

## WILSON HASTALIĞI

Nihal KARATOPRAK<sup>1</sup>, Gülay ÇİLER ERDAĞ<sup>2</sup>, Ayça VİTRİNEL<sup>3</sup>, Yasemin AKIN<sup>4</sup>

Solukluk, sarılık ve karın ağrısı şikayetleri ile başvurup hemoliz saptanan, hızla karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişen 10 ve 11 yaşlarındaki iki hastaya, tetkikleri sonucunda Wilson hastalığı tanısı konmuş, bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

*Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, Hemoliz, Çocukluk çağı.*

### WILSON'S DISEASE

Two girls at the ages of 10 and 11, respectively, were diagnosed as Wilson's disease because of the apparence of renal and hepatic insufficiencies following their complaints of paleness, abdominal pain, jaundice and hemolysis reported at their application.

*Key words :Wilson's disease, Hemolysis, Childhood*

Wilson hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon) bakır metabolizmasının otosomal resesif geçen herediter bir hastalıdır. Primer enzimatik defekt bilinmemektedir. Hastalık, beyinde dejeneratif değişiklikler, karaciğer sirozu, böbrek fonksiyon değişiklikleri, Kayser-Fleicher halkasıyla karakteristiktir. İnsidans 100,000-500,000 doğumda birdir, klinik bulgular nadiren 6 yaşından önce başlar. Çocukluk çağında mevcut belirtiler genellikle karaciğere aittir, serebral belirtiler geç belirir<sup>1,2</sup>.

Bu yazıda, Haydarpaşa Numune Hastanesi ve Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'ne hemoliz tablosuyla başvuran ve tetkikleri sonucunda Wilson Hastalığı tanısı konulan ve herhangi bir şikayeti olmayan, kardeşlerinde de yapılan tarama sonucunda Wilson Hastalığı saptanan iki olguyu sunmak istedik.

### OLGU I

11 yaşında kız çocuğu, hastaneye başvurmadan 10 gün önce halsizlik, üç gün önce sarılık, kusma ve karın ağrısı yakınmaları olmuş. Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan hastanın üç kardeşinden biri birbuçuk ay önce sarılık geçirmiş.

Fizik muayenesinde ileri derecede halsizlik, solukluk, skleralar ve tüm vücutta ikter mevcuttu. Ateş 36 derece aksiller, TA: 90/50 mmHg idi. Safralı kusmaları olup batın palpasyonla hassas ve ağrılı, organomegali, asit yoktu. Hastamızın laboratuvar bulguları şöyleydi: Hemogloblin (Hb) 4gr/dl, hemotokrit (Hct) %15, lökosit 18,000/mm<sup>3</sup>, trombosit 180,000/mm<sup>3</sup>, düzeltilmiş retikülosit %8, periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, anizositoz, poikilositoz. Eritrosit sedimentasyon hızı 110/150/165 mm, direkt

Coombs testi negatifti. Rutin kan biyokimyasında BUN 45 mg/dl, kreatin 2.6 mg/dl, kan şekeri 106 mg/dl, AST: 139 IU/l, ALT: 19 IU/l, GGTP: 139 IU/l, LDH: 1522 IU/l, alkalen fosfotaz: 13 IU/l, total bilirubin 15.2 mg/dl, direkt bilirubin 8.8 mg/dl, total protein 6.1 g/dl, albümin 2.9 g/dl, sodyum 150 mEq/l, potasyum 3 mEq/l bulundu. Tam idrar tahlilinde renk koyu kırmızı, densite 1009, albümin 2 pozitif, şeker 3 pozitif, bilirubin 4 pozitif, ürobilinojen normal, sedimentte her sahada 10-15 eritrosit, 5-10 lökosit görüldü. Safralı kusmaları olan hastaya genel cerrahi konsültasyonu istendi; acil cerrahi girişim gerektirecek patoloji saptanmadı. Retikülositoz ve anemi nedeniyle istenen hemogloblin elektroforezi, pirüvat kinaz, glükoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimleri, ozmotik fragilite testi normal, oraklaşma testi ve hepatit A,B,C markerleri negatif bulundu. Bir ünite tam kan ve bir ünite eritrosit süspansiyonu verilince hemotokrit %30 oldu; ertesı gün Hct değeri tekrar %20'ye indi. Hastanın halsizliği ve sarılığı giderek artarken, karın ağrıları devam ediyordu, ajitasyonu ve ara ara dalgalılığı oluyordu. Tekrar bir ünite eritrosit süspansiyonu ardından Hct %26'ya yükseldi. Bir sonraki gün Hct %18, eritrosit süspansiyonu sonrası %21 olurken kan tetkikleri şöyleydi: Lökosit 12,000/mm<sup>3</sup>, trombosit 160,000/mm<sup>3</sup>, düzeltilmiş retikülosit %7, lökosit formülünde nötrofil %92, lenfosit %6, monosit %2, BUN 159 mg/dl, kreatin 5.6 mg/dl, ürik asit 0.3 mg/dl, AST 130 IU/l, ALT 19 IU/l, GGTP 79 IU/l, LDH 2376 IU/l, alkalen fosfotaz 191 IU/l, total bilirubin 48.6 mg/dl, direkt bilirubin 39.1 mg/dl, total protein 5.2 g/dl, albumin 3.9 g/dl, amonyak 34 mcg/dl (N: 30-86 mcg/dl), protrombin zamanı 18.6 saniye, aktivitesi %36.7, parsiyel tromboplastin zamanı 27.8 saniye, serum demiri 157 gama, total demir bağlama kapasitesi 264 gama idi. Gaitada sterkobilinojen normal, hemokültür, koprokültür ve idrar kültüründe üreme yoktu. Hastaya bu sonuçlarıyla hemodiyaliz, bunu takiben

<sup>1</sup> Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Kliniği Başasistanı, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Kliniği <sup>2</sup> Asistanı <sup>3</sup> Şefi, Doç.Dr. <sup>4</sup>Şef Yardımcısı



plazmaferez uygulandı. Bir sonraki gün haptoglobülin 0.04 g/l (N:0.3-2.15 g/l), fibrinojen 350 g/dl, fibrin yıkım ürünleri 20 mg/ml altında, anti HIV negatif, 24 saatlik idrarda kreatinin 0.39 g/l, kalsiyum 0.0123 g/l, sodyum 18 mEq/l, potasyum 29 mEq/l idi; batın ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesi granülarite göstermekte, boyutları normalin üst sınırında, intrahepatik safra yollarında minimal dilatasyon izlenmekte, koledok ve vena porta doğal çapta, safra kesesi çamur ile dolu, böbrek boyutları parankim kalınlıkları normal, dalak grade 1 splenomegali görünümde saptandı. Hastaya hemodiyaliz ve plazmaferez desteği devam etti. Hemodiyaliz kliniği ile yapılan konsültasyonda hastada sepsis düşünüldü. Gastroentoloji konsültasyonunda hastanın hematolojik olay açısından incelenmesi ve CMV, EBV antikörleri, ANA, anti DNA tetkikleri istenmesi uygun görüldü. EBV IgM, CMV IgM, Gruber-Widal testi, Brusella aglutinasyon testi, Weil-Felix testi, Leptospira IHA testi, kalın damla negatif bulundu. Tekrarlanan batın ultrasonografisinde batın içi tüm kadranslarda masif sıvı tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonunda normoselüler kemik iliği, eritroid hiperaktivite görüldü, patolojik hücre tespit edilmedi, megaloblastik anemi düşünüldü. AFP 15.56 IU/ml (N:1.00-7.00 IU/ml), seruloplazmin 48 mg/dl (N:15-60 mg/dl), 24 saatlik idrarda porfirinler, serumda ANA, ASMA, AMA, anti LKM, antisitozol antikor, mikro filament antikor, mikro tübal antikorlar negatif bulundu. İlk seruloplazmin değerinin normal olmasına rağmen hastada Wilson hastalığı olabileceği düşünülerek göz konsültasyonu istendi ve yarıık lambayla bilateral belirgin Kayser-Fleicher halkası tespit edildi. 24 saatlik idrarda bakır seviyesinin 1430 ng/gün yüksekliği ile Wilson hastalığı tanısı teyit edilen hastaya D-penisilamin ve çinko sülfat başlandı. Hastanın iki günde bir yapılan biyokimyasal tetkiklerinde BUN, kreatin yüksek devam etti, transaminazlar orta derecede yüksekti, kan bilirubini direk hakimiyeti ile 60 mg/dl'ye kadar yükseldi. Tekrarlanan serüloplazmin değeri 12 mg/dl idi. Hastanın kardeşlerinin serum serüloplazmin değerleri 7, 22, 25 mg/dl idi; hiç birinde Kayser-Fleicher halkası tespit edilmedi. Serüloplazmin değeri düşük olan kardeş tedavi başlanarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Hepatoloji Polikliniğinde takibe alındı.

Hastamız hastaneye yatışının 32. gününde multiorgan yetmezliği ile exitus oldu. Postmortem yapılan karaciğer tru-cut biopsisi sonucunda aktif siroz, ağır duktuler, intrakanaliküler, intrasellüler kolestaz saptandı.

## OLGU 2

10 Yaşında kız çocuğu. Hastaneye başvurmadan 7 gün önce halsizlik, karın ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, baygınlık geçirme şikayetleri başlamış. Öz geçmişinde özellik olmayan hastanın soy geçmişinde anne baba hala çocukları idi.

Fizik muayenede ileri derecede halsizlik, solukluk skleralar ve tüm vücutta yaygın iktet mevcuttu. Ateş 36,7 derece aksiller, TA:90/70mm-Hg idi. Batın palpasyonla hassastı; karaciğer MCH'ta 3 cm. palpabildi; splenomegali yoktu.

Hastanın laboratuvar bulguları şöyleydi. Hemoglobin: 31 mg/dl, hematokrit: %11,5, lökosit 14,600/mm<sup>3</sup>, trombosit 115,000/mm<sup>3</sup>, düzeltilmiş retikülosit %9, lökosit formülünde nötrofil %76, lenfosit %24, periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, anizositoz, parçalanmış eritrositler, poikilositoz görüldü. Eritrosit sedimantasyon hızı 25 mm/saat, rutin kan biokimyasında; üre: 35 mg/dl, kreatinin 0,75 mg/dl; kan şekeri 89 mg/dl, AST: 99 IU/dl, ALT: 102 IU/dl, GGT: 199 IU/dl, LDH: 1015 IU/dl, ALP: 116 IU/dl, total bilirubin 5,02 mg/dl, direkt bilirubin 2,52 mg/dl, indirek bilirubin 2,5 mg /dl, total protein 5,6 mg/dl, albumin 3,1 mg/dl, globulin 3,5 mg/dl, sodyum 148 mEq/l, potasyum 4,04 mEq/l, bulundu. Tam idrar tetkikinde renk koyu sarı; dansite 1025, albumin bir pozitif, şeker negatif, aseton bir pozitif, bilirubin bir pozitif, ürobilinojen normal, sedimentte her sahada bir iki lökosit, nadir eritrosit görüldü.

Retiküloz ve anemi nedeniyle istenen hemoglobin elektrofrezisi, pirüvat kinaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleri, osmatik frajilite testi normal, oraklaşma testi ve hepatit A,B,C markerleri ve soğuk aglutininleri; direkt Coombs testi negatif bulundu. Hastaya 15 cc/kg olacak şekilde tam kan transfüzyonu yapıldıktan sonra Hct %24 oldu. Ertesi gün hct değeri tekrar %16'ya düşen hastaya 1 ünite eritrosit süspanasyonu verilerek Hct değeri %26'ya yükseltildi. Karın ağrısı ve sarılığı devam eden hastanın ertesi gün Hct değeri %20'ye düşmüştü. Bir kez daha 10cc/kg olacak şekilde eritrosit süspanasyonu verilen hastaya herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmadığı için antibiotik başlanmadı. Ertesi gün batın distansiyonu başlayan hastaya yapılan batın ultrasonografisinde, batın içinde yaygın asit mevcut olduğu, karaciğer ekojenitesinin granülarite gösterdiği; karaciğer ve dalak boyutlarının normalin üst sınırında olduğu, safra kesesi ve safra yollarının, koledok ve vena porta çapının normal olduğu saptandı. Karaciğerdeki bu mikronodüler düzensiz görünümünden yola çıkarak Wilson Hastalığı üzerinde duruldu. ANA, ASMA, AMA, alfa<sub>1</sub>-antitripsin sonuçları negatif olan hastanın göz muayenesinde Kayser-Fleicher halkası tespit edilmesi; seruloplazmin düzeyinin 8 mg/dl (N:20-54 mg/dl); 24 saatlik idrarda bakır düzeyinin 564 mg (N:3-35 mg) olarak saptanması üzerine hastaya Wilson Hastalığı tanısı konularak D-penisilamin ve çinko sülfat başlandı. Daha sonra yapılan karaciğer biopsisi sonucunda ağır parankim hasarı, belirgin fibrozis saptandı. Uygulanan bakır boyasıyla dokuda bakır birikimi gösterilemedi ancak histopatolojik özellikler Wilson Hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın üç günde bir yapılan laboratuvar tetkiklerinde ALT 58 IU/dl, AST 55 IU/dl ve retikülosit sayısı %3'e kadar geriledi.



İlaçlarını düzenli kullanan ve genel durumu stabilleşen hasta salah ile hastanemizden taburcu edildi.

Hastanın herhangi bir şikayeti olmayan kardeşinin tarama amacıyla bakılan serum serüloplazmin değerinin 1 mg/dl saptanması üzerine onun da tedavisine başlandı. Her iki kardeş Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Hepatoloji Polikliniğinde takibe alındı.

## TARTIŞMA

Wilson Hastalığı, bilier bakır atılımının ve bakırın serüloplazmine bağlanmasının azalması ile karaciğer, beyin (özellikle bazal ganglionlarda), böbrek tubulusları ve korneada aşırı bakır birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli ilerleyici bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak bilinmeyen Wilson hastalığında son yıllarda hastalığın moleküler genetiği ile ilgili önemli adımlar atılmıştır. Wilson Hastalığı (WH) geni 13 q 14.3 üzerindedir ve P tipi Cu transport eden ATP az yapılmasını kodlar<sup>3,4,5,6</sup>. Hastalığın özelliklerinin çok değişik olması nedeniyle genetik genetik heterojeniteden söz edilmektedir. Hastalığın moleküler temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Hastaların %90-95'inde saptanan serüloplazmin düşüklüğünün WH genindeki bir hata sonucu olduğu düşünülmekteyse de, bazı bulgular ve serüloplazmin kontrol geninin 3. kromozom üzerinde olması bu fikri desteklememektedir<sup>7</sup>. Serüloplazmin düşüklüğüyle WH arasındaki ilişki iki genin interaksiyonunu düşündürmektedir. Epstein ve Sherlock'un<sup>8</sup> hipotezine göre bir tek gen mutasyonu hem serüloplazmin değerinde azalmaya, hem de safrayla bakır atılımında bozukluğa neden olmaktadır. Bir kontrolör gen bebeklerdeki WH'ye benzeyen bakır metabolizmasının erişkin şekle dönüşmesini düzenlemektedir. Bu gendeki bir mutasyon fetal hayattaki bakır metabolizmasının devamına neden olup, WH ile sonuçlanmaktadır<sup>8,9</sup>.

Serüloplazmin düşüklüğünün hastalığın primer nedeni olmadığı bilinmektedir. WH genindeki mutasyonun serüloplazmin regülatör bölgesini etkileyerek transkripsiyonu engelleyen anormal bir protein yapımına neden olduğu ileri sürülmektedir. Bir görüşe göre, bakırın aposerüloplazmine bağlanması için hazırlayıp sunan taşıyıcı proteindeki defekt nedeniyle, aposerüloplazminin hücreden dışarı çıkamayıp, artmış hücre içi konsantrasyonu negatif "feed-back" mekanizma ile serüloplazmin yapımını inhibe etmektedir. Bir başka görüşe göre ise bakır için serüloplazmin ile kompetisyona giren, bakırı kuvvetle bağlayıp karaciğerde depolanmasına neden olan anormal bir metalloprotein (metallothionein) nedeniyle serüloplazminin bağlayacağı bakır miktarı azalmakta, bu da serüloplazmin sentezini engellemektedir. Çünkü, bir çok metalloprotein gibi ancak metalinin (bakır) varlığında serüloplazmin transkripsiyonunun arttığı bilinmektedir<sup>10</sup>.

Aşırı bakır birikimi karaciğer, beyin, böbrek ve diğer organlarda zedelenmeye neden olmaktadır. Klinik olarak hepatik, nörolojik ve kombine şekilleri vardır. Hepatik şekil akut hepatit, fulminant hepatik yetmezlik, kronik hepatit, siroz tablolarıyla seyredebilir<sup>11,12</sup>. Nörolojik şekil ise daha çok ekstrapiramidal bulgularla seyredir. Ayrıca hastalarda, hastalarımızda olduğu gibi hemolitik anemi, böbrek tutulumu, kemik bulguları, safra kesesi taşı bulunabilir<sup>13,14,15</sup>. WH'nin hemolizi akutur, karaciğer hasarı gösteren hastaların %20'sinde mevcuttur veya WH'nin başlangıç bulgusu olabilir<sup>16</sup>. Bu yüzden 4-40 yaş arasında Coombs negatif hemolitik anemili tüm çocuk ve erişkinlerde WH düşünülmelidir. Bu hemoliz, zarar görmüş hepatositlerden bakırın büyük miktarlarda salınmasıyla ilgili olabilir; plazma bakırı eritrositlerce alınır ve oksidatif hasar sonucu intravasküler oluşur. WH'nin hemolizle giden formu karaciğer transplantasyonu yapılmadığında genellikle fataldir. WH'da renal semptomlar herhangi bir dönemde olabileceği gibi çocuklarda nadiren görülmektedir. Glomerül filtrasyon hızı hastalık ilerledikçe azalır, tübüler bozukluk ön plandadır, normal kan glukozu seviyelerinde glukozüri genellikle görülmez. Fosfat reabsorbsiyonu da bozulmuştur; bu bazı hastalarda hipofosfatemiyeye ve osteomoleziye yol açar; proteinüri genellikle hafiftir<sup>17</sup>. Hastalarımızda da karaciğer bozuklukları WH ile uyum sağlıyordu; ayrıca hemoliz de mevcuttu. Hemoliz bulguları karaciğer fonksiyon bozukluğunda daha ön plandaydı.

Tanıda karaciğer dokusunda bakır tayini esastır. Kayser-Fleicher halkası varlığı, serüloplazmin düşüklüğü ve 24 saatlik idrarda bakır yüksekliği tanı için önemli bulgulardır. Serum bakırı düşük, normal veya yüksek olabilir<sup>18</sup>. Hastalığın otosomal resesif geçiş göstermesi nedeniyle aile taramalarıyla asemptomatik vakaların tanımlanması ve tedaviye alınması oldukça önemlidir. Olgu 1'de sunulan hastanın üç kardeşinden birinde ve Olgu 2'de sunulan hastanın diğer kardeşinde, hiçbir belirti olmamasına rağmen serüloplazmin düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

Tedavide öncelikle günlük bakır alımı kısıtlanmalıdır. Bakır bağlayıcı bir ajan olup idrarla bakır atılımını arttıran D-penisilamin ve çinkosülfat tedavide kullanılmaktadır. D-penisilamine duyarlı vakalarda triethylen tetramin kullanılması önerilmektedir<sup>3,19,20</sup>. Fulminant hepatik yetmezlik ve dekompanse siroz tablolarında ortotopik karaciğer transplantasyonu başarı ile uygulanmaktadır<sup>3,19,21,22</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Balistreri WF. Metabolic diseases of the liver. In: Behram RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC (Ed) Nelson Textbook of Pediatrics (14th ed), WB Saunders Co, Philadelphia 1992; 1015-16.
2. Brodehl Y. Wilson's disease. In: Edelman CM. Pediatric Kidney Disease. Second Edition, Boston Little Brown, 1992; 2: 1859.



3. Koçak N, Özen H, Yüce A, ve arkadaşları. Wilson hastalığı. In: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Ed). *Pediatric Gelişmeler*. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Ankara, 1999;715-42.
4. Bowcock AM, Farrer LA, Cavalli LL, et al. Mapping the Wilson's disease locus to a cluster of linked polymorphic markers on chromosome 13. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 27-35.
5. Dryja TP, Rapoport JM, Weichselbaum R, et al. Chromosome 13 restriction fragment length polymorphisms. *Hum Genet* 1984; 65: 320-24.
6. Babic T, Relja M. Hepatocerebral degeneration. *Lijec Vjesn* 1991; 113(9-10): 348-52.
7. Hovwen RHJ, Scheffer H, Meerman GJ, et al. Close linkage of the Wilson's disease locus to D13S12 in the chromosomal region 13q21 and not to ESD in 13Q14. *Hum Genet* 1990; 85: 560-62.
8. Epstein O, Sherlock S. Is Wilson's disease caused by a controller gene mutation resulting in perpetuation of the fetal mode of copper metabolism? *Lancet* 1981; 1:303-5.
9. Czaja MJ, Weiner FR, Schwarzenberg SJ, et al. Molecular studies of ceruloplasmin deficiency in Wilson's disease. *J Clin Invest* 1987; 80: 1200-1204.
10. Durlam DM, Palmiter RD. Transcriptional regulation of the mouse metallothionein I gene by heavy metals. *J Biol Chem* 1981; 256: 5712-16.
11. Dobyns W, Goldstein N, Gordon H. Clinical spectrum of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 35-42.
12. Bhave SA, Prohit GM, Prathan AV, et al. Hepatic presentation of Wilson's disease. *Indian J Pediatr* 1987; 24: 385-93.
13. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson's disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 548-59.
14. Özsoylu Ş, Koçak N, Yüce A. Massive hematuria in children with Wilson Disease. *Turk J Med Sci* 1993; 19: 187-88.
15. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993; 65: 460-62.
16. Becker PS, Lux SE. Copper toxicity. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th Edition. WB Saunders Co, Philadelphia 1993; 1:604.
17. Cafruny EJ, Feinfeld DA, Schwartz GJ, Spitzer A. Effect of drugs, toxins and heavy metals on the kidney. In: Edelmann CM. *Pediatric Kidney Disease*. Second Edition, Boston, Little Brown, 1992; 2: 1719.
18. Barrow L, Tanner MS. Copper distribution among serum proteins in pediatric liver disorders and malignancies. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 555-60.
19. Milanino R, Marrella M, Moretti U, et al. Oral zinc sulphate as primary therapeutic intervention in child with Wilson Disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 654-55.
20. Dubois R, Rodgerson D, Hambidge M. Treatment of Wilson's disease with trientine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 77-81.
21. Sternlieb I. Wilson's disease indications for liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4: 14-17.
22. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19(3): 583-7.