

# تظاهرات کلینیکی و پاراکلینیکی ۸۴ مورد بیماری ویلسون در ایران

دکتر رضا انصاری، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر ناصر ابراهیم دریانی،

دکتر محمدجواد میردامادی، دکتر سیدعبدالرضا مر نضوی طباطبائی

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان شریعتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه:

## Clinical and ParaClinical Manifestations of 84 Cases of Wilson's Disease

AU: Reza Ansari, Mohamad Javad Mirdamadi, Naser Ebrahim Daryani, Reza Malekzadeh, Abdolreza Mortazavi Tabatabaei

**Introduction :** Wilson's disease is an autosomal recessive disease leading to accumulation of excessive copper in body.

**Methods :** Over 10 years period (1989-1999), 84 patients with Wilson's disease were studied in 5 university referral in Shiraz and Tehran gastrointestinal departemants. The diagnosis was based on the clinical manifestations, positive history of the disease in first degree relatives, ruling out of other causes, and positive para-clinical investigations.

**Results :** The female to male ratio was 1/1.5, and the lowest and highest age of appearance of manifestations were 5 and 44 years respectively. The most common sign was the Kayser - Fleischer ring, (which was seen in 58 patients. Positive family history in first degree relatives was seen in 60% of cases. In the majority of cases the disease manifests with abdominal symptoms, 37 cases were diagnosed with chronic liver disease and 9 with acute hepatitis. Neurologic involvement was the only presentation of disease in 11 patients. 10 cases had both hepatic and neurologic involvement and 17 others were diagnosed with screening tests. In our study normal blood ceruloplasmin levels were seen in 8.3% of cases in 68 % of patients 24 hours urinary copper were more than 100  $\mu$  g The patients were treated by a daily dose of 1-2 gr of D-penicillamine until the disease was under control. The mortality rate received up to 10 percent , due to diagnosis at late state .

**Conclusion :** Wilson's disease is a common metabolic disorder in Iran, and all patients in childhood to middle age years with liver disorders and negative viral markers, must be investigated for this disease.

ویلسون یک بیماری ارثی اتوزمال مغلوب ناشی از افزایش مس در بدن است و شیوع هتروزیگوت بیماری یک در ۲۰۰ مورد و هموزیگوت آن یک در ۳۰/۱۰۰۰ می‌باشد<sup>(۱)</sup>. ژن مختل بیماری در روی بازوی بلند کروموزوم ۱۳ قرار دارد که موجب اختلال ترشح مس از سلول کبدی می‌گردد (۲). اخیراً ژن مربوط به این بیماری به نام P.Atpase که همولوگی ۷۶٪ با ژن بیماری Menke دارد کشف شده است، معیوب بودن این ژن موجب عدم توانایی سلول کبدی در ترشح مس به داخل کانالیکول‌های صفراوی می‌شود<sup>(۳-۵-۶)</sup> سیستم دفع در کبد انسان به صورت عمده در غشاء پلاسمائی هپاتوسیت در ناحیه کانالیکول‌ها قرار دارد<sup>(۷)</sup>. با تجمع مس در کبد، مغز، کلیه، قلب و سایر ارگان‌ها، علائم بیماری به تدریج بروز می‌کند<sup>(۸-۹-۱۰)</sup> و در این میان تظاهرات کبدی نسبت به تظاهرات عصبی در سنین پایین‌تری مشخص می‌شود<sup>(۱۱)</sup>. با اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین سرم، مس آزاد سرم، مس ادرار ۲۴ ساعته و بررسی حلقه کایزرفلشر و تعیین مقدار مس در نمونه یک گرمی کبد خشک می‌توان تشخیص را قطعی نمود<sup>(۱۲)</sup>. در مطالعات جدید DNA Linkeage Analysis از روش‌های پیشرفته تشخیصی در موارد مشکوک محسوب می‌شود<sup>(۱۳)</sup>. تا سال ۱۹۴۰ اغلب بیماران معمولاً قبل از سن ۳۰ سالگی از عوارض بیماری فوت می‌کردند ولی با به کارگیری دی‌پنی‌سیلامین (توسط Walshe) که یک گیرنده و دفع‌کننده مس از ادرار است، انقلاب بزرگی در درمان و پیش‌آگهی این بیماری به وجود آمد<sup>(۱۴)</sup>. با توجه به بعضی از عوارض حاصله از این دارو به تدریج سایر داروها مانند روی، Trientine و تتراتیومولیبیدات در موارد خاص به عنوان جایگزین مورد استفاده قرار گرفتند<sup>(۱۵-۱۶-۱۷)</sup>. در این بیماری نقش املاح روی (سولفات روی و استات روی) با توجه به نتایج مثبت درمانی و ارزان بودن قابل توجه است<sup>(۱۸)</sup>.

### بیماران و روش‌ها

۸۴ بیمار از سال ۱۳۶۸ الی ۱۳۷۸ با تشخیص بیماری ویلسون در بیمارستان‌های سعدی و نمازی شیراز، امام خمینی، دکتر شریعتی و امیرالمؤمنین تهران تحت بررسی قرار گرفتند. موارد فوق ابتدا توسط پزشکان عمومی به علت اختلالات کبدی و نورولوژیک ناشناخته و با شک بیماری ویلسون به مراکز فوق ارجاع شده بودند.

Table 1

**Frequency of Hematologic , Transaminase and PT abnormality and sex Ratio in clinical characteristics of WD in 84 patients' of central Iranian Hospitals ( 1368 – 1378)**

	Neurological Symptoms (n=11)	Chronic Liver disease (n=37)	Acute Hepatitis (n=9)	Hepato-cerebral (n=10)	Sibling (n=17)	Total ( n= 84)
Rang of age (yrs)	(5-27)	(4-50)	(12-35)	(15-50)	(15-42)	
Ratio M/F (%)	$\frac{6}{5} \left( \frac{54.5}{45.4} \right)$	$\frac{26}{11} \left( \frac{70.2}{29.7} \right)$	$\frac{4}{5} \left( \frac{44.4}{55.5} \right)$	$\frac{7}{3} \left( \frac{70}{30} \right)$	$\frac{11}{6} \left( \frac{64.7}{35.2} \right)$	$\frac{54}{30} \left( \frac{64.3}{35.7} \right)$
Hematologic Abnormality (anemia Leukopenia and or thrombocytopenia)	3( 27.2)	25 (67.5)	8 (88.9)	6 (60)	3 (17.6y.)	45( 53.6 )
Transaminase elevation (%)	1(9)	23 (62y.)	9 (100)	4 (140)	3 (17.6)	40 (97.6)
Abnormality (%)PT	4 (36.3)	26 (7.2)	4 (44.4)	3 (17.6)	8 (80)	45(53.6)

کامل سایر علل<sup>(۲۷)</sup>.

بیماران با دی‌پنی سیلامین با دوز ۲ - ۱ گرم در روز و توصیه به عدم مصرف غذاهای حاوی مس فراوان تحت درمان قرار گرفتند.

#### یافته‌های پژوهشی

۶۴/۳ درصد بیماران مذکر و ۳۵/۷ درصد (۳۰ نفر) مؤنث بودند. کمترین سن بروز در چهارسالگی و بالاترین آن در ۵۰ سالگی و بیشترین شیوع بیماری در دهه دوم بود و در ۶۰ درصد موارد سابقه فامیلی مثبت در افراد درجه یک فامیل وجود داشت. بروز بیماری در اکثر موارد با علائم گوارشی بود (۳۷ مورد با بیماری مزمن کبدی، و ۹ مورد به صورت هیپاتیت حاد تشخیص داده شدند) و در ۱۱ مورد درگیری نورولوژیک تنها تظاهر بیماری بود. ۱۰ نفر درگیری توام کبدی و نورولوژیک را داشتند، ۱۷ نفر هم به دنبال غربالگری شناسایی شدند (جدول شماره یک).

علائم کلینیکی در هنگام تشخیص در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. ۲۱ بیمار با علائم نورولوژیک مراجعه کردند. شایع‌ترین علائم اختلال تکلم (دیزآرتری)، اشکال در نوشتن، Ataxic gate و لرزش (ترمور) بود. کمترین شیوع مربوط به افزایش ترشح بزاق می‌باشد، ۴۵ نفر (۵۳/۶٪) از اختلالات هماتولوژیک رنج می‌بردند که ترمبوسیتوپنی شایع‌ترین علامت و آنمی ولکوپنی در رده‌های بعدی از لحاظ شیوع قرار داشتند.

بیماران با اختلالات ناشناخته کبدی ابتدا از نظر مارکرهای ویروسی، اتوانتی بادی‌ها، آهن و فریتین سرم بطور کامل ارزیابی شدند.

تشخیص بیماری بر اساس تظاهرات کلینیکی، سابقه بیماری در فامیل درجه یک، رد سایر علل و رد علل دیگر تغییرات آزمایشگاهی مثبت (مانند تست‌های مختل کبدی)، سرولوپلاسمین سرم کمتر از ۲۰ میلی گرم در صد سی‌سی، مس ادرار بیش از ۱۰۰ میکروگرم در روز، اثبات وجود حلقه کایزر فلشر توسط افتالمولوژیست با تجربه، بیوپسی کبد و پاسخ مناسب به درمان داده شده است.

تعدادی از بیماران به علت اختلالات انعقادی و عدم نقش تشخیصی، مورد بیوپسی کبد قرار نگرفتند.

تشخیص بیماری ویلسون بر اساس ملاک‌های (کرایتریهای) زیر صورت گرفت:

- ۱- علائم عصبی ویلسون (تأیید شده توسط نورولوژیست) همراه با حلقه کایزر فلشر مثبت.
- ۲- حلقه کایزر فلشر مثبت همراه با تست‌های غیر طبیعی مربوط به متابولیسم مس و نبودن شواهدی دال بر کلتاز طول کشیده.
- ۳- سرولوپلاسمین کمتر از ۲۰ میلی گرم در صد سی‌سی همراه با مس یک گرم کبد خشک بیش از ۲۵ میکروگرم.
- ۴- مس ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۱۰۰ میکروگرم در واحد همراه با سابقه مثبت فامیلی و یا پاسخ مناسب به درمان با دی‌پنی سیلامین و رد

۵۶ بیمار مبتلا به علائم گوارشی بودند. اسپلنومگالی، هپاتومگالی و زردی شایع‌ترین علائم بودند. نادرترین تظاهر استفراغ بود. همه اینها نشانه‌های سیروز کبدی بودند.

در مورد حلقه کایزرفلشر که ارزش تشخیصی بالایی در بیماری ویلسون دارد و وجود آن در افرادی که مبتلا به کلستاز طول کشیده نباشند، شناسه بیماری (پاتوگنومونیک) محسوب می‌شود، بررسی‌ها نشانگر مثبت بودن این علامت در ۵۸ نفر (۶۹/۴٪) از بیماران است. تعداد اندکی از بیماران (۴ نفر) از درد استخوان و دردمفاصل پا شاکی بودند.

در جدول شماره ۳ ارتباط یافته‌های تشخیصی با انواع تظاهرات بیماری بررسی شده است که در مجموع ۹۱/۷ درصد بیماران

سرولوپلاسمین کمتر از ۲۰ میلی گرم درصد، ۶۸ درصد مس ادرار بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم در روز، ۵۱/۲ درصد مس سرم کمتر از ۶۰ میکروگرم در لیتر داشتند. ۱۰۰ درصد بیماران با تظاهرات هپاتیت حاد، سابقه مثبت فامیلی داشتند. نکته مهم این جدول مثبت بودن حلقه کایزرفلشر تنها در ۹۱ درصد بیماران با تظاهرات خالص نورولوژیک می‌باشد.

از مجموع ۲۱ مورد بیوپسی کبد به دست آمده نتایج پاتولوژیک زیر به دست آمد:

یک مورد نرمال، یک مورد فیروز و انفیلتراسیون تک سلولی، یک مورد فیروز پری پورتال، (سیزده مورد فیروز) و ۵ مورد هپاتیت مزمن فعال گزارش شده بود.

#### نتایج درمان با دی‌پنی‌سیلامین:

بیماران با دی‌پنی‌سیلامین ۲-۱ گرم روزانه تحت درمان قرار گرفتند که با کنترل بیماری به تدریج دوز دارو کاهش یافت نتایج درمان به شکل زیر بود:

۱۰ نفر بیمار به دنبال مصرف دارو با نظر همکاران افتالمولوژیست کاهش اندازه حلقه KF (کیزرفلشر) داشتند در ۷ مورد کاهش آنزیم‌های کبدی، چهار مورد بهبود سطح هوشیاری و ۱۷ نفر بهبود وضعیت عمومی پیدا کردند. دو مورد قطع لرزش دست و هشت مورد کاهش اندازه کبد و طحال مشاهده شد.

هشت نفر از بیماران با وجود درمان وضعیت بالینی وخیم‌تری پیدا کردند و متأسفانه هشت مورد مرگ در بین بیماران دیده شد که بیشتر به علت قطع مصرف دارو، تشخیص دیر هنگام بیماری و مدت طولانی بیماری (حداقل بیش از پنج سال از زمان تشخیص) بود. از بیمارانی که علائم نورولوژیک و یا هپاتوسربرال داشتند سه مورد تفاوتی در سیر بالینی بیمار مشاهده نشد، مدت متوسط بیماری ۶ ماه تا ۹ سال بود. عوارض دی‌پنی‌سیلامین در طول درمان به صورت سه مورد راش جلدی، یک مورد گاستریت و عدم تحمل گوارشی، یک مورد سندرم استیون جانسون، دو مورد پروتئینوری و دو مورد ترمبوسیتوپنی گزارش گردید که در این موارد داروی بیمار به سولفات روی تغییر پیدا کرد.

(Table -2)  
Clinical characteristics at Diagnosis in 84 Patients with wilson Disease

Characteristics	Number	Percent
<b>Abdominal Manifestation</b>		
Hepatomegaly	39	46.4
Splenomegaly	53	63.09
Abdominal pain	25	30.9
Jaundice	39	46.4
Ascitis	42	50
Gynecomastia	6	7.14
Esophageal varices	20	23.8
Diarrhea	4	4.7
Vomiting	2	2.38
<b>Neurological manifestation</b>		
Dysarthria	20	23.8
Tremor	14	16.6
Writing Difficulties	19	22.6
Ataxic gate	18	21.4
Hypersalivation	2	2.38
Psychiatric symptoms	10	11.90
Hematologic Abnormalitis (Anemia, Leukopenia & or thrombocytopenia)	45	53.6
<b>Other sytoms &amp; Signs</b>		
Bone pain & Arthralgia	4	4.7
Kayser fleischer	58	69.04

Table 3

Frequency of copper Metabolism parameter, KF and Family History at Diagnostic time of WD in 84 patients' of 5 central Iranian Hospitals (1368 – 1378)

Diagnostic test	Disease presentation					Total ( n= 84)
	Neurological Symptoms (n=11)	Chronic Liver disease (n=37)	Acute Hepatitis (n=9)	Hepatocerebral (n=10)	Sibling (n=17)	
Detectable kayser Fleischer ring( % )	10 (91)	25 (67.5)	5 (55.6)	9 (90)	9 (52.9)	58 (69)
Cerulo plasmin( mg /dL ) ( 20 mg / dL ) ( % )	10 (91)	36 (92.3)	6 (66.7)	10 (100)	15 (88.2)	77 (91.7)
Urinary copper ( µg /day ) >100 µg/ day ( % )	10 (91)	21 (56.8)	8 (88.9)	6 (60)	12 (70.6)	57 (68)
Serum copper ( µg /gl ) < 60 µ g.L ( % )	8 (72.7)	21 (56.8)	6 (66.7)	4 (40)	4 (23.5)	43 (51.2)
Family History Positivity	6 (54.5)	21 (56.8)	9 (100 )	7 (70)	17 (100)	60 (71.4)

برخوردار است که به نظر می‌رسد ناشی از مراجعه این نوع بیماران به بخش گوارش است. علائم عصبی بیماری قبل از بلوغ شایع نمی‌باشد و بیشتر بعد از بلوغ دیده می‌شود<sup>(۲۲)</sup>. در این مطالعه سن شروع تظاهرات عصبی را در سن ۵ سالگی داشته‌ایم، که این مسئله باز نشانگر سرعت بالای رسوب پاتولوژیک مس در بافت‌های بیماران ایرانیست. معمولاً حلقه کایزرفلشر در غیاب کلستاز طول کشیده پاتوگنومونیک تلقی می‌شود<sup>(۲۳)</sup>. طبق آمارهای جهانی به صورت کلی ۷۰٪ موارد حلقه فلشر مثبت است و در سایر موارد به علت قرار داشتن در مراحل ابتدایی بیماری ممکن است رویت نشود<sup>(۲۴)</sup>. در این مطالعه در مجموع حلقه کایزرفلشر (KF) در ۶۹٪ (۵۸ نفر) افراد مثبت گزارش شد که با آمارهای ارائه شده مطابقت دارد. قابل ذکر است که حلقه KF در ۹ درصد بیماران با تظاهرات خالص نورولوژیک دیده نشد که با آمارهای ارائه شده مطابقت ندارد<sup>(۲۵)</sup>. البته معدودی مطالعات آمارهائی مشابه گزارش کرده‌اند<sup>(۲۶)</sup> ولی امکان دارد اشتباه تشخیصی افتالولوژیست در این مسئله دخیل باشد؟ مطالعات به عمل آمده در اکثر موارد نشانگر طبیعی بودن سرولوپلاسمین خون در ۵٪ بیماران بوده‌است<sup>(۲۶)</sup>. ولی در بررسی ما ۸/۳ درصد بیماران سرولوپلاسمین سرم طبیعی داشتند. مس ادرار ۲۴ ساعته از اهمیت بالایی در تشخیص بیماری ویلسون برخوردار است ولی باید دقت کافی در موارد مثبت کاذب (آلودگی ادرار به مس هنگام نمونه‌گیری و افزایش مس ادرار در تمام بیماران با نکرور وسیع سلول کبدی) به عمل آید. تعدادی از بیماران مورد مطالعه به صورت

#### بحث:

مطالعه آینده نگر فوق نشانگر وسعت علائم کلینیکی این بیماری متابولیک ارثی است. که با نشانه‌ها و علائم کاملاً غیراختصاصی تظاهر می‌کند، اتساع شکم، اسپنومگالی، هپاتومگالی، زردی، دیزارتری، سفتی عضلات، لرزش، آتاکسی و کاهش پلاکت خون مطرح کننده بیماری ویلسون است<sup>(۱۹)</sup>. با وجود این که از نظر ژنتیک این بیماری وابسته به جنس نیست، شیوع آن در پسرها بیش از دخترهاست، که شاید مربوط به شرایط فرهنگی و احتمالاً توجه بیشتر به پسرها در پیگیری بیماری از طرف خانواده آنها باشد. کمترین سن بروز بیماری نسبت به آمارهای معمول یک سال کمتر است<sup>(۲۰)</sup>. در این مطالعه کودکی چهار ساله با علائم درگیری کبدی، به صورت هپاتیت مزمن، کاهش سرولوپلاسمین خون، حلقه کایزر فلشر و سابقه فامیلی مثبت به عنوان ویلسون تشخیص داده شد که با مصرف دارو تحت کنترل قرار گرفته است. این مسئله نشان دهنده شدت رسوب مس در بافتها و ایجاد ضایعات مربوطه است و به نظر می‌رسد ناشی از شرایط ژنتیک ویا رژیم غذایی مردم ما باشد؟! در ارتباط با تظاهرات کلینیکی بیشترین فرم بروز بیماری به صورت سیروز جبران نشده‌است که نشان دهنده تشخیص دیر هنگام بیماری در ایران است. هیچ یک از تظاهرات کبدی به صورت هپاتیت برقی آسا نبود، که احتمالاً به علت عدم تشخیص بیماری است<sup>(۲۱)</sup>. آغاز بیماری به صورت درگیری کبدی از درصد بیشتری نسبت به آمارهای معمول

زیر ۵ سال، شدت درگیری کبدی و شروع تظاهرات عصبی در سنین پایین در ایران است<sup>(۳۰)</sup>.

مرگ و میر حدود ۱۰٪ در یک پیگیری ۶ ماهه تا ۱۰ ساله در مقایسه با آمارهای معمول از درصد بالایی برخوردار است که ناشی از مراجعه دیر هنگام، شدت ضایعات کبدی، تشخیص دیررس و عدم امکان پیوند کبد در ایران است. در تمام مدت مطالعه، بیماری ارثی متابولیک دیگری یعنی هموکروماتوز اولیه مورد تفحص قرار گرفته و در مجموع فقط در ۳ بیمار هموکروماتوز اولیه تشخیص داده شد. این امر نشاندهنده نادر بودن ژن این بیماری (علیرغم شیوع آن در غرب) در مقایسه با بیماری ویلسون در ایران است. باید متذکر شد که بیماری ویلسون در ایران شایع است لذا تمامی افرادی که در سنین کودکی تا میانسالی مراجعه می‌کنند و از نظر نشانگرهای (مارکرهای) ویروسی منفی هستند باید مورد بررسی‌های لازم از نظر بیماری ویلسون قرار گیرند.

#### REFERENCES:

- 1- Beam AG, A genetic analysis thirty families with Wilson's disease. Ann. hum. Genet. 1960; 24: 330.
- 2- Frymon M, Bonne - Tarnib Farrer LA et al. Assignment. of the gene for Wilson's disease to chromosome 13. proc NATE Acad USA 1985; 82; 1819-1821.
- 3- Beeler Td; Dunn- TM. Yeast. 1995 Mar; 11 (3) 283-92.
- 4- Thomas GR; Walshe Jm; COXDW. Am-j- Hum- Genet-1995 Jun; 56(6); 1315-9.
- 5- Yamaguchi-Y; Heiny MG. Isolation and characterization of a human liver c DNA as a candidate gene for Wilson's disease, Biochem-Biophys - Res - cummun, 1993 Nov 30; 197:271.
- 6- BULL - Pc; Thomas - GR; COXDW. The Wilson's disease gene is a putative copper - transporting type Atpase similar to the menkes gene. Nat - Genet. 1993 Dec.; 5(4). 327-37.
- 7- ATP - Dependent copper Transport in Human liver (c cop). H.S.A. Heymans F. Kuipers. R.d. Vork. Department of pediatrics and surgery university Hospital of Gronigen and Inter faculty reactor Institute; Defft university of technology, Delf. The Nether lands. 1996.
- 8- Gibbs K, Walshe Jm. Billiary excretion of copper in Wilson's disease (letter). Lancet. 1980; 2; 538-9.
- 9- Walshe Jm. Wilson's disease. The presenting symptom. Arch dis child 37; 253, 1962.
- 10- Goldfishers, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease. Am J patho 36; 483, 1960.
- 11- Zakim and Boyer hepatology. A text book of liver disease vol 2, 1990.
- 12- Leon Sciff and Eurgen R. Schiff. Disease of the liver. Seventh S edition 1993.
- 13- Maier- Dobersberger T, Mannhaier C, Racks, Granditsch G, Kaserer K, Korningerl, Steindl P, et al. Diagnosis of Wilson's disease in an asymptomatic sibling by DNA linkage analysis. Gastroenterology 1995; 109; 2015-2018.
- 14- Walshe Jm. Penicillamin a new oral therapy for Wilson's disease Am J med. 1956; 21; 487-95.
- 15- Walshe Jm. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet. 1982; 1; 643-7.
- 16- Scheinberg IH Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in

آتیپیک تظاهر نموده‌اند. و هیچکدام از یافته‌های فوق مانند حلقه KF مثبت، سرولوپلاسمین سرم کمتر از بیست میلی‌گرم در صد سی سی و علائم تیپیک نورولوژیک را نداشتند، تشخیص این گروه بر اساس رد سایر علل بیماری‌های کبدی وجود دو یافته از یافته‌های زیر داده شد<sup>(۳۸)</sup>.

۱- افزایش مس ادرار ۲۴ ساعته.

۲- سابقه فامیلی مثبت.

۳- پاسخ مناسب به دی‌پنی سیلامین.

مطالعات جدید نشانگر اختلاف در سن بروز، زمان شروع و شدت تظاهرات کبدی و عصبی بیماران مبتلا به ویلسون در ارتباط با موتاسیونهای مختلف P- ATPase است، برای مثال بررسی‌های چند مرکزی در اروپا نشان داده است که موتاسیون در His 1070 Gln موجب شروع دیررس علائم عصبی می‌گردد، در صورتیکه کبد این بیماران طبیعی یا مختصری درگیر است<sup>(۱۹-۲۸)</sup>.

موتاسیون‌های دیگر می‌تواند با شروع جدی بیماری کبدی در سنین پایین همراه گردد، این مطالعات توجیه‌گر علت بروز بیماری در سنین

presenting the effects of interrupting penicillamin therapy in Wilson's disease N ENG J Med. 1987; 317; 209; 130.

- 17- Brewer G, Hill GM, Prasad AS et al. oral Zinc therapy for Wilson's disease Ann Intern Med 99; 314; 1983.
- 18- Zinc Treatment prevents lipid peroxidation and increases Glutathione Availability in Wilson's Disease (WD), GC sturniolo, C.Mestriner, R, Cordin. R.D, Irica, R. Naccarato, F. Farinati Dep., Internal Medicine, Meesina university; Dept. Gastroenterology, Paduo university ITALY. 1996.
- 19- Walshe Jm. Wilson's disease. The presenting symptoms. Arch dis child 37; 253; 1962.
- 20- Bockus. Gastroenterology. 5th edition. Vol 3; 1995.
- 21- MC cullough Ad, Fieming CR, Thistle JL, et al diagnosis of Wilson's disease. Presenting as fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1983; 84; 161-167.
- 22- Catwright GE. Diagnosis of treatable Wilson's disease. N. Eng J med 298; 1347, 1978.
- 23- Webers Do, Hollenhorst RW. Goldstein NP. The ophthalmologic manifestation of Wilson's disease. Mayo Clin proc 52; 409, 1977.
- 24- Wolfgang Stremmel et al. Wilson's disease; clinical presentation. Treatment & survival; annals of internal med. 115, 720-760. 1991.
- 25- Scheinberg IH. Sternlieb I. Wilson's disease; In; Smith LH. ed. Major problems in internal medicine series, Philadelphia, WB Saunders, 1984.
- 26- Sternlieb, diagnosis of Wilson's disease, Gastroenterology 74; 787, 1978.
- 27- Petra steindlo Christian Madl, Alfred Ganlg, et al. Wilson's disease in Patients presenting with liver disease: A diagnostic challenge. Gastroentology, 1997; 113: 212-218.
- 28- A Nested PCR Based Assay for the his 1070 Gln mutation in Wilson's disease for family screening; Polli C., Majer Dobersberger TH, Morris P., Cauga E, Yeganehfar C., Ferenci P. Dept. internal Med TV, Univ. of Vienna, Austria, Dept. of Pediatrics, Sheffield univ. UK. 1996.
- 29- Detection of the his 1070 Gln Mutation in Patients with Wilson's Disease. Morrissp, Dutz CH., Kaserer K., Dienes HP, Ferenci P. Dept. Internal Med IV and Dept. of pathology, Unv. Vienna, Austria; Germany; Dept. of pediatrics, Sheffield Univ., UK. 1996.
- 30- Strand S; Hofmann WJ; Grambihler A et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve (CD 95 CAPO-1/Fas) maeiated apoptosis. Nat. Med. 1998 May; 4(5): 588-93.