

Διάγνωση Νόσου Wilson σε ασυμπτωματικό 11χρονο αγόρι με ήπια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης

Χρίστος Παυλίδης ¹,
Μαρία Μάνδουλα-Κουσουνή ²,
Αρχοντία Μανωλάκη ³

¹ Γαστρεντερολόγος-Επιμελητής
ΓΝ Κέρκυρας,

² Παιδίατρος-Κέρκυρα,

³ Δ/ντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής
ΓΝΠ Αθηνών 'Η Αγία Σοφία'

Περίληψη: Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 11χρονου αγοριού με ήπια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και λιπώδη διήθηση ήπατος, που διαπιστώθηκε σε τυχαίο έλεγχο, λόγω εμπυρέτου διάρκειας 2 ημερών χωρίς άλλα συμπτώματα. Παρά την ομαλοποίηση της ALT σε σύντομο χρονικό διάστημα κρίθηκε σκόπιμο να πραγματοποιηθεί πλήρης έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της σερουλοπλασμίνης ορού και μέτρησης χαλκού ούρων 24ωρου, των οποίων τα αποτελέσματα ήταν παθολογικά. Στη συνέχεια προχωρήσαμε σε μοριακό γενετικό έλεγχο και βιοψία ήπατος και ετέθη η διάγνωση της νόσου Wilson. Η νόσος Wilson (γνωστή και ως ηπατοφακοειδής εκφύλιση) περιγράφηκε πρώτη φορά το 1912 ως κληρονομική θανατηφόρος νευρολογική νόσος, που συνοδεύεται με χρόνια ηπατοπάθεια, που οδηγεί σε κίρρωση. Το 1993 προσδιορίστηκε το υπεύθυνο για τη νόσο γονίδιο ATP7B. Η απουσία ή μειωμένη λειτουργία της πρωτεΐνης του ATP7B οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση του χαλκού από τα χοληφόρα με αποτέλεσμα τη συσσώρευση του στο ήπαρ. Η νόσος Wilson πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε άτομο ηλικίας 3-40 ετών με αδιευκρίνιστη ηπατική νόσο, μόνη ή σε συνδυασμό με νευροψυχιατρικές διαταραχές, ακόμα και σε απουσία δακτυλίου Kayser-Fleischer. Η νόσος Wilson ήταν θανατηφόρος έως την ανακάλυψη θεραπειών πριν μισό αιώνα, που έχουν βελτιώσει θεαματικά την πρόγνωση.

Λέξεις κλειδιά:

Νόσος Wilson, σερουλοπλασμίνη ορού, ATP7B γονίδιο, απέκκριση χαλκού, λιπώδες ήπαρ.

Εισαγωγή

Η νόσος του Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση (WND-ATP7B) είναι μια κληρονομική νόσος, που μεταβιβάζεται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα. Η συχνότητα της νόσου παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι από 1:35000 έως 1:100000 γεννήσεις ζώντων νεογνών και η συχνότητα των φορέων 1:90¹. Η συχνότητα φορέων στη χώρα μας υπολογίζεται στο 1.2% και αναμένεται κάθε χρόνο η γέννηση 1 έως 3 νέων ασθενών².

Το 1993 εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 13 το γονίδιο ATP 7B, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B-ΑΤΡαση. Η ελαττωματική ή η μη έκφραση της πρωτεΐνης αυτής στο ήπαρ εμποδίζει την μεταφορά του χαλκού από τα ηπατικά κύτταρα, καθώς επίσης και τη δέσμευση του χαλκού από την αποσερουλοπλασμίνη για τη δημιουργία της σερουλοπλασμίνης. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση των επιπέδων του χαλκού και τη συσσώρευση του στον ηπατικό ιστό και στη συνέχεια στον εγκέφαλο, νεφρό και κερατοειδή χιτώνα.

Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 200 μεταλλάξεις του γονιδίου υπεύθυνες για τη νόσο. Αρκετές από τις μεταλλάξεις εμφανίζονται σε μερικούς μόνο ασθενείς και είναι σαφής η εθνική κατανομή τους (συγκεκριμένο είδος μεταλλάξεων σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες). Η πιο συχνή μετάλλαξη παγκοσμίως είναι η H1069Q με συχνότητα έως και 70% στην κεντρική Ευρώπη και 10-35% σε Μεσογειακές χώρες³.

Παρουσίαση περιστατικού

Αγόρι 11 ετών προσήλθε για διερεύνηση ήπιας αύξησης της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT:63 IU/ml με ανώτερο όριο <45), που διαπιστώθηκε τυχαία σε εργαστηριακό έλεγχο, λόγω εμπυρέτου έως 38,5°C, χωρίς ρίγος ή φρίκια, διάρκειας 2 ημερών, με συνοδό άτυπο κοιλιακό άλγος, ναυτία και αίσθημα κόπωσης. Ο πυρετός υφίετο με λήψη παρακεταμόλης. Από την κλινική εξέταση, που πραγματοποιήθηκε κατά τη φάση του εμπυρέτου, διαπιστώθηκε μόνο ήπια ευαισθησία στην εν τω βάθει ψηλάφηση του επιγαστρίου, ενώ ο υπόλοιπος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, ASTO, βιοχημικά) ήταν φυσιολογικός και τέθηκε η διάγνωση της ιογενούς λοίμωξης.

Το παιδί στη συνέχεια ήταν πλήρως ασυμπτωματικό, απύρετο και σε καλή γενική κατάσταση και ένα μήνα μετά πραγματοποιήθηκε νέος εργαστηριακός έλεγχος όπου διαπιστώθηκε ALT:64 IU/ml, AST:33 IU/ml (φυσ.τιμές <45), ενώ ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Με βάση την εμμονή της οριακά παθολογικής τιμής της ALT κρίθηκε σκόπιμο να διενεργηθεί πλήρης ιολογικός έλεγχος (HBsAg, anti-HCV, anti-HAV IgM-IgG, anti-CMV IgM-IgG, anti-EBV IgM-IgG, anti-TOXO IgM-IgG), ανοσο-

λογικός έλεγχος (ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, p-ANCA), έλεγχος θυρεοειδής, έλεγχος για κοιλιοκάκη (anti-ενδομυίου IgG, IgA, anti-ιστικής trans-γλουταμίνης IgG, IgA), από όπου δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα.

Πραγματοποιήθηκε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, όπου διαπιστώθηκε εικόνα μέτριας λιπώδους διήθησης ήπατος.

Σε όλο το διάστημα παρακολούθησης και ολοκλήρωσης του παραπάνω εργαστηριακού ελέγχου το παιδί ήταν σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς συμπτώματα ή πυρετό. Σε επανάληψη των αμινοτρανσφερασών, δύο μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο, διαπιστώθηκαν τιμές ALT:28 IU/ml και AST:22 IU/ml (φυσ.τιμές <45) καθώς και ο υπόλοιπος βιοχημικός έλεγχος εντός φυσιολογικών ορίων.

Η παρουσία λιπώδους διήθησης ήπατος σε ένα παιδί με ύψος 138cm και βάρος 38kg (δείκτης μάζας σώματος BMI~20) με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό για οικογενή υπερλιπιδαιμία και φυσιολογικές διατροφικές συνήθειες, κατέστησαν σκόπιμο να ολοκληρωθεί ο έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας με εξετάσεις για σίδηρο ορού (73mg/dl), φερριτίνη ορού (65IU/ml), α1-αντιθρυσίνη (125mg/dl, φυσ.τιμές 78-200), σερουλοπλασμίνη ορού (131 μg/l, φυσ.τιμές 150-600) και μέτρηση χαλκού ούρων 24ώρου (50μg/l, φυσ.τιμές 2-60).

Λόγω των παθολογικών (αλλά όχι διαγνωστικών) τιμών της σερουλοπλασμίνης ορού και του χαλκού ούρων 24ωρου ήταν απαραίτητη η μέτρηση χαλκού ούρων 24ωρου, μετά από φόρτιση με 500mg D-πενικιλλαμίνης, με αποτέλεσμα 987μg/l. Με βάση την παραπάνω εξέταση κρίθηκε αναγκαίο να ολοκληρωθεί ο έλεγχος για Νόσου Wilson με οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, η οποία δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, γονιδιακό έλεγχο, όπου διαπιστώθηκαν 2 μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B (γονότυπος: H1069Q/M6651) και βιοψία ήπατος, η οποία ανέδειξε ηπατικό παρέγχυμα συμβατό με νόσο Wilson και μέτρηση χαλκού ανά γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού (314μg/g, φυσ.τιμές <50, ενώ τιμές >250 είναι διαγνωστικές της νόσου Wilson).

Το παιδί ετέθη σε αγωγή με D-πενικιλλαμίνη σε αρχική δοσολογία 5mg/kg/ημέρα και αύξηση κατά 5mg/kg/ημέρα κάθε 15 ημέρες μέχρι την τελική δόση των 20mg/kg/ημέρα διαιρούμενη σε 3 λήψεις στη διάρκεια της ημέρας προ φαγητού, καθώς και 125mg/εβδομάδα βιταμίνης Β6.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ο ασθενής βρισκόταν σε παρακολούθηση τους δύο πρώτους μήνες με εξετάσεις γενικής ούρων (για πιθανή ανίχνευση λευκώματος ή αίματος) ανά 7 ημέρες, γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, αμινοτρανσφεράσες ανά 15 ημέρες (ώστε να ελέγχεται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, ότι είναι >3000/mm³, η αιμοσφαιρίνη σταθερή, τα αιμοπετάλια >100000/mm³, καθώς και η νεφρική και ηπατική λειτουργία) για την έγκαιρη διάγνωση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής, καθώς και της ανταπόκρισης σε αυτή.

Στη συνέχεια ο εργαστηριακός έλεγχος γινόταν ανά 30 ημέρες, αφού δεν είχαν προκύψει παθολογικά ευρήματα κατά τις αρχικές εξετάσεις και το παιδί ήταν σε καλή κατάσταση, χωρίς αναφορά συμπτωμάτων ή ανεπιθύμητων ενεργειών από την αγωγή.

Επίσης πραγματοποιήθηκε γονιδιακός έλεγχος των συγγενών πρώτου βαθμού, χωρίς ανάδειξη άλλου πάσχοντος ατόμου.

Συζήτηση

Η διάγνωση της νόσου Wilson σε άτομα ηλικίας 5-35 ετών, με ηπατική ή νευρολογική ή ψυχιατρική εκδήλωση, τίθεται, όταν ισχύουν τα κάτωθι κριτήρια:

- 1) Χαμηλές τιμές σερουλοπλασμίνης ορού <20mg/dl
- 2) Αύξηση αποβαλλόμενου χαλκού ούρων 24ώρου >40μg/l
- 3) Παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleisher στον κερατοειδή χιτώνα
- 4) Αύξηση του περιεχομένου χαλκού στον ηπατικό ιστό >250μg/gr ξηρού ηπατικού ιστού^{1,2}.

Στα παραπάνω κριτήρια είναι χρήσιμο να γίνουν κάποιες επισημάνσεις.

- Μειωμένη τιμή σερουλοπλασμίνης δεν αποτελεί πάντοτε απόλυτο κριτήριο διάγνωσης της νόσου, αφού μπορεί να διαπιστωθεί :

- Στο 20% των ετεροζυγωτών της νόσου, που δεν πάσχουν, παρουσιάζουν σερουλοπλασμίνη <20mg/dl.

- Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα άλλης αιτιολογίας, όπως και περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας, λόγω μειωμένης σύνθεσής της από τα ηπατοκύτταρα.

- Σε άτομα με καχεξία ή νεφρωσικό σύνδρομο

- Φυσιολογικές ή σπανιότερα αυξημένες τιμές σερουλοπλασμίνης ορού δεν αποκλείουν την νόσο αφού, ως πρωτεϊνη οξείας φάσης, μπορεί να αυξηθεί κυρίως σε ασθενείς με οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη.

- Ο συνδυασμός χαμηλής σερουλοπλασμίνης ορού και παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleisher κάνει τη διάγνωση της νόσου βεβαία.

- Χαλκός ούρων 24ωρου >40μg ακόμα και απουσία συμπτωμάτων ή δακτυλίου αποτελεί ισχυρή ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση για την νόσο, ενώ >100μg θέτει τη διάγνωση στο πλείστο των περιπτώσεων.

- Σε περιπτώσεις οριακής τιμής χαλκού ούρων 24ωρου διαγνωστικά χρήσιμη είναι η μέτρηση του αποβαλλόμενου χαλκού μετά από φόρτιση με 500mg D-πενικιλλαμίνης. Τιμές >1600μg/24ωρο θέτει την διάγνωση.

- Η βιοψία ήπατος συνήθως αποκαλύπτει μικρο ή μεγαλοφυσαλιδώδη στεάτωση με διόγκωση του πυρήνα λόγω συγκέντρωσης γλυκογόνου. Η ιστοχημική χρώση για την ανίχνευση χαλκού με ορσεΐνη και ροδανίνη έχει

τεχνικούς περιορισμούς και είναι θετική κυρίως σε κίρρωτικούς ασθενείς, λόγω συσσώρευσης του χαλκού στα λυσοσωμάτια.

- Η βιοψία ήπατος και ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης χαλκού στο ηπατικό παρέγχυμα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης. Τιμές >250μg/gr ξηρού ηπατικού ιστού θέτει την διάγνωση της νόσου.

- Η λιπώδης διήθηση ήπατος σε νεαρά άτομα με ή χωρίς παθολογική ηπατική βιοχημεία χρήζει πάντα ηπατολογικού ελέγχου, αφού μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της νόσου Wilson ή μπορεί να αποκαλύψει στεάτωση ήπατος ή στεατοηπατίτιδα, καταστάσεις που πρέπει να αντιμετωπίζονται.

- Ο μοριακός γενετικός έλεγχος και η ανάλυση των μεταλλάξεων του γονιδίου ATP7B θα αποτελεί το κύριο διαγνωστικό μέσο στο μέλλον⁴.

Ο τύπος και η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου Wilson ποικίλουν και εμφανίζονται κυρίως σε άτομα ηλικίας 10-20 ετών και σπάνια >40 ετών. Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια απαιτεί μεταμόσχευση ήπατος και χαρακτηρίζεται από αμινοτρανσφεράσες <2000IU/ml, αναλογία γυναικών/ανδρών 2:1, αλκαλική φωσφατάση <40IU/ml, Coombs αρνητική, αιμολυτική αναιμία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, νεφρική ανεπάρκεια, αλλά ευτυχώς η εμφάνιση της νόσου με αυτή την μορφή είναι σπάνια. Συχνότερες κλινικές ηπατικές εκδηλώσεις, οι οποίες συνήθως προηγούνται των εκδηλώσεων από άλλα όργανα, αποτελούν οι ακόλουθες^{4,5}:

- ασυμπτωματική ηπατομεγαλία ή/και μόνο σπληνομεγαλία

- εμμένουσα αύξηση αμινοτρανσφερασών

- λιπώδες ήπαρ

- εικόνα παρόμοια με αυτοάνοση ηπατίτιδα

- χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις οφείλονται στη συσσώρευση χαλκού στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου. Εμφανίζονται συχνότερα μετά τις ηπατικές, κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής ή σπανιότερα στην παιδική ηλικία, ως διαταραχές συμπεριφοράς και μαθητικής επίδοσης, συνοδεύονται δε από την παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleisher και είναι οι ακόλουθες:

- Διαταραχές γραφής

- Διαταραχές κινητικότητας (τρόμος, ακούσιες κινήσεις)

- Δυσαρθρία

- Σπαστική δυστονία

- Ψευδοβολβική πάρεση

- Επιληπτικές κρίσεις

- Ημικρανία ή αυπνία

Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι οι ακόλουθες:

- Διαταραχές προσωπικότητας

- Κατάθλιψη

- Μανιο-καταθλιπτική ψύχωση, σχιζοφρένεια

Λοιπές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν οι ακόλουθες:

- Καταρράκτης δίκην ηλιολούλουδου
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Αμινοξουρία, νεφρολιθίαση
- Οστεοπόρωση, αρθρίτιδα
- Μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμίες
- Παγκρεατίτιδα
- Υποπαραθυρεοειδισμός
- Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

Η πρόγνωση της νόσου χωρίς θεραπεία είναι δυσμενής. Το 1956 ο John Walshe ανακάλυψε την D-πενικιλαμίνη, έναν χηλικό δεσμευτικό παράγοντα του χαλκού, που προάγει την απέκκριση του με τα ούρα και αποτέλεσε σωτήρια θεραπεία εκλογής έως σήμερα. Το 10% των θεραπευόμενων παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως λευκοπενία, καταστολή μυελού, πυρετό, εξάνθημα, λευκωματουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, αντίδραση όμοια με λύκο, ορώδη αμφιβληστροειδίτιδα, εκφυλιστικές δερματικές βλάβες, σε άλλοτε άλλο χρόνο μετά την έναρξη της αγωγής. Απαιτείται η συγχορήγηση πυριδοξίνης (B6). Εναλλακτικά σε άτομα που παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την πενικιλαμίνη χορηγείται τριεντίνη, φάρμακο με ίδιο μηχανισμό δράσης, αλλά καλύτερο ανεκτό, αν και μπορεί να προκαλέσει σιδηροβλαστική αναιμία. Ο ψευδάργυρος πρωτοχρησιμοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '60 από τον Ολλανδό Schouwink. Επάγει την μεταλλοθειονίνη και αναστέλλει την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης ή ως πρώτη θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε πειραματικό στάδιο βρίσκεται η αγωγή με Ammonium Tetrathiomolybdate και η χορήγηση αντιοξειδωτικής βιταμίνης E με αντικρουόμενα αποτελέσματα ⁶.

Η θεραπεία λαμβάνεται εφ'όρου ζωής και η αποτελεσματικότητα της ελέγχεται με την αποβολή χαλκού στα ούρα 24ώρου. Αποφεύγονται τροφές πλούσιες σε χαλκό όπως οστρακοειδή, σοκολάτα, μανιτάρια, ξηροί καρποί. Ασθενείς με κίρρωση ήπατος μπαίνουν σε λίστα μεταμόσχευσης.

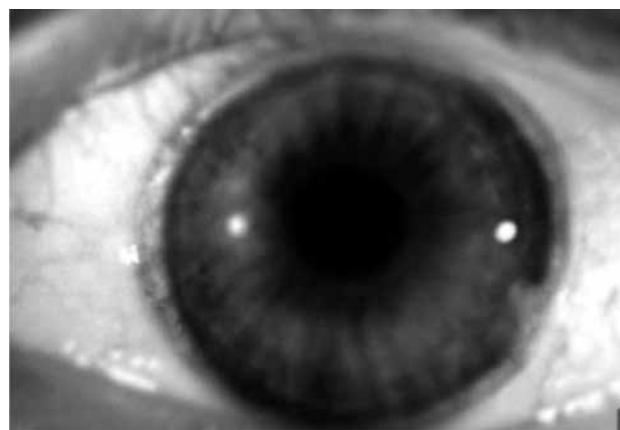
Σκοπός της παρουσίας του παραπάνω περιστατικού είναι να τονισθεί η σημασία της ηπατολογικής διερεύνησης νεαρών ατόμων, που παρουσιάζουν παθολογική ηπατική βιοχημεία, ειδικά όταν δεν μπορεί να διευκρινισθεί με σαφήνεια η αιτιολογία αυτής. Είναι γνωστό ότι στην παιδική ηλικία διάφορες λοιμώξεις από ιούς (αδενοϊοί, εντεροϊοί, rota-ιοί, EBV, Coxsackie) μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική βιοχημεία για βραχύ χρονικό διάστημα με κύρια εκδήλωση συνήθως την ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών.

Στο συγκεκριμένο νεαρό ασθενή της παρουσίας η οριακά αυξημένη ALT, η οποία και αποκαταστάθηκε σε

σύντομο χρονικό διάστημα, θα μπορούσε να έχει αποδοθεί σε κάποια ιογενή λοίμωξη, χωρίς να συνεχιστεί ο εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε και τη νόσο Wilson, ειδικά σε ένα παιδί χωρίς άλλη συμπτωματολογία και σε καλή γενική κατάσταση.

Η παρουσία λιπώδους διήθησης ήπατος, που πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη στα παιδιά και να αντιμετωπίζεται, μπορεί κάποιες φορές να είναι και το μόνο εύρημα της νόσου Wilson. Ετσι, σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες, κρίθηκε επιβεβλημένο να ολοκληρωθεί ο πλήρης έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας, τα αποτελέσματα των οποίων οδήγησαν στη διενέργεια γονιδιακού ελέγχου και βιοψίας ήπατος και τέθηκε η διάγνωση της νόσου Wilson ^{6,7}.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να τονισθεί ότι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η έναρξη κατάλληλης θεραπείας αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για την επιβράδυνση της εξέλιξης μόνιμων βλαβών στα όργανα στόχους, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών ⁷.



Δακτύλιος Kayser-Fleisher.

Summary

Wilson disease diagnosis in a 11 years old boy with mild ALT increase.

Pavlidis Ch., Mandyla-Kousouni M., Manolaki A.

We report a case of 11-years old boy who presented with occasionally findings of mild elevation of ALT and fatty liver in the abdominal ultrasound without other symptoms. According to the guide lines, we performed the entire liver function laboratory tests, including serum ceruloplasmin, 24hour urinary copper excretion, which were abnormal, and thus we proceeded to molecular genetics studies and liver biopsy confirming the diagnosis of Wilson disease. Wilson disease (WD; also known as hepatolenticular degeneration) was first described in 1912 by Kinnear Wilson as familial, lethal neurological disease accompanied by chronic liver disease leading to

cirrhosis. In 1993, the abnormal gene in WD, ATP7B, was identified. Absent or reduced function of ATP7B protein leads to decreased excretion of copper into bile resulting hepatic copper accumulation and injury. WD should be considered in any individual between ages of 3 and 40 years old with unexplained liver disease or abnormal liver tests along with neurological or psychiatric disorder even in the absence of Kayser-Fleischer ring. WD was uniformly fatal until treatments were developed a half century ago.

keywords: Wilson disease, serum ceruloplasmin, ATP7B gene, copper excretion, fatty liver.

Βιβλιογραφία

1. Roberts EA and Schilsky ML. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An update. *Hepatology* 2008; 47(6):2089-2011
2. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113:212-218
3. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56:115-120
4. Durand F, Bemua J, Giosta, E et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001; 48:849-852
5. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C et al. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *Hepatology* 1997; 27:358-362
6. Scaf AB, Chernov I, Zhang HT et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene Μέχρι 10 χρόνια πριν η θεραπεία για την καλοή