

PREGNANCY IN A PATIENT WITH WILSON'S DISEASE : A CASE REPORT

รุจิรา กระแสร์ลาภ
รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย

ABSTRACT :

Krasaelap R. Pregnancy in a Patient with Wilson's Disease : A Case Report. (Region 7 Medical Journal 1997 ; 1 : 1-7).

Department of Obstetrics and Gynecology, Somdetphraphutthaleartla Hospital, Samuth-songkram, Thailand.

Wilson's disease is a rare autosomal-recessive disorder originated on the basis of metabolic copper over-storage. This is the case report of a patient aged 33, who became pregnant when Wilson's disease was diagnosed. She had a healthy nine-year old son and three spontaneous abortion in her previous history. She was treated regularly by penicillamine 500 mg/day in current pregnancy. A healthy male baby was delivered by cesarean section at 37 weeks gestation with a body weight of 2,500 grams. Early diagnosis, effective treatment and adequate antenatal care in Wilson's disease with pregnancy can prevent liver and brain damage and thus enable the patient to have a normal life and have a healthy child.

บทคัดย่อ :

รุจิรา กระแสร์ลาภ. Pregnancy in a Patient with Wilson's Disease : A case Report (วารสารแพทย์เขต 7 2540 ; 1 : 1-7).

กลุ่มงานสูติ - นรีเวชกรรม และวางแผนครอบครัว, รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย, สมุทรสงคราม.

Wilson's disease เป็นโรคทางพันธุกรรม autosomal-recessive disorder ที่พบน้อยอันเกิดจากความผิดปกติของกระบวนการใช้และกำจัดทองแดงส่วนเกินออกจากร่างกาย รายงานนี้ เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 33 ปี ตั้งครรภ์พร้อมกับการได้รับการวินิจฉัยว่า เป็น Wilson's disease ผู้ป่วยมีบุตรชายที่แข็งแรงในครรภ์แรก และประวัติเคยแท้งเองถึง 3 ครั้ง ในครรภ์นี้ ผู้ป่วยได้รับยา Penicillamine วันละ 500 มิลลิกรัม อย่างสม่ำเสมอมาตลอด จนคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้อง เมื่อตั้งครรภ์ได้ 37 สัปดาห์ เป็นเด็กชายที่แข็งแรง น้ำหนักแรกคลอด 2,500 กรัม ดังนั้น Wilson's disease กับการตั้งครรภ์ ถ้าได้รับการวินิจฉัย รักษาได้อย่างทัน่วงที ตลอดจนการดูแลการตั้งครรภ์และวางแผนการคลอดอย่างดีนอกจากจะช่วยป้องกันการเสียหายของตับและสมองของผู้ป่วยแล้วยังสามารถมีชีวิตที่ปกติ และมีบุตรที่แข็งแรงสมบูรณ์

บทนำ

Wilson's disease เป็นโรคทางพันธุกรรม Autosomal-recessive disorder ที่เกิดความผิดปกติของ copper metabolism ทำให้เกิดความล้มเหลวในการขับถ่ายทองแดงที่มีมากเกินไปในเลือดออกทางน้ำดี ซึ่งจะขับออกทางอุจจาระ เป็นผลให้เกิดการคั่งของทองแดงตามอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งส่วนใหญ่ที่ตับ, สมอง และไต ทำให้เกิด liver cirrhosis, nervous system dysfunction^{1,2} อุบัติการณ์ของโรคนี้พบได้ประมาณ 1 : 100,000^{3,4}

Wilson's disease ควรได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องก่อนการตั้งครรภ์ มิฉะนั้นผู้ป่วยโรคนี้จะไม่ประสบความสำเร็จในการมีบุตร โดยทำให้เกิดระดูผิดปกติ มีบุตรยาก และเกิดโรคตับเรื้อรัง¹

วินิจฉัยโรคนี้ได้จากประวัติ, อาการทางตับ, สมอง การมี Kayser-Fleischer rings ทางห้องปฏิบัติการ พบ Serum copper สูงขึ้น (มากกว่า 150 microgram per dl), Urinary copper สูงขึ้น (มากกว่า 100 microgram per 24 hours) และระดับ serum Ceruloplasmin ลดลง (น้อยกว่า 20 mg per dl) ซึ่งบางคนอาจจะมีค่าใดค่าหนึ่งปกติ⁴

ยาที่ใช้รักษาโรค Wilson's disease ได้แก่ Penicillamine และ Trientine ช่วยเพิ่มการขับถ่ายทองแดงทางปัสสาวะ ส่วน Zinc ช่วยระงับการดูดซึมทองแดงทางลำไส้ ใช้ได้ดีในหญิงตั้งครรภ์แต่มีข้อเสียตรงออกฤทธิ์ช้ากว่า Penicillamine⁵

โดยทั่วไปการตั้งครรภ์ใน Wilson's disease อาจเป็นผลดีต่อมารดา เนื่องจากความต้องการทองแดงของเด็กในครรภ์ มีผลต่อการลดปริมาณทองแดงในร่างกายของแม่ได้⁶

ปัญหาทางสูติกรรมหลายอย่างที่ตามมาเมื่อผู้ป่วยเหล่านี้ตั้งครรภ์ คือ พบการแท้งหรือการคลอดก่อนกำหนด และอาจเกิด Teratogenic effect จากการให้ยา Penicillamine⁷ ดังนั้นการประคับประคอง การตั้งครรภ์ เพื่อไม่ให้เกิดการแท้งหรือการคลอดก่อนกำหนด โดยการ

ดูแลรักษาผู้ป่วยในขณะตั้งครรภ์อย่างถูกต้องเพียงพอ และต่อเนื่อง การป้องกันการตกเลือดหลังคลอด โดยการวินิจฉัยและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดการผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด การเตรียมเลือดให้เพียงพอ รวมทั้งการพิจารณาวิธีการคลอดที่เหมาะสมที่สุด จะช่วยให้แม่และบุตรที่เกิดมาปลอดภัย และมีสุขภาพแข็งแรง¹

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 33 ปี อาชีพรับราชการ ภูมิภูมิลำเนาเดิมและปัจจุบันอยู่อำเภอบางคนที จังหวัดสมุทรสงคราม รับไว้ในแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า จังหวัดสมุทรสงคราม เมื่อวันที่ 6 มีนาคม 2539 ด้วยอาการเดินเซ พูดช้า แขนขาอ่อนแรง ขาดระยะดูไป 2 เดือน ระดูครั้งสุดท้าย ปลายธันวาคม 2538

การตรวจร่างกายในแผนกอายุรกรรม

อุณหภูมิร่างกาย 36.8 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 110/80 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 84 ครั้ง/นาที หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ไม่ซีด ไม่เหลือง หัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบ Kayser Fleischer rings ที่ตา ทั้ง 2 ข้าง กล้ามเนื้ออ่อนแรง การเคลื่อนไหวของแขนขาไม่ดีเท่าที่ควร ไม่สามารถควบคุมกล้ามเนื้อนิ้วให้เขียนรูปร่างกลมได้ การตรวจทางช่องท้อง ตับ ม้าม ไม่โต พบ Spider nevi ทั่วร่างกาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hct 40%, WBC 12,500 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, N = 63%, L = 35, E = 2%, Platelets ปกติ, Urinalysis ปกติ

LFT : Total bilirubin 0.4 mg/dl (ปกติ 0.5-1.0 mg/dl)

Direct bilirubin 0.1 mg/dl (ปกติ

0-0.5 mg/dl)

Indirect bilirubin 0.3 mg/dl

Protein 5.6 gm/dl (ปกติ 6-8 gm/dl)

Albumin 4.0 gm/dl (ปกติ 4.5-5.5 gm/dl)

Globulin 1.6 gm/dl (ปกติ 1.5-3.0 gm/dl)

Alk. phosphatase 46 iu/dl (ปกติ 15-110 iu/dl)

SGOT 40 iu/L (ปกติ น้อยกว่า 40 iu/L)

SGPT 26 iu/L (ปกติ น้อยกว่า 30 iu/L)

Serum ceruloplasmin 5.78 mg/dl

Pregnancy test positive

CT scan ปกติ

การวินิจฉัยเบื้องต้น

Wilson's disease with Pregnancy

ประวัติครอบครัว

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่ 3 ในจำนวนพี่น้อง 8 คน บิดามารดามีอาชีพทำสวนผลไม้ มารดาอายุ 61 ปี แข็งแรงดี ส่วนบิดาเสียชีวิต 15 ปี แล้ว ด้วยโรคตับแข็ง เมื่ออายุได้ 57 ปี มีพี่สาวหนึ่งคนเสียชีวิตด้วยโรคตับวาย เมื่ออายุ 18 ปี พี่น้องคนอื่นปกติดี

ผู้ป่วยมีบุตรชาย 1 คน อายุ 9 ปี การเจริญเติบโต ปกติ ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ สถิติปัญญาดี กำลังเรียนชั้น ประถมปีที่ 4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบเป็นโรค Wilson's disease

ประวัติทางสูติกรรม

มีระดูครั้งแรกเมื่ออายุ 14 ปี ประวัติระดูไม่สม่ำเสมอ หลาย ๆ เดือนมาสักครั้ง บางเดือนระดูมีปริมาณ มากและหลายวัน

เมื่ออายุ 24 ปี ผู้ป่วยคลอดบุตรชายคนแรก ทาง ช่องคลอด เมื่ออายุครรภ์ครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 2,700 กรัม มีประวัติตกเลือดหลังคลอดมากจนช็อกโดยไม่ทราบสาเหตุ ได้รับการถ่ายเลือดประมาณ 6 ขวด

หลังจากคลอดบุตรคนแรก ผู้ป่วยเคยแท้งอีก 3 ครั้ง เมื่ออายุได้ 29, 30 และ 32 ปี อายุครรภ์อยู่ระหว่าง 10-12 สัปดาห์ ได้รับการดูดมดลูกหลังแท้งสองครั้ง

การดำเนินของโรคและการดูแลระหว่างตั้งครรภ์

ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม ด้วย อาการของโรค Wilson's disease แพทย์ทางสูติกรรม ได้รับเชิญเข้าร่วมในการวางแผนการดูแลรักษา เมื่อพบว่า ผู้ป่วยอยู่ในระยะตั้งครรภ์ด้วย โดยมีจุดประสงค์ให้แม่และ เด็กในครรภ์มีสุขภาพแข็งแรง และสามารถคลอดได้อย่าง ปลอดภัย

ขณะนั้นผู้ป่วยมีอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ ได้มีการ ตกลงให้ใช้ penicillamine ขนาด 500 mg/day อย่าง สม่ำเสมอตลอดอายุการตั้งครรภ์

ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาล มีประวัติเลือดออกทางช่องคลอด พร้อมกับมีเลือดกำเดา ออกทางจมูกเล็กน้อยได้ 4-5 วัน และสามารถหยุดได้เอง

หลังจากนั้นผู้ป่วยและมารับการตรวจครรภ์ที่แผนก สูติกรรม อย่างสม่ำเสมอ ทุก 2 สัปดาห์ ตรวจด้วย คลื่นความถี่สูง 2 ครั้ง เมื่อตั้งครรภ์ได้ 12 สัปดาห์ และ 28 สัปดาห์ ไม่พบความผิดปกติ อายุครรภ์เข้าได้รับการ ขาดระดูเมื่ออายุครรภ์ได้ 37 สัปดาห์ ผู้ป่วยเข้าอยู่ใน โรงพยาบาลอีกครั้งหนึ่ง ในแผนกสูติกรรม เมื่อวันที่ 17 กันยายน 2539 เพื่อเตรียมการคลอด

การตรวจร่างกายทั่วไปในแผนกสูติกรรม

อุณหภูมิร่างกาย 36.5 องศาเซลเซียส ความดัน-โลหิต 120/80 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 86 ครั้งต่อนาที หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ไม่ขัด ไม่เหลียง หัวใจและปอด อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดับและม้ามไม่โต การเคลื่อนไหวของ แขนและขาเกือบปกติ ไม่บวม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hct 39%, WBC 11,400 ตัวต่อลูกบาศก์ มิลลิลิตร, N = 67%, L = 31%, E = 2%,

Platlets count 82 ตัวต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร, Clotting time 11 นาที, PT 15 วินาที (ปกติ 10-15 วินาที), PTT 46 วินาที (ปกติ 28-40 วินาที)

VDRL : Non Reactive

Blood group O

Anti HIV negative

Urinalysis ปกติ

Stool exam ปกติ

LFT : Total bilirubin 0.5 mg/dl (ปกติ 0.5-1 mg/dl)

Direct bilirubin 0.1 mg/dl (ปกติ 0-0.5 mg/dl)

Indirect bilirubin 0.4 mg/dl

Protein 5.7 g/dl (ปกติ 6-8 g/dl)

Albumin 3.0 g/dl (ปกติ 4.5-5 g/dl)

Globulin 2.7 g/dl (ปกติ 1.5-3.0 g/dl)

Alk. phosphatase 221 iu/L (ปกติ 15-110 iu/L)

SGOT 49 iu/dl (ปกติ น้อยกว่า 40 iu/L)

SGPT 34 iu/dl (ปกติ น้อยกว่า 30 iu/L)

การตรวจครรภ์

มดลูกโตประมาณ 37 สัปดาห์ ของการตั้งครรภ์ เด็กอยู่ในท่าศีรษะ ส่วนน้ำยังลอยอยู่ เสียงหัวใจเด็กวัดได้ทางด้านขวา เต้านมมีขนาดประมาณ 136 ครั้งต่อนาที

ตรวจภายใน พบมีน้ำใส ๆ ออกทางช่องคลอด ชัดเจน ปากมดลูกเปิด 1 เซนติเมตร หน้า 50% station

-2

การคลอด

ได้ทำ Cesarean section under general anes-

thesia เมื่อวันที่ 23 กันยายน 2539 มีข้อบ่งชี้คือ มีน้ำเดิน แต่ปากมดลูกเปิดเพียงเล็กน้อย ได้เด็กเพศชาย น้ำหนักแรกคลอด 2,500 กรัม ลักษณะทั่วไปปกติ Apgar score 9 และ 10 เมื่อ 1 และ 5 นาที ตามลำดับ

หลังผ่าตัด การหดตัวของมดลูกดี เสียเลือดปกติ จึงไม่จำเป็นต้องให้เลือด แม่และบุตรมีสุขภาพแข็งแรง อยู่โรงพยาบาลหลังคลอดประมาณ 3 สัปดาห์ จึงจำหน่ายกลับบ้าน

วิจารณ์

ผู้ป่วย Wilson's disease ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัย อย่างทันต่วงทีอาจเกิด Chronic liver failure หรือ เสียชีวิตได้⁴ ดังเช่น ประวัติการเสียชีวิตของบิดาและพี่สาว ของผู้ป่วยด้วยโรคตับวาย

Wilson's disease เป็นโรคที่พบน้อยมาก การเกิด ร่วมกับการตั้งครรภ์ จึงพบได้ยากและเกิดปัญหาสุติกรรม ตามมาหลายอย่าง เช่น ผู้ป่วยรายนี้ประสบคือ ปัญหา มีบุตรยาก และการแท้งบ่อยก่อนการได้รับการวินิจฉัยและรักษา ดังนั้นผู้ป่วยที่มีบุตรยากและมีอาการทางตับ, ทางสมอง และอาการทางจิตเวช ควรนึกถึงโรคนี้ด้วย⁴

ในขณะตั้งครรภ์จะทำให้อาการของโรคดีขึ้น เพราะพบว่า Ceruloplasmin level สูงขึ้น จนถึง 24 สัปดาห์ ของการตั้งครรภ์ จากนั้นทองแดงในเลือดของแม่จะลดลง เพราะมีการใช้โดยทารกในครรภ์มากขึ้น¹

การรักษาด้วยยา Penicillamine จะช่วยให้ภาวะ การมีบุตรยากดีขึ้น¹ แต่ปัญหาที่ตามมา คือ Teratogenic effect^{8,9} ทำให้เกิดความพิการของเด็กในครรภ์ เช่น Connective tissue disorder, Micrognathia, low set ear และ inguinal hernia ซึ่งอาจเกิดร่วมกับ Hydrocephalus และ Cerebral palsy การขาดทองแดงในเลือด จากการให้ยา Penicillamine อาจเป็นสาเหตุของความ พิการของเด็กในครรภ์ได้⁷ เคยมีรายงานถึงปริมาณยาที่ ใช้ต่อการเกิดความพิการในเด็ก (dose related teratogenic effect)⁸⁻¹⁰ อย่างไรก็ตามโอกาสเกิดความพิการต่อ

เด็กในครรภ์จากยา Penicillamine นั้น พบได้น้อย จึงมีการแนะนำให้ยานี้ตลอดการตั้งครรภ์ โดยไม่มีการหยุด⁶ แต่ควรให้ขนาดยาที่เหมาะสมที่สุด (Optimum dose) สำหรับการตั้งครรภ์ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับ วันละ 500 มิลลิกรัม ซึ่งพอดีที่จะป้องกันการเกิดอาการของโรคในแม่ และป้องกันการเกิดการขาดทองแดงของเด็กในครรภ์^{1,10,11} Penicillamine ควรเป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้¹¹ เพราะนอกจากจะช่วยเพิ่มการขับถ่ายทองแดงทางปัสสาวะของแม่⁵ ยังช่วยสนองความต้องการทองแดงของเด็กในครรภ์ ช่วยเพิ่มระดับ Ceruloplasmin ในเลือด จึงทำให้กลไกการให้ทองแดงและการกำจัดทองแดงดีขึ้น พิษของทองแดงในแม่จึงลดลงได้¹¹ สำหรับในรายที่แพ้ยา Penicillamine สามารถใช้ Trientine ทดแทน ซึ่งยา Trientine เป็นยาที่ปลอดภัย ไม่พบรายงานของการเกิดพิษหรือเกิดการขาดสารทองแดงของเด็กในครรภ์^{1,7,11} เด็กที่เกิดจากแม่ที่รักษาด้วย Trientine จะมีน้ำหนักแรกเกิดมากกว่าเด็กที่แม่ได้รับ Pencillamine แต่มีข้อเสียคือ Trientine จะลดการดูดซึมของธาตุเหล็กจากลำไส้ ทำให้ขาดธาตุเหล็กในขณะตั้งครรภ์ จนมีบางรายงานห้ามให้ธาตุเหล็กพร้อมกับการให้ Trientine⁷

ระหว่างการตั้งครรภ์ของหญิงเหล่านี้ ควรได้รับทองแดงในอาหาร (dietary copper) ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อวัน^{12,13} การให้วิตามินก็ควรระวัง เพราะวิตามินบางอย่างพบว่าทองแดงผสมอยู่เม็ดละถึง 2 มิลลิกรัม^{12,13} ผู้ป่วยรายนี้ได้รับวิตามินในรูปของ FBC ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 เวลา และ B1-6-12 ครั้งละ 1 เม็ด 2 เวลา มีรายงานว่า ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับ Pyridoxine เพื่อต้านผลของ ยา Penicillamine ที่มีต่อวิตามินนี้ด้วย⁶

ปัญหาทางสูติกรรมที่สำคัญอีกอย่างก็คือ การตกเลือดหลังคลอด ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เคยประสบอย่างรุนแรงในการคลอดบุตรคนแรกจากการคลอดทางช่องคลอด เกิดการตกเลือดจนช็อกโดยไม่ทราบสาเหตุ การคลอดโดยการผ่าตัดเด็กออกทางหน้าท้อง (Cesarean section) น่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดและเหมาะสมที่สุด เพราะสามารถป้องกัน

และควบคุมการตกเลือดหลังคลอดได้ดีกว่าการคลอดทางช่องคลอด โดยรับเข้าอยู่โรงพยาบาลเมื่อตั้งครรภ์ได้ 37 สัปดาห์ เพื่อศึกษาถึง clotting factors ก่อนการผ่าตัดแต่ไม่พบการขาด clotting factors หรือ Thrombocytopenia พบว่า PT และ PTT prolong เล็กน้อย ได้ฉีด Vitamine K เติริมเลือดและ fresh frozen plasma ไว้พร้อม หลังทำ Cesarean section under general anesthesia ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

อัตราเสี่ยงต่อการถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบประมาณ 1 ต่อ 200 ถึง 1 ต่อ 400¹⁰ ฉะนั้นเด็กทุกคนที่เกิดในครอบครัวที่มีประวัติเป็นโรคนี้ จึงน่าตรวจหาโรคนี้อย่างจริงจัง เพื่อให้การรักษาและป้องกันโรคแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นภายหลังได้อย่างทันท่วงที

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Wilson's disease ในเวลาใกล้เคียงกับการตั้งครรภ์ครั้งที่ 5 หลังจากได้บุตรชายหนึ่งคนและแท้งและแท้งติดต่อกันถึง 3 ครั้ง รักษาด้วย Penicillamine 500 mg/day ตลอดการตั้งครรภ์ ทำการคลอดโดยการผ่าตัดเด็กออกทางหน้าท้อง เมื่ออายุครรภ์ได้ 37 สัปดาห์ เป็นบุตรชาย แข็งแรง น้ำหนักแรกคลอด 2,500 กรัม ไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ เกิดขึ้น จำหน่ายหลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 3 สัปดาห์ และได้ยา Penicillamine ไปรับประทานต่อตลอดชีวิต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณนายแพทย์เจตน์ ศิริธรรณท์ ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า สมุทรสงคราม ที่อนุญาติให้ทำรายงานนี้ และขอขอบคุณนายแพทย์พิเชียร วุฒิสถิธิภิญโญ แพทย์ในกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า สมุทรสงคราม ที่ได้ช่วยรวบรวมข้อมูลทางอายุรกรรมเพื่อการนำเสนอ และขอบคุณ คุณราตรี เจริญเปลี่ยน ที่ช่วยจัดพิมพ์ต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. D Nunns, B Hawthorne, P Goulding, M Maresh. Wilson's disease in pregnancy. *Euro J Obstets gynecol & Reproductive Biology* 1995 ; 62 : 141-3.
2. G-Loudianos, A L Figus, A Loi, A Angius, V Dessi, M Deiana, et al. Improvement of prenatal diagnosis of Wilson's disease using microsatellite markers. *Prenatal Diagnosis* 1994 ; 14 : 999-1002.
3. Scheinberg I, Sternlieb I. Wilson's disease. Major problems in Internal Medicine 1984. Philadelphia : W.B. Saunders : 1984.
4. Woods SE, Colon VF. Wilsons disease. *AFP* 1989 ; 40(1) : 171-8.
5. Brewer GJ. Practrical Recommendation and New Therapies for Wilson's Disease. *Drugs* 1995 ; 50(2) : 240-9.
6. Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Quarterly J of Med* 1977 ; 1(181) : 73-83.
7. Walshe JM. The management of Pregnancy in Wilson's disease treated with Trientine. *Quarterly J of Med* 1986 ; : 81-7.
8. Mjølnerod OK, et al. Congenital Connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971 ; I : 673-5.
9. Rosa FW. Teratogen up date : penicillamine teratology 1986 ; 33 : 127-31.
10. Dupont P, Irion O, Beguin F. Pregnancy in a patient with treated Wilson's disease. *Am J Obstet Gynocol* 1990 ; 163 : 1527-8.
11. Marecek Z, Graf M. Pregnancy in pencillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1976 ; 295(15) : 841-2.
12. Walshe JM. Wilsons disease. In : Vinken PJ Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 5. (49) Extrapramidal disorders. New York : Elsevier Science Publisher BV, 1986 : 223-38.
13. Adam RD, Victor M, eds. *Principles of neurology*. 4th ed. New York : McGraw-Hill, 1989 : 802-4.