

Posebnosti Wilsonove bolesti u djece

Specificities of Wilson disease in children

Maja Marinkić¹, Irena Barbarić^{2*}

Sažetak. Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) je autosomno recesivni poremećaj metabolizma bakra karakteriziran degenerativnim promjenama mozga, jetrenom bolešću i Kayser-Fleischerovim prstenovima rožnice. Bolest se javlja najčešće u ranijoj životnoj dobi. Gen odgovoran za Wilsonovu bolest ATP7B nalazi se na 13. kromosomu. Afunkcija ili disfunkcija ATP7B bjelančevine dovodi do smanjene hepatocelularne ekskrecije bakra u biliarni trakt. Posljedično, bakar se nakuplja u hepatocitima i uzrokuje oštećenje tkiva. Klinička slika obilježena je bolešću jetre, progresivnim neurološkim poremećajem i/ili psihijatrijskim simptomima. U dječjoj dobi najčešća je jetrena prezentacija bolesti: asimptomatsko povišenje transaminaza, akutni hepatitis, kronični hepatitis, ciroza i portalna hipertenzija i fluminantno zatajenje jetre. Tipičan nalaz koji upućuje na Wilsonovu bolest je snižen ceruloplazmin u serumu, povišena koncentracija bakra u 24-satnoj mokraći, povišen "slobodni" bakar u serumu, povišena koncentracija bakra u tkivu jetre te vidljivi Kayser-Fleischerovi prstenovi rožnice. Koncentracija bakra u tkivu jetre od $\geq 250 \mu\text{g/g}$ suhe težine (normalno je do $50 \mu\text{g/g}$) i dalje je najbolji biokemijski dokaz Wilsonove bolesti. Kod nejasnih slučajeva radi se izravna mutacijska analiza i analiza haplotipova radi potvrđivanja dijagnoze. Wilsonova bolest liječi se kontinuiranom farmakološkom terapijom i, ako je potrebno, transplantacijom jetre. Lijekovi koji se koriste u terapiji su: penicilamin, trientin, cink i tetratiomolibdat. Početno liječenje simptomatskih pacijenata treba uključivati penicilamin ili trientin, često u kombinaciji s cinkom. Djeca koja ne odgovaraju na farmakološku terapiju ili pak imaju cirozu jetre ili fluminantno zatajenje jetre trebaju se hitno podvrgnuti transplantaciji jetre.

Ključne riječi: bakar; dijete; Wilsonova bolest

Abstract. Wilson disease (hepatolenticular degeneration) is an autosomal recessive disorder of copper metabolism characterised by degenerative changes in the brain and liver, as well as Kayser-Fleischer rings in the cornea. It mostly occurs in early age. The abnormal gene for Wilson disease is localized on chromosome 13. Absence or malfunction of ATP7B protein results in decreased biliary copper excretion into bile duct. Accumulation of copper in hepatocytes causes tissue impairment. Clinical features include liver disease, progressive neurological disorders and/or psychiatric symptoms. In younger patients, hepatic involvement is more likely to be the predominant manifestation. Forms of Wilson hepatic disease include asymptomatic elevated transaminases, acute or chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension and fulminate hepatic failure. Decreased ceruloplasmin levels, increased copper 24 hour urinary excretion, elevated "free" copper serum levels, elevated hepatic copper content and detectable Kayser-Fleischer corneal rings indicate Wilson disease. Hepatic copper content $\geq 250 \mu\text{g/g}$ dry weight (normal content is up to $50 \mu\text{g/g}$) remains the best biochemical evidence for Wilson disease. When the diagnosis is uncertain, direct mutation analysis and haplotypes analysis should be performed. The treatment is based on continuous pharmacological therapy and, if needed, liver transplantation. Drugs used in therapy are: penicillamine, trientine, zinc and tetrathiomolybdate. Initial treatment for symptomatic patients should include penicillamine or trientine, often in combination with zinc. Children who do not respond well to pharmacological therapy or suffer from liver cirrhosis or fulminant hepatic failure should be evaluated promptly for liver transplantation.

Key words: child; copper; Wilson disease

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Johanniter Krankenhaus Genthin-Stendal, Klinik fuer Kinder- und Jugendmedizin, Stendal, Njemačka

Primljeno: 16. 8. 2013.

Prihvaćeno: 30. 10. 2013.

* **Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Irena Barbarić, dr. med.
Johanniter Krankenhaus Genthin-Stendal,
Klinik fuer Kinder- und Jugendmedizin
Bahnhofstrasse 24-26, 39576 Stendal,
Njemačka
e-mail: irena.barbaric@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Wilsonova bolest ili hepatolentikularna degeneracija je autosomno recesivni poremećaj metabolizma bakra. Bakar je sastavni dio nekih enzima neophodnih za život kao što su citokrom C oksidaza, tirozinaza, hefestin, čimbenici zgrušavanja V i VIII, prionski protein, dopamin β -hidroksilaza i ostali, a njegov metabolizam dijelom je uključen u metabolizam i nekih drugih elemenata u ljudskom organizmu¹.

Klinička slika jetrene Wilsonove bolesti varira od asimptomatske bolesti do teškog fulminantnog oblika, stoga treba sumnjati na tu bolest u svakog djeteta s jetrenom bolesti nepoznate etiologije. Bez obzira na ostale nalaze, u sve djece starije od 3 godine, a prema indikaciji i u mlađe, treba učiniti kvantifikaciju bakra u tkivu jetre.

Uzrok Wilsonove bolesti je mutacija ATP7B gena (engl. *ATPase, Cu++ transporting, beta polypeptide*) na dugom kraku 13. kromosoma koji kodira transmembransku bjelančevinu adenzin trifosfatazu (ATP7B), odgovornu za prijenos bakra u jetru. Većina bakra iz sadržaja crijeva apsorbira se i prenosi do hepatocita, gdje se ugrađuje u neke enzime i bjelančevine, uključujući i ceruloplazmin².

U ranoj dojenačkoj dobi do 6 mjeseci života biopsija jetre može pokazati pozitivno bojanje na bakar u tkivu jetre i taj se nalaz smatra normalnim. Nakon 6. mjeseca života pozitivan nalaz moguć je samo u osoba s bolestima jetre kao što su Wilsonova bolest, kronične bolesti žučnih vodova, fibroza i ciroza, te primarni tumori jetrenog tkiva. Višak apsorbiranog bakra može se vezati u kompleks s bjelančevinama ili izlučiti putem žuči.

U Wilsonovoj bolesti poremećeno je vezanje bakra u ceruloplazmin i izlučivanje prekomjerne količine apsorbiranog bakra putem žuči, što dovodi do stvaranja slobodnih radikala i oksidacije bjelančevina i masti. U hepatocitima se oštećuju mitohondriji, endoplazmatski retikulum, peroksisomi i jezgra te oni propadaju. Većina hepatocita propada po tipu apoptoze, manje po tipu nekroze, pa su jetreni enzimi u serumu uglavnom umjereno povišeni. U kasnijim fazama bolesti bakar se nakuplja i u ostalim tkivima kao što su mozak, bubreg i retina.

Pacijenti se stoga manifestiraju kroničnom ili fulminantnom jetrenom bolesti, neurološkim smetnjama ili kombinacijom ovih simptoma³.

Gen za ATP7B može biti promijenjen na više načina, a najčešće su manje delecije, insercije ili „missens“ mutacije. Većina oboljelih ima različite mutacije na svakom kromosomu, to znači da su složeni heterozigoti. Danas je prepoznato tristotinjak mutacija, ali najčešća je H1069Q u kojoj je glutamin zamijenjen histidinom.

Bolest je pred stotinjak godina prvi opisao A. K. Wilson koji ju je nazvao „progresivna lentikularna degeneracija“. Ustanovio je da se radi o obiteljskoj, letalnoj neurološkoj bolesti s kroničnom bolesti jetre⁴. Slične opise u literaturi objavili su prije njega i Gowers, Strumpell i Ormerod, ali tek kao prikaze pojedinih pacijenata. Karakteristične promjene na rožnici su neovisno u to vrijeme opisali Kayser i Fleischer, ali su mislili da se radi o manifestaciji multiple skleroze. Sljedećih desetljeća postalo je jasno da se radi o nakupljanju bakra u tkivima i da se bolest nasljeđuje autosomno recesivno. Biopsija jetre postaje zlatni standard za postavljanje dijagnoze ove bolesti, a dob rutinskog određivanja koncentracije bakra u jetri spušta se u predškolsko razdoblje. Sredinom prošlog stoljeća postavljene su smjernice za liječenje, a prije dvadesetak godina otkriven je i gen ATP7B, odgovoran za ovu bolest. Od tada raste broj otkrivenih pacijenata, budući da je moguće testirati i asimptomatske članove obitelji.

EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

U općoj populaciji dolazi jedan nosilac na 90 – 100 stanovnika. Prevalencija ove bolesti kreće se između 1 oboljelog na 30.000 do 50.000 stanovnika, a u nekim izoliranim, osobito otočnim sredinama, ona je i češća. U tim populacijama, osim deseterostruko veće prevalencije, dominira obično jedna mutacija, dok se ostale javljaju u daleko manjem udjelu⁵⁻⁷. Ovakvo visoka prevalencija jedne mutacije jedina je pogodna za provođenje novorođenačkog probira, budući da novorođenčad ima niske vrijednosti ceruloplazmina u serumu, a varijabilnost mutacija među općom populacijom s normalnim migracijama je prevelika⁸.

Vrsta mutacije ne utječe na kliničku sliku. Čak se i monozigotni blizanci s Wilsonovom bolesti razli-

kuju u jetrenim i neurološkim simptomima^{9,10}. U moguća objašnjenja ove pojave ubrajaju se utjecaj okoline, epigenetski uzroci, hepatotropni virusi i količina bakra u hrani.

Većina autora slaže se u tome da se pacijenti u ranijoj životnoj dobi manifestiraju jetrenim simptomima, dok su mutacije koje se prezentiraju kasnije obično povezane s neurološkom simptomatologijom, a tijek bolesti i ishod su teži. Općenito, Wilsonova bolest može se prezentirati u bilo kojoj životnoj dobi, ali većina pacijenata ipak je između 6. i 12. godine s povišenim jetrenim enzimima ili tijekom adolescencije i rane odrasle dobi s neurološkim ili psihijatrijskim smetnjama. Fulminantni oblik bolesti češći je u ženskog spola, ali samo u odrasloj dobi^{1,11,12}.

Klinička slika jetrene Wilsonove bolesti varira od asimptomatske bolesti do teškog fulminantnog oblika, stoga treba sumnjati na tu bolest u svakom djetetu s jetrenom bolesti nepoznate etiologije.

Jetreni simptomi

Početak bolesti je obično postupan s nespecifičnim simptomima, a niski titar autoantitijela zbog reakcije imunološkog sustava na propadanje jetrenih stanica ponekad uzrokuje teško razlikovanje od autoimunog hepatitisa. Pomoći mogu odsustvo kožnih manifestacija, a i imunoglobulini su urednih vrijednosti. Ponekad se povišeni jetreni enzimi otkriju slučajno. U ovisnosti o stanju djeteta, epidemiološkim i obiteljskim podacima, potrebno je pratiti dijete i odlučiti o daljnjim postupcima i pretragama^{13,14}.

Ponekad pacijent s Wilsonovom bolesti ima akutni početak koji se može podudarati s nekom akutnom bolešću, virusnom infekcijom ili uzimanjem lijekova, ali čiji daljnji kronični klinički tijek svako odudara od prvobitne dijagnoze^{13,15}.

Akutno jetreno zatajenje

U do tada zdravog djeteta manifestira se pojavom žutice i porastom jetrenih enzima kao i poremećajem koagulacije i encefalopatijom. U premorbidnoj anamnezi ponekad se mogu naći povremeni nastupi žutice i/ili hemolitične anemije. S obzirom na dob djeteta, pozitivni nalaz Kayser-Fleischerovog prstena, kao i ranijih, neuroloških simptoma, izuzetno je rijedak, a konsanguinitet roditelja nije značajan^{13,14,16}.

Neurološki i psihijatrijski simptomi

Javljaju se u adolescentnoj dobi i mogu biti prvi simptomi koji će dovesti dijete liječniku. Najčešći simptomi jesu poremećaj govora, tremor, slaba koordinacija i gubitak fine motorike. Tremor je progresivan, javlja se u početku unilateralno, a zatim postaje obostran i grublji. U neke djece može se javiti i rigidnost, poremećaj hoda, poseban izraz lica i parkinsonski pokreti, kao i poremećaj slinjenja i gutanja.

Depresija je vrlo česta, a mogu se javiti i fobije, kompulzivno i antisocijalno ponašanje, agresija i slab uspjeh u školi^{1,13,16}.

Ostali simptomi

Najčešća hematološka manifestacija je Coombs-negativna hemolitička bolest koja je u dječjoj dobi indikacija za obradu na Wilsonovu bolest, čak i ako su jetreni enzimi uredni. Uzrokovana je oksidativnim oštećenjem membrane eritrocita.

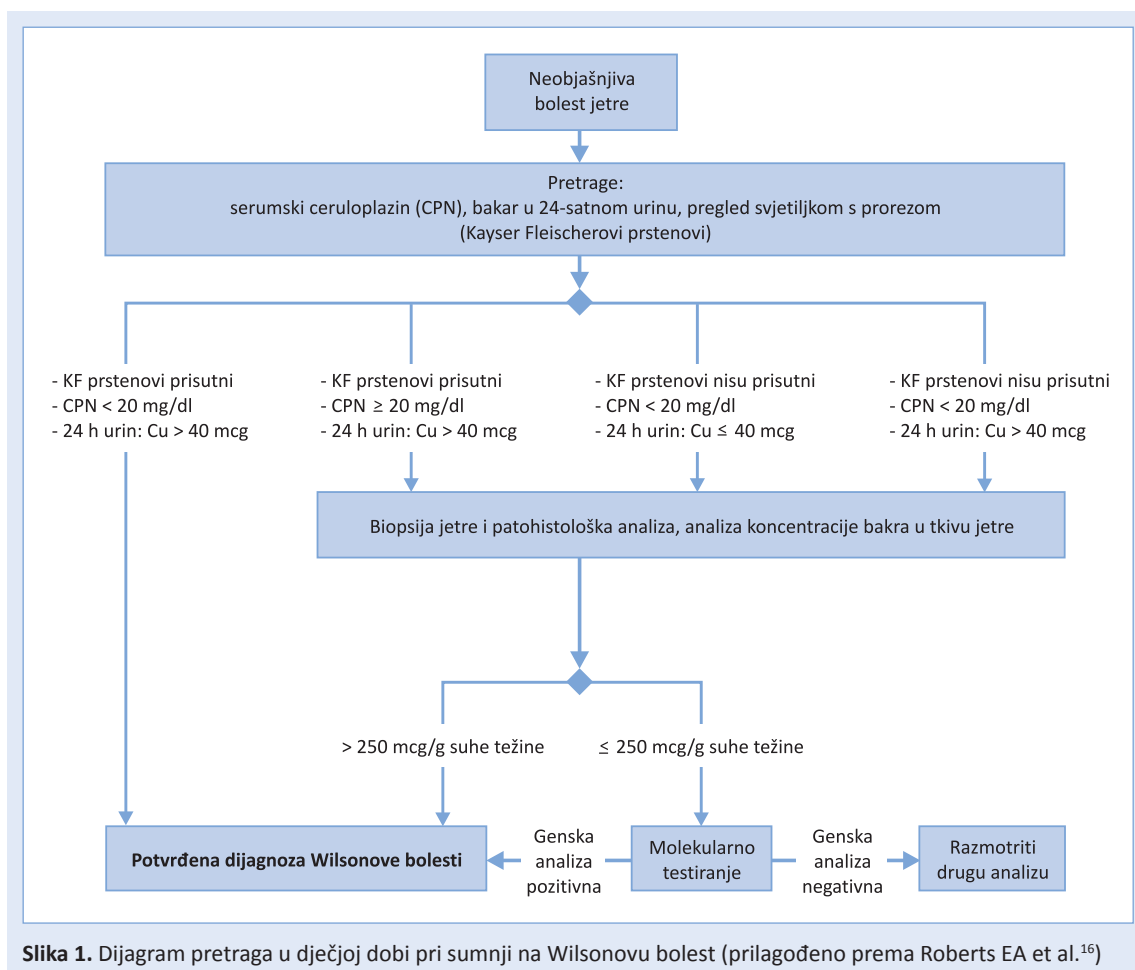
U bubrežne manifestacije spadaju tubularni poremećaji (glukozurija, aminoacidurija, renalna tubularna acidoza, hipofosfatemija), dok su glomerularne bolesti i bubrežni kamenci rjeđi.

Kayser-Fleischerov prsten je sivo-smeđa pigmentiranost ruba rožnice i rijedak je u pedijatrijskoj populaciji. Javlja se i kod ostalih, kolestatskih bolesti jetre. Tijekom liječenja obično nestane.

U manjeg broja djece javlja se artritis zbog oksidativnog oštećenja kolagena, a zbog bubrežne zahvaćenosti i poremećaja minerala moguć je i rahitis i osteopenija. Rijetko se javljaju poremećaji srčanog ritma i hipertrofija srčanog mišića¹³⁻¹⁶.

DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničke slike, biokemijskih i patohistoloških nalaza te genskom analizom. Tipični biokemijski nalazi prikazani su u tablici 1, a dijagram pretraga za dijagnozu na slici 1. Većina serumskog bakra nalazi se vezana za ceruloplazmin. Ako nema dovoljno ceruloplazmina, vrijednosti bakra u serumu mogu biti niske, ali i visoke, ako oštećenjem jetrenih stanica slobodni bakar odlazi u cirkulaciju. Zbog toga vrijednost koncentracije bakra u serumu nije od dijagnostičkog značaja. Slobodni bakar izračunava se iz izmjerene vrijednosti serumskog bakra i ceruloplazmina prema formuli: $Cu - (0,05 \times \text{ceruloplazmin})$, ali ima vrijed-



Tablica 1. Biokemijske vrijednosti u zdrave djece i djece s Wilsonovom bolesti

	Ceruloplazmin (s) g/L	Bakar (s) μmol/L	Bakar (24 h urin) μmol/L	Bakar (24 h urin) nakon penicilamina μg/vol	Bakar u jetri μg/g suhe tvari
Uredan nalaz	> 0,2	11 – 24	< 1,25	< 25	15 – 50
Wilsonova bolest	< 0,2	NZ*	> 1,25	> 25	> 250

*NZ – nije značajno

nost samo u praćenju pacijenata i procjeni redovitosti uzimanja i uspješnosti terapije^{1,16,17}.

Ceruloplazmin je i reaktant akutne faze upale, pa može biti lažno povišen, tj. uredan. Lažno niske vrijednosti nalazimo kada je ukupna sintetska funkcija jetre smanjena ili kod hipoproteinemije uzrokovane gubitkom ili malnutricijom.

Mjerenje koncentracije bakra u 24-satnom urinu obično je uvod u penicilaminski test. Svakako treba paziti na kontaminaciju uzorka i koristiti čisto, laboratorijsko posuđe. Nedostatak testa čini još uvijek jednaka doza penicilamina za sve uzraste, kao i količina nakupljenog bakra u jetri. S obzirom

na dob djeteta. U slučaju sumnje, test svakako treba ponoviti u razmaku od 6 do 12 mjeseci, ali se može učiniti i biopsija jetre, a danas i genska analiza. Penicilaminski test najmanje je pouzdan kod asimptomatskih srodnika oboljelog^{17,18}. Koncentracija bakra u tkivu jetre još je uvijek najbolji dijagnostički test i danas se preporučuje u sve djece kod jetrene bolesti nepoznate etiologije. S obzirom na specifičnosti metabolizma bakra u dojenačkoj dobi, može se interpretirati tek u dojenčeta starijeg od 6 mjeseci. Ne treba zaboraviti da može biti povišen i u drugih kroničnih, kolestatskih bolesti^{1,19,20}.

Svakako se preporučuje i slikovna obrada u pacijenata s neurološkim simptomima (MR mozga)^{21,22}.

LIJEČENJE

U liječenju ove bolesti koristi se nekoliko lijekova. Liječenje je doživotno, a izbor lijeka ovisi o simptomima bolesti i laboratorijskim nalazima. To znači da se tijekom života lijekovi obično mijenjaju, tj. ukidaju ili uvode, ovisno o procijenjenoj koncentraciji bakra u tkivima^{1,16,23}.

Penicilamin

Najduže i najčešće korišteni lijek kojim se započinje liječenje. Doza se postupno povećava s 25 mg/kg/dan do 35mg/kg/dan, svakako uz nadomještanje piridoksina. Zbog teških i čestih popratnih pojava u početku liječenja, potrebne su češće kontrole. Najčešće se javljaju osipi, proteinurija, depresija koštane srži i sistemske kolagene bolesti.

Trientin

Koristio se kao lijek druge linije, ali danas sve više zamjenjuje penicilamin. Doza lijeka u dječjoj dobi iznosi 500 – 750 mg/dan. Lijek ima daleko manje popratnih pojava, može izazvati pojavu sideroblastične anemije, sistemskog lupusa i kroničnog kolitisa^{1,16,24}.

Cink

Ometa apsorpciju bakra iz crijeva, a utječe i na pojačani rad metalotioneina u hepatocitima. Izrazito je niske toksičnosti, ali može omesti apsorpciju željeza i uzrokovati dispeptične smetnje. Koriste se cinkov sulfat i cinkov acetat u dozi 50 – 75 mg/dan^{1,25,26}.

Tetratiomolibdat

Manje se koristi zbog teških popratnih pojava na koštanoj srži i rast dugih kosti. Obično se primjenjuje u odraslim pacijenata s teškim neurološkim simptomima.

Prehrana

Nakon postavljanja dijagnoze, u prvih godinu dana, preporučuje se izbjegavati hranu s velikom

količinom bakra (plodovi mora, orašasti plodovi, čokolada, gljive, iznutrice). Svakako treba uzimati i ranije navedene lijekove, a misliti i na mogućnost naknadnog zagađenja bakrom (bunarska voda, neispravne instalacije te kuhinjsko posuđe)^{1,16}.

Transplantacija jetre

Indicirana je s fuminantnim oblikom jetrene bolesti, dekompenziranom cirozom i u djece bez odgovora na farmakološko liječenje. Utjecaj transplan-

Liječenje je doživotno, s novijim lijekovima i s manje popratnih pojava, a omogućuje normalan život. Pacijente s Wilsonovom bolesti treba klinički i laboratorijski kontinuirano pratiti te prilagođavati liječenje.

tacije jetre na neurološke simptome većinom je dvojbena^{1,16,23}.

Asimptomatske/presimptomatske osobe

Članovi obitelji oboljelih danas se mogu genetski testirati, ako nam je poznata genetska mutacija u oboljelog. Uglavnom se do sada ispitivala u populacijama s visokom prevalencijom ove bolesti, a prilično ujednačenom genetskom slikom. S obzirom ne to da se klinički značajna bolest jetre javlja tek iza 3. godine života, za sada se preporučuje samo liječenje iza te dobi i to solima cinka uz redovite kliničke i laboratorijske kontrole^{1,23}.

PROGNOZA

Funkcija jetre u djece nakon započetog liječenja većinom se oporavlja unutar godinu dana, a neurološki i psihijatrijski simptomi mogu se javljati još 6 do 24 mjeseca. Jednogodišnje preživljavanje pacijenata nakon transplantacije jetre usporedivo je s preživljavanjem nakon transplantacije radi drugih uzroka. Neliječene osobe imaju progresivan tijek, često nespecifičan, pa prema tome i neprepoznat^{1,16,23}.

NAŠI PACIJENTI

U Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. 1. 2002. do 31. 12. 2011. bioptrirana je jetra u 56 djece. Među njima je osmero djece s Wilsono-

Tablica 2. Karakteristike djece s Wilsonovom bolesti liječene u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka

Pacijent	Spol	Dob (g)	Cu (s) μmol/L	CPN ^a (s) g/L	Penicilamin test μmol/L	KF ^b prsten	Biopsija jetre μg/g	Genska analiza
D. Ž.	M	11	9,2	0,3	6,8	-	1270,0	-
F. Ž.	M	14	10,5	0,4	5,0	-	152,2	-
M. J.	Ž	10	2,7	0,0	8,9	-	412,7	+
M. O.	M	13	23,0	0,4	8,2	-	93,8	-
M. Č.	M	17	6,4	0,1	6,5	-	451,6	-
D. P.	M	12	4,1	0,0	9,7	-/+	982,4	+
A. U.	Ž	8	5,5	0,0	4,0	-/+	1556,1	+
E. P.	Ž	11	5,9	0,3	4,5	-	493,1	u izradi

^a ceruloplazmin^b Kayser-Fleischerov prsten

vom bolesti. Njihove karakteristike prikazane su u tablici 2.

U ispitivanoj skupini pacijenata gotovo podjednako su zastupljeni spolovi, a dob pri postavljanju dijagnoze nešto je starija nego se opisuje u literaturi. To su uglavnom djeca bez ili s vrlo blagim/nеспецифичним simptomima, upućena na obradu zbog kronično povišenih jetrenih enzima. Samo u troje dokazan je gen za Wilsonovu bolest, dok je kod jednog djeteta genska analiza u izradi. U svih je liječenje započeto kelatima, a po normalizaciji kupriurije nastavljeno cinkovim solima. Kliničke i laboratorijske kontrole u početku su vršene gotovo svakih mjesec dana, a kasnije u prosjeku dva puta godišnje. Magnetska rezonancija mozga kod djece bila je uredna. Dvojica oboljelih su u krvnom srodstvu (braća), a jedna je djevojka uspješno iznijela i rodila zdravo dijete. U jednog dječaka, s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu, otkrivena je i celijakija.

ZAKLJUČAK

Wilsonova bolest je rijetka bolest koja se može zanemariti, pa je potrebno misliti na nju, osobito kod djece s asimptomatskim povišenjem transaminaza ili manifestnom bolesti jetre.

Klinička slika obilježena je bolešću jetre, progresivnim neurološkim poremećajem i/ili psihijatrijskim simptomima, najčešće u dječjoj dobi. Simptomi su nespecifični i variraju od pacijenta do pacijenta. U posljednje vrijeme napredak u dijagnostici omogućio je bolju sistematičnu evaluaciju i dijagnostiku osoba kod kojih se sumnja na Wilsonovu bolest. Velik dio oboljelih od Wilsono-

ve bolesti nema sva tri dijagnostička kriterija (Kayser-Fleischerovi prstenovi, tipični neurološki simptomi i niske serumske koncentracije ceruloplazmina) te predstavljaju velik izazov za postavljanje ispravne dijagnoze. Dob pacijenta ne bi smjela biti sama po sebi razlog za isključivanje ove dijagnoze, pa se u sve djece starije od tri godine treba učiniti biopsija jetre i kvantifikacija bakra u tkivu.

Nužno je pravovremeno dijagnosticirati bolest, kako bi se liječila i kako bi se osigurao normalan životni vijek i bolja kvaliteta života oboljelih. Naime, zadivljuje činjenica da je Wilsonova bolest pronalaskom farmakološke terapije postala izlječiva tek unatrag posljednjih pedesetak godina, te se više ne smatra neizlječivom i fatalnom bolešću.

LITERATURA

1. Tanner S. Disorders of copper metabolism. In: Kelly D (ed.) Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Chichester, West Essex: John Wiley & Sons Ltd, 2008;328-47.
2. Shilsky ML. Wilson disease: Current status and the future. Biochemie 2009;91:1278-81.
3. Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. J Hepatol 2004;41:758-63.
4. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:296-509.
5. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on generic testing. Hum Genet 2006;120:151-9.
6. Zappu A, Magli O, Lepori M. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: a prerequisite for efficient disease prevention programs. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:334-8.

7. Garcia-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology* 2000;32:1329-36.
8. Tanner S. Wilson Disease: Lessons From an Island Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:6-7.
9. Kegley KM, Sellers MA, Ferber MJ. Fulminant Wilson's disease requiring liver transplantation in the monozygotic twin despite identical genetic mutation. *Am J Transplant* 2010;10:1325-9.
10. Czlonkowska A, Gromadzka G, Chabik G. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1066-9.
11. EuroWilson [Internet]. For medical professionals – Clinical Presentation. [Cited 2013 Jul 24]. Available from: <http://www.eurowilson.org/professional/clinical-presentation/index.phtml>.
12. Kim JW, Kim HK, Seo JK, Ko JS, Chang JY, Yang HR et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases. *World J Hepatol* 2013;5:156-9.
13. Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001;595-640.
14. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
15. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetis M, Roma E et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *JPGN* 2008;48:72-7.
16. Roberts EA, Schilsky MI, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
17. Fischer RT, Soltys KA, Squires Jr RH, Jaffe R, Mazariegos GV, Shneider BL. Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale. *JPGN* 2011;4:466-9.
18. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
19. Gow PJ, Smalwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-9.
20. Brewer GJ. *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis and Management*. 1st Edition. Norwell, Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 2001;121-2.
21. Youn J, Kim JS, Kim HT, Lee JY, Lee PH, Ki CS et al. Characteristic of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci* 2012;323:183-6.
22. Paramdeep S, Archana A, Kavita S, Charanpreet SG. Wilson's disease: MRI features. *J Pediatr Neurosci* 2011;6:27-8.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
24. Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, Kim K, Mescoli C, Ruge M et al. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol* 2010;16:1487-94.
25. Dastyk M, Prochazkova D, Pokorny A, Zdrzil L. Copper and zinc in the serum, urine and hair of patients with Wilson disease treated with penicillamine and zinc. *Biol Trace Elem Res* 2010;133:265-9.
26. Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, Nishiura H, Matsushita M, Yoshino M. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *JPGN* 2011;4:365-7.