



Wilson kór – esetbemutató

Dull Noémi Kinga¹, Szász József Attila^{1,2}, Szatmári Szabolcs^{1,2}

¹Maros Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, 2.sz. Neurológia Klinika, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gógyszerészeti Egyetem, Neurológiai tanszék

Kivonat

A Wilson-kór több szervet érintő ritka genetikai betegség, amelyben a kóros rézanyagcsere főként májsejtek, illetve idegsejtek (főleg törzsdúci neuronok) pusztulásához vezet. Jellemzőes központi idegrendszeri tünetei a *flapping tremor* és a *dysarthria*. Társulhat máj- és szemérintettség.

Egy 34 éves, Wilson-kórral diagnosztizált férfi esetét ismertetjük, akinél a neurológiai tünetek dominálnak. 18 éves kora óta D-penicillamin-kezelés alatt volt, amit az utóbbi években rendszertelenül szedett. Jelen panaszai a fokozódó *intenciós tremor*, a járás közben megjelenő *dystoniás-dyskinetikus* mozgások a felső végtagok szintjén, illetve a *dysarthria*. Az elvégzett paraklinikai vizsgálatok a szérumban alacsony réz- és cöruroplazmánszintet mutattak, valamint magas volt a vizelettel ürülő réz szintje. Az agyi MRI-vizsgálat a *thalamusban* és *pontomesencephalikusan* a T2-súlyozott felvételeken jelfokozódást mutat, a törzsdúcok *jelszegények*.

Mivel etiológiai kezelés mind a mai napig nem áll rendelkezésünkre, ezért fontos a jó együttműködés az orvos és a páciens között a hosszú távú követésben: klinikai tünetek, paraklinikai és imagisztikai vizsgálatok (vérkép, májfunkciós próbák, szérum, illetve vizelet réz tartalma, szérumcöruroplazmin, hasi UH, agyi MRI) periodikus elvégzése, valamint a kezelés folyamatos újraértékelése a sikeres terápia feltételei.

Kulcsszavak: *hepatolenticularis degeneratio, D-penicillamin-kezelés, Wilson-kór*

A Wilson-kór (*degeneratio hepatolenticularis*) X-kromoszómához kötött, recesszíven öröklődő betegség, amely a réz különböző szövetekben történő felhalmozódásához vezet. A klinikai tünetek általában

Wilson's disease – case study

Wilson's disease is a multisystemic rare genetic disorder in which copper accumulates in different parts of the body, resulting in the destruction of liver cells and neurons – predominantly in the basal ganglia. Clinically the patients exhibit flapping tremor and dysarthria because of the lesions in the central nervous system but in some cases the disease can manifest by hepatic or ocular symptomatology.

We describe the case of a 34 year old male patient diagnosed with Wilson's disease at the age of 18, having predominantly neurological symptoms: intensifying tremor of the upper limbs and dysarthria. He had been on treatment with D-penicillamin (DPA) which he took irregularly in the past years. The laboratory tests showed low copper and ceruloplasmine levels in the blood and high 24h urinary copper excretion. The cerebral MRI exam showed T2 hyperintensities bilaterally in the thalamus and in the pontomesencephalic region, whereas the basal gangliae were hypointense.

Because Wilson's disease does not have an aetiological treatment, the proper cooperation is very important between doctor and patient as well as the appropriate long term follow up by periodic clinical, laboratory and imagistic exams (complete blood count, liver biochemistries, blood copper and ceruloplasmine levels, urinary 24h copper excretion, abdominal ultrasound and cerebral MRI) and based on their results the regular therapeutic overview is recommended.

Keywords: *hepatolenticularis degeneration, D-penicillamine treatment, Wilson's disease*

neuropszichiátriai, *hepatocelluláris* és szemészeti jellegűek. Neuropszichiátriai szempontból a koordinációs zavarok, a mozgászavarok, a *dysarthria*, viselkedészavarok, májérintettség esetén *icterus*, gyengeségérzés, csökkent étvágy, míg *corneaérintettség* esetén a réslámpával látható Kayser-Fleischer-gyűrű megjelenése a jellemző [1, 2, 3].

Dr. Dull Noémi Kinga

520031 Sepsiszentgyörgy - Sfântu Gheorghe

Gyár u. 51 sz., 30/A/9

E-mail: dullnoemikinga@yahoo.com

Esetbemutató

Betegünk 34 éves, városi környezetből származó, nem dohányzó, alkoholt nem fogyasztó férfi. Családi kór-előzménye negatív. Fiziológiás terhességéből származik, pszichomotoros fejlődése normális volt.

A betegség 2001-ben, 18 éves korában jelentkezett, a felső végtagokon *flapping tremor* és *intenciós tremor* (bal oldali túlsúllyal), *dysarthria*, majd viselkedési zavarok is előfordultak. Az alacsony szérumszén-dioxid szint, a fokozott rézürítés, valamint a Kayser–Fleischer-gyűrű jelenléte igazolta a Wilson-kórt, ezért elkezdtek a *kelátorkezelést*: D-penicillamint (DPA) 2x1, 250 mg-os tabletták formájában naponta, amely a tünetek fokozatos csökkenéséhez vezetett. Mellékhatásról nem számolt be. Megjegyezzük, hogy ekkor a máj érintettségének sem klinikai, sem paraklinikai (laboratóriumi, imagisztikai) jelei nem voltak, ezért májbiopszia szövettani vizsgálat céljából nem történt. Genetikai vizsgálatra nem volt lehetőség.

A következő 7 évben az időszakszerű ellenőrzések azt mutatták, hogy a rendszeresen folytatott kezelés hatására a tünetek egyre jobban elhalványultak, majd gyakorlatilag teljesen megszűntek. Ezt követően saját elhatározásából abbahagyta a kezelést. Körülbelül fél év gyógyszermentesség után a *tremor* ismét megjelent, de a DPA-kezelés újraindításával rövid idő alatt újra tünetmentessé vált.

A következő évek eseménytelenül teltek, betegünk ellenőrzésekre nem járt, közben egyetemét végzett, párhuzamosan több munkahelyen folytatott elmondása szerint sikeres, szellemi munkát. Újabb 7 év elteltével ismét megjelent az *intenciós tremor*, amiről a páciens azt gondolta, hogy annak lehet a következménye, hogy más gyógyszergyár DPA-készítményére kellett váltani. A továbbiakban az elégtelen gyógyszerhatásra hivatkozva saját elhatározásából elkezdte az adagok növelését, a *tremor* aktuális súlyosságától függően napi 6-9 tablettáig.

Klinikánkon 2016 novemberében jelentkezett, fő panaszai a következők voltak: *intenciós tremor*, *dysarthria*, illetve *skandáló beszéd*, valamint járás közben jelentkező *dystoniás-dyskinetikus mozgások* a felső végtagok szintjén. Általános klinikai vizsgálatra normális testalkatú, a bőrszín normális, májlézióra utaló bőrelváltozások (*icterus*, *petechia*, *suffusio*) nem voltak. A nyálkahártyák normális színűek, a *sclera* fehér, a tüdőmező felett hallgatózásra alapsejtes légzés, szörtyörej nem hallható. A szívhangok ritmusosak, zöreje nem hallható, a has tapintásra nem érzékeny, *ascites* nem észlelhető, a máj megnagyobbodott, a lép nem tapintható, a vesetájék ütöge-

tésre nem érzékeny, széklet-vizelet ürítés normális.

Neurológiai vizsgálat során a koponya és a gerinc ép, ütögetésre nem érzékeny, *meningeális* izgalomra utaló jelek nincsenek, az agyidegek szintjén patológiás elváltozás nem található, gyorsított járás során a felső végtagok szintjén akaratlan *dyskinetikus-dystoniás* mozgások jelennek meg, az izomerő globálisan megtartott, a csont-ín reflexek közepesen élénkek a felső végtagokon, az alsó végtagokon élénkebbek, piramispálya károsodására utaló kóros reflexek nincsenek, mindkét oldalon fogaskerékűnet és *dismetria* az ujj-orrhegy próbánál (jobb oldali túlsúllyal), ami szemzárásra fokozódik, *skandáló* a beszéd, írás közben *tremor* és *intenciós tremor* a felső végtagok szintjén, érzészavarok nincsenek, térben és időben tájékozott, hangulata és viselkedése megfelelő.

A laboratóriumi vizsgálatok *anémiára* utaló eltéréseket nem mutattak, a gyulladási paraméterek negatívak, a máj- és veseműködés normálhatárértékek között (GPT/ALT 27,3 U/l, GOT/AST 22 U/l, kreatinin 1,13 mg%, kreatininclearance 85 ml/perc), a vércukor- és vérsírszintek normálhatárértékek között voltak. A szérumréz-szint 45,72 µg/dl (normálértékek: 70–150 µg/dl), szérum-szén-dioxid szint 0,05 g/l (normálértékek: 0,200–0,600 g/l), vizeletben mért rézszint 348,24 µg/24h (normálértékek: <60 µg/24h).

A hasi ultrahang a máj megnagyobbodását (16 cm anteroposterior átmérő) írja le nem homogén szerkezettel, ami a Wilson-kórra jellemző elváltozásoknak megfelelő.

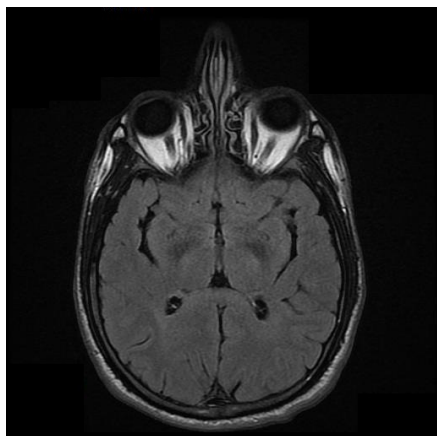
Az agyi T2-súlyozású és FLAIR MRI-felvételek a *mesencephalon* (1. ábra) és a *thalamus* (2. ábra) szintjén jelfokozódást mutatnak, míg a törzsdúcok jelszegények (3. ábra).

A kognitív felmérés céljából készített MoCA-teszten elért pontszáma a maximális 30 pont.

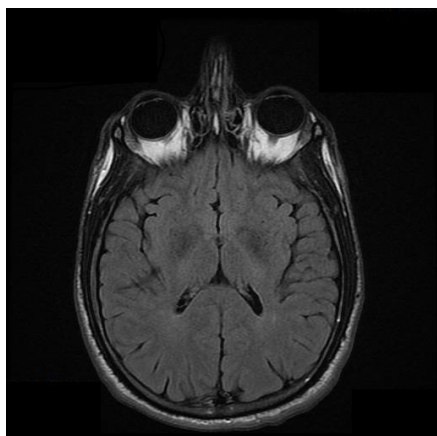
A szemészeti vizsgálat Kayser–Fleischer-gyűrűt ezúttal nem talált.

Betegünkkel kapcsolatosan a következő kérdések merültek fel:

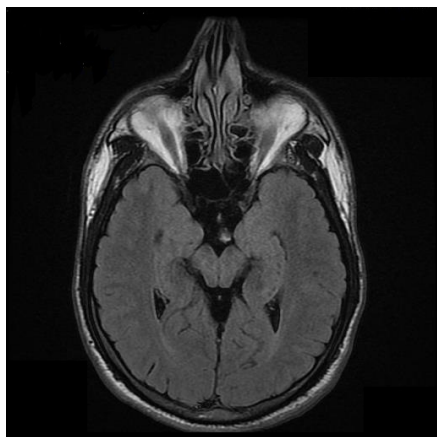
- a tünetek fokozódását a kevésbé hatékony DPA-kezelés avagy a gyógyszer túladagolása okozhatta?
- miből áll az optimális beteggondozás: ellenőrzések gyakorisága, milyen vizsgálatok szükségesek?
- a kezelés harékonyságának paraklinikai utánkövetése hogyan lehetséges?
- mivel a beteget foglalkoztatja a gyerekvállalás lehetősége, a fiú/lány utódnak mennyi lenne az esélye arra, hogy beteg legyen avagy Wilson-génhordozó (*carrier*)?



1 ábra. 34 éves, Wilson-kórban szenvedő beteg FLAIR MRI felvétele. Hyperintensitas a mesencephalonban



2. ábra. 34 éves, Wilson-kórban szenvedő beteg FLAIR MRI felvétele. Mindkét oldali thalamus hyperintensitas.



3. ábra. 34 éves, Wilson-kórban szenvedő beteg FLAIR MRI felvétele. Hypointens törzsdúcok.

Megbeszélés

Az első esetet Friedrich Theodor von Frerichs írta le 1861-ben. 1883-ban Carl Westphal német orvos *pseudosclerosisnak* nevezte a kórképet [4], 1912-ben Samuel Alexander Kinnier Wilson brit orvos ismerte fel és írta le a máj- és központi idegrendszeri léziók okozta klinikai tüneteket [1, 2, 3, 4].

A réz fontos szerepet tölt be bizonyos enzimek működésében, mint például a citokróm-C-enzimrendszer (*aerob* légzés) és a szuper-oxid-diszmutáz-rendszer (szabad O_2 -gyökök redukciója). Egyéb szerepei: kollagén-, melanin-, thyroxin-, foszfolipid- (perifériás idegek mielinhüvelye) szintézis, kofaktor az alvadási folyamatokban [3, 5, 6, 7, 8].

A betegség előfordulása 1/30 000 [1, 2, 3, 9, 10], a 13-as kromoszómán jelenlévő, réztranszportért felelős gén (Wilson-gén – ATP7B) több mint 500 mutációját írták le, ezek közül 380 bizonyítottan hozzájárul a betegség kialakulásához [1, 9, 10].

Az érintett gén (ATP7B) által kódolt szállítófehérje az ATP-áz családba tartozik, az ATP-ázok fémeket szállító fehérjék a szervezetben. A réz-ATP-áz nagyrészt a májban található, de jelen van az agyban és a vesében is. Feladata a réz beépítése a cöruoplazminba és az epével történő ürítése. A mutáció következtében egyrészt nem képződik megfelelő mennyiségű cöruoplazmin, amely a rézt elszállítaná, másrészt nem történik meg a *biliaris excretio*, ami további rézfelhalmozódáshoz vezet [11, 12, 13, 14, 15, 16]. A többletréz főként a májban és az agyi törzsdúcokban rakódik le, de megjelenhetnek rézdepozitumok a szaruhártyában és a vesében is.

A májban felhalmozódó réz a máj elégtelen működéséhez vezet, kialakulhat *hepatitis*, májelégtelenség és *cirrhosis*. A páciens ilyenkor fokozódó gyengeség, étvágytalanság vagy icterus miatt fordul orvoshoz [9].

A neurológiai érintettség legfőképpen a finom mozgások kivitelezését és a hangképzést befolyásolja, de megjelenhet *rigor*, *bradykinesia* vagy járászavar is, *convulsiók*, illetve pszichiátriai zavarok (pszichomotoros nyugtalanság, személyiségzavarok) [9].

A *corneán* megjelenő Kayser–Fleischer-gyűrű nem okoz panaszt, DPA-kezelés hatására el is tűnhet, megléte vagy hiánya nem függ össze a betegség súlyosságával [3].

Ezen kívül érintett lehet a vese, valamint előfordulhat *haemolysis* is [3, 17].

A betegség átlagosan a 20-30. életévben kezdődik, de a szakirodalomban leírtak 70 év fölötti és 18 év alatti esete-

ket is, a legfiatalabb Wilson-kórral leírt beteg 9 hónaposan került felismerésre [1].

Fiatalabb korban jellemző a májérintettséggel kezdődő kórforma, míg felnőttkorban a neurológiai tünetek dominálnak.

Paraklinikailag fontos a szérumbilirubin-szintjének, valamint a vérben levő és a vizelettel ürülő réz mennyiségének a meghatározása, de ezeket ki kell egészíteni a májfunkció, vesefunkció, vércukor, vérzsírok, vércépvizsgálattal [3, 17].

Agyi MRI-vizsgálat T2-súlyozott- és FLAIR-felvételeken a törzsdúcok (*putamen* > *striatum* > *globus pallidus*) és *claustrum* szintjén ír le jelfokozódást, míg a *mesencephalon* szintjén az ún. „óriás panda” jel mutatkozhat (a *nc. ruber* és a *substantia nigra* hiperintenzitása) [1, 9, 10]. Ritka esetekben megjelenhet *leukodystrophia* is, ami súlyos tünetekkel és rossz prognózissal társul általában [18]. A páciensünk esetében látott elváltozások jellemzőek Wilson-kórra.

Diagnosztikai kritériumok: 2001-ben Lipcsében a Nemzetközi Wilson-kór Találkozón klinikai és paraklinikai elemekből álló pontrendszert fogadtak el. Pontozásra kerül a KF-gyűrű, a neurológiai tünetek súlyossága vagy az agyi MRI-lelet, illetve a szérumbilirubin-szintje, a biopsziával nyert májszövetben található réz mennyisége, a 24 órás vizelet rézszintje, Coombs-negatív *haemolyticus anaemia* és a genetikai mutáció megléte vagy hiánya [1, 3, 9, 10, 19]. A 4-nél nagyobb értéket meghaladó pontszám diagnosztikus értékű. Ha a pontszám 3, a diagnózis lehetséges, de további vizsgálatok szükségesek. A 2 és ennél kisebb pontszám esetén a betegség kevésbé valószínű [1, 3, 10, 19]. Betegünknel a kezdetben klinikailag közepesen súlyos tünetek (1 pont), a meglévő KF-gyűrű (2 pont), a csökkent bilirubin-szint (2 pont), valamint az emelkedett 24 órás rézürítés (2 pont) összesen 7 pontot eredményeztek.

Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jönnek a korai kezdetű Parkinson-kór, egyéb *parkinsonismussal* járó állapotok, egyéb májbántalmak, egyéb alacsony bilirubin-szinttel járó kórképek, mint pl. az *acouruloplasminaemia*, Menke-betegség, MEDNIK-szindróma, *malnutritio* [1, 3, 10].

A biztos diagnózist a Wilson-gént kimutató genetikai vizsgálatok adják, ezeket azonban a magas költségek miatt nem végzik rutinszerűen.

A betegség elsősorban élethosszig tartó kezelést igényel, esetleg rézszegény diéta megpróbálható, de hatásossága nem bizonyított [1]. Nem ajánlott a rákfélék, a csokoládé, a mogyoró, a gomba fogyasztása. Ha az ívívívezeték-

rendszer csövei is rézből készültek, víztisztító berendezés szükséges [3, 11, 17, 20].

A gyógyszeres kezelés szempontjából első vonalbeli szerek a réz ürülését elősegítő kelátképző vegyületek, mint a trientine, tetrathiomolybdate és penicillamin [1, 10]. Utóbbi nálunk is kapható. Ajánlott piridoxinnal társítani, mivel fokozza a B6-vitamin ürülését, hosszas szedése *B6-hypovitaminosis* okoz [11, 17, 21]. Egyéb mellékhatások: láz, *agranulocytosis*, nefrózisszindróma, *hepatotoxicitás*, bőrérzettség, késői sebgyógyulás [11, 17, 21, 22].

Kezelési alternatívaként a cink- (Zn) készítmények jönnek szóba, amelyek a réz vékonybélből történő felszívódását befolyásolják [21, 23].

A szakirodalomban leírják a két kezelés kombinációját is [21, 22, 24], valamint májelégtelen, terápiareszistens betegeknel a májátültetést [11, 20, 25].

A kezelés hatásosságának követésére használhatóak a paraklinikai paraméterek: alacsony bilirubin-szint mellett megjelenő normál szérumbilirubin-szint és felső határérték alatti, vizeletben jelen lévő rézszint jól beállított kezelésre utal [1, 10].

Esetünkben a páciens napi 3x3 tablettára DPA-t szedett, és a klinikai tünetei fokozódtak. A szérumbilirubin-szint alacsony, a vizeletben mért rézszint magas volt, azaz fokozott volt a *rézexcretio*. A kezelés alatt fokozódó *intenciós tremor*, a *dysarthria* és a *dystoniás-dyskinetikus* mozgások a túladagolás tünetei is lehettek, ezért javasoltuk a DPA-adagok csökkentését napi 3x2 tablettára.

A hosszú távú követés során indokolt az évente legalább kétszeri ellenőrzés, amely klinikai (májlezióra utaló jelek keresése, neurológiai státusz felmérése) és paraklinikai vizsgálatokból (a vér réz- és bilirubin-szintje, májenzimek, vércépvizsgálat) áll, és a KF-gyűrű szemészeti követése is fontos [1, 3, 10, 17].

Az öröklődésre vonatkozóan elmondható, hogy Wilson-kórral diagnosztizált páciensünk esetében a gyerekek mindenképp hordozni fogják a hibás gént (*carrier*), és annak az esélye, hogy a születő gyermek beteg legyen, 1/200 [10].

Következtetés

A gyakorló orvos feladata felvetni a Wilson-kór gyanúját minden olyan esetben, amikor fiatal betegnél törzsdúci károsodásra visszavezethető/utaló mozgászavar jelenik meg.

A Wilson-kór egész életen át tartó betegség, de a megfelelő időben felismert és kezelt esetekben az életkilátások és az életminőség lényegesen javíthatóak. Nagyon fontos a beteg és az orvos közötti jó együttműködés, a hosszú távú utánkövetés.

Rövidítések jegyzéke:

- 1. DPA – D-penicillamin
- 2. KF-gyűrű – Kayser–Fleischer-gyűrű

Irodalom

1. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):103-13.
2. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6419–31.
3. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A Review and Current Perspective on Wilson Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2013;3(4):321-36
4. Barbosa Egberto Reis, Machado Alexandre Aluizio Costa, Cançado Eduardo Luiz Rachid, Deguti Marta Mitiko, Scaff Milberto. Wilson's Disease: a case report and a historical review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2009, 539-543
5. Osredkar J, Sustar N. Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance. *J Clin Toxicol* 2011 S3:001.
6. Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: A reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2017;24(1), 154-60.
7. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):295-302.
8. Langner C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Arch.* 2004;445(2):111-8.
9. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *The Application of Clinical Genetics.* 2017;10:9-19.
10. Association E. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease (European association or the study of the liver. *J Hepatol . European Association for the Study of the Liver;* 2012;56(3):671–85.
11. Dong Q-Y, Wu Z-Y. Advance in the pathogenesis and treatment of Wilson disease. *Transl Neurodegener. Alzheimer's Research & Therapy;* 2012;1(1):23–31.
12. Cater MA, Forbes J, La Fontaine S, Cox D, Mercer JF. Intracellular trafficking of the human Wilson protein: the role of the six N-terminal metal-binding sites. *Biochem J.* 2004;380:805-13.
13. Fatemi N, Sarkar B. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease. *Environ Health Perspectives.* 2002;110(Suppl 5):695-98.
14. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006;120(2):151-9.
15. Huster D, Hoppert M, Lutsenko S, Zinke J, Lehmann C, Mössner J, Berr F, Caca K. Defective cellular localization of mutant ATP7B in Wilson's disease patients and hepatoma cell lines. *Gastroenterology.* 2003;124(2):335-45.
16. Panagiotakaki E, Tzetis M, Manolaki N, Loudianos G, Papatheodorou A, Manesis E, Nousia-Arvanitakis S, Syriopoulou V, Kanavakis E. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B). *Am J Med Genet A.* 2004;131(2):168-73.
17. Roberts E., Schilsky M. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* vol. 47 issue 6 (2008) pp: 2089-2111
18. Dusek P, Bahn E, Litwin T, Jablonka-Salach K, Łuciuk A, Huelnhagen T, et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post-mortem 7 Tesla MRI - histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol .* 2016;1–19.
19. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23(3):139-42
20. Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, Lion-Francois L, Thobois S, Mabrut JY, et al. Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. *Eur Neurol.* 2017;77(1-2):5-15.
21. Chang H, Xu A, Chen Z, Zhang Y, Tian F, Li T. Long-term effects of a combination of D-penicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children. *Exp Ther Med.* 2013;5(4):1129–32.
22. Rodríguez B, Burguera J, Berenguer M. Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. *Ann Hepatol* 2012; 11 (6) 907-914
23. Czlonkowska A, Litwin T, Karliński M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):599–606.
24. Chen D, Zhou X, Hou H, Feng L, Liu J, Liang Y, et al. Clinical efficacy of combined sodium dimercaptopropanesulfonate and zinc treatment in neurological Wilsons disease with D-penicillamine treatment failure. *Ther Adv Neurol Disord .* 2016;9(4):310–6.
25. Khanna A, Jain A, Eghtesad B, Rakela J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Surg Clin North Am.* 1999;79(1):153-62