




# Fulminan Wilson Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulguları ve Hastalık Seyri: Merkezimizin 16 Yıllık Deneyimi

## Clinical and Laboratory Features of Fulminant Wilson's Disease: 16 Years of Experience

 Zeren BARIŞ<sup>a</sup>,  
 Oya BALCI SEZER<sup>a</sup>,  
 Figen ÖZÇAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bölümü,  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 04.12.2018  
Received in revised form: 17.01.2019  
Accepted: 18.01.2019  
Available online: 25.01.2019

Correspondence:  
Zeren BARIŞ  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediyatrik Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
zeren\_baris@yahoo.com

Bu çalışma, 51. ESPGHAN Kongresi  
(9-12 Mayıs 2018, Cenevre)'nde  
poster olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** Merkezimize 16 yıl içerisinde akut karaciğer yetmezliği ile başvuran ve fulminan Wilson hastalığı tanısı alan çocuk hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve klinik seyirlerinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Merkezimize başvuran 98 akut karaciğer yetmezlikli çocuk hastanın 11 (%11,2)'i fulminan Wilson hastalığı tanısı aldı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile başvuru sırasındaki "pediatric end-stage liver disease" skoru, Child-Pugh evreleri ve yeni Wilson indeksleri değerlendirildi. **Bulgular:** Toplam 11 hasta fulminan Wilson hastalığı tanısı aldı. Hastaların başvuru sırasındaki yaşları  $9,9 \pm 2$  yıl idi. Sekiz hastada başvuru sırasında ensefalopati bulguları mevcuttu. Ortalama "pediatric end-stage liver disease" skoru, Child Pugh evreleri ve yeni Wilson indeksleri sırasıyla  $34 \pm 12,1$  (16-49),  $11,7 \pm 1,6$  (10-15) ve  $15 \pm 1,9$  (12-18) idi. Sekiz hastada seruloplazmin düzeyi düşük saptandı. Üç hastada 24-saatlik idrar bakır atılımına bakılabildi ve ortalama değeri  $430 \pm 600$   $\mu\text{gr}/\text{gün}$  bulundu. Beş hastada D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır atılımı ölçülerek ortalama değeri  $2.721 \pm 2.363$   $\mu\text{gr}/\text{gün}$  saptandı. Dört hasta kaybedildi, altı hastaya karaciğer nakli yapıldı, bir hasta destek tedavisi ile sağkalmı gösterdi. Karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası ortalama takip süresi  $10,8 \pm 3,9$  (4,5-16) yıl bulundu. On hastanın karaciğer nakli sırasında çıkarılan karaciğer veya postmortem alınan karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi yapıldı. Sekiz hastada siroz bulguları, bir hastada kronik aktif hepatit bulguları ve diğer bir hastada yaygın mikroveziküler yağlanma saptandı. Karaciğer ortalama kuru bakır ağırlığı  $456 \pm 325,8$   $\mu\text{gr}/\text{g}$  idi. **Sonuç:** Karaciğer nakli yapılamayan hastalarda fulminan Wilson hastalığı genellikle ölümcül seyretmektedir. Düşük riskli hastalara erken dönemde plazmaferez ve bakır bağlayıcı tedavinin başlanması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Histopatolojik incelemeler, başvuru sırasında çoğu hastada siroz bulguları olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fulminan Wilson hastalığı; karaciğer biyopsisi; plazmaferez

**ABSTRACT Objective:** We evaluated our 16 years of experience of pediatric patients with fulminant Wilson's disease. **Material and Methods:** Out of 98 pediatric patients with fulminant liver failure, 11 (11.2%) had fulminant Wilson disease. We reviewed the clinical and laboratory data, pediatric end-stage liver disease, Child-Pugh scores, new Wilson indexes at the time of application and prognosis of the patients. **Results:** There were a total of 11 patients with fulminant Wilson disease. The mean age at the time of arrival was  $9.9 \pm 2$  years. Eight patients had findings of encephalopathy on admission. The mean pediatric end-stage liver disease values, Child Pugh scores and new Wilson indexes were  $34 \pm 12.1$  (16-49),  $11.7 \pm 1.6$  (10-15) and  $15 \pm 1.9$  (12-18), respectively. Eight patients had low ceruloplasmin levels. The 24-hour urine copper could be measured in 3 patients and the mean level was  $430 \pm 600$   $\mu\text{gr}/\text{day}$ . The challenge test could be performed in 5 patients and the mean urine copper was  $2.721 \pm 2.363$   $\mu\text{gr}/\text{day}$ . Four patients died, six underwent liver transplantation and one patient spontaneously survived. The histopathologic examinations of explant livers or postmortem liver necropsy samples were evaluated in 9 patients. Eight patients had cirrhosis, one had findings of chronic active hepatitis and the other one had microvesicular steatosis. The mean tissue copper level was  $456 \pm 325.8$   $\mu\text{gr}/\text{g}$  dry liver tissue. **Conclusion:** Fulminant Wilson's disease is extremely fatal if liver transplantation cannot be performed. Introduction of plasmapheresis and chelating therapy may be life-saving in low risk patients. Most patients have findings of cirrhosis on liver histopathological examination at the time of arrival.

**Keywords:** Fulminant Wilson disease; liver biopsy; plasmapheresis

**W**ilson hastalığı (WH); otozomal resesif geçiş gösteren, *ATP7B* gen mutasyonlarına bağlı olarak bakır metabolizmasında bozulma ve bakırın dokularda birikimi nedeni ile oluşan bir hastalıktır.<sup>1</sup> En sık olarak kronik karaciğer hastalığı veya nörolojik bulgular ile ortaya çıkmakla birlikte, nadiren akut karaciğer yetmezliği tablosu hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir.<sup>2-4</sup> Bu hastalar, bakır karaciğer içerisinde biriktiği sürece herhangi bir hastalık bulgusu göstermemekte, fakat nekrotik hepatositlerden dolaşıma yüksek miktarda bakır salındığı zaman, hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliğinin genellikle eşlik ettiği akut karaciğer yetmezliği gelişmektedir.<sup>4-6</sup> Bu tablo, karaciğer nakli yapılamayan hastaların yaklaşık %95'inde ölümcül seyretmektedir.<sup>4</sup> Bu nedenle hastalığın hızlı tanısı ve erken tedavisi önem taşımaktadır. WH'nin taramasında kullanılan testlerin fulminan WH'de hem duyarlılık ve özgüllüğü düşük hem de sonuçlanması zaman gerektirdiğinden, hastalığın tanısını koymak ve seyrini belirleyebilmek için çeşitli laboratuvar ve klinik değerlendirmelerden yararlanılmaktadır.<sup>7</sup> Bunlar içerisinde en sık faydalanılanlar arasında tanı amaçlı kullanılan aspartat aminotransferaz/ alanin aminotransferaz (AST/ALT) ve alkalen fosfataz [alkaline phosphatase (ALP)]/bilirubin oranı ile hastalığın seyrini belirleyebilmek için kullanılan yeni Wilson indeksi sayılabilir de uygulamalar arasında merkezler arası farklılıklar mevcuttur.<sup>4,7</sup> Karaciğer nakli tedavide genellikle tek seçenek olmaktadır, fakat son dönemde karaciğer destek tedavisi ve karaciğer nakline köprü oluşturacak tedaviler ile sağ kalım şansı artırılmaktadır.<sup>4,5</sup>

Bu çalışmada, merkezimize akut karaciğer yetmezliği ile getirilen ve fulminan WH tanısı alan çocuk hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri ile klinik seyirlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, hastanemizde 2001-2017 yılları arasında akut karaciğer yetmezliği tanısı ile izlenen 98 hasta içerisinden, fulminan WH tanısı alan hastalar dâhil edilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği tanısı Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu'nun kriterleri göz önüne alınarak konulmuştur:

1. Daha önce bilinen kronik karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması,
2. Akut karaciğer hastalığının biyokimyasal olarak gösterilmesi,
3. Karaciğer hasarına bağlı, K vitamini ile düzelmeyen koagülasyon bozukluğunun olması: a) Ensefalopati bulguları varlığında protrombin zamanı [prothrombin time (PT)]  $\geq 15$  saniye veya uluslararası normalleştirilmiş oran [international normalized ratio (INR)]  $\geq 1,5$  olması veya b) Ensefalopati bulguları yok ise PT  $\geq 20$  saniye veya INR  $\geq 2$  olması.<sup>8</sup>

Tüm hastalar akut karaciğer hastalığının nedenine yönelik olarak; enfeksiyonlar, metabolik ve toksik nedenler ve otoimmün karaciğer hastalıkları açısından taranmıştır. Hastalarda hemogram, C-reaktif protein, kan ve idrar kültürü ve viral hepatit serolojik belirteçleri (Hepatit A-E virüsleri, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, Epstein-Barr virüs serolojik belirteçleri) değerlendirilmiştir. WH açısından hastaların nefelometrik yöntem ile seruloplazmin düzeyi, 24-saatlik idrar bakır düzeyi, gözde Kayser-Fleischer (KF) halkası varlığı bakılmıştır. Bazı hastalarda serum serbest bakır düzeyi ( $n = < 10$   $\mu\text{g/dL}$ ) ve D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır değerlendirilmiştir. Karaciğer otoimmün belirteçleri (antinükleer antikor, antidüz kas antikoru, karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru, kantitatif immünglobulin G düzeyi) ve metabolik taramalar (tandem mass spektrometre, idrar organik asitleri, ferritin, serum laktat ve piruvat düzeyleri) çalışılmıştır. Viral belirteçleri negatif saptanan, ilaç veya toksin alımı dışlanan, otoimmün/metabolik/genetik veya kardiyak/damarsal nedenli hastalıkların dışlandığı hastalar, nedeni bilinmeyen akut karaciğer hastalığı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarımız, aşağıda belirtilen ölçütler ve Ferenci kriterleri ile değerlendirilmiş, aşağıdaki ölçütlerden en az ikisine sahip hastalar fulminan WH tanısı almıştır:<sup>9,10</sup>

1. Aile öyküsünde WH varlığı,
2. Düşük seruloplazmin düzeyleri ( $< 20$   $\text{mg/dL}$ ),
3. Karaciğer kuru doku bakır ağırlığının 250  $\mu\text{g/g}$ 'ın üzerinde olması,
4. Göz muayenesinde korneada KF halkası saptanması,

5. Yirmi dört saatlik idrar bakır atılımının 100 µgr'ın üzerinde olması,

6. D-penisilamin uyarı testi ile (2x500 mg D-penisilamin, idrar toplanmaya başlandığı gün verilerek) toplanan 24 saatlik idrarda bakır atılımının >1,500 µgr/gün olması,

7. Fulminan WH'ye benzer biyokimyasal değerlerin saptanması: Coombs negatif hemolitik anemisinin olması, AST/ALT oranının >4, ALP/bilirubin oranının <2 olması.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru sırasındaki ensefalopati evresi, asit varlığı kaydedilmiştir. Hepatik ensefalopati evrelemesi; evre 1: Mizaç değişiklikleri, yavaş zihinsel aktivite, huzursuzluk/ağlama, uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması; evre 2: Uyuklama, kafa karışıklığı, uygunsuz davranış; evre 3: Sürekli uyku hâli, sözel uyaranlara yanıtızsızlık, reflekslerde artış, Babinski pozitifliği; evre 4: Bilinç kapalı, deserebre veya dekortike postür, ağırlı uyarana yanıt var veya yok, bulgularına göre belirlenmiştir.<sup>11</sup> Başvuru sırasındaki tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sonuçlarına göre, Pediatric end-stage liver disease puanı (PELD)/Model for end-stage liver disease puanı (MELD) puanları, Child-Pugh skoru ve yeni Wilson indeksi hesaplanmıştır.<sup>9,12-14</sup> İzlem sırasında bakılan idrar tetkiki, idrar protein atılımı ve idrar fosfor atılımı ile tübülöpatisi saptanan hastalar kaydedilmiştir.

Tüm hastalara akut karaciğer yetmezliğine yönelik destek tedavisi verilmiştir (elektrolit ve kan şekeri dengesini sağlamak için uygun sıvı tedavisi, N-asetilsistein, uygun antibiyotik desteği, laksatifler ve mide koruyucu tedavi). Tüm hastalarda plazmaferez uygulanmış ve tedavi süresince uygulanan plazmaferez sayısı kaydedilmiştir. Ek olarak, WH'ye yönelik uygulanan bakır bağlayıcı tedaviler ve/veya steroid kullanımı kaydedilmiştir. Hastaların prognozu, nakil süresi, ölüm/taburculuğa kadar geçen süre hesaplanmıştır. Karaciğer nakli yapılan hastaların ameliyat sonrası izlem süresi, vericileri kaydedilmiş, ameliyat sonrası oluşan komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Hastalarımızın karaciğer nakli sırasında çıkarılan karaciğeri veya postmortem alınan karaciğer biyopsi örnekleri histopatolojik olarak incelenmiş-

tir. Karaciğer kuru doku bakır düzeyi değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA18/346, onay tarihi: 08.11.2018) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışma geriye dönük olduğundan hastalardan yazılı onam alınmamıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 24,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama± standart sapma (en düşük-en yüksek değer) olarak verildi. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastanemizde 2001-2017 yılları arasında akut karaciğer yetmezliği tanısı ile toplam 98 çocuk hasta izlendi. Bu hastaların 11 (%11,2)'i fulminan WH tanısı aldı. Fulminan WH tanısı alan 11 (8 kız, %72,7) hastanın ortalama yaşları 9,9±2 (7,3-14 yaş) yıl olarak belirlendi. Hastaların bulgularının ortaya çıkmasından merkezimize kabullerine kadar geçen ortalama süre 22,82±19,3 (2-50 gün) gün olarak saptandı. Soy geçmiş kayıtlarına ulaşılabilen 9 hastadan 5 (5/9, %55,5)'inin anne ve babası arasında birinci dereceden akrabalık bulunmakta idi. Başvuru sırasında 2 hastada evre 1, 3 hastada evre 2, 3 hastada evre 3 ensefalopati bulgusu saptandı. Üç hastanın nörolojik muayenesi normal bulundu. Altı hastanın fizik muayenesinde asit mevcuttu. Hastaların biri hariç tümüne ışıklı yarı lamba ile göz incelemesi yapıldı, 10 (bakılanların %100'ü)'ünde KF halkası gözlemlendi.

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları **Tablo 1**'de, WH'ye yönelik tarama testleri verileri **Tablo 2**'de görülmektedir. Sekiz hastanın seruloplazmin düzeyleri düşük bulundu. Üç hastada 24-saatlik idrar bakır atılımına bakıldı ve ortalama değeri 430±600 µgr/gün (23-1120) saptandı. Bu hastalardan birinde ve diğer dört hastada D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır atılımı ölçülebildi ve ortalama değeri 2721±2363 µgr/gün (987-6760) bulundu. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri ayrıntılı olarak **Tablo 3**'te görülmektedir.

**TABLO 1:** Fulminan Wilson hastalığı tanısı ile izlenen hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu	Değerler (n=11)
Hemoglobin	7,25±2,43 g/dL (4,1-13,1 g/dL)
Beyaz küre	19 460±12 160/mm <sup>3</sup> (5 380-41 000/mm <sup>3</sup> )
Trombosit	124 500±85 500/mm <sup>3</sup> (25 000- 298 000/mm <sup>3</sup> )
Bilirubin (total)	42,28±16,77 mg/dL (10,8-70 mg/dL)
Bilirubin (direkt)	28,4±11,9 mg/dL (8,9-45 mg/dL)
AST	455,2±855,5 U/L (78-3024 U/L)
ALT	137±303 U/L (8-1030 U/L)
AST/ALT	10,2±7,5 (1,22-25.5)
GGT	74±65,2 U/L (30-229 U/L)
ALP	197,2±223,5 U/L (6-670 U/L)
ALP/bilirubin	8,8±17,98 (0.14-62)
LDH	1631±1707,8 U/L (267-5723 U/L)
Albumin	2,82±0,66 g/dL (2-4,2 g/dL)
Protrombin zamanı	40,14±17,04 saniye (18,5-64 saniye)
INR	4,53±2,4 (1,63-8,27)
Serum sodyum düzeyi	132±6 mEq/L (124-144 mEq/L)
Amonyak	90,87±46,8 µmol/L (34-191 µmol/L)
CRP	20,68±15,9 mg/dL (3-53 mg/dL)
<b>Böbrek fonksiyonları</b>	
Kreatinin	1,13±1,14 mg/dL (0,41-4,5 mg/dL)
Glomerüler filtrasyon hızı	70,85±61,8 mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> (15-192 mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
Tübülopati saptanan hastalar	6/11 hasta (%54,5)

**ALT:** Alanin aminotransferaz; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **ALP:** Alkalen fosfataz; **CRP:** C- reaktif protein; **GGT:** Gamaglutamil transferaz; **INR:** International normalized ratio; **LDH:** Laktat dehidrojenaz.

**TABLO 2:** Wilson hastalığı tarama testleri bulguları.

<b>Wilson hastalığına yönelik testler</b>	
Seruloplazmin	18,6±17,5 mg/dL (5,9-67,5 mg/dL)
Seruloplazmin düzeyi < 20 mg/dL olan hastalar	8/11 hasta
24 saatlik idrar bakır atılımı (3 hasta)	430±600 µgr (23-1120 µgr)
24 saatlik idrar bakır atılımı >100 µgr/dL olan hastalar	2/3 hasta
D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır atılımı (5 hasta)	2721±2363 µgr (987-6760 µgr)
D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır atılımı >1.500 µgr/dL olan hastalar	3/5 hasta
Serum serbest bakır düzeyi (5 hasta)	132,8±70,5 µgr/dL (72-221 µgr/dL)
Kayser-Fleischer halkası gözlenen hastalar	10/11 hasta
Karaciğer kuru bakır ağırlığı (9 hasta)	456±325,8 µgr/g kuru karaciğer doku bakır (44-957 µgr/g kuru karaciğer dokusu)
Karaciğer kuru bakır ağırlığı >250 µgr/g olan hastalar	6/9 hasta

**ALT:** Alanin aminotransferaz; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **ALP:** Alkalen fosfataz; **CRP:** C- reaktif protein; **GGT:** Gamaglutamil transferaz; **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran; **LDH:** Laktat dehidrojenaz.

Hastaların başvuru sırasında hesaplanan ortalama PELD değerleri, Child-Pugh skorları ve yeni Wilson indeksi skorları sırasıyla 34±12,1 (16-49), 11,7±1,6 (10-15) ve 15±1,9 (12-18) idi. Sadece iki hasta 11 yaşın üzerindeydi, bu hastalarda başvuru

sırasında hesaplanan MELD skorları 40 ve 58 olarak bulundu.

Tedavi olarak tüm hastalara plazmaferez uygulandı. Plazmafereze ek olarak, ayrıca 5 hastaya D-penisilamin, 2 hastaya D-penisilamin, çinko ve

TABLO 3: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri.

Hastalar	Yaş (yılı)	Hemoglobin (g/dL)	Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Direkt bilirubin (mg/dL)	Albumin (g/dL)	KF halkası	Seruloplazmin (mg/dL)	24 saatlik idrar		D-penisilamin	
												bakır düzeyi (µgr)	bakır düzeyi (µgr/dL)	24 saatlik idrar bakır atılımı (µgr)	uyarı testi ile
1	8/K	7,53	26.800	221	181	222	53	43,4	3	+	7,9	-	-	1,677	-
2	8,8/K	8	22.000	109	8	108	57	39	2	+	13	-	-	2,850	195
3	9,6/K	4,1	38.000	314	18	73	39	36	3,4	+	26	1121	-	-	-
4	8,25/K	5,6	8.750	192	13	15	49,4	29,4	2,3	+	15	148	-	-	-
5	11/E	13,1	12.400	3024	1030	670	10,82	8,93	2,32	+	6,5	-	-	-	72
6	12,5/K	4,51	41.000	170	16	6	41,26	30,59	2	+	10	23,6	987	987	221
7	9,6/E	8,3	8.500	242	170	562	52	25	4,2	+	25	-	-	1,335	104
8	9/K	7,24	12.100	241	37	216	24,48	16,24	2,7	Bakılmadı	5,9	-	-	-	-
9	7,3/E	8,5	13.440	110	9	30	26,44	14,85	3,3	+	15	-	-	6,759	72
10	11/K	6,7	5.380	306	12	213	41,7	24,2	2,72	+	13,2	-	-	-	-
11	14/K	6,2	25.700	78	13	54	70	45	3,1	+	67,5	-	-	-	-

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; KF: Kayser-Fleischer halkası.

steroid, 1 hastaya trientin, çinko ve steroid verildi. Her hastaya izlem süresince ortalama  $5,9 \pm 4,4$  kez plazmaferez yapıldı.<sup>1-14</sup> Dört hasta kaybedildi, 6 hastaya karaciğer nakli yapıldı, bir hasta destek tedavisi ile spontan sağkalım gösterdi. Ölüm, nakil veya taburculuğa kadar geçen ortalama izlem süresi  $13,73 \pm 17,24$  (1-46 gün) gün olarak belirlendi.

On hastanın karaciğer nakli sırasında çıkarılan karaciğeri veya postmortem alınan karaciğer biyopsi örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Sekiz hastada siroz bulguları, bir hastada kronik aktif hepatit bulguları ve diğer bir hastada yaygın mikroveziküler yağlanma saptandı. Karaciğer ortalama kuru bakır ağırlığı  $456 \pm 325,8$  µgr/g ( $44-957$  µgr/g kuru karaciğer dokusu) idi.

Hastaların klinik evresi, tedavisi, karaciğer histopatolojik bulguları ve prognozu Tablo 4'te görülmektedir.

Karaciğer nakli yapılan 6 hastanın 5'inde canlı verici kullanıldı. Karaciğer vericisi iki hastamızda anne, bir hastada baba, birinde ağabey, bir diğerinde ikinci derece akraba idi. Bir hastaya kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Bu hastalarda nakil sonrası ortalama izlem süresi  $10,8 \pm 3,9$  (4,5-16 yıl) yıl olarak belirlendi. Ameliyat sonrası dönemde 3 hastada safra yolu darlığı, 2 hastada akut rejeksiyon ve bir hastada gastrointestinal kanama ve kolanjit gelişti.

## TARTIŞMA

Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran hastaların %5-12'si WH tanısı almaktadır.<sup>4,15,16</sup> Merkezimize akut karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalar arasında da bu oran %11,2 saptanmıştır. Fulminan WH kadınlarda daha sık görülmektedir, benzer şekilde hastalarımız arasında kadın/erkek oranı 8/3 bulunmuştur.<sup>4,17</sup>

Hastaların bulgularının ortaya çıkmasından merkezimize kabullerine kadar geçen ortalama sürenin ( $22,82 \pm 19,3$  gün) uzun olduğu gözlenmiştir. Başvuru sırasında hastaların altısında evre 2-3 ensefalopati bulguları bulunmuştur. Fulminan WH; akut başlayan, hızlı bir şekilde karaciğer ve böbrek yetmezliğine ilerleyen ve tedavi edilmediğinde %95 ölüm riski taşıyan bir hastalıktır.<sup>4</sup>



TABLO 4: Hastaların klinik evresi, tedavisi, karaciğer histopatolojik bulguları ve prognozu.

Hastalar	Yaş (yıl)/ cinsiyet	Başvuru sırasında ensefalopati	INR	AST/ALT oranı	ALP/ bilirubin oranı	PELD değeri	Child-Pugh skoru	Yeni Wilson indeksi	Tedavi	Prognoz	Karaciğer histopatolojik bulgular
1	8/K	Evre 3	7,38	1,22	4,18	48	11	16	D-penisilamin, PF-6 kez	Karaciğer nakli	Siroz (Doku bakını: 352 µgr/g)
2	8,8/K	Yok	2,5	13,6	1,89	31	12	17	D-penisilamin, PF-6 kez	Karaciğer nakli	Siroz (Doku bakını: 748 µgr/g)
3	9,6/K	Evre 2	2,92	17,44	1,87	29	10	16	D-penisilamin, PF-10 kezden fazla	Karaciğer nakli	Siroz (Doku bakını: 133 µgr/g)
4	8,25/K	Yok	3,12	14,76	0,3	34	11	15	PF-1 kez	Karaciğer nakli	Siroz (Doku bakını: 320 µgr/g)
5	11/E	Evre 1	2,12	2,93	62	19	11	17	PF-1 kez	Kaybedildi	Temel yapı korunmuş, diffüz mikrovaziküler yağlanma (Doku bakını: 857 µgr/g)
6	12,5/K	Evre 1	4,94	10,62	0,14	40 (MELD)	13	18	D-penisilamin, steroid, PF-14 kez	Kaybedildi	Kronik zeminde akut hepatit (Doku bakını: 44 µgr/g)
7	9,6/E	Yok	3,74	1,42	10,8	33	10	13	D-penisilamin, çinko, steroid, PF-10 kez	Kaybedildi	Siroz+safralı duktus proliferasyonu (Doku bakını: 235 µgr/g)
8	9/K	Evre 3	7,87	6,51	8,85	47	15	15	PF-1 kez	Kaybedildi	Siroz, kolestaz (Doku bakını: 235 µgr/g)
9	7,3/E	Evre 2	1,63	12,22	1,15	16	10	12	Trientine, çinko, steroid, PF-8 kez	Spontan sağkalım	-
10	11/K	Evre 2	5,4	25,5	5,1	49	13	13	D-penisilamin, PF-2 kez	Karaciğer nakli	Siroz (Doku bakını: 458 µgr/g)
11	14/K	Evre 3	8,27	6	0,77	58 (MELD)	13	14	D-penisilamin, PF-6 kez	Karaciğer nakli	Siroz+ ağır hepatoselüler zedeleme (Doku bakını: 957 µgr/g)

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; MELD: Model for end-stage liver disease skoru; PELD: Pediatric end-stage liver disease skoru.

Bu nedenle hastaların erken tanı almaları ve uygun bir nakil merkezine sevk edilmeleri hayati önem taşımaktadır.

Seruloplazminin, fulminan WH'de hastalığı belirleyici değeri düşüktür.<sup>2,4,18</sup> Korman ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 16'sı fulminan WH tanısı alan 140 akut karaciğer yetmezliği olan hasta incelenmiş; enzimatik yöntem ile ölçülen seruloplazminin duyarlılığı %21, özgüllüğü %84, nefelometrik yöntemle ölçülen seruloplazminin ise duyarlılığı %56, özgüllüğü %84 saptanmıştır.<sup>2</sup> Ayrıca; düşük seruloplazmin düzeyleri, heterozigot taşıyıcıların %20'sinde, başka bir nedene bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda, malabsorpsiyon, nefrotik sendrom, protein kaybetti- ren enteropati, edinilmiş baki- r eksikliği ve herediter ase- ruloplazminemide de görü-lebilmektedir.<sup>4,18,19</sup> Ek olarak, WH olan çocukların yakla- şık %20'sinde seruloplazmin düzeyleri normal seviyelerde saptanmaktadır.<sup>4,18,20</sup> Çalışmamızda da hastalarımızın 8/11 (%72,7)'inde serulo- plazmin düzeyleri <20 mg/ dL bulunmuştur. Üç fulmi- nan Wilson hastamızın nefelometrik olarak çalışılan seruloplazmin düzeyi nor- mal/yüksek olarak gözlen- miştir. Nefelometrik yön- tem, hem seruloplazmin hem de seruloplazminin aktif olmayan aposeruloplaz- min formunu ölçtüğünden,

bu yöntem ile yanlışlıkla yüksek seruloplazmin düzeyleri saptanabilmektedir.<sup>18,20</sup> Ek olarak, seruloplazmin ferooksidaz aktivitesi gösteren bir akut faz reaktandır, bu nedenle inflamasyon durumunda aktif kronik hepatit, gebelik veya östrojen kullanımında düzeyi artmaktadır.<sup>4,21</sup>

WH tanısında kullanılan bir diğer test olan 24 saatlik idrar bakır atılımının, hastaların %16-23'ünde, özellikle çocuklarda ve onların henüz bulgu vermeyen kardeşlerinde 100 µg'ın altında olduğu saptanmıştır.<sup>4,22</sup> Bu nedenle, 24 saatlik idrar bakır atılım miktarının sınır değeri, erişkinlerde olduğu gibi >100 µg yerine, çocuklarda >40 µg olarak alındığında testin duyarlılığı %78,9 ve özgüllüğü %87,9 olarak artmaktadır. Fakat idrar miktarının azaldığı akut böbrek yetmezliğinde doğru ölçüm vermediği için ve otoimmün hepatit, kronik aktif hepatit, kolestaz ve diğer nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği/ağır hepatoselüler hasar tablosunda da idrar bakır atılımını artırdığından, fulminan WH'de tanıda kullanımı kısıtlıdır.<sup>2,4,18</sup> Ayrıca, idrarın toplanması ve test sonucunun alınması için geçen süre zaman kaybına yol açmaktadır. Ek olarak, fulminan Wilson hastalarının %40'ında böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir.<sup>23</sup> Hastalarımızın %54,5 (6/11 hasta)'inde böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bütün bu nedenlerle hastalarımızın sadece üçünde 24 saatlik idrar bakır atılımı hesaplanabilmiş, 24 saatlik idrar bakır atılım miktarının sınır değeri >40 µg olarak alındığında bile, sadece iki hastanın idrar bakır atılımının yüksek olduğu bulunmuştur. D-penisilamin uyarı testi ile 24 saatlik idrar bakır atılımı 5 hastada bakılabilmiş olsa da fulminan WH'de testin zaman gerektirmesi, D-penisilaminin erken dönemde verildiğinde kan bakır düzeyini artırarak hemolize katkıda bulunabilmesi nedeni ile, testin tanısal değeri kısıtlıdır.

KF halkasının akut karaciğer yetmezliği ile başvuran Wilson hastalarının sadece %50'sinde saptanabildiği ve genel durumu kötü hastalarda bu muayenenin yapılmasının zor olduğu bildirilmektedir.<sup>2,24</sup> Çalışmamızda, göz muayenesi yapılabilen 10 hastamızın tümünde KF halkası saptanmıştır. Deneysel kişilerce yapılan muayenenin tanıya katkısı olacağı düşünülmektedir.

Bakır birikimi ile karakterli bir hastalık olmasına rağmen, WH'de, bakırın seruloplazmin ile taşınması ve seruloplazmin düzeyinin düşük olması nedeni ile, total serum bakır genellikle düşük saptanmaktadır.<sup>4</sup> Fakat WH'ye bağlı akut karaciğer hasarında, hepatositler içerisindeki bakırın salınması sonucu, serum bakır düzeyleri belirgin olarak yükselbilmektedir.<sup>4</sup> Seruloplazmine bağlanmayan serbest bakır miktarının da WH ayırıcı tanısında kullanılabilmesi belirtilmekle birlikte, değerlerin hesaplanabilmesi seruloplazmin ve serum bakırının güvenilir ölçümüne bağlıdır [seruloplazminin her mg'ı 3,15 mg bakır bağladığından, serbest bakır düzeyi=toplam serum bakır-(3,15 x seruloplazmin düzeyi) olarak hesaplanmaktadır].<sup>4</sup> Tedavi almamış Wilson hastalarının çoğunda, serum serbest bakır düzeyi 200 µ/dL'nin üzerinde ölçülmüştür.<sup>4</sup> Çalışmamızda, serum serbest bakır düzeyi hesaplanabilmiş beş hastanın tümünün serum serbest bakır düzeyi yüksek olmakla birlikte, bu hastaların sadece birinin serum serbest bakır düzeyi >200 µ/dL saptanmıştır. Bunun nedeni olarak, testin duyarlılığının düşük olması veya çalışmamızdaki seruloplazmin düzeylerinin hastalar arasında farklılık göstermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Korman ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, araştırmamızın sonuçlarına benzer şekilde, serum serbest bakır miktarının fulminan WH tanısı ile uyumluluğunun düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>2</sup> Ayrıca, serum serbest bakır miktarının akut karaciğer yetmezliğinin diğer nedenlerinde, kronik kolestaz durumlarında ve bakır zehirlenmesinde de artabileceği, dolayısıyla testin duyarlılığının yüksek, fakat özgüllüğünün düşük olduğu belirtilmektedir.<sup>4</sup>

Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı, WH taramasında kullanılan testlerin akut karaciğer yetmezliği ile başvuran Wilson hastalarının tanısında yetersiz kalabileceği görülmektedir. Bu yüzden, hastalığın tanısını koymak ve seyrini belirleyebilmek için farklı laboratuvar ve klinik değerlendirmelerden yararlanılmaktadır. Fulminan WH tanısı; özellikle ağır sarılık, düşük hemoglobin, hafifçe artmış transaminazlar ve düşük ALP ile başvuran akut karaciğer yetmezlikli hastalarda düşünülmelidir.<sup>4,16</sup>

Coombs negatif hemolitik anemi, WH'nin ilk bulgularından olabilmektedir.<sup>5</sup> Fakat belirgin he-

moliz genellikle ağır karaciğer hasarı ile birlikte görülmektedir.<sup>4,13</sup> Akut karaciğer yetmezliği olan bir hastada hemolitik aneminin olması WH'yi kuvvetle akla getirirse de hastalık için tanı koydurucu değildir.<sup>16</sup> Buna uygun olarak hastalarımızın biri hariç tümünde ağır anemi bulgusunun mevcut olduğu değerlendirilmiştir.

İlk kez Berman ve ark. tarafından AST/ALT >4 ve ALP/bilirubin <2 oranlarının fulminan WH tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>25</sup> Fakat bu oranlar bazı çalışmalarda fulminan WH ile diğer nedenli akut karaciğer yetmezliği hastaları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.<sup>16,26</sup> Son kılavuzlarda, yüksek bilirubin (>17,5 mg/dL) değerleri, göreceli olarak düşük transaminazlar (100-500 IU/L), çinko eksikliğine ikincil geliştiği düşünülen düşük ALP ve düşük ALP/bilirubin oranının (<1) fulminan WH için tipik olduğu, fakat tanı koydurucu olmadığı belirtilmektedir.<sup>4,10</sup> Hastalarımızın 8 (%72,7)'inde AST/ALT oranının >4 olduğu ve sadece 3 (%27,3) hastada ALP/bilirubin oranının <1 olduğu görülmüştür. Fakat biri hariç tüm hastalarımızda, fulminan WH tanısını destekler şekilde AST-ALT değerleri göreceli olarak düşük, AST düzeyi ALT'ye göre daha yüksek, bilirubin düzeyleri belirgin olarak yüksek (>20 mg/dL) ve beş hastada ALP belirgin olarak düşük saptanmıştır. Fulminan WH tanısı alan çocuk hastalarda belirtilen AST/ALT ve ALP/bilirubin oranlarının her zaman geçerli olmadığı, bahsedilen laboratuvar özelliklerinin varlığının gösterilmesinin tanı için daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Fulminan WH'de erken tedavi ve özellikle karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır.<sup>3</sup> Hangi hastaların karaciğer nakli gerektirdiğini belirleyebilmek için Nazer ve ark. tarafından bir sınıflandırma oluşturulmuş; bunun için serum bilirubin, AST, PT kullanılmış ve 7'nin üzerinde puan alan hastaların karaciğer nakli yapılmadan hayatta kalma şanslarının çok düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>27</sup> 2005 yılında Dhawan ve ark. tarafından bu puanlama sistemi yenilenmiş (Yeni Wilson indeksi), PT yerine INR kullanılarak, serum albumin düzeyi ve beyaz küre sayısı da kriterlere eklenmiştir.<sup>9</sup> Buna göre 11 ve üzerinde puan alan hastaların karaciğer nakilsiz yaşam şansı olmadığı belirtilmiştir.<sup>9</sup> Yeni Wilson indeksine benzer şe-

kilde, MELD ve Child Pugh skorları da hastalık seyrini belirleyebilme amaçlı olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve bu değerlendirme sistemlerinin tek başlarına hastalık seyrini göstermede yetersiz kaldığı saptanmıştır.<sup>28-30</sup> Çalışmamızda, destek tedavisi ile kendiliğinden düzelen sadece bir hasta bulunmaktadır, bu nedenle çalışmamızın Yeni Wilson indeksi, PELD ve Child Pugh evreleme sistemlerini değerlendirmede yetersiz kalacağı düşünülmektedir. Kendiliğinden sağkalım gösteren hastamızın PELD evresi diğer hastalardan daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, Wilson indeksi 12 saptanmış ve indekse göre nakil gerektiren gruba girmesine rağmen nakilsiz sağkalım göstermiştir.

Fulminan WH'de karaciğer hücrelerinin ağır hasarı ile dolaşıma fazla miktarda bakır salınmakta, salınan bakır kırmızı kan hücrelerinin zarlarında oksidatif etki yaparak hemolize yol açmaktadır.<sup>30</sup> Hemolizle kırmızı kürelerden dolaşıma salınan demir ile karaciğere olan hasar daha da artmaktadır.<sup>30</sup> Ayrıca, artmış bakır salınımı böbrek tübülünde de hasara neden olmakta, akut böbrek yetmezliği gelişerek idrar çıkışı azalmaktadır.<sup>30</sup> Tedavi ile serum bakır düzeyi azaltılarak bakırın nefrotoksik etkisinin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla plazma değişimi, plazmaferez, hemofiltrasyon, albumin diyalizi ve Moleküler Adsorban Resirkülasyon Sistemi gibi tedaviler kullanılmaktadır.<sup>3,28,30,31</sup> Bu tedavilerin izlem süresince genellikle tekrarı gerekmektedir. Plazmaferezin, geleneksel diyaliz tedavisine göre bakırı daha iyi temizleyebildiği, ek olarak hepatik ensefalopatide rol oynayan proteine bağlı faktörlerin temizlenmesinde ve koagülasyon faktörlerinin yerine konmasında etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>32,33</sup> Çalışmamızda, tüm hastalarımıza plazmaferez tedavisi, her hastamızda ortalama olarak 5,9±4,4 kez (1-14 kez) kullanılmıştır. Literatürde de bu sıklık tedavi süresince 2-7 kez olarak bildirilmektedir.<sup>31</sup> D-penisilamin ve trientin gibi bakır bağlayıcı tedaviler bakırı böbrekler aracılığı ile atıklarından, böbrek yetmezliği ve renal klerensin azaldığı durumlarda yeterli etkinliği sağlayamamaktadır.<sup>30</sup> Çalışmada, hastalarımızın izleminde bakır bağlayıcı tedavilerden faydalanılmıştır. Bu tedaviler başlangıçta dokulardan dolaşıma geçen bakır miktarını



artırabileceğinden, bakır bağlayıcı ilaçların plazmaferaz ile serum bakırını belli bir dengeye geldikten sonra başlanması önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>9,32</sup> Steroid tedavisi genel kullanıma girmemiş olmakla birlikte; bir çalışmada, metilprednizolon kullanımının fulminan WH'de mikroskobik hematüriyi ve hemoliz bulgularını azalttığı belirtilmiştir.<sup>28</sup> Yukarıda bahsedilen tedavilere ek olarak, sık plazmaferaz ihtiyacı ve ağır hemoliz bulguları olduğundan steroid kullandığımız 3 hastadan ikisi kaybedilmiş, biri nakilsiz sağkalım göstermiştir (Tablo 4). Karaciğer nakli yapılan 6 hastamız, ortalama 10 yıldır sorunsuz takip edilmektedir. Karaciğer nakli, hepatik tutulum ile başvuran Wilson hastalarında tedavi edici olup, nakil sonrası seruloplazmin ve idrar bakır atımları normal düzeylere dönmektedir.<sup>34</sup>

Fulminan WH'de, hastaların genel durumunun uygun olmaması ve koagülasyon testlerinin bozuk olması nedeni ile, genellikle karaciğer biyopsisi yapılamamaktadır. Fakat karaciğer nakli ile çıkarılan karaciğerin veya postmortem karaciğer dokusunun incelenmesi, tanının kesinleştirilerek aile bireylerinin taranması açısından önem taşımaktadır. WH genetik geçişli bir hastalık olduğundan ve ülkemizde akraba evlilikleri sık görüldüğünden kardeş taraması önem kazanmaktadır; bunu destekler şekilde ülkemizden yapılan bir çalışmada, 19 Wilson hastasından 9'unun ailesinde en az bir bireyde daha WH saptanmıştır.<sup>35,36</sup> WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğinde, karaciğer biyopsisinde siroz zemini üzerinde gelişmiş yaygın hepatoselüler zedelenme ve hepatositlerde apoptoz saptanmaktadır.<sup>2,4,37</sup> Çalışmamızda da bunu destekler şekilde, karaciğer histopatolojisini değerlendirebildiğimiz 10 hastanın 8'inde siroz bulguları mevcuttu. Diğer iki hastada WH'nin siroz gelişmeden önceki dönemlerinde görülebilen kronik aktif hepatit ve yaygın mikroveziküler yağlanma mevcuttu.<sup>4</sup>

Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran Wilson hastalarında karaciğer kuru doku bakır miktarının belirgin olarak arttığı bilinmekle birlikte, sirotik karaciğerde bakır dağılımı nodülden nodüle farklılık göstermektedir.<sup>2,4</sup> Karaciğer kuru doku bakır ölçülebilen 9 hastanın 6'sında yüksek bakır değerleri saptanmakla birlikte, üç hastanın bakır değeri

250 µg/g'ın altında bulunmuştur; bu sonuç, kronik karaciğer hastalığı zemininde yapılan hatalı bir ölçüm olabilmektedir.

## SONUÇ

Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran Wilson hastalarında seruloplazminin tanısal değeri düşüktür. WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğini diğer nedenlerden ayırabilmek için AST/ALT ile ALP/bilirubin oranları ve hemoglobin düzeyine bakmak daha hızlı sonuç verebilmektedir. KF halkası varlığı ve serum/idrar bakır düzeyinin artışı tanıyı doğrulamak için kullanılacak basit ve girişimsel olmayan testlerdir. Son yıllarda, öncelikle erken dönemde plazma değişim yöntemleri kullanılarak serbest bakırın azaltılması ve bakır bağlayıcı tedavilerin başlanması ile hastalarda nakilsiz sağkalım sağlanmakta veya karaciğer nakli ertelenerek uygun koşullarda yapılabilmektedir. Karaciğer nakli, fulminan WH'de hayat kurtarıcı tedavi olmaya devam etmektedir.

Çalışmamız, geriye dönük ve yapılan incelemeleri değerlendirmeye yönelik bir çalışma olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Zeren Barış, Figen Özçay; **Tasarım:** Zeren Barış, Figen Özçay; **Denetleme/Danışmanlık:** Zeren Barış, Figen Özçay; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Zeren Barış, Oya Balcı Sezer, Figen Özçay; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeren Barış, Oya Balcı Sezer, Figen Özçay; **Kaynak Taraması:** Zeren Barış; **Makalenin Yazımı:** Zeren Barış; **Eleştirel İnceleme:** Zeren Barış, Figen Özçay.

## KAYNAKLAR

- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet.* 1993;5(4):327-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48(4):1167-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: a review of what we have learned. *World J Hepatol.* 2015;7(29):2859-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al; European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, Lachaux A, Brunet AS, Boillot O, et al. Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):160-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hamlyn AN, Gollan JL, Douglas AP, Sherlock S. Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: copper studies and assessment of dialysis regimens. *Br Med J.* 1977;2(6088):660-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):157-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(4):441-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5. [[Crossref](#)]
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74(2):173-81. [[Crossref](#)]
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(11):1711-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lankarani KB, Malek-Hosseini SA, Nikeghbalian S, Dehghani M, Pourhashemi M, Kazemi K, et al. Fourteen years of experience of liver transplantation for Wilson's disease; a report on 107 cases from Shiraz, Iran. *PLoS One.* 2016;11(12): e0167890. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, 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(2):334-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(8):1356-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bouchow B, Rodo M, Tarnacka B, et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATP7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet.* 2005;68(6):524-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1976;44:187-236. [[Crossref](#)]
- 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut.* 1981;22(7):585-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut.* 2000;46(3):415-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology.* 1991;100(4):1129-34. [[Crossref](#)]
- Sallie R, Katsiyannakis L, Baldwin D, Davies S, O'Grady J, Mowat A, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. *Hepatology.* 1992;16(5):1206-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut.* 1986;27(11):1377-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Tian Y, Gong GZ, Yang X, Peng F. Diagnosis and management of fulminant Wilson's disease: a single center's experience. *World J Pediatr.* 2016;12(2):209-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, Prokurat S, Teisseyre J, Socha P, et al. Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. *Ann Transplant.* 2008;13(2):28-31. [[PubMed](#)]
- Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1315:45-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart J, Leggett BA, Boots RJ. Copper removal strategies for Wilson's disease crisis in the ICU. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42(2):253-7. [[PubMed](#)]
- Motobayashi M, Fukuyama T, Nakayama Y, Sano K, Noda S, Hidaka Y, et al. Successful treatment of fulminant Wilson's disease without liver transplantation. *Pediatr Int.* 2014;56(3):429-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

33. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion*. 1998;38(4):327-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, Yilmaz U, Ozcay F, Torgay A, et al. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Proc*. 2008;40(1):228-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis*. 1996;16(1):83-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kuloğlu Z, Kansu A, Erden E, Girgin N. [Evaluation of nineteen children with Wilson's disease]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2006;15(3):92-7.
37. Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med*. 1998;4(5):588-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]