

## 자매에게 발병한 윌슨병

고신대학교 의학부 소아과학 교실

전경희 · 허재원 · 이창연

### Two cases of Wilson's disease developed in sisters

Jeon Kyoung Hi, Chang Youn Lee, Huh Jae Won

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Kosin University*

#### = Abstract =

Wilson's disease is due to excessive accumulation of copper in the liver, brain, kidneys, and cornea, caused by a defect in biliary excretion of copper.

We have experienced two case of Wilson's disease developed in sisters.

case 1: The patient, 7-year old girl was admitted with abdominal pain, abdominal distention, and jaundice. She had low serum ceruloplasmin level, high urinary copper excretion and increased transaminase level. She died of fulminant hepatitis on 2nd hospital day.

case 2: The patient is younger sister of case 1. She was a 7 year old girl. She showed anorexia and abdominal pain. Serum ceruloplasmin and copper level was reduced, and transaminase levels was elevated. We have treated the patient with D-penicillamine, and the blood level of SGOT and SGPT have decreased down to normal level. We reviewed literatures briefly and presented these cases.

#### 서 론

윌슨병은 1912년 Wilson에 의해 처음 기술된 질환으로<sup>1)</sup>, 구리의 대사 장애로 인하여 만성 간질환과 중추신경계의 퇴행성 병변이 생기며, 그 외에 망막, 신장, 혈액, 관절을 침범하여 다양한 증상이 나타나는 질환이다. 상염색체 열성으로 유전되는 질환으

로<sup>2)</sup> 증상이 나타나기 전에 치료하면 예후가 좋은 질환이기 때문에, 윌슨병이 의심되는 환아가 있는 경우 그 가족에 대한 철저한 조사와 선별 검사가 중요하다<sup>3)-5)</sup>.

저자는 2년 전에 급성 전격성 간염으로 00병원에서 사망후 윌슨병으로 진단된 환아와, 그 환아의 여동생이 고신의대 부속병원에 만성 간염으로 입원, 윌슨병으로 진단된

증례를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### ● 증례 1

- 환 자 : 궤O름, 8세, 여자
- 주 소 : 복통, 설사와 복부 팽만
- 현병력 : 환아는 평소 별문제 없이 지내다가, 입원 5일경 전부터 복통과 설사가 있으면서 복부 팽만이 나타나 2일 후 인근 종합병원에 입원하였다. 간 경화증과 전격성 간염으로 진단 받고 치료중 간성 혼수 증상이 나타나 00병원으로 이송되었다.
- 과거력 : 특이 사항 없음
- 가족력 : 특이 사항 없음
- 이학적 소견 : 입원시 체중 25Kg (90-97%ile), 신장 120cm (50-75%ile), 두위 54cm (97%ile), 흉위 67cm (97%ile)로 발육과 영양 상태는 양호한 편이었고 의식 상태는 기면 상태였다. 결막은 창백했고 공막은 황색을 띄고 있었고 혀는 약간 탈수되어 있었다. 심음은 규칙적이었으나 수축기성 잡음이 들렸으며 폐 소리는 거칠었다. 복부는 팽만 되고 장음은 들을 수 있었으며 이동성 탁음이 있었고 간과 비장은 만져지지 않았다. 하지 부종이 약간 있었고 신경학적 검사상 심부건 반사는 정상이었고 오른쪽에 족간대성 경련이 나타났다.
- 검사 소견 : 입원시 환아의 혈액학적 소견, 생화학적 소견, 뇨 검사 소견은 표 1.에서 보는 바와 같았다. 혈색소치가 4.3 gm/dl로 감소되어 있었으며 백혈구수는  $21,000/mm^3$ 으로 증가되어 있었고 혈색소치는 정상이었다. 간기능 검사상 SGPT 457 IU/L, SGPT 107 IU/L로 상승되어 있었고 total bilirubin치가

20.2 mg/dl로 높았으며 prothrombin time이 157.1초로 증가되어 있었다. 혈청 ceruloplasmin치는 11 mg/dl (정상 19-38mg/dl)로 저하되어 있었고 소변의 구리 농도는 211 ug/dl(정상 80-133ug/dl)로 상승되어 있었다.

- 치료 및 임상경과 : 환아는 입원 후 부종과 복수로 인해 이노제를 투여하였으며, 혈색소치가 낮아져 있어 수혈을 받았고 간성 혼수에 대한 치료로 neomycin을 투여하면서 관찰하는 중 입원 2일째 전격성 간염에 의한 폐출혈로 사망하였다.

### ● 증례 2

- 환 자 : 궤O성, 7세, 여자
- 주 소 : 식욕 저하와 복통
- 현병력 : 환아는 내원 7개월 전 식욕이 감소되고 복통이 생겨, 인근 병원에서 검사 결과 빈혈과 간기능 검사에 이상이 있음을 발견하고 5개월 동안 치료하였으나 호전이 없었다. 내원 2개월 전, 인근 종합병원에 입원하여 간조직 검사후 만성 활동성 간염과 초기 간 경화증 진단 하에 스테로이드로 치료받던 중, 호전이 없어 보호자의 원에 의해 본원으로 이송되어 월슨병이 의심되어 입원하였다.
- 과거력 : 특기 사항 없음
- 가족력 : 언니가 2년 전에 (당시 8세) 전격성 간염으로 사망함
- 이학적 소견 : 환아는 체중 29Kg, 신장 116 cm으로 비만한 편이었으며 의식 상태는 명료하였다. 안면은 쿠싱 현상을 보였으며 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달 소견은 없었다. 심장과 폐는 정상이었다. 복부는 약간 팽만하였으며 간은 3횡지 정도 촉진되었고 비장은 만져지지 않았다. 양하지에 부종은 없었고 신경학적 검사는 정상이었다.
- 검사 소견 : 환아의 검사 소견은 표 1

과 같았다. 백혈구 수가  $15,400/\text{mm}^3$ 으로 높았고 혈색소치와 혈소판 수는 정상 이었고 간기능 검사상 SGOT 97 IU/L, SGPT 226 IU/L로 상승되어 있었다. 혈청 ceruloplasmin치는  $4.0 \text{ mg/dl}$ 로 저하되어 있었고 혈청 copper치는  $26 \text{ mg/dl}$ 로 (정상  $80-155 \text{ mg/dl}$ ) 감소되어 있었으며 24시간 뇨 구리 배설량은  $52 \text{ ug/day}$ 였다.(정상  $40-60 \text{ ug/day}$ )

- 치료 및 임상 경과 : 저 구리 식이 요법을 하면서 D-penicillamine을 매일 1000

mg씩 투여하였다. 표2에서 보는 바와 같이 치료 후 20일 이후부터 24시간 뇨 구리함량의 현저한 증가를 보였고 치료 시작 100일후 검사한 SGOT와 SGPT가 정상으로 떨어졌으며 치료 160일 경부터 24시간 뇨 구리 배설량이 감소됨을 볼 수 있었다. D-penicillamine의 투여후 이 약제의 부작용으로 여겨질 만한 증상은 나타나지 않았고 환아는 계속 치료 관찰 중에 있다.

Table 1. Laboratory findings of patients on admission

|                             | 증례 1                   | 증례 2       |
|-----------------------------|------------------------|------------|
| Hematology                  |                        |            |
| WBC(/mm <sup>3</sup> )      | 21,900                 | 15,400     |
| Hemoglobin(gm%)             | 4.3                    | 13.9       |
| Platelet(/mm <sup>3</sup> ) | 230,000                | 287,000    |
| Reticulocyte(%)             |                        | 3.0        |
| Prothrombin time(%)         | 157.1                  | 13.1       |
| Blood chemistry             |                        |            |
| T-protein(g/dl)             | 5.6                    | 8.0        |
| albumin(g/dl)               | 2.9                    | 4.9        |
| SGOT(IU/L)                  | 457                    | 97         |
| SGPT(IU/L)                  | 107                    | 226        |
| T-bilirubin(mg/dl)          | 20.2                   | 0.5        |
| BUN(mg/dl)                  | 12                     | 10         |
| Creatinine(mg/dl)           | 0.2                    | 0.4        |
| Serological test            |                        |            |
| HBs Ag                      | (-)                    | (-)        |
| HBs Ab                      | (-)                    | (+)        |
| urinalysis                  | WBC : 15-20 RBC : many | (-)        |
| s-ceruloplasmin(mg%)        | 11                     | 4.0        |
| s-copper(mg%)               |                        | 26         |
| urine copper excretion      | 211ug/dl               | 52 ug/24hr |

Table 2. Changes in Urinary Copper Excretion and SGOT/SGPT after Treatment with D-penicillamine

| Duration of treatment | 24hr urine copper<br>(ug/24hrs) | SGOT/SGPT<br>(IU/L) |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------|
| Before treatment      | 52                              | 97 / 226            |
| at 10 day             | 1 61                            | 119 / 216           |
| at 20 day             | 7 68                            |                     |
| at 40 day             | 19 00                           | 190 / 228           |
| at 70 day             | 12 00                           |                     |
| at 100 day            | 8 30                            | 21 / 20             |
| at 160 day            | 3 06                            |                     |
| at 12 month           | 2 70                            | 22 / 13             |
| at 15 month           | 1 92                            | 24 / 19             |

## 고 안

본 질환은 상염색체 열성으로 유전하며 구리의 담도 배설 장애로 인해, 구리가 먼저 간에 축적되었다가 뇌, 각막, 신장 등에 침착되어 일어나는 구리의 대사이상 질환이다. 전 세계적으로 분포를 하며, 발생빈도는 인구 10만명-15만명에 1명꼴로 나타난다고 하며<sup>6-7)</sup> 남자에서 약간 빈도가 높고 발병연령은 대부분 20세가 되기전에 나타난다.

상염색체 열성유전을 하므로 환자의 형제 중 4명에서 1명꼴로 이 질환이 나타날 수 있다. Frydman등<sup>8)</sup>이 월슨병이 13번 염색체와 연관이 되어 있음을 1985년 처음 보고한 이후, 국내에서도 김 등이<sup>9)</sup> 1993년 월슨병 환자의 제한효소 분절길이 다형성 분석을 통하여 월슨병의 유전자가 한국인 환자에 대해서도 13번 염색체 장축에 존재하는 것을 확인하였고 유전자형으로 보인자를 진단할 수 있다고 보고하였다. Tanzi등<sup>10)</sup>은 1993년 염색체 13q14.3에 존재하는 월슨병 유전자를 유전자 지도작성을 거쳐 염기 서열을 밝혀냈다.

이형접합자의 조사에 의해 유전방식에 따른 3가지가 알려져 있는데, 전형적인 형태 2가지는 이형접합자가 정상 혈청 ceruloplasmin 농도를 갖는 경우로서 이중 유아형은 16세 이전에 증상이 나타나며 간질환의 증세를 주로 나타내고 서유럽인에게 흔하며, 슬라브형은 늦게 증상이 발현되고 신경학적 증상을 주로 나타내고 동유럽인에게 흔하다. 세 번째 형태인 비전형적인 경우는 유아형과 비슷하게 나타난다.<sup>11)</sup>

치료가 될 수 있는 유전성 질환이기 때문에 모든 환아의 형제들과 간경변을 가지고 있는 환아, 만성간염 환아들에서는 screening test를 하여 간이나 뇌조직의 치명적 변화를 가져오기 전에 치료를 시작해야 한다.

병태 생리학적 기전은 정확히는 알려져 있지 않지만, Evans등은 간세포 내의 metallo-thionein의 구리결합능력이 정상인에 비해 4배정도 친화력이 높으므로 구리의 정상 평형이 파괴되고 구리의 ceruloplasmin과의 결합이 방해되므로 간세포는 구리에 의해 포화되

어 free copper가 혈류로 방출된다고 하였으나, Strickland등은 구리의 흡수는 정상이나 담즙을 통해 대변으로 배설되지 못하기 때문임을 최근에 밝혀내었다.<sup>12)</sup>

Deiss<sup>13)</sup>등은 다양하게 나타나는 임상증상의 진행정도에 따라 윌슨씨병을 5단계로 나누었고, Dobyns<sup>14)</sup>등은 이를 변형하여 3시기로 나누었다. Stage I는 간세포의 세포질에 구리가 축적되는 시기로서 간의 결합능력이 포화될 때까지 계속하며 대체로 무증상이다. Stage II는 간세포질의 세포질에서 lysosome으로 또는 간세포에서 혈액으로 구리가 재분포되는 시기인데, 대개 서서히 진행되기 때문에 증상이 없게 된다(stage IIa). 그러 재분포가 급격할 경우, 간세포의 대사가 일어나게 되면 (stage IIb) 혈중 구리농도의 급격한 상승이 있게 되고, 적혈구 막에 손상이 초래되어 용혈성 빈혈이 오게 된다 (stage IIc). 이후 구리의 혈중 유리와 구리의 lysosome내로의 축적이 계속되면, 만성 진행성 간병변과 뇌를 포함한 다른 조직에 구리의 축적이 일어나게 되어 이에 따른 증상이 나타나게 된다.(stage III) 본례에서는 증례1, 증례2 모두 stage III로 추정되었다.

임상증상은 다양하게 나타날 수 있으며<sup>15)</sup> 어릴수록 주로 간질환의 증세를 나타내며 20세 전후해서 증상이 나타날 때는 신경학적 증세를 주로 나타낸다고 한다.<sup>7)</sup> 간의 증상으로는 간종대 혹은 위축, 황달, 비장종대, 식욕 부진등이 있고, 간경화증의 합병증으로 식도 정맥류, 부종, 복수, 비장 기능항진증, 간성 혼수등이 나타날 수 있으며, 만성 간염의 경과를 취하면서 다른 특징적인 임상증상을 동반할 수 있다. 만성 간질환을 가진 모든 소아에서는 반드시 윌슨병의 가능성을 염두에 두어야 하며<sup>16)</sup> 만성 간염과 윌슨병을 감별함에 있어서 24시간 소변내 구리 배설, 간내 구리농도, 혈청내 ceruloplasmin의 농도로 구별할 수 있는데

이중 ceruloplasmin의 농도측정이 감별에 가장 도움이 된다고 하였다. 급성 전격성 간염의 증세로 나타나는 경우 특발성인 경우와 비교해 볼때 1) 비교적 나이가 어리며 2) 혈청, 소변내 구리의 농도가 높고 3) transaminase의 수치가 그다지 높지 않으며 4) 빌리루빈의 농도가 높고 5) 혈색소가 낮은 특징을 나타낸다고 하였다.<sup>17)</sup>

신경 증상은 뇌저 신경절의 장애가 주로 나타나고 드물게는 소뇌증상도 나타나는데 진전, 강직, 연하장애, 구음장애, 근긴장 이상증을 보일 수 있고<sup>20)</sup> 정신증상으로는 불안, 조증, 우울증, 인격장애, 정신분열증 등이 나타날 수 있으나 대개는 치료에 잘 반응한다.

또한 윌슨씨병의 가장 독특한 소견으로 Kayser-Fleisher환<sup>16)</sup>을 볼 수 있는데 이 환은 각막연의 Descemet막의 황갈색 변성으로서 원발성 담즙성 간경변증, 간경변증을 동반한 만성간염에서도 관찰이 된다. 치료도중에 환이 감소하거나 사라지기도 한다는 주장이 있으나 많은 이들이 임상 증상의 개선과는 큰 상관관계가 없다고 믿고 있다.

신장의 이상 소견으로는 구리의 침착으로 근위 세뇨관이 손상 받아 당뇨, 아미노산뇨, 인산뇨, 요산, 현미경적 혈뇨 등이 나타날 수 있으며 신세뇨관성 산혈증에 의한 대사성 산증이 신경 증상을 더 악화시킬 수 있다. 신기능 이상에 의한 2차적 변화로 방사선 소견상 골연화, 골절, 골관절염등의 이상 소견이 있으며<sup>21)</sup> 그 정도는 경과시기와 평행하고, 다량의 vitamin D와 alkali의 투여로 호전된다고 보고된 바 있다.

혈액학적 변화로서는 혈중 구리의 농도가 증가시 적혈구 막의 손상으로 자가 용혈을 일으키며, 혈색소의 불내열성이 증가되고, erythrocyte glutathionase의 감소로 인해 용혈성 빈혈이 올 수 있고<sup>14)</sup> 명확치는 않지만 비장 기능의 항진에 의해 범혈구 감소증이 올 수 있다. 이외에도 용혈과 관계된 담

석증, 구리 침착에 의한 부갑상선 기능 저하 증등이 올 수 있다.

진단은 가족력과 신경학적 장애, Kaiser-Fleisher 환, 간경변 등 특징적인 임상증상과 함께 혈청내 ceruloplasmin의 농도가 20 mg/dl 이하로 감소, 혈청내 구리의 감소가 60ug/dl 이하, 뇨의 구리 배설량이 100 ug/dl 이상 증가 등의 검사 소견과 간조직내 구리함량의 증가 즉 건조 간조직 gram당 250ug 이상일 때 확진할 수 있다<sup>5)</sup>. 윌슨병의 homozygote와 heterozygote의 생화학적 소견 중 가장 뚜렷한 것이 혈청 ceruloplasmin의 농도 감소인데 homozygote의 90%와 heterozygote의 10%에서 감소하므로 hypoceruloplasminemic heterozygote인 사람이 만성 활동성 간염을 앓게 되면 윌슨병과의 감별이 매우 힘들어진다. 신증, Kwashiorkor, 스푸르양 증후군, 심한 영양실조, 심한 간부전 등에서도 혈중 ceruloplasmin이 감소될 수 있으며 신증, 원발성 담도성 간경변증, 만성 활동성 간염, 알콜성 간경변증 등에서는 뇨의 구리배설이 증가하는 경우가 있어 감별진단을 하여야 할 것이다.

치료는 첫째로는 구리가 많이 포함되어 있는 조개, 새우, 간, 버섯 등을 피하고 우유, 딸기, 고기, 포도 등의 구리가 적은 음식을 섭취하게 하고<sup>15)</sup> potassium sulfate 같은 구리의 장내 흡수를 방해하는 약을 내복한다. 둘째로 조직내 침착된 구리를 소변으로 배설하는 chelating agent를 사용한다. 현재까지는 D-penicillamine이 가장 효과적인 약물로 알려졌으며 간증상보다 신경증상에 더 효과가 있는 것으로 보이며, 250mg씩 1일 3-4회 공복에 투여하며 복용기간은 요의 구리 배설량이 정상으로 된 후에도 일생동안 계속적인 치료가 필요하다고 하였다<sup>19)</sup>. 치료 효과는 신경증상 및 정신증상의 호전을 보이며 간의 병리조직 소견의 변화와 간기능 부전이 없어지고 전신 상태의 호전을 가져온다. 부작용은 발열, 발진,

구역, 백혈구 감소증, 재생 불량성 빈혈, 신증후군, 피리독신 결핍증, 막성 사구체신염, 시신경염, 체내 아연부족<sup>22)</sup>이 나타날 수 있다. D-penicillamine에 과민한 환자들에게 BAL(dimercaprol)을 사용할 수 있으나<sup>23)</sup> 경구 투여가 불가능하며 이외 경구용 아연으로 치료를 시도해 볼 수 있고<sup>24)</sup>, D-penicillamine 치료에 반응이 없는 경우는 triethylenetetramine dihydrochloride (TETA)가 효과가 있다.<sup>25)</sup>

예후는 치료받지 않은 환아는 모두 사망하며<sup>26)</sup> 첫 6개월 동안의 치료에 대한 반응이 예후에 큰 영향을 미친다. 증상이 급성 간부전으로 나타난 경우가 신경계 증상으로 나타난 경우보다 예후가 좋지 않으며, 황달, 높은 혈청 빌리루빈 수치, GOT/GPT가 높을 때에도 치료효과가 좋지 않다.

증상이 발현되기 전에 조기진단을 하기 위하여 환아의 가계조사를 철저히 하고, 가장 도움이 되는 screening test로서 혈청 ceruloplasmin 치를 측정하여<sup>27)</sup> 무증상의 윌슨병을 찾아내어 조기치료를 하는 것이 매우 중요하다.

## 결 론

저자는 고신의대 부속병원 소아과에 입원한 환아와 00병원에서 사망한 환아의 언니에서 혈청내 ceruloplasmin과 혈청 구리의 감소, 뇨의 구리 배설 증가 등의 소견으로 이들을 윌슨병이라고 진단할 수 있었으며 사망한 언니와 D-penicillamine을 투여한 결과 상태의 호전을 본 동생의 증례를 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1) Wilson. SAK: Progressive lenticular

- degeneration: A familial nervous disease with cirrhosis of the liver. *Brain* 34: 295,1912 cited from sternlieb I,Scheinberg IH: Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 76: 59-64,1972
- 2) Cox DW, Fraser FC, Sacs KA: Hepatogenecity. *Amer J Hum Genet* 24 : 646-666, 1972
- 3) Walshe JM: Missed Wilson's disease. *Lancet* 2: 405,1975
- 4) Solvis TL, Dubois RS, Rodgeron DO, Silverman A: The varied manifestation of Wilson's disease. *J Pediatr* 78: 578-584,1971
- 5) Sternlieb I, scheinberg IH: Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 76: 59-64,1972
- 6) Behrman RE, Vaughan VC: *Nelson Textbook of pediatrics*. 13th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, 836-837
- 7) Giaheddus A, Dementia, Puggioni G, Nurli AM, Conta L, Poari G, Deplano A, Rachele MG: Epidemiological study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) in Sardinia(1902-1938). *Acta Neurol Scand* 72: 43-55, 1985
- 8) Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al.: Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13. *Proc Natl Sci USA* 82: 1819-1821, 1985
- 9) 김종원 ,김상기, 서정기: 한국인 윌슨병 가족의 유전적 연관분석에 관한 연구. *소아과* 36(11): 1596-1612, 1993
- 10) R. E. Tanzi, K. Petrukhin, I. Chernov: The Wilson disease is a copper transporting ATPase with homonology to the Menkes disease gene. *Nature genetics* 5: 344-350, 1993
- 11) Alexander FW: Copper metabolism in children. *Arch Dis Child* 49: 589-590, 1974
- 12) Arthur JM, Richard F, Jhon LJ, William PB, Jurger L, John JM, Rolland D: Differentiation from wilson's disease. *Gastroenterology* 70: 653-655. 1976
- 13) Deiss A, Lynch RE, Lee GR, Carwright GE: Longterm therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 75: 57-65,1971
- 14) Deiss A, Lee GR, Cartwright GE: Hemolytic anemia in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 73: 413-418, 1970
- 15) Janet MS: The copper-controlled diet: Current aspect of dietary copper restriction in management of copper metabolism disorders. *Journal of the American diabetic association* 85: 599-611,1985
- 16) Weibers DD, Hollenhorst RW, Gold stein NP: The ophthalmologic manifestation of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 52: 409-416, 1977
- 17) Dobyns WB, Goldstein NP, Gordon H: Clinical spectrum of Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 54: 35, 1979
- 18) Ara-Tourian: *Cecil Textbook of Medicine*, 17th ed, philadelphia, WB Souders Co, 1985, 968-970
- 19) Nelson WE, Vaughan VC, Beherman RE: *Text book of pediatrics* 12th ed. Philadelphia.WB Saunder Co, 1983,

978-979, 1584

- 20) Thomas LS, Renben SD: The varied manifestation of Wilson's disease. J Pediatrics 78: 578-584, 1971
- 21) Muzzaffer A: Osseous changes in Wilson's disease. Radiology 102: 505, 1972
- 22) Walshe JM: Manigement of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: A new chelating agent. Lancet 2: 1401-1402, 1969
- 23) Victor G, Herring, Gerald, Klatskin, Irak, Brandt: Hepatolenricular degeneration: observation on a case treated with D-penicillamine
- 24) Brouer GJ, Hill GM, Prassed AS, Cossac ET, Rabbani P: Oral zinc Therapy for Wilson's disease. Ann Intern Med 99: 314-320, 1983
- 25) Falkman S, Samnelson G, Sjolins: Penicillamine-induced normalization of clinical sign and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease. Pediatrics 45: 260-268, 1970
- 26) Silverman A, Roy CC: Pediatric clinical gastroenterology 3th ed. ST Louis, the C.V. Mosby Co, 1983, 700-711
- 27) Aisen P, Schorr JB, Morell AG, Gold RZ, Scheinberg IH: A rapid screening test for deficiency of plasma ceruloplasmin and its value in the diagnosis of Wilson's disease. Amer J Med 28: 550-554. 1960