki, tedavisi ve prognozu araştırılmıştır. Yaşları 2-17 yıl (median yaş 9 yıl) arasında olan hastaların %72.2'si hepatik form, %17.4'ü nörolojik form ve %10.4'ü kombine formda olup, hepatik formda siroz en sık görülmektedir (%83). Kayser-Fleischer halkası tüm formlarda en sık görülen fizik inceleme bulgusu olup, hastalığın tanımlanmasında kullanılan seruloplazmin düşüklüğü 130 vakada (%97), idrarda bakır yüksekliği 27 vakanın 21'inde (%77) saptanmış, iki vakada bakılan karaciğer dokusunda bakır yüksek bulunmuştur. Vakaların 8'inde hemolitik anemi, 11 'inde proteinüri, hematüri, ikisinde böbrek taşı, ikisinde renal Fanconi sendromu, birinde kolelitiazis ve birinde pulmoner arterio-venöz fistül saptanmıştır. Aile taramasıyla 19 asemptomatik vaka tanımlanmıştır. Hastaların tümüne tedavide bakırdan fakir diyet önerilmiş, 61 vakada D-penisillamin+ZnSO₄, 38'inde D-Penisillamin, 23'ünde BAL, ikisinde ZnSO₄ kullanılmıştır. Tedaviye geç başlanılan hastalarda klinik tablo ağır seyretmiş ve total mortalite oranı % 19 olup hepatik formda en yüksektir.

Prénatal tanı çalışmalarının sürdüğü Wilson hastalığında özellikle aile taramalarıyla erken tanı ve tedavi prognozda etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, Siroz, Seruloplazmin, D-penisillamin, Çinko sülfat

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:206-210

Geliş Tarihi: 15.4.1993

Kabul Tarihi: 27.5.1993

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Nurten KOÇAK
Hacettepe Üniversitesi
Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü,
06100 ANKARA

SUMMARY

In this study, 134 patients with Wilson's Disease, who had been diagnosed between Jaurnary 1968-October 1991, were evaluated retrospectively in respects of cilinical and laboratory findings, different form of the disease in childhood,, follow-up, treatment and prognosis. 72.2% of the patients was in hepatic form, 17.4% in neurological form, and 10.4% in combined form. Cirrhosis was most common in hepatic form (83%). The most common physical finding was Kayser-Fleischer ring in all forms. Decreased seruloplasmin level was found in 130 cases (97%) whereas high copper level in the urine in 77% (21/27). Liver copper amount was measured in only two patients and found high. In eight of the cases hemolytic anemia, in 11 proteinuria, hematuria, in two renal calculi, in two renal Fanconi syndrome, in one cholelithiasis and in one pulmonary arterio-venous fistula were diagnosed. With family screening 19 asymptomatic cases were diagnosed. In the treatment, diet with low copper is instructed for all of the patients. In 61 cases D-penicillamine plus zinc sulphate, in 38 D-penicillamine, in 23 British Anti Lewisite and in the only zinc sulphate were applied. Clinical picture was severe in patients who were begun to treat late. Overall mortality rate was 19% and highest in hepatic form.

We conclude that early diagnosis and treatment by family screening and prenatal diagnosis will be effective in prognosis.

Key Words: Wilson's disease, Cirrhosis, Ceruloplasmine, D-penicillamine, Zinc sulphate

Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:206-210

Wilson hastalığı (WH) (Hepatolitiküler dejenerasyon), bilier bakır ekskresyonunun ve bakırın seruloplazmine inkorporasyonunun azalması ile karaciğerde, beyinde (özellikle bazal ganglionlarda), böbrek tubülüsleri ve koreneada aşırı bakır birikimi ile karakterize oto-

zomal ressessif geçişli, bir bakır metabolizması hastalığıdır (1). Patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Karaciğerde bulunan metal bağlayan anormal bir proteinin (metallothionein) aşırı bakır birikiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Ayrıca WH geninin 13q üzerinde bulunduğu, bir eritrosit enzimi olan Esteraz D ve retinoblastom geninin lokusları ile yakın bağlantısı olduğu bulunmuştur (3). Hastalığın klinik başlangıç şekilleri çok farklı olup hepatik, nörolojik, psikiyatrik, osteoartriküler, hematolojik bulgular verebilir. Tedavi edilmediği takdirde fatal seyretmesine karşılık, asemptomatik dönemde tedavilerine başlanan hastaların tamamen sağlıklı kalabilmesi veya ağır organ hasarı oluşmadan tedaviye alınanların yaşamlarını semptomsuz olarak sürdürebilmeleri mümkündür. Bu çalışmada WH tanısı konan 134 vaka retrospektif olarak incelenmiş, çocukluk çağında hastalığın kliniğe yansıyan değişik tipleri, tedavisi ve prognozu hakkındaki bulgu ve deneyimler toplu olarak sunulmuştur.

MATERYEL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bölümünde Ocak 1968-Ekim 1991 tarihleri arasında 111 aileden 134 vaka WH tanısı almıştır. Hastaların tanı kriterleri olarak 1) seruloplazmin düzeyinin 20 mg/dl'nin altında olması, 2) 24 saatlik idrarda bakır miktarının artmış olması (Normal:80 ug/gün'e kadar), 3) karaciğerde bakır miktarının artmış olması (N: 15-60 ug/g kuru ağırlık), 4) Kayser-Fleischer (KF) halkasının varlığı alınmıştır. Hastalarda «-1 antitripsin eksikliği, otoimmün kronik aktif hepatit, ilaç ve mantar entoksikasyonu ve hepatit A ve B enfeksiyonları ekarte edilmiştir. Ayrıca 117 kardeş fizik muayene bulguları, bakır-seruloplazmin değerleri ve KF halkası yönünden değerlendirilmiştir.

Bakır 115 vakada serumda, 27'sinde idrar ve ikisinde karaciğerde atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemiyle, 324.8 nm dalga boyunda ölçülmüştür. (Normal serum bakır: 75-160 ug/dl). Vakaların tümünde seruloplazmin parafenildiamin dihidroklorid'in serum ile oksidasyonu yöntemiyle çalışılmıştır. Yirmialtı vakanın karaciğer biyopsi ve yedi vakanın karaciğer nekropsi örnekleri Hemotoksilen-Eosin, Masson Trikrom, PAS (periodic acid Schiff) ve retikulum boyalarıyla incelenmiştir.

WH tanılı hastalar klinik görünümüne göre asemptomatik, hepatik, nörolojik, hepatik+nörolojik (kombine) olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır. Tedavide; 1968-1979 yılları arasında, 23 hastada British Anti Leviste (BAL, 2.5 mg/gün, intramuskuler yolla, haftada beş gün); 1968 yılından itibaren, 38 hastada D-Penisillamin (900-1200 mg/gün, ağız yoluyla, üç dozda) ve 1973 yılından itibaren, 61 hastada çinko sülfat (ZnS₄) + D-Penisillamin, iki hastada ZnS₄ (450 mg gün, ağız yoluyla, üç dozda) kullanılmış ve tüm hastalara bakırdan fakir diyet önerilmiştir.

BULGULAR

115'i semptomatik (%85.8) ve 19'u asemptomatik (%14.2) olmak üzere WH tanılı 134 hastanın 85'i erkek (%63), 49'u kız (%37) (E/K: 1.73) idi. Semptomatik vakalar 2.5-17 yaşlar arasında olup, median yaş dokuzdu. Hepatik formda median yaş 9 yıl (2.5-17), nörolojik formda 12 yıl (7-17), kombine formda 12 yıl (9-16), asemptomatik vakalarda ise 6 yıl (2-12) olarak bulundu.

Hastalar en çok İç Anadolu (%34), İkinci sıklıkta Karadeniz bölgesinden (%25) gelmiş olup, anne-baba akrabalığı %65 oranındaydı. Yirmisekiz ailenin ikiser çocuğunda hastalık tespit edildi ve 30 vakanın 48 kardeşinin de siroz nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Semptomatik vakaların 83'ü hepatik (%72.2), 20'si nörolojik (%17.4), 12'si kombine (%10.4) formdaydı. Hepatik formu hastaların ilk başvuruda 69'u (%83.1) siroz, yedisi (%8.4) kronik aktif hepatit, beşi (%6) akut hepatit, ikisi (%2.5) fulminan hepatik yetmezlik tablosunda idi.

En sık görülen semptomlar, hepatik formda karın şişliği (%71) ve sarılık (%63.8); nörolojik formda konuşma bozukluğu (%85) ve yürüme bozukluğu (%70); kombine formda yürüme bozukluğu (66.6) ve konuşma bozukluğu (%58) idi (Tablo 1,3).

Fizik muayene bulguları: Hepatik formu hastalarda KF halkası 59'unda (%71), asit 49'unda (%59), ödem 45'inde (%54.2), sarılık 44'ünde (%53), hepatosplenomegali 36'ında (%43.3) saptandı. Kombine formu

Tablo 1. Hepatik formda semptomlar (n=83)

Semptom	n	%	Semptom	n	%
Karın şişliği	59	71.0	Eklemler ağrısı	11	13.2
Sarılık	53	63.8	Melena	11	13.2
Epistaksis	36	43.3	Hematemez	7	8.4
Bacak şişliği	34	40.9	Solukluk	6	7.2
Karın ağrısı	32	38.5	Bilinç kaybı	5	6.0
Halsizlik	30	36.1	Gece körlüğü	4	4.8
İştahsızlık	22	26.5	Hematüri	4	4.8
Kusma	19	23.1	Nefes darlığı	3	3.6
Ateş	14	16.8	Döküntü	2	2.4

Tablo 2. Nörolojik formda semptomlar (n=20)

Semptom	Vaka sayısı	%
Konuşma bozukluğu	17	85
Yürüme bozukluğu	14	70
Okul başarısızlığı	12	60
İstemsiz hareketler	11	55
Davranış bozukluğu	8	40
Yazı bozukluğu	7	35
Beceriksizlik	7	35
Ağızdan salya akması	3	15
İştahsızlık	2	10

Tablo 3. Kombine formda semptomlar (n-12)

Semptom	n	%
Yürüme bozukluğu	8	66.6
Konuşma bozukluğu	7	58.3
istemsiz hareketler	7	58.3
Davranış bozukluğu	5	41.6
Beceriksizlik	4	33.3
Okul başarısızlığı	3	25.0
Karın şişliği	3	16.6
Burun kanaması	2	16.6
Salya akması	2	16.6
Havale	2	16.6
Karın ağrısı	2	16.6
Halsizlik	2	16.6

Tablo 4. Otuzüç vakanın karaciğer histopatolojik bulguları

Klinik form	Vaka sayısı	Histopatolojik bulgular
Hepatik	20	Siroz
Hepatik	4	Kronik aktif hepatit
Hepatik	1	Ağır metabolik zedelenme
Hepatik	1	Metabolik hastalıkla uyumlu
Kombine	2	Siroz
Kombine	1	Fibrozis
Nörolojik	1	Lipofuscin pigmenti mevcut
Nörolojik	1	Nonspesifik değişiklikler
Nörolojik	1	Minimal konjesyon
Nörolojik	1	Az miktarda parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu

vakalarda KF halkası 10'unda (%83), disartri 10'unda (%83), istemsiz hareketler 9'unda (%75), splenomegali yedisinde (%58), hepatomegali ikisinde (%16) saptandı. Tüm vakalarda KF halkası %64 olup, hepatik formulu iki vakada ayçiçeği katarakt görüldü.

Diğer bulgular; Hastalarda ek olarak sekizinde hemolitik anemi (%6), sekizinde hematüri ve proteinüri, üçünde hematüri, proteinüri ve vaskülit, birinde safra kesesi taşı ve renal Fanconi sendromuna sekonder iskelet bulguları, ikisinde böbrek taşı (%1.5), birinde pulmoner arterio-venöz fistül saptandı. Nörolojik formdaki 20 hastanın dördünde psikiyatrik bozukluklar ve **birinde** skolyoz; kombine formdaki 12 hastanın birinde renal Fanconi sendromu ve iskelet deformiteleri vardı. Böbrek bulguları hastaların toplam 15'inde (%11) mevcuttu.

Laboratuvar bulguları: Alanin aminotransferaz (ALT) 57 (%43), aspartat aminotransferaz (AST) 128 vakada (%96) yüksek olup, hipoalbuminemi ve aminoasidüri 44 hastada (%33) vardı. Serum bakır, bakılan 115 hastanın 65'inde (%56.5) düşük, 10'unda (%15.3) yüksek, 40'ında ise (%34.2) normaldi. Seruloplazmin 130 vakada düşük (%97), dört vakada ise normaldi.

İdrarda Cu, 27 hastada bakılıp, 21'inde (%77) yüksekti. Karaciğerde bakır nörolojik ve hepatik formulu iki hastada çalışılıp yüksek bulundu (sırasıyla 100 ug/g ve 110 pg/g kuru ağırlık). Tablo 4'rio biyopsi yapılan 28 vakada ve postmortem incelenen yedi vakada karaciğere ait histopatolojik bulgular görülmektedir,

ilaç tedavisi verilen 124 vakanın 13'ünde (%10) yan etki olarak, BAL kullanan iki vakada hematüri ve Reynaud fenomeni, D-Penisillamin verilen bir vakada geçici mikroskopik hematüri, üçünde ürtiker, **Z11SÖ4** ve D-Penisillamin birlikte verileri beş vakada ürtiker, bir vakada lökopeni ve trombositopeni, bir vakada nefrotik sendrom ve vaskülit görüldü.

Hastaların 25'i (%19) kaybedilmiş **olup**, bunlardan 23'ü hepatik formda idi. 40 hasta ise halen 1 ay-17 yıldır (ortalama 3.5 yıl) izlenmektedir. Bunlardan 13'ü (%32) ortalama 3.2 yıldır yaşamlarını semptomsuz olarak sürdürmektedir. Ondört hasta (%36) dekompanse siroz tablosunda olup, **halen** günlük yaşamını kendi kendine sürdürebilmektedir. Üç nörolojik, yedi kombine ve üç hepatik formulu **13** vakada (%32) ise tedaviye geç başlanmış veya düzensiz ilaç kullandığından klinik tabloları ağırdır. Yirmibeş vakanın 14'ü hepatik koma, ikisi fulminan hepatik yetmezlik ve nörolojik formda bir vaka pnömoni nedeniyle hasta nemizde kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye'de VVH'nin prevalansı ve insidansı gösteren bir çalışma yoktur. Aile içi evlenmeler nedeniyle çeşitli genetik geçişli metabolik hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde WH çocukluk çağıının metabolik nedenli sirozları arasında ilk sırada yer almaktadır (4).

WH'da indeks vaka tanımlandıktan sonra anne, baba, kardeş ve çocuklarının taraması büyük önem taşımaktadır. Serimizde aile taramasıyla 19 vaka (%16) asemptomatik dönemde yakalanmıştır. İnsanlarda **Cu**-seruloplazmin dengesi iki yaşında kurulduğundan kardeş ve çocuklarının taramalarının üç-dört yaşlarından başlayarak yapılması önerilmektedir (5). Bu seride en erken asemptomatik tanı 2.5 yaşında konulmuştur. Tedavi başlanan 19 vakadan sekizi semptomsuz olarak 5 ay-12 yıl (ortalama 3,5 yıl) izlenirken, düzenli tedavi uygulamayan bir vakada siroz gelişmiş, iki vaka ise kaybedilmiştir. VVAlshe'in 30 vakalık asemptomatik WH serisinde, hastalıktan kaybedilen vaka olmayıp, tedavi başladıktan 2-26 yıl sonra tüm vakaların hayatta ve asemptomatik oldukları belirtilmiştir (6). **Bu**, asemptomatik vakaları ve ailelerini VVH'a inandırmanın, düzenli olarak kontrollere gelip, ilaç kullanmalarını sağlamanın önemini **göstermektedir**.

Serimizde asemptomatik vakaların yaş ortalaması 9.9 yıl olup, Hindistan hariç diğer ülkelerden bildirilen çocukluk çağıındaki vakalardan küçüktür. Bhave ve arkadaşlarının (8) 15 Hintli çocuğu kapsayan serisinde semptomatik vakaların yaş ortalaması 7.2'dir. Bu ülkede kullanılan bakır kapların hastalığın erken yaşlarda

semptom vermesine neden olabileceği üzerinde durulmuştur. Ülkemizde ise Karadeniz Bölgesinde bakırdan zengin olan fındığın çok yenmesi veya içme sularındaki bakır miktarı, ayrıca genetik faktörler semptomların çıkmasında etken olabilir. Çoğunlukla aile içinde hastalığın aynı formunun görülmüş olması da genetik veya çevresel faktörlerin hastalık formu üzerinde etkili oluşuna işaret edebilir (7). VVH'a ait en geniş seri olup 4-30 yaşlan arasında 276 vakayı kapsayan, ortalama yaşın 12 olduğu Saito'nun serisinde (9), nörolojik ve hepatik form aynıysılıkta bildirilmişse de, serimizde hepatik form daha fazla görülmüş ve bu hastalar nörolojik gruptakilerden daha erken semptom vermiştir. Serimizde nörolojik formda yaş ortalaması 12 yıl, Saito'nun serisinde 15 yıldır. Bu bulgular, çocukluk çağında nörolojik formun daha çok adölesan döneminde ortaya çıktığını göstermektedir. Kompanse sirozlu 2.5 yaşındaki vakamız, literatürdeki en küçük semptomatik vakadır.

Çocukluk çağında VVH'nın prezentasyon şekilleri çok çeşitlidir ve birçok hastalığı taklit edebilir (9). Hastalarımızdan da kesin tanı konulmadan önce akut hepatit, vaskülit, myastenia gravis, kronik aktif hepatit ve hemolitik anemi, subakut sklerozan panensefalit, hepatit ve glomerulonefrit, korea öntanılı olanlar vardır. Serimizde hepatik form içinde en çok siroz, en az fulminan hepatik yetmezlik görülmüştür. Akut hepatit tablosunda başvuran hastalar ise tanıda güçlük yaratmaktadır. Serimizde bu tabloda gelen beş vakadan üçüne gecikmeyle WH tanısı konulmuş olması, hepatitlerde de VVH'nın düşünülmesi gerektiğine dikkati çekmektedir. Erken tanı konulup tedavi başlananlarda prognoz iyi olup, 10 gün ve 1.5 ay içinde tanımlanmış iki vakamız semptomsuz olarak izlenmektedir. Vakalarımızda hepatik forma eşlik eden hemolitik anemi, bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir (10). Hemolitik kriz esnasında serum bakırı genellikle yüksek bulunmakta ise de (11), serimizde bu bulgu saptanmamıştır. VVH'da hemolitik aneminin serum bakır yüksekliğine ek olarak, vitamin E eksikliği, eritrosit glikolitik veya membran enzim defektleri nedeniyle oluşabileceğine işaret edilmiştir (12). Literatürde hemolitik anemi %3.5-50 oranlarında bildirilmiş (9,13) olup, bu oran serimizde %6'dır. Saito'nun serisinde %6.6 oranında tanımlanan hepato-renal form, bizim serimizde %11 oranındadır. Dobyens ve arkadaşlarının serisinde (14) %12 oranında böbrek taşı saptanmış olduğu bildirilmekte ise de serimizde bu oran %1.5 bulunmuştur. VVH'da makülopapüler tarzda deri döküntüleri bildirilmiştir (9). Serimizde vaskülitik deri döküntüleri saptanan her üç vakada hematüri ve proteinürinin de olması patogeneze immünolojik mekanizmaların varlığına işaret edebilir.

KF halkasının WH tanısında spesifitesinin yüksek olmasına rağmen patognomonik olmadığı bilinmektedir (15). VVH'dan şüphelenildiğinde biyomikroskop ile göz muayenesi gereklidir. Saito'nun serisinde vakaların %84'ünde, bizim serimizde ise %64'ünde KF halkası görülmüştür. KF halkası saptanan en küçük vakamız

altı yaşında olup, Hindistan'da yapılan bir çalışma beş yaşındaki bir hastada KF halkası bildirilmiştir (8). Bizim serimizde KF halkasının görülüş yüzdesinin düşük olması hastaların yaş ortalamalarının küçük olmasına bağlı olabilir.

VVH tanısında laboratuvar bulgularından en önemlisi seruloplazmin düşüklüğü ise de hastaların %5-10'unda seruloplazmin normal olabilmektedir (16). Seruloplazmin düşüklüğü hastalığın bir göstergesi olup, patogeneze ilişkisi dolaylıdır. Bu seride dört vakada (%3) seruloplazmin normal bulunmuş ve aile öyküsü, KF halkası, idrardaki bakır miktarı yüksekliği tanıda yardımcı olmuştur. Özellikle fulminan tabloda ayırıcı tanıda idrardaki Cu'ın değerli olduğu bildirilmektedir (17). Tedavide en çok önerilen ilaç şelasyonla bağladığı bakırın idrarla atılımını artıran **ZnSÜ4** ve D-Perisillamin olup günümüzde 1973 yılından sonra birlikte kullanılmaya başlanmıştır. ZnSCVm etkisi geç başlamakta ve ilaç kesildikten sonra bir süre devam etmekte, D-Penisillamin kesildiğinde ise tüm semptomlar daha ağırlaşmaktadır. **ZnSÜ4** barsak epitel hücrelerinden bakırın atılımını artırıp absorpsiyonunu azaltır ve ayrıca hepatosit içindeki metallothionein sentezini artırıp bakırın nontoksik bir birleşik halindedepolanmasını sağlayarak karaciğer hücrelerini korur (19). Literatürde D-Penisillamin kullanılan hastaların %20'inde yan etki bildirilmişse de (20), serimizde bu oran daha düşük bulunmuş, ilaç kesilip yeniden bağlandığında semptomlar tekrarlamamıştır. Erken tanı ve uygun tedaviyle prognozu iyi olan VVH'nın kronik bir hastalık olması, sürekli ilaç tedavisi ve kontrol gerektirmesi, hastaların ilaçları kestiklerinde kendilerinde ani bir değişiklik görmemeleri tedaviye uyumu güçleştirmektedir. Prenatal tanı çalışmaları süren hastalığın ülkemizdeki prevalansının belirlenmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Andrew SK. Wilson's disease. *Pediatr Clin North Am* 1975; 22:963-85.
2. Behrman R. Wilson's disease. 14th ed. In: Behrman RE, Waughan VC, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: Saunders Co., 1992:1015-16.
3. Bowcock AM, Farrer LA, Cavalli SLL, et al. Mapping the Wilson's disease locus to a cluster of linked polymorphic markers on chromosome 13. *Am J Hum Genet* 1987; 41:27-35.
4. Özsoylu Ş, Koçak N. Türk çocuklarında wilson hastalığı. *Katkı* 1982;3:294-99.
5. Epstein O. Presymptomatic Wilson's disease: further questions and comments. *Hepatology* 1989; 10(Suppl): 892-93.
6. Walshe JM. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. *Lancet* 1988; 2:435-37.
7. Özsoylu Ş, Koçak N. Wilson disease in Turkish children. *Eur J Pediatr* 1988; 147:334.

8. Bhave SA, Purohit GM, Prathan AV, et al. Hepatic presentation of Wilson's disease. *Lancet* 1988; 147:334.
9. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146:261-65.
10. Lehr H, Pauschinger M, Pittke E, et al. Hemolytic anemia as initial manifestation of Wilson's disease. *Blut* 1988; 56:45-6.
11. Roch-Sicot J, Benhamou JP. Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1977; 86:301-303.
12. Özsoylu Ş, Koçak N, Yetgin S. Hemolytic anemia as a presenting manifestation of Wilson disease. *Türk J Pediatr* 1988;22:39-43.
13. Nazer H, Ronald E, Mowat A, et al. Wilson's disease in childhood, variability of clinical presentation, *Clin Pediatr* 1983; 22:755-57.
14. Dobyns W, Goldstein N, Gordon H. Clinical spectrum of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1979; 54:35-42.
15. Kaplinsky C, Dickson ER, Wahner HW, et al. Familial cholestatic cirrhosis associated with Kayser Fleischer rings. *Pediatrics* 1980; 65:782-88.
16. Mowat A. Wilson's disease. In: *Liver disorders in childhood*, 2nd ed., London: Butterworth Co., 1987: 244-55.
17. Sallie R, Katsiyiannakis L, Doldwin D, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant liver failure. *Hepatology* 1992; 16:1206-211.
18. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44:490-94.
19. Brewer G, Yuzbasiyan GV, Lee DY, et al. Treatment of wilson disease with Zinc. *J Lab Clin Med* 1989; 114:633-38.
20. Lipsky MA, Gollan JL. Treatment of Wilson's disease. *Hepatology* 1987; 7:593-95.