

Wilson Hastalıklı Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Renal Function in Children with Wilson's Disease

Yılmaz Tabel, Mukadder Ayşe Selimoğlu*, Fatma İlnur Varol*, Ahmet Taner Elmas, Şükrü Güngör*, Hamza Karabiber*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Malatya, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmada Wilson hastalığında (WH) böbrek fonksiyonlarının üriner N-Asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) ve NAG/kreatinin aktivite indeksi kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: WH tanısı alan 20 hasta çalışma grubu, benzer yaş ve cinsiyette olan 37 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. NAG düzeyleri mIU/L olarak hesaplanırken, NAG aktivite indeksi mIU/mg kreatinin olarak belirlendi.

Bulgular: Toplam dört hasta (%20) tanı anında asemptomatik iken; sırasıyla kronik hepatit, nörolojik WH, fulminan hepatit ve akut hepatit ise altı (%30), beş (%25), üç (%15) ve iki (%10) hastada saptandı. Çalışma anında toplam 13 hasta (%65) trientine ve çinko tedavisi alırken, yedi (%35) hasta ise D-penisilamin ve çinko tedavileri almaktaydı. Olguların 10'unda (%50) proteinüri, birinde (%5) glikozüri ve bir hastada (%5) mikroskopik hematüri saptandı. Hasta grubunun idrar sodyumu ve kreatininini kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken ($p=0,048$ ve $p=0,001$), NAG ve NAG indeksi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,049$ ve $p=0,03$). Klinik başvuru şeklinin bu parametreler üzerinde etkili olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). İdrar kreatininini trientine alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$). Child-Pugh skoru ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada; WH'li çocuklarda WH'nin kendisinin ve/veya kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olduğu, karaciğer hasarının ciddiyeti ve klinik özelliklerin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler

Çocuk, böbrek fonksiyonları, N-asetil-β-D-glikozaminidaz, Wilson hastalığı

Keywords

Children, renal function, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, Wilson's disease

Geliş Tarihi/Received : 16.08.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 31.10.2016

DOI:10.4274/jcp.43760

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Yılmaz Tabel, İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Malatya, Türkiye
Tel.: +90 533 545 63 46
E-posta: yilmaztabel@yahoo.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Abstract

Introduction: In this study it was aimed to evaluate the renal functions in Wilson's disease (WD) using urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and NAG/creatinine activity index.

Materials and Methods: Twenty children of similar age and gender with WD were determined to be the patient group and 37 healthy children were determined to be the control group for the study. NAG levels were calculated as mIU/L and NAG activity index was determined as mIU/mg.

Results: While four (20%) patients were asymptomatic at diagnosis, chronic hepatitis, neurologic WD, fulminant hepatitis, and acute hepatitis were observed in six (30%), five (25%), three (15%), and two (10%) patients, respectively. Of children, 13 (65%) were on trientine and zinc treatment and seven (35%) were on d-penicillamine and zinc. Ten (50%) children had proteinuria, one (5%) had glycosuria, and one (5%) had microscopic hematuria. While mean urine sodium and creatinine levels were significantly lower compared to controls ($p=0,048$ and $p=0,001$, respectively), NAG and NAG index were significantly higher ($p=0,049$

and $p=0.03$). Clinical presentation was observed to be not effective on those parameters ($p>0.05$). No relationship was found between Child-Pugh score and these parameters ($p>0.05$).

Conclusions: It was concluded that while WD itself and/or the drugs that are used for the treatment have negative effects on renal functions for children with WD, however it does not have any effect on the liver damage severity and clinical presentation of the disease.

Giriş

Wilson hastalığı (WH) 13. kromozomun kısa kolundaki ATP7B mutasyonu sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtılan bir bakır metabolizması bozukluğudur (1). Patogenezinden bakırın karaciğer, beyin, kornea, böbrek, kalp, iskelet ile diğer doku ve organlarda aşırı birikimi sorumlu tutulmaktadır (2). İlk bulgu olarak böbrek tutulumu hastaların ancak %1’inde gözlenmekte ve genellikle böbrek yetersizliği şeklinde ortaya çıkmaktadır (3). Buna karşılık böbrek fonksiyonlarında minör değişiklikler ve morfolojik değişiklikler sıklıkla bildirilmektedir (4). Detaylı bir şekilde tubüler ve glomerüler fonksiyonların araştırıldığı çalışmalar ise oldukça az sayıda ve eskidir (3,5,6).

Üriner N-asetil- β -D-glikozaminidaz (NAG) insanlarda iki tip izoenzimi olan hidrolitik bir enzimdir. NAG-A renal proksimal tübül hücrelerinin lizozomlarında gösterilmiştir (7). Bu enzimin idrarda artmış miktarlarda bulunması akut böbrek hasarının duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8-10). Ancak bu enzimin idrar düzeylerinin birçok faktörden etkilendiği belirlenmiştir (11).

Bu çalışmada amaç WH’nin ve/veya tedavisinde kullanılan ilaçların böbreğin tubüler ve glomerüler fonksiyonlarına olan etkisinin üriner NAG ve NAG/kreatinin aktivite indeksi kullanılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Ocak 2006-Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran ve WH tanısı alan 20 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Benzer yaş ve cinsiyette olan 37 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastaların başvurudaki, yakınmalarının başladığı andaki ve tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, ağırlık ve boyları, tanı anındaki yakınma ve sistem tutulumları, anne-baba akrabalık durumu, ailede hastalık öyküsü, toplam izlem süreleri

ve aldıkları tedaviler belirlendi. Hastaların karaciğer hastalığı yönünden prognozlarını gösteren Child-Pugh skorları hesaplandı (12).

Hasta grubunun serum biyokimyasal parametrelerinden kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz ile hasta ve kontrol grubunun idrar parametrelerinden sodyum (Na), NAG ve kreatinin çalışıldı. Hastalardan tam idrar tetkiki çalışılırken, etik onay alınmadığı için kontrol grubunda serum parametreleri çalışılmadı.

İdrar N-asetil- β -D-glikozaminidaz Ölçümü

NAG ölçümü için alınan idrarlar 4000 devirde 5-8 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant, ölçüm zamanına kadar -70°C ’de saklandı. İdrarda NAG ölçümü; Diazyme kit (Shimadzu UV-1201V Spectrophotometer, Siemens, Columbia, USA) ve 505-nm dalga boylu kalibratör kullanılarak, kalorimetrik metotla üreticinin prospektüsüne uygun yöntemle çalışıldı. NAG düzeyleri mlU/L olarak hesaplanırken, NAG aktivite indeksi NAG/idrar kreatinin şeklinde hesaplandı ve mlU/mg kreatinin olarak belirlendi.

Çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi’nin 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi’nin (<http://www.wma.net/policy/b3.htm>) etik standartlarına uygun olarak yapılmış ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun onayı alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 25.10.2012, karar no: 68). Ayrıca çalışmaya başlamadan hasta grubu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11,0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı ve verilerin anormal dağılım gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). Değişkenler ortalama \pm standart

sapma biçiminde verildi. Nominal değişkenler olgu sayısı ve yüzde şeklinde gösterildi. Nominal değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile incelendi. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Onu erkek (%50), 10'u kız (%50) toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları $9,0\pm 3,3$ (6-17) yıl olarak belirlendi. Hasta grubunun ortalama izlem süresi $3,8\pm 2,6$ (3 ay-9) yıl olarak bulundu. On iki hastanın (%63,2) ailesinde WH öyküsü saptanırken, sekiz hastanın (%36,8) ailesinde öyküye rastlanmadı. Bir hasta (%5) ise indeks olgunun aile taraması sırasında tanı aldı. Çalışma anında toplam 13 hasta (%65) trientin dihidroklorür (trientin) ve çinko tedavisi alırken, yedi (%35) hasta ise D-penisilamin ve çinko tedavileri almaktaydı. Toplam dört hasta (%20) tanı anında asemptomatik iken; sırasıyla kronik hepatit, nörolojik Wilson, fulminan hepatit ve akut hepatit ise altı (%30), beş (%25), üç (%15) ve iki (%10) hastada saptandı.

Toplam 10 (%50) hastanın tam idrar tetkikinde proteinüri saptandı; yedisinde (%35) 15 mg/dL, ikisinde (%10) 50 mg/dL ve birinde ise (%5) 100 mg/

dL düzeyinde idi. Bir hastada (%5) glikozüri ve bir hastada (%5) mikroskopik hematüri saptandı.

Hasta grubunun idrar sodyumu ve kreatinini kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken, NAG anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta grubunun BUN, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızları (Schwartz formülü ile hesaplanan) ile hasta ve kontrol grubunun idrar Na, kreatinin, NAG ve NAG indeks değerleri ve karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların klinik başlangıç şekilleri arasında idrar değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun tanı anındaki başvuru şekillerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de, özel olarak daha sık saptanan hepatik ve nörolojik başlangıçlıların karşılaştırılması ise Tablo 3'te verilmiştir.

Hastalar aldıkları tedaviye göre değerlendirildiğinde idrar kreatinini, trientin alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu, diğer parametrelerde fark saptanmadı ($p=0,004$) (Tablo 4).

İdrar kreatinini, idrar Na'yı, NAG indeksi ve febril nötropeni hasta grubunda yaşla korele bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda bu parametrelerden NAG ve idrar Na değeri yaşla korele bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,041$). Child-Pugh skoru ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun idrar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol	p
İdrar kreatinin (mg/dL)	$76,6\pm 75,1$	$106,7\pm 69,5$	0,048
İdrar Na (mEq/L)	$67,8\pm 55,6$	$141,6\pm 81,8$	0,001
NAG (mIU/L)	$46,0\pm 59,8$	$20,6\pm 18,0$	0,049
NAG İndeks (mIU/mg kreatinin)	$1,3\pm 1,7$	$0,6\pm 1,7$	0,030

NAG: N-Asetil-β-D-glukozaminidaz, Na: Sodyum

Tablo 2. Hastaların başlangıç bulgularına göre idrar değerlerinin karşılaştırılması

İdrar değerleri	Asemptomatik n=4	Akut n=2	Kronik n=6	Fulminant n=3	Nörolojik n=5	p
Kreatinin	$79,3\pm 53,5$	$151,0\pm 181,0$	$94,0\pm 79,7$	$20,3\pm 10,7$	$57,6\pm 49,2$	0,395
Sodyum	$51,8\pm 33,8$	$37,5\pm 14,8$	$105,0\pm 81,4$	$47,3\pm 19,6$	$60,4\pm 45,8$	0,421
NAG	$16,0\pm 7,2$	$26,5\pm 10,7$	$48,4\pm 60,0$	$75,5\pm 99,2$	$57,2\pm 74,9$	0,754
NAG İndeks	$1,71\pm 2,81$	$0,47\pm 0,49$	$0,56\pm 0,49$	$2,86\pm 2,66$	$1,24\pm 1,04$	0,398
FeNa	$0,34\pm 0,21$	$0,56\pm 0,45$	$0,45\pm 0,34$	$3,41\pm 4,6$	$1,28\pm 1,88$	0,850

NAG: N-Asetil-β-D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötropeni

Tartışma

WH; kromozom 13 üzerindeki ATP7B geninde meydana gelen mutasyonla oluşan, otozomal resesif geçen ve 1/30 bin oranında, kız ve erkekte eşit sıklıkta görülen, semptomları ilk olarak daha çok 6-20 yaşlarda ortaya çıkan hereditör bir bakır metabolizması bozukluğudur (1,2). Hasta grubumuzun %50 oranında kız ve erkek çocuklardan oluşması, başlangıç yaşlarının 6-17 olması, %63 olgumuzda aile öyküsünün pozitif saptanması literatür ile uyumlu bulunmuştur.

WH'nin başlangıç bulgularının çocuklarda daha çok hepatik ve nörolojik bozukluklar şeklinde olduğu bilinmektedir. Hastalarımızı bu açıdan değerlendirdiğimizde de; %55 olgumuzun hepatik, %25 olgumuzun da nörolojik bulgularla tanı aldığını gözlemledik.

WH'nin seyrinde ve/veya tedavisinde kullanılan D penisilamin gibi ilaçlar ile değişik derecelerde böbrek etkilenmesinin olduğu eskiden beri bilinmektedir. Bu etkilenmenin glomerüler fonksiyonlardan çok tübüler fonksiyonlar üzerinde olduğu belirlenmiştir (3). Birçok farklı çalışmada; aminoasitlerin ve proteinlerin (13), oligopeptitlerin (5), ürik asitin (4,13), fosfat, kalsiyum ve glikozun (14) idrarla artmış miktarlarda atıldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra asidifikasyon

mekanizmasında bozukluk ve sonuçta distal renal tübüler asidoz gelişen olgular, ağır Fanconi sendromu (15-17), nefrotik düzeylerde proteinüri (18) ve nefrotik sendrom (19), hematüri ve ANCA ilişkili vaskülit (20), hiperkalsiüri ve nefrolitiazis (21) ve böbrek yetersizliği (22) gelişen olgular da bildirilmiştir.

WH'deki böbrek bulgularının; tübül epitel hücrelerinde biriken bakırın ve tedavide kullanılan ilaçların toksik etkileri sonucu oluştuğu gösterilmiştir (23-25). Benzer şekilde bakırın özellikle proksimal tübüler epitelde nekroza kadar varan lezyonlar oluşturduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (26). Hastalarımızda değişik derecelerde proteinüri, glikozüri ve mikroskopik hematüri saptamamıza rağmen; gerek proteinürinin natüri (glomerüler ya da tübüler olup olmadığı) ve gerekse mikroskopik hematürinin etiyojisi (glomerüler ya da non-glomerüler olup olmadığı) ayrıca araştırılmamıştır. Proteinüri sadece tam idrar tetkiki ile değerlendirilebilmiş olup, ne spot idrarda protein/kreatinin ne de yirmi dört saat toplanmış idrarda proteinüri miktarına bakılamamıştır. Toplam 37 hastanın üçünde 0,3-1 g/gün proteinüri (27), toplam üç hastada β -2 mikroglobulinin daha fazla atıldığı (6) ya da D-penisilamin tedavisi altındaki yedi hastanın beşinde 199 mg/gün proteinüri saptandığı (5) şeklinde yayınlar olmasına karşın, WH'de proteinüri

Tablo 3. Hepatik ve nörolojik başlangıçlı hastalarının idrar bulgularının karşılaştırılması

İdrar değerleri	Nörolojik n=5	Diğerleri n=15	p
Kreatinin	57,6±49,2	82,9±82,5	0,631
Sodyum	60,4±45,8	70,3±59,7	0,662
NAG	57,2±74,9	42,2±56,5	0,570
NAG İndeks	1,24±1,04	1,32±1,92	0,485
FeNa	1,28±1,88	1,02±2,15	0,960

NAG: N-Asetil- β -D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötrope

Tablo 4. Farklı tedavi alan hasta gruplarında idrar bulgularının karşılaştırılması

İdrar değerleri	Trientine + çinko n=12	D-penisilamin + çinko n=7	p
Kreatinin	112,8±77,9	18,6±7,1	0,004
Sodyum	83,9±66,9	44,9±15,9	0,271
NAG	328,9±685,6	286,4±711,5	0,253
NAG İndeks	439,3±854,2	119,5±217,8	0,150
FeNa	0,70±1,0	1,7±3,1	0,398

NAG: N-Asetil- β -D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötrope

bu çalışma da dahil olmak üzere detaylı bir şekilde çalışılmamıştır ve araştırmaya açık bir konudur.

Günümüzde sistatin C kidney injury molecule-1 ve Neutrophil Gelatinase Associate Lipocaline gibi daha duyarlı böbrek hasarı belirteçleri kullanılmasına karşın NAG en eski ve değerini kanıtlamış bir renal hasar göstergesi olarak yerini korumaktadır. WH'nin böbrek bulguları ile ilgili yeni ve bu parametrelerden herhangi birinin kullanıldığı çalışmaların yetersizliğine karşın, bu konuda Sozeri ve ark.'nın (3) 1997 yılında yayınladıkları çalışma; hem tubüler ve hem de glomerüler fonksiyonların araştırıldığı tek çalışmadır. Bu çalışmada düşük moleküler ağırlıklı proteinler, yüksek moleküler ağırlıklı proteinler, enzimler, kalsiyum atılımı ve glomerüler filtrasyon hızları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve tüm bu değerler hasta grubunda kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. İdrar NAG değerleri ise hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise idrar sodyum ve kreatinin değerleri hasta grubunda düşük bulunmasına karşın, NAG ve NAG indeksler hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. WH'nin klinik şekli ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen tek araştırma Wang ve ark.'nın (28) 2015 yılında yayınladıkları 691 yeni tanı almış erişkin Wilson hastasında yaptıkları çalışmadır. BUN, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin araştırıldığı çalışmada BUN ve kreatinin değerlerinin nörolojik tutulumlu olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda nörolojik sorunlu çocuklarda hiçbir parametrede anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak istatistiksel olmasa da NAG değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum nörolojik bulgularla gelen çocuklarda böbrekte de bakır depolanmasının yüksek olduğu ve NAG değerine yansıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Olgularımızda kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonlarına olan etkisi incelendiğinde, yine istatistiksel olmasa da NAG ve NAG indeksin trientin kullananlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum trientin alan çocukların daha yoğunlukla nörolojik tutulumlu çocuklar olmasına bağlanabilir zira trientin D-penisilaminden daha az renal yan etkileri olan bir ajan olarak bilinmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada D-penisilamin alan hastaların ilaçlarının kesilmesini gerektiren durumlar

olarak %6,1 proteinüri, %1,2 nefrotik sendrom, %0,9 nefropati ve %0,6 hematüri bildirilmişken aynı çalışmada trientin tedavisinin sonlandırılmasını gerektiren renal komplikasyon %0,7 oranında nefropati olarak belirlenmiştir (29).

WH ve onun tedavisinde kullanılan ilaçların böbrek üzerindeki toksik etkilerinin patofizyolojisi iyi bilinmesine rağmen, günümüzde hangi parametrelerle ve nasıl değerlendirileceği konusunda tam olarak bir fikir birliği sağlanamamıştır. Proteinürinin tam olarak değerlendirilememiş olması, etik sebeplerle kontrol grubunda kan parametrelerine bakılamamış olmasına rağmen, küçük bir hasta grubundaki bu bulgularımızın gerek NAG, gerekse daha duyarlı ve yeni üriner belirteçlerin kullanıldığı, geniş hasta katılımlı, prospektif çalışmalarla desteklenmesinin bu konudaki fikir birliğini de geliştireceğini düşünüyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 25.10.2012, karar no: 68). Hasta Onayı: Çalışma başlangıcında tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mukadder Ayşe Selimoğlu, Hamza Karabiber, Konsept: Yılmaz Tabel, Mukadder Ayşe Selimoğlu, Dizayn: Yılmaz Tabel, Veri Toplama veya İşleme: Fatma İlkur Varol, Ahmet Taner Elmas, Analiz veya Yorumlama: Mukadder Ayşe Selimoğlu, Yılmaz Tabel, Literatür Arama: Hamza Karabiber, Ahmet Taner Elmas, Yazan: Yılmaz Tabel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
2. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. World J Hepatol 2015;7:2859-70.
3. Sozeri E, Feist D, Ruder H, Scharer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. Pediatr Nephrol 1997;11:307-11.

4. Bearn AG, Yu TF, Gutman AB. Renal function in Wilson's disease. *J Clin Invest* 1957;36:1107-14.
5. Leu ML, Strickland GT, Gutman RA. Renal function in Wilson's disease. response to penicillamine therapy. *Am J Med Sci* 1970;260:381-98.
6. Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determination of urinary excretion of b2-microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* 1969;48:1189-98.
7. Csáthy L, Pócsi I. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase determination in newborns and children: methods and diagnostic applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:575-87.
8. Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982;23:98-134.
9. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, De Angelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;64:751-60.
10. Watanabe K, Kojima K, Fukuda J, Ohbayasi K, Kobayashi T, Iwase S, et al. Reliability of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase as an indicator of renal tubular damage in neonates. *Biol Neonate* 1987;52:16-21.
11. Kavukcu S, Spylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okoyama* 2002;56:7-11.
12. <http://www.mdcalc.com/child-pugh-score-for-cirrhosis-mortality/> last accessed: 26.02.2016
13. Schonheyder F, Gregersen G, Hansen HE, Skov PE. Renal clearances of different aminoacids in Wilson's disease before and after treatment with penicillamine. *Acta Med Scand* 1971;190:395-9.
14. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
15. Tesar V, Mokrejsova M, Marecek Z, Petryl J. Distal renal tubular acidosis in patients with Wilson's disease. *Sb Lek* 1991;93:315-23.
16. Paklar AV, Shrivastava MS, Padwal NJ, Padhiyar RN, Moulick N. Renal tubular acidosis due to Wilson's disease presenting as metabolic bone disease. *BMJ Case Reports* 2011.
17. Morgan HG, Stewart WK, Lome KG, Stowers JM, Johnstone JH. Wilson's disease and the Fanconi syndrome. *Q J Med* 1962;31:361-84.
18. Gül A, Sütçüoğlu S, Akman SA, Bakiler AR, Taştan M, Özgenc F, et al. A rare clinical presentation in Wilson's disease: renal involvement. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:217-9.
19. Farallo M, Amoroso C, Frattini C, Ardissino G, Nebbia G. Nephrotic syndrome after treatment with d-penicilamin in a pediatric patient with Wilson's disease. *Pediatr Med Chir* 2012;34:234-6.
20. Lee Y, Lee ST, Cho H. D-penicilamin-induced ANA (+) ANCA (+) vasculitis in pediatric patients with Wilson's disease. *Clin Nephrol* 2016;19.
21. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
22. Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. *World J Pediatr* 2008;4:102-5.
23. 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;16:6419-31.
24. Elsas LJ, Hayslett JP, Spargo BH, Durant JL, Rosenberg LE. Wilson's disease with reversible renal tubular dysfunction. Correlation with proximal tubular ultrastructure. *Ann Intern Med* 1971;75:427-33.
25. Jaffe IA, Treiser G, Suzuki Y, Ehrenreich T. Nephropathy induced by d-penicilamin. *Ann Intern Med* 1968;69:549-55.
26. Hosovski E, Sunderic D, Sindjic M. Functional and histologic changes in the kidney in copper poisoning in rats (in Serbo-Croatian). *Srp Arh Celok Lek* 1990;118:445-9.
27. Lau JYN, Lai CL, Wu PC, Pan HYM, Lin HJ, Todd D. Wilson's disease: 35 years experience. *QJM* 1990;278:597-605.
28. Wang H, Zhou Z, Hu J, Han Y, Wang X, Cheng N, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease. *Neurol Sci* 2015;36:2111-5.
29. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al; EUROWILSON Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1028-35.