



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق - كلية الطب البشري

مستشفى الأطفال الجامعي

دراسة التظاهرات العصبية في داء ويلسون

A Study of Neurological Manifestations in Wilson's Disease

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

و إشراف الأستاذ الدكتور

برئاسة الأستاذ الدكتور

محمد بشار اسكندر

سمير سرور

إعداد طالب الدراسات العليا

نعيم زكريا الناصيف

دمشق 2018

كلمة شكر

تمضي الأيام سريعة ونمضي معها ، ولا يبقى سوى الذكريات ، وفي نهاية كل مرحلة عمرية لا يسعنا إلا أن نشكر كل من وقف إلى جانبنا وأعطانا القوة لتجاوز هذه المرحلة، وما نحن وقد أنهينا مرحلة الدراسات العليا بما بذلناه من جهد وتعصب ، لا يسعنا إلا أن نتذكر أساتذتنا الكرام في كل شعب مشفى الأطفال الذين أعطونا من وقتهم وعلمهم ما كان كفيلاً بنجاحنا وتميزنا...

أخص بالشكر الأستاذ محمد بشار اسكندر الذي أعطانا الكثير من علمه وتفضل بالإشراف على هذا البحث وأفاض علي كل الدعم لإنجازه.....

الحمد لله

الى كل من كان السند والدعم،، وفي كل الظروف

عائلي .. زوجتي .. اصدقائي

الفهرس	
الصفحة	القسم
	المستخلص
	<u>الباب الأول: القسم النظري</u>
	➤ التعريف
	➤ الآلية المرضية
	➤ التصنيف
	➤ الوبائيات
	➤ التظاهرات السريرية
	➤ التشخيص
	➤ التشخيص التفريقي
	➤ المعالجة
	➤ الانذار
	<u>الباب الثاني: القسم العملي</u>
	الفصل الأول: هدف وأهمية البحث وطريقة إجرائه.
	الفصل الثاني: نتائج البحث ومناقشتها.
	الفصل الثالث: المقارنة مع دراسة مشابهة.
	الفصل الرابع: التوصيات.
	<u>الباب الثالث: المراجع REFERENCES</u>

دراسة التظاهرات العصبية في داء ويلسون

مقدمة وهدف البحث: يعتبر داء ويلسون من الامراض النادرة لكنه مرض قاتل ومسبب للعجز في حال غياب المعالجة المناسبة، وهو مرض وراثي لا بد من كشفه ومعالجته ومتابعته عند الاقارب. يهدف بحثنا لدراسة داء ويلسون ونسب انتشاره ومظاهره المختلفة مع التركيز على العصبية منها، و تحديد طرق التشخيص و المعالجات المتوفرة له والعوامل المؤثرة على الانتذار.

طريقة واسلوب البحث: تم تصميم البحث بنمط المقطع المستعرض، و اجري في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق ما بين 2016\6\1 حتى 2017\9\1، حيث قمنا بمراجعة أضاير الاطفال المصابين و من تتماشى اعراضهم مع داء ويلسون و المقبولين في المشفى ما بين 2012\1\1 إلى 2015\12\31.

النتائج: يتضمن البحث دراسة احصائية لحالات داء ويلسون المقبولة في مشفى الاطفال بين عامي 2012-2015 . وقد تمت الدراسة وفق جداول منظمة، مع التعليق والاستنتاج حسب كل جدول، واعطاء النسب المئوية في معظمها.

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 30 طفلاً مصاباً او مشتبه اصابته بداء ويلسون، وبالمقارنة مع عدد حالات التهاب الكبد المزمن الفعال المقبولة خلال هذه الاعوام ذاتها(مستثنى منها حالات داء ويلسون) حيث بلغ عددها 81 حالة مثبتة، يلاحظ هنا ان داء ويلسون ليس نادر المشاهدة.

كان توزع الاطفال ذوي التظاهر العصبي(والذين شكلوا خمس المرضى المدروسين) على عدة اشكال، منها العصبي الصرف، ومنها الكبدي العصبي، ومنها شكل عصبي متحول من شك لا عرضي. تم تلخيص اساسيات دراسة اطفال التظاهر العصبي في جدول واحد في نهاية القسم العملي.

الاستنتاجات: داء ويلسون مرض وراثي استقلابي سببه اضطراب في استقلاب نحاس الجسم، وتكون الاجهزة الاساسية المتأثرة بهذا الاضطراب هي الهضمي والعصبي والعيني. وجدت القصة العائلية الموجهة في اغلب الحالات وساهمت في وضع التشخيص في كثير من الاحيان. ان المعالجة المتوفرة حالياً فعالة عند قسم جيد من المرضى وخاصة عند التشخيص المبكر و المطاوعة الجيدة و الالتزام بالتوصيات.

كلمات مفتاحية:

سيرلوبيلازمين، النحاس، داء ويلسون، بنسلامين، زنك، معالجة خالبة، نوى قاعدية، عسر مقوية.

الباب الأول: القسم النظري

داء ويلسون (التنكس الكبدي العدسي)

التعريف Definition :

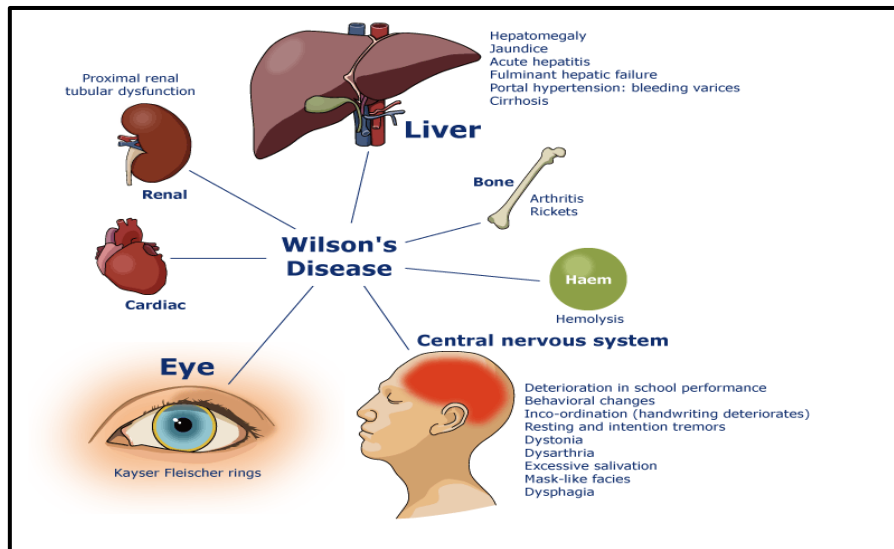
مرض وراثي نادر يحدث فيه اضطراب في استقلاب معدن النحاس في الجسم حيث يتراكم النحاس في العديد من الاعضاء مثل الكبد و الدماغ و غيرها. هذا التراكم المستمر سوف يسبب في النهاية مرضاً قاتلاً بغياب المعالجة المناسبة.

هذا المرض يسمى ايضاً بالتنكس الكبدي العدسي، ووصف سريرياً أول مرة عام 1912 من قبل العالم Kinnear Wilson، وخلال العقود اللاحقة تم الكشف المزيد عن دور النحاس وعن آلية هذا المرض، وتم البدء باستخدام المعالجة في منتصف القرن الماضي، وتم تحديد الجين المسؤول عن المرض عام 1993 .

إن الشذوذ المرضي الاساسي في داء ويلسون هو الامتصاص الزائد للنحاس من الامعاء الدقيقة ونقص طرح النحاس عبر الكبد. يوجد دليل اكيد يقترح وجود زيادة جوهريّة في تراكيز النحاس في الجملة العصبية المركزية مستمرة لفترة طويلة حتى بعد مدة من المعالجة الخالبة، ويوجد تراكم للحديد في نوى دماغية محددة في مرحلة من مراحل المرض.

إن العيب الوراثي والذي يورث كصفة جسمية متنحية يتوضع على الذراع الطويل للصبغي الجسدي 13 مؤثراً بشكل مباشر على الجين ATP7B ، هذا الجين يتواسط ثلاثي فوسفاتاز الإدينوزين المعروف بـ ATPase وهو الناقل للنحاس في الكبد.

ان مرض ويلسون يتظاهر عادة في البدء هضمية (كبدياً) وخاصة في حال اكتشاف المرض في العقد الاول من العمر مقارنة مع مظاهر عصبية نفسية في المراحل المتأخرة من العمر، بالإضافة الى امكانية اصابة الاجهزة الاخرى كالعين والقلب والمفاصل والكلية وغيرها.



ان التشخيص يتطلب عدة معايير منها عيار سيرلوبلازمين المصل، معدل اطراح النحاس في البول، كشف حلقة كايزر فليشر في العين و محتوى النحاس في خزعة الكبد الجافة.

على الرغم من ان مرض ويلسون نادر خلال المتابعة السريرية لكنه مرض من الهام دراسته و فهمه بشكل جيد وذلك لكونه مرض قاتل أو مسبب للعجز الكامل في حال عدم تشخيصه ومعالجته الباكرين، فهو عادة ما يشخص في عمر المراهقة رغم كونه يبدأ في التطور منذ الطفولة الباكرة.

و باعتبار هذا المرض هو مرض ذو انتشار عالمي، فقد تشكلت له منظمة خاصة عام 1978 ومقرها في نيويورك للتعريف بالمرض ومساعدة المريض و ذويہ والحث على الاجراءات والعلاجات الجديدة وهي تحمل شعار "نحو المستقبل" مع الوسم المميز للمرض:



الآلية المرضية PATHOPHYSIOLOGY:

إن محتوى الجسم الكامل من النحاس يقدر بـ 50-100مغ ومعدل تناوله يقدر بـ 2-5 مغ يومياً، وهذا يعتمد على حمية الشخص من البقوليات و اللحم والشوكولا والمحار، بينما الحاجة اليومية من النحاس هي 0.75 مغ تقريباً، تزداد هذه الحاجة عدة اضعاف عند استعمال التغذية الوريدية بمحاليل الحموض الامينية بسبب زيادة فقدانه مع البول. ان حليب الام يحتوي 35 مكغ/دل من النحاس وسطياً.

النحاس عنصر هام ومكون اساسي في العديد من الانزيمات الاستقلابية مثل: ليزيل اوكسيداز، سيتوكروم سي اوكسيداز، فوق اكسيد ديسموتاز و بيثا هيدروكسيلاز الدوبامين. يعد الكبد العضو ذو الدور المركزي في استقلاب النحاس فهو العضو الاكثر استقبلاً للنحاس كما انه العضو الرئيسي في افراغ النحاس، و يتوضع النحاس في بارانشيم الكبد وليس في خلايا كوففر او البالعات في الحالة الطبيعية.

حوالي 50-75% من النحاس يمتص في المعدة و الامعاء (العفج والجزء الداني من الامعاء الدقيقة) ويرتبط مع الالبومين والحمض الاميني الهستيدين، وينقل الى النسيج واهمها الكبد، هذا الطريق يبقى سليماً في داء ويلسون. بعد وصول النحاس الممتص الى الكبد فإنه يُدمج مع الانزيمات المحتوية على النحاس والبروتينات الرابطة للنحاس مثل السيرولوبلازمين و الفيروكسيداز، ويطرح النحاس الزائد عبر الصفراء بشكل اساسي ومن ثم مع البراز، اما الاطراح الكلوي فهو يمثل فقط 5-15% من الاطراح اليومي في الحالات العادية، والاطراح عبر التعرق ضئيل جداً.

يتفادى الجسم سمية النحاس المتراكم بتحويله الى معقدات عبر الوسيط ميتالوثيونين Metallothionein الذي يعمل كمخزن للنحاس الفائض، مع طرح قسم من النحاس في الصفراء، حيث إنه في الحالة الطبيعية 90% من النحاس المطروح يتم عبر السبيل الكبدي الصفراوي. وباستمرار زيادة النحاس ينفذ الميتالوثيونين ويتراكم النحاس ويتوضع في الليزوزيمات مسبباً اذية الخلية الكبدية. وبعد امتلاء الخلايا الكبدية بالنحاس تبدأ بطرحه الى الدم مباشرة ليرتبط جزء منه مع الالبومين والبيبتيدات الصغيرة، ويسمى النحاس الموجود في المصل وغير المرتبط مع السيرولوبلازمين بالنحاس الحر، وهنا من الممكن عند معايرة النحاس لا نجد ارتفاع هام في تركيزه المصلي وذلك بسبب نقص تركيز الرابط الاساسي له في المصل وهو السيرولوبلازمين، ولكن في حال

وجود قصور كبد حاد نجد عادة عيار نحاس المصل مرتفع لضعفي قيمته الطبيعية على الأقل وذلك بسبب تحرر كمية كبيرة من النحاس الى الدم من الخلايا الكبدية المتخرية. ان الاطراح البولي للنحاس يزداد بزيادة نحاس المصل لكنه غير قادر على تعويض النقص الكبير في الطرح عبر الامعاء، ليتراكم النحاس في النسيج رويداً رويداً وخاصة في الجهاز العصبي المركزي. وهنا لا بد من التنويه على أن المحافظة على توازن النحاس يكون عادة بتنظيم الاطراح أكثر منه بالتأثير على الامتصاص. وفي حال تراكم النحاس فإنه يشكل جذوراً مسببة بدورها اكسدة الشحوم والبروتينات.

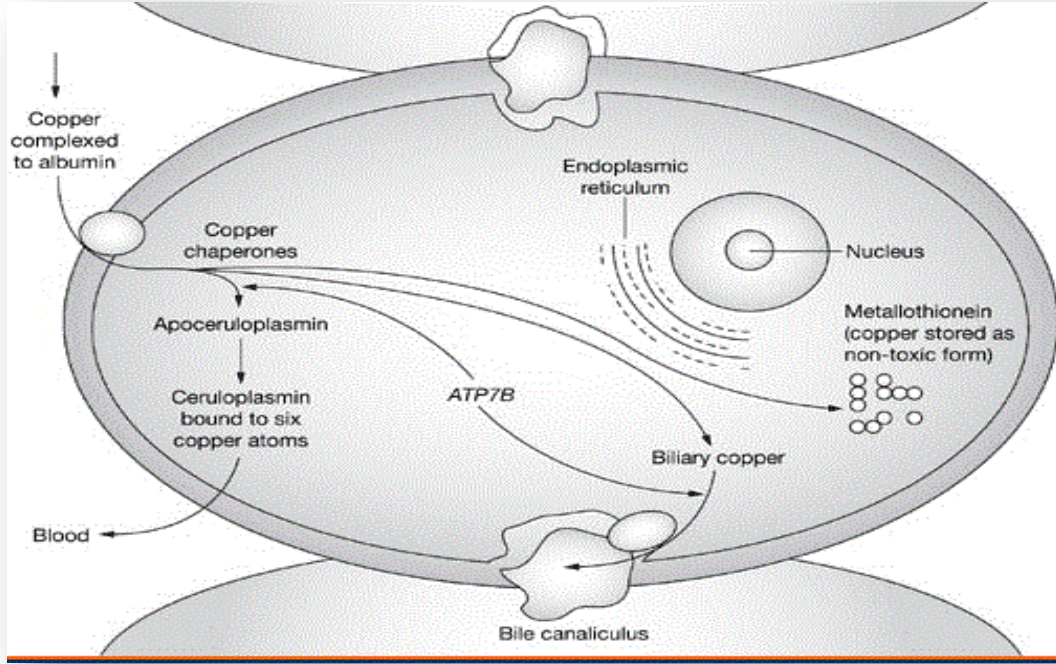
و لا بد من التنويه الى ان امتصاص الشكل Cu^{+} اقل بكثير من امتصاص الشكل Cu^{++} ، وهناك بعض العوامل تؤثر في امتصاص النحاس بالتأثير على الشكل الشاردي، فمثلاً حمض الاسكوربيك يلعب دوراً مثبطاً لتحويل Cu^{+} الى Cu^{++} ، وبالتالي فهو يقلل من امتصاص النحاس. ويمكن لأملاح الزنك ان تحصر امتصاص النحاس حيث تؤدي الى تكوين مستويات عالية من الميتالوثيونين في الخلايا المخاطية للأمعاء وهذا يمنع النحاس من الولوج الى التيار الدموي.

في داء ويلسون يكون هناك اضطراب في دمج النحاس مع السيرولوبلازمين، مع اضطراب مرافق في طرح النحاس الزائد الى الصفراء. والسبب في هذه الاضطرابات هو اضطراب عمل الـ ATPase وذلك بسبب العديد من الطفرات التي يمكن ان تؤثر على الجين ATP7B (الذي يرمز P-type adenosine triphosphatase)، هذا الجين هو المسؤول عن نقل النحاس ضمن الخلايا الكبدية عبر تشفير البروتين الناقل للنحاس ضمن الكبد والذي له نفس الترميز، وهذا البروتين وظيفته نقل النحاس عبر الغشاء الخلوي باستخدام طاقة الـ ATP، وهذا الجين يؤثر في مكانين ضمن الخلايا الكبدية بالأخص هما جهاز كولجي و حويصلات السييتوبلازما. يعمل هذا الجين في جهاز كولجي على ربط 6 جزيئات من النحاس مع وحدة ابوسيرولوبلازمين ApoCeruleplasmin وتحويله الى معقد السيرولوبلازمين الذي يطرح الى البلازما. النحاس في هذا المعقد والذي يشكل 90% من النحاس في الدم لا يمكن ان يتغير الى اي شكل اخر تحت الظروف الطبيعية للجسم. بينما عمل الجين على حويصلات السييتوبلازما هو طرح النحاس الفائض عبر الصفراء.

إذا فمخصص مصير النحاس عندما يدخل للخلية الكبدية:

■ الحالة الطبيعية: الجين الطبيعي وبروتينه يحرضان شبكة كولجي على ربط النحاس مع السيرولوبلازمين ومن ثم طرحه الى الدوران على شكل معقد. وفي حال وجود المزيد من النحاس فإن الجين يحرض عمل حويصلات السييتوبلازما والتي تطرح النحاس الفائض الى الصفراء. وفي حال عدم كفاية هذه العملية فهناك عامل حماية اضافي يوقي من سمية النحاس الزائد وهو الميتالوثيونين. وهذه الطرق عادة كافية وتحمي من تراكم النحاس السمي في الخلايا الكبدية.

■ في مريض ويلسون: الجين والبروتين المعطوبان يعملان بشكل غير كاف على جهاز كولجي والحويصلات. وحماية الميتالوثيونين غير كافية بالطبع، هذا بالنهاية يسبب تراكم المزيد من النحاس السمي في الخلية الكبدية.

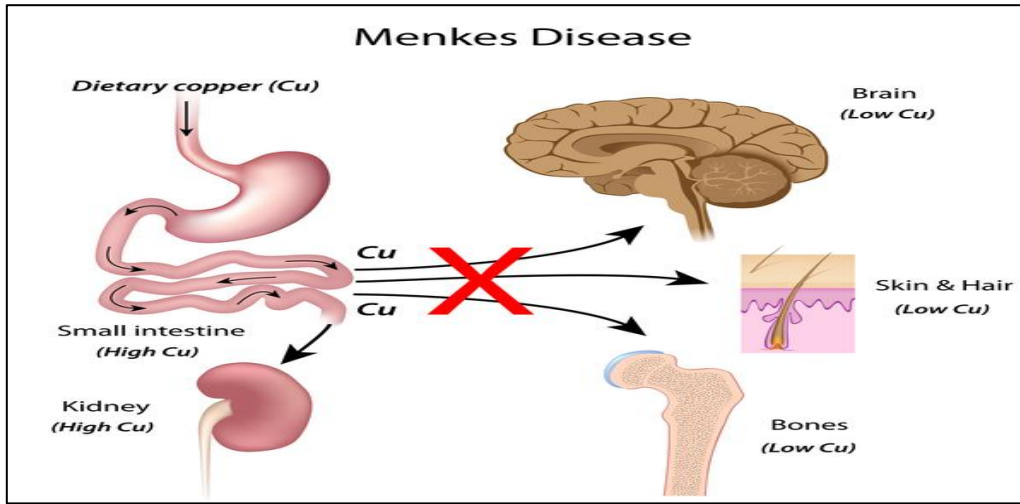


شكل توضيحي لاستقلاب النحاس ضمن الخلية الكبدية

في داء ويلسون نجد نقص في عيار السيرولوبلازمين المصلي وذلك بسبب نقص ربط النحاس مع ايو سيرولوبلازمين في الخلايا الكبدية وبالتالي لا يطرح الى البلازما بتركيز كاف، هذا النقص في السيرولوبلازمين يفيدنا في التشخيص ولك لا يوجد له علاقة وثيقة مع الاعراض، والدليل على ذلك يأتي من ان مرضى ويلسون المعالجين بشكل مناسب تتحسن لديهم الاعراض وتغيب رغم بقاء عيار السيرولوبلازمين منخفضاً، كما ان مرضاً مثل فقدان سيرولوبلازمين المصل الوراثي Aceruloplasminemia يترافق مع تراكم للحديد وليس للنحاس، ولا بد من ذكر ان مورثة السيرولوبلازمين موجودة على الصبغي رقم 3 وليس 13.

خلال اول 6 اشهر من المرض وعند تلوين حبيبات هذه البروتينات خلال هذه الفترة نجد ان التلوين يبدو طبيعياً، لكن بعد 6 اشهر يبدأ التلوين المرضي بالظهور، نجد الشذوذ في التلوينات بشكل يشبه ما يحصل في داء ويلسون في امراض الطرق الصفراوية (مثل التشمع الصفراوي البدئي..) و التشمع الكبدى و اورام الخلايا الكبدية (الكارسينوما).

ان الاضطراب في نقل النحاس يوجد في مرضيين وراثيين، في احدهما وهو مرض ويلسون وهو كما ذكرنا مرض منتقل بصفة جسمية يكون الاضطراب بالجين ATP7B مسبباً زيادة في نحاس الجسم، بينما الآخر هو داء مينكس Menkes disease (داء الشعر الملتف) وهو مرض منتقل بالجنس عبر الصبغي X يكون العيب فيه بالجين ATP7A مسبباً نقص لنقل النحاس من الامعاء وبالتالي نقصاً لنحاس الجسم مما يؤدي الى تدهور عصبي مستمر.



شكل يوضح اضطراب الاعضاء في داء مينكس

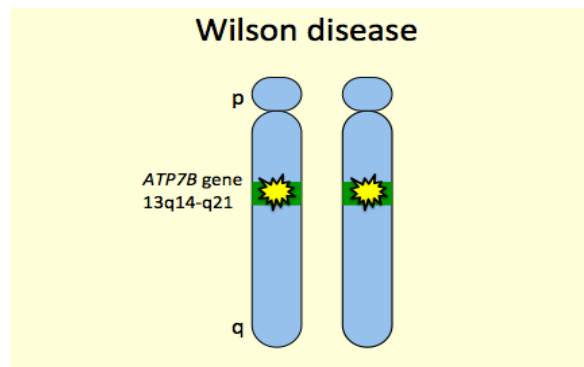
يوضح الجدول التالي الفرق بين الاستقلاب الطبيعي وغير الطبيعي للنحاس*:

داء مينكس	داء ويلسون	الطبيعي	
0.2-0.1 مغ	2 مغ	2 مغ	الامتصاص المعوي
غير معروف	0.4-0.2 مغ	2 مغ	الاطراح الصفراوي
مزداد	1	0.04 مغ	الاطراح البولي
سلبي	ايجابي**	0	التوازن الصافي

*محسوبة على اساس حمية نحاس طبيعية 4 مغ يومياً.

**التوازن ايجابي في داء ويلسون لأن الامتصاص ثابت كما الطبيعي لكن الاطراح ناقص، والعكس في داء مينكس.

بعد ربط العديد من الدراسات تبين للباحثين ان أشيع موضع للاضطراب الصبغي هو 13q14.2-q21.1 ، كما لاحظوا أن العديد من عيوب جين ATPase هي صغيرة ومدمجة مع غيرها، كما لوحظ وجود عدة طفرات مختلفة على الصبغيين في معظم المرضى وليس طفرة واحدة. وفي تفصيل هذه الطفرات تم تحديد أكثر من 200 طفرة مختلفة وفي معظم هذه الطفرات يكون التغيير من الهستيدين الى الغلوتامين (H1069Q) ، وهذه الطفرة ذات تواتر أليلي بقدر ب 10-40% ويصل لـ 70% عند البيض القوقازيين. إحدى الدراسات عزت الاعراض العصبية المتأخرة لهذا التغيير بالتحديد، و ان هذه الطفرة تسبب تراكمًا للنحاس اقل شدة من غيرها . وبالمقابل ان التغيرات المزدوجة في الجين MURR1 لوحظ انها تترافق مع التظاهر المبكر لداء ويلسون، هذا الجين لوحظ سابقا في حالات الانسمام بالنحاس في بعض انواع الكلاب.



وبالعودة الى الحديث عن الشذوذات المجهريّة في المراحل المبكرة من المرض، نلاحظ ان الاذية الخلوية الكبدية تتضمن الجهاز الشبكي البطاني والمتقدرات و البيروكسيزومات والنواة. النحاس المتراكم يسبب بداية هذه الاذية في الخلايا الكبدية و في النهاية يرتفع النحاس في المصل و النسيج الاخرى.

التصنيف Classification:

يمكن تصنيف داء ويلسون الى اربع مراحل:

مرحلة 1: يتراكم النحاس في اماكن معينة في الكبد.

مرحلة 2: إعادة توزيع النحاس من خلال الكبد وتحرره للدوران.

مرحلة 3: التراكم المزمّن للنحاس في الدماغ والاعضاء الأخرى.

مرحلة 4: إعادة توازن النحاس باستخدام المعالجة الخالية.

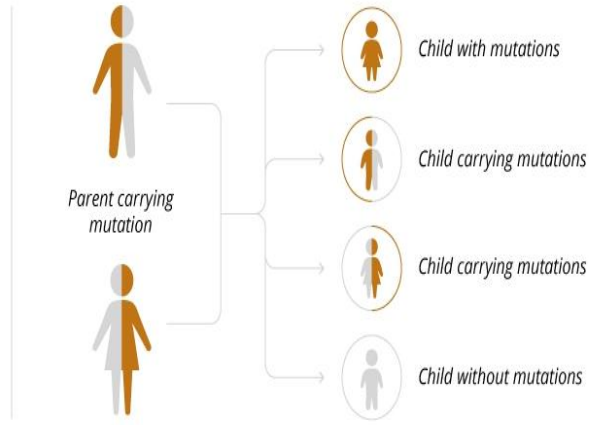
الوبائيات EPIDEMIOLOGY:

داء ويلسون مرض وراثي يورث كصفة جسمية متنحية على الصبغي رقم 13 حيث تتوضع مورثته المكونة من 21 ايكسون تحديداً في 13q14 بالقرب من مورثة الورم الجذعي الشبكي ومورثة D ايستراز، ويتطلب ان يكون الوالدان حاملان او مصابان بالمرض كي يظهر في الابناء في اغلب الحالات. في حال كان الابوين حاملين للمرض فإن نسبة انجاب طفل سليم تمام هي 25% و طفل مصاب بالمرض هي 25% ، اما نسبة انجاب طفل حامل للمرض كالأبوين فهي 50%.

ان تواتر حملة داء ويلسون في الولايات المتحدة الامريكية مثلاً هو 1 لكل 90، هؤلاء يحملون نسخة شاذة من الجين ATP7B، ومعدل الانتشار كمرض ويلسون هو 1 لكل 30 الف نسمة من الولادات الحية في معظم بلدان العالم. عالمياً عدد حالات مرض ويلسون هو 10-30 مليون ومعدل الحملة متخالف في اللواقح هو 1 لكل 100 الف شخص و يختلف تواتر الطفرة الوراثية بين 0.3-0.5% في اليابان النسبة هي 1 لكل 30 الف نسمة (ونفس النسبة تقريباً في اوروبا الشرقية وجنوب إيطاليا و تايوان)، بينما في استراليا 1 لكل 100 الف نسمة . ان زيادة انتشار مرض ويلسون في بعض الدول لها علاقة مع زيادة زواج الاقارب، فمثلاً يصل المعدل في جزيرة كريبيت الى 1 لكل 15 ولادة حية وذلك بسبب الزواج بين الاقارب المنتشر على الجزيرة.

بشكل عام وفي معظم البلدان فإن نسبة اصابة الذكور و الاناث متقاربة، مع ميل خفيف لإصابة الذكور بنسبة 52%. كما لوحظ في بعض الدراسات ان الشكل المبكر والشكل الصاعق من مرض ويلسون كلاهما اشيع في الاناث منه في الذكور. وعند وضع التشخيص ولدى المرضى العرضيين، وجد ان المظاهر العصبية اشيع عند الذكور بنسبة 75% مقابل 58% للإناث، وان المظاهر الكبدية اشيع عند الاناث بنسبة 41% مقابل 25% للذكور. ذروة الحدوث بعمر 10-20 سنة، و 50% من الحالات تشخص قبل عمر 15 سنة.

1 IN 30,000
Have Wilson's Disease Worldwide



التظاهرات السريرية :CLINICAL FEATURES

*التظاهر حسب العمر:

دراسة المانية لمرض ويلسون اظهرت ان المرضى ذوي التظاهر الباكر كانت لديهم سيطرة للأعراض الهضمية (المتوسط 9 سنة) بينما ذوي التظاهر المتأخر كانت لديهم سيطرة للأعراض العصبية (متوسط 13 سنة).

بعض الابحاث الحديثة واثاء التعمق في الطفرات المسببة، تبين ان مجال العمر اكبر مما كان متوقعا سابقا لبدء اعراض ويلسون وخاصة في حال كانت الطفرة اصابت الجين بشكل كامل، حيث ممكن ان يؤدي ذلك الى بدء داء ويلسون في عمر لا يكون هذا المرض من التشخيص التفريقي عادة.

بشكل عام إن حدود العمر المتوقعة لبدء مرض ويلسون هي 5سنة كحد ادنى و 40سنة كحد اعلى، على الرغم من ان هذا المرض اكتشف في اطفال تحت عمر 3 سنوات و في بالغين اكبر من 70 سنة.

اما بالنسبة للتظاهرات في هذا المرض الجهازى فإنه يتميز بطيف واسع من التظاهرات بدءاً من الحالة اللاعرضية التي تكتشف بالصدفة او اثناء المسح الى قصور الكبد الصاعق والمرض الكبدى المزمن مع او بدون تشمع ، بالإضافة الى التظاهرات العصبية والتظاهرات النفسية.

1-المرض الكبدى Hepatic Manifestations :

يجب وضع داء ويلسون من التشخيص التفريقي لأي مرض كبدى مزمن غير مفسر خاصة عند الاطفال (بشكل عام تحت 40 سنة).

ان التظاهر الكبدى هي بداية المرض عند اكثر من نصف المرضى. والكبد هو المكان الاول لتراكم النحاس عند هؤلاء المرضى وهذا يؤدي الى تظاهرات سريرية مختلفة والتي تتضمن قصور الكبد الحاد مع انحلال الدم سلبى الكومبس، التهاب الكبد الحاد ، التهاب الكبد المزمن، التشمع والتشمع الكبدى ، وقد يكون لاعرضى لفترة معينة.

اما الاعراض السريرية فهي تتضمن: الم بطني ، يرقان ، ضخامة كبد وطحال، حبن، دوالي مري، تغير الحالة العقلية، نزوف وحكة....الجدول التالي يلخص نسب هذه الموجودات:

التظاهرات الكبدية	نسبة وجودها
قصور الكبد الحاد	17 %
ضخامة الكبد و/أو ضخامة طحال	15-49 %
يرقان قهم اقياء	14-44 %
الكبد المنتشم	23 %
حبن و/أو وذمة	5-50 %
دوالي نازفة	3-10 %
الميل للنزف	3-8 %
انحلال دم	1-20 %
لا اعراض	5-23 %

1-1 التهاب الكبد الحاد وقصور الكبد الحاد:

إن مرضى ويلسون قد يطورون التهاب كبد حاد يشبه التهاب الكبد الفيروسي مع ارتفاع خمائر الكبد واليرقان والالام البطني... بعض المرضى تتراجع لديهم الاعراض رغم بقاء داء ويلسون بينما اخرون يحدث لديهم تدهور سريع ويطورون قصور الكبد الحاد والذي يعرف بأنه وجود اذية شديدة وحادة في الكبد ادت الى تدهور وظيفته وحدث اعتلال دماغي عند شخص طبيعى سابقاً.

في معظم الحالات مرضى ويلسون لذين يطورون قصور كبد حاد يكونون اطفالاً. مرض ويلسون مسؤول عن 6-12% من مرضى القصور الكبدي الحاد الذين يحولون الى زرع الكبد اسعافياً. وبالمقارنة من ناحية الجنس لمرضى قصور الكبد الحاد الناجم عن داء ويلسون فإن نسبة اصابة الاناث الى الذكور هي 2 الى 1 وقد تصل لـ 4 الى 1 .

ولكن ماهي المظاهر والموجودات التي تدل على القصور الكبدي الحاد الناجم عن داء ويلسون؟

- ❖ فقر دم انحلالي سليبي الكومبس: هذا الانحلال يحدث عادة لدى مرضى ويلسون مع قصور الكبد الحاد وذلك بسبب تحرر شوارد النحاس الى الدوران الدموي بسبب نخر الخلايا الكبدية.
- ❖ خمائر الكبد عادة أقل من 2000 (وحدة دولية/ليتر) ونسبة AST الى ALT هي عادة اكثر من 1.
- ❖ الفوسفاتاز القلوية طبيعية او قريبة من الطبيعي، ونسبة الفوسفاتاز القلوية الى البيلروبين الكلي اقل من 2.
- ❖ حمض البول في الدم منخفض.
- ❖ اعتلال تخثري لا يستجيب على اعطاء الفيتامين K .
- ❖ قصور كلوي سريع التطور.

1-2 التهاب الكبد المزمن و التشمع:

التهاب الكبد المزمن التالي لمرض ويلسون عادة غير عرضي. منهم من يشخص بناء على المسح العائلي بعد وجود وظائف كبد غير طبيعية لديهم او بعد تظاهرهم بأعراض عصبية او نفسية ناجمة عن مرض ويلسون.

مع تقدم المرض الكبدي يتطور تليف كبدي ليتحول الى تشمع كبدي معاوض او غير معاوض وذلك بظهور اعراض وعلامات مثل الحبن، نقص الصفائح، ضخامة طحال، امرار راحي او نزف دوالي.

تشتمل الكبد cirrhosis موجود عند تشخيص داء ويلسون في حوالي 35-45 % من المرضى.

في دراستين مختلفتين احدهما على 34 مريض لديهم مرض ويلسون العصبي، 41% منهم وجد لديهم تشمع كبد. اما الدراسة الاخرى على 18 مريض غير عرضي تم كشفهم بالمسح العائلي، فقد وجد عند 11% منهم تشمع كبد.

2-التظاهرات العصبية Neurological Manifestations:

هذه التظاهرات واسعة جدا وتشخيصها مختلف لان المرضى يراجعون بطرق مختلفة. نصف مرضى ويلسون لديهم اعراض عصبية او نفسية، ومعظم المرضى الذين لديهم هذه الاعراض لديهم درجة من التشمع الكبدي. وهذه التظاهرات العصبية قد تكون مخاتلة او سريعة التطور مؤدية الى اعاقه عصبية خلال اشهر. بعضها عادة ظهوره باكر مثل الإلحاح والرنح وصعوبة السيطرة على اليدين و البعض منها متأخر عادة مثل عسر المقوية والصلابة والتي اصبحت قليلة نسبياً بسبب التشخيص المبكر والعلاج. مرضى ويلسون الذين لديهم تشمع كبد تختلط المظاهر العصبية الناجمة عن مرض ويلسون مباشرة مع مظاهر الاعتلال الدماغي الكبدي. القسم الاكبر من مرضى ويلسون العصبي يدخلون ضمن احد هذه التصنيفات:

- الرتة(عسر اللفظ) Dysarthria 85-97 % من مرضى ويلسون العصبي.
- اضطراب المشية(الرنح) Walking Disturbance 30-75 %
- عسر المقوية Dystonia 11-69 %
- الرجفان Tremor 22-55 %
- الباركنسونية Parkinsonism 19-62 %
- الإلحاح Drooling 48-86 %

عادة يبدأ المرض ويلسون العصبي بعرض واحد ثم مع تقدم المرض تظهر مجموعة مختلطة من الاعراض والعلامات.

وما يميز مرضى التظاهر العصبي الذين لم يتلقوا معالجة خالصة وجود حلقة كايزر فليشر عند 98% منهم.

سوف يتم تفصيل المظاهر العصبية الشائعة كالرتة و عسر المقوية و الرجفان و الباركنسونية و الرنح المخيخي، بينما هناك مظاهر عصبية اقل شيوعاً مثل:

السحنة الساردونية Risus Sardonius والتي سببها عسر المقوية التي تصيب عضلات الفم.

الرقص والكنع Chorea and Athetosis.

العتة Dementia والاضطراب الادراكي.

الاختلاجات والرمع العضلي و فرط المقوية و السلس البولوي.

2-1: عسر اللفظ(الرتة) Dysarthria:

اشيع مظاهر داء ويلسون العصبي، فقد تطورت عند مرضى ويلسون ذوي التظاهر العصبي في مرحلة من ال المراحل ممن تمت متابعتهم على المدى الطويل بنسبة 85-97%. لها عدة اشكال في هذا المرض فقد تكون عسرة لفظ رنحية (مسافات غير منتظمة بين الكلمات وعلى وتيرة واحدة و خال من التعبير) او يكون الكلام كنعى او تشنجي او ضعيف التصويت وناقص الحركية، وهناك دوما صعوبة في تركيب الجمل. ويبقى النمط المختلط هو الاشيع. ان اضطراب الكلام عادة يكون منسجماً مع

التظاهرات العصبية الأخرى عند المرضى المدروسين، فمثلاً عند من يعانون من عسر المقوية يكون الكلام لديهم ذو صفات كنعية مع نمط خشن و توتري. بينما المرضى الذين تسيطر الأعراض الباركنسونية لديهم يكون الكلام ناقص الحركية. الرتبة الرنحية عادة مرافقة للأنماط الأخرى من الرتبة وأكثر شيوعاً ممن يعانون من الرجفان.

2-2: عسر المقوية Dystonia:

وهي موجودة شائعة عند مرضى ويلسون حيث سجل وجودها في مختلف الدراسات بين 11-65% من الحالات. تختلف شدتها هنا بين مظاهر خفيفة إلى المظاهر الشديدة والمسببة للعجز، وهي عادة تسوء مع تقدم العمر والمرض. هذه الأعراض الخارج هرمية تكون منتشرة لكنها أشد في الوجه والجذع، وتزداد بالحركات الإرادية و الانفعال والجهد وهي المسؤولة عن إعطاء الوجه مظهراً جامداً غير معبر مع سيلان اللعاب من الفم. قد تكون بؤرية أو شذفيه أو عديدة البؤر أو معممة. عسر المقوية البؤرية تشمل تشنج الاجفان أو تشنج الرقبة (الصعر) أو معص الكاتب أو عسر المقوية لعضلات الوجه والتي تسبب ما يسمى الضحكة الساردونية وهي عبارة عن ابتسامة لا إرادية مبالغ فيها بشدة، وتعتبر اضطراب المقوية البؤرية الأكثر مشاهدة لدى مرضى ويلسون، أما عسر مقوية التي تصيب عضلات اللفظ أو الحنجرة أو البلع مسببة الرتبة أو عسر التصويت أو عسرة البلع على الترتيب، فقد تكون معزولة أو جزءاً من عسر المقوية المعمم. ومع ترقى المرض فإن عسر المقوية البؤري يتطور إلى شذفي أو عديد البؤر أو معمم. عسر المقوية، كما التظاهرات العصبية الأخرى في داء ويلسون، تكون أحادية أو ذات سيطرة أحادية و لكنها من الممكن أن تترقى إلى ثنائية الجانب أو معممة. أن عسر المقوية الشديد من الممكن أن يسبب وضعية تشنجية شديدة في الجذع أو العنق أو الأطراف. لوحظ أن المناورات الحسية من الممكن أن تسبب تحسناً عابراً في عسر المقوية الناجمة عن داء ويلسون. ومن المهم ذكر العلاقة الوثيقة المشاهدة بين وجود عسر المقوية سريرياً و بين آفات الاتية شعاعياً على الرنين المغناطيسي.

2-3: الرجفان Tremor:

هو تظاهر شائع في مرض ويلسون العصبي ويحدث عند نصف المرضى تقريباً، حيث يعرقل الحركات الإرادية لديهم و نجد صعوبة في الكتابة. يشخص في الحالات المبكرة على أنه رجفان أساسي رغم الاختلاف في الشكل.

يتميز بأنه يحدث على الراحة أو الحركة وقد يكون له عدة وضعيات مؤهبة لحدوثه، و ممكن أن يتبدل وهذا لا يلاحظ في باقي الأمراض المسببة للرجفان ، ونلاحظ أنه غير متناظر وهذا ظاهرة فريدة نوعاً ما. ويصيب الطرفين العلويين عادة ومن الممكن إصابة الطرفين السفليين و الرأس. في داء ويلسون للرجفان عدة أشكال:

- الرجفان الذي يشبه الرجفان الأساسي في الشكل (متغير في السعة والتواتر وقد يشمل الذراع و اليد والقدم)، ولكن يختلف عنه في أنه عادة يأتي بشكل غير متناظر ومن غير الممكن أن يشمل الكلام لاحقاً، على عكس الرجفان الأساسي نفسه الذي يكون متناظر عادة و يترافق مع رجفان كلامي.
- رجفان قصدي (تواتره متوسط إلى عالي مع سعة قليلة) وعادة ما يتطور في الأطراف العلوية البعيدة. وما يميز هذا الرجفان أنه يزداد بالشدة عندما تقترب اليد من الهدف.
- رجفان وضعية الذي يحدث عندما يأخذ المريض وضعية معينة. هذا الرجفان يزداد كلما طالت مدة الوضعية المسببة لحدوثه. ما يميز رجفان الوضعية في داء ويلسون ، رغم أنه ليس شائع، أنه يسمى رجفان ضرب الجناحين، وسبب هذه التسمية أن هذا الرجفان ذو التواتر القليل و السعة العالية يظهر بشكل خاص عندما يمد الطفل يديه جانبياً أو عندما يمد يديه للأمام مع عطف المرفقين ووجهه الراجتين للأسفل.
- رجفان الراحة وهو من النادر جداً ملاحظته بشكل معزول عن باقي أنماط الرجفان لدى مرضى ويلسون. وتكون أشكال الرجفان الأخرى أكثر وضوحاً و شدة.

2-4: الباركنسونية Parkinsonism:

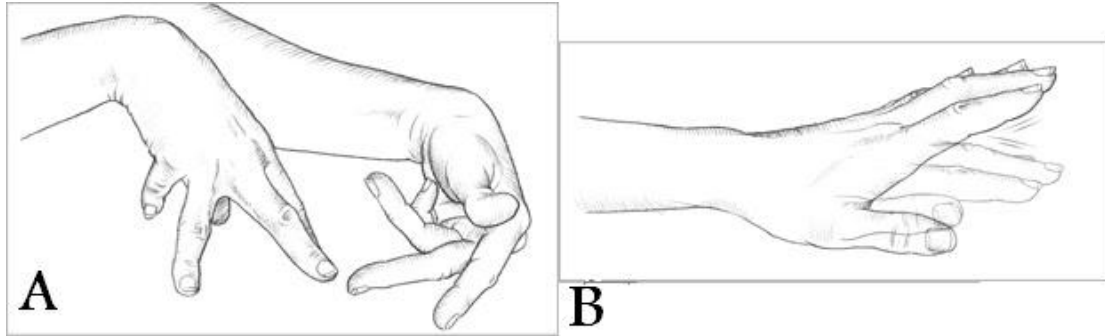
تشمل بطء الحركة و صلابة الدوالب المسنن وعدم ثبات الوضعية . الباركنسونية الناجمة عن مرض ويلسون نادراً ما تكون معزولة فهي عادة تكون مرافقة للمظاهر العصبية الأخرى، وتكون غالباً غير متناظرة كما الرجفان، وهذا يساعد في تمييزه عن الأمراض المشابهة.

2-5: الرقص و الكنع Choreoathetosis:

الرقص Chorea هو حركات سريعة غير منتظمة لاإرادية تشاهد في الوجه، الرأس، الجذع أو الأطراف مع تراكب وتقاطع مع الحركات الإرادية. الحركات الرقصية قد تكون دقيقة تشاهد في الأصابع، تشبه حركات أصابع عازف البيانو، أو على شكل حركات ململة، أو تأخذ ظاهرياً شكل الحركات الهادفة. في الحالات الشديدة تكون حركة الأطراف سريعة واندفاعية بشكل كبير، تشبه حركة منجل الحصاد في الأطراف وتسمى الزفن ballism .

عادة يترافق الرقص مع الكنع athetosis ، وهو حركات تمعجية بطيئة في الأطراف، الجذع، أو العنق، وهذا الترافق بينهما في حال وجوده يسمى الاضطراب الرقصي الكنع Choreoathetosis .

الرقص في داء ويلسون، وفي حال تطوره، يصيب الأعمار الصغيرة (16 سنة و أقل) وسجل في 20% من الحالات. وعلى العكس فإنه سجل عند البالغين (17 سنة و أكثر) في 3% فقط من الحالات. وبشكل عام فإن وجود الرقص كعرض مستقل في داء ويلسون امر نادر الحدوث.



صورة توضح الفرق بين الكنع (A) و الرقص (B)

2-6: الرنج المخيخي Cerebellar Ataxia:

من النادر ان يكون معزولاً ايضاً في داء ويلسون، و رنج الأطراف غير شائع.

مرضى الرنج المخيخي لديهم اضطراب في التسارع والتأرجح ولديهم صعوبة في التحكم بتغييرات القوة وهذا يسبب عسرة قياس Dysmetria (حركة اصبع لإصبع غير متوافقة عند الفحص) و خلل تناغم الحركات Dysrhythmia (عدم القدرة اداء الحركات المتناوبة السريعة مثل قلب الكف بسرعة). ونلاحظ ايضاً رنج الجذع واضراب المشية بسبب إصابة الدودة المخيخية.

2-7: الاضطراب الادراكي والمعرفي Cognitive impairment :

هناك نمطان اساسيان لهذا الاضطراب في داء ويلسون وهما المتلازمة الجبهية والعتة تحت القشري، وبعض المرضى لديهم مزيج منهما. هذا الاضطراب نادراً ما يلاحظ بشكل معزول وواضح والبعض يعزیه الى المظاهر النفسية او كتأثير جانبي للأدوية.

بالنسبة للمتلازمة الجبهية فإن المرضى هنا يظهرون الاندفاع و شعور الاختلاط و اضطراب المحاكمة و اللامبالاة واضطراب الاداء (سوء التخطيط واتخاذ القرار) ونقص الانتباه واضطراب العاطفة، وفي بعض الحالات الشديدة نجد المظاهر البصلية الكاذبة (ضحك او بكاء غير مفسر).

اما بالنسبة للعتة تحت القشري فهؤلاء يبدون ببطء في التفكير ونقص في الذاكرة و اضطراب في الاداء، و لا يتواجد هنا موجودات قشرية مثل العمه او اللادائنية او اللاتصويت.

2-8: مظاهر عصبية اخرى:

مثل الاختلاج الذي يشاهد في 6% من مرضى ويلسون (نسبة حدوثه لدى مرضى ويلسون اكثر بعشرة اضعاف من العامة) لكنه نادراً ما يكون التظاهر العصبي البدني. لوحظ هذا الاختلاج في بعض الحالات مع بدء المعالجة الخالبة. اما موجودات التخطيط الدماغية فهي تعكس الموجودات الدماغية نفسها او الموجودات الكبدية الدماغية.

ومن المظاهر الاخرى نجد العرات و التشنج و فرط المنعكسات و الحركات غير الاعتيادية والشلل العينية واضطراب المعصرات والفالج الشقي.

على الرغم من ان تركيز النحاس متساو في كل المراكز الحسية والحركية، لكن الوظيفة الحسية تبقى اقل تأثراً بشكل واضح لسبب غير معلوم. كذلك تبقى المنعكسات الوترية سليمة. قد يتطور الشلل البصلي الكاذب مبكراً في سير بعض الحالات وهو سبب الوفاة في كثير من الحالات المتقدمة غير المعالجة. وبشكل عام تظاهرات داء ويلسون العصبية عند الكهول تشبه تظاهرات التصلب اللويحي، لذلك يسمى احيانا التصلب الكاذب.

3- التظاهرات النفسية والسلوكية Psychiatric Manifestations:

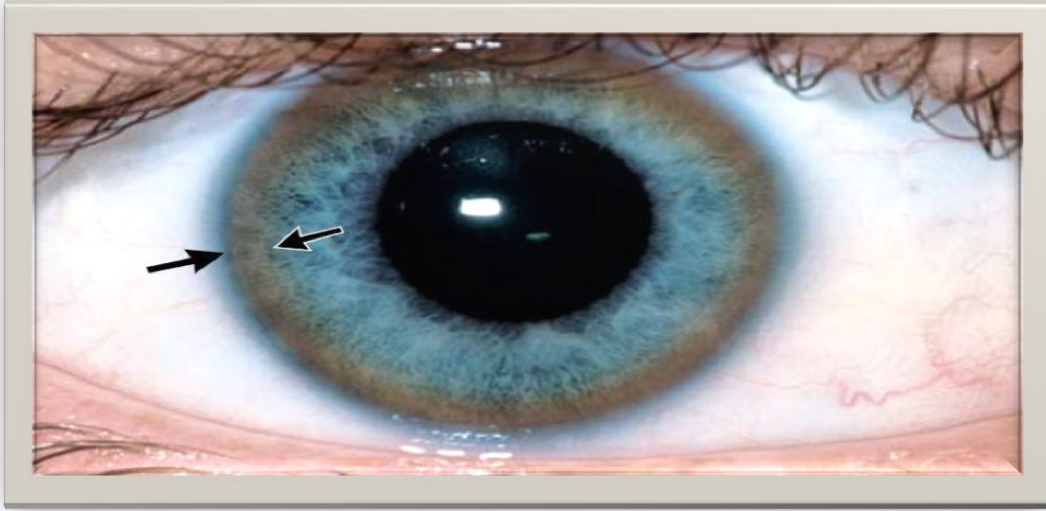
هذه الاعراض شائعة عند ذوي التظاهر العصبي اكثر من ذوي التظاهر الكبدي. اشيع الاعراض هنا هي الكآبة 20-30% وتغير الشخصية و سلوك اللاتوافق و الهياج. في معظم الحالات تشخص هذه الاعراض بشكل خاطئ فمثلاً تعزى الى مشاكل البلوغ احياناً، ولذلك من غير الشائع ان يشخص مرضى ويلسون بناء على الموجودات النفسية والسلوكية فقط.

تشمل المظاهر السلوكية والنفسية: الكآبة و تغير الاداء المدرسي و تغير الشخصية والهياج و الاندفاع و اضطراب المزاج و الاضطراب الجنسي و السلوك غير المناسب والذهان والاضطراب ثنائي القطب والهستيريا. يبقى الذكاء طبيعياً ، على الرغم من امكانية تدهوره احياناً في المراحل النهائية.

4-التظاهرات العينية Ophthalmological Manifestations :

من المعروف ان ما يميز داء ويلسون ومن الموجودات الهامة التي تدخل في معايير التشخيص وخاصة بعد عمر 7 سنوات هي وجود حلقة كايزر فليشر Kayser-Fleischer ring في العين. سبب تشكل هذه الحلقة هي توضع النحاس في غشاء ديسميه في الحواف(حواف القرنية) وقد تمتد الى عدة طبقات. لونها يتراوح بين الاخضر الذهبي و البني. تبدأ بالتشكل عادة بشكل ثنائي الجانب في القطب العلوي للقرنية ثم القطب السفلي ثم كامل حواف القرنية، ومن الممكن ان تنتشر فوق القرنية لمسافة لا تتجاوز 5-4 مم. في بعض الاحيان تكون الحلقات واضحة بالعين المجردة وخاصة عند النظر اليها من الاعلى مع توجيه ضوء جانبي

او منظار قعر العين مع ضبطه على ضوء +40 ، ولكن التحديد الدقيق لهذه الحلقات يتم عبر الفحص بالمصباح الشقي Slit lamp او تنظير زاوية العين Gonioscopy .



صورة توضح حلقة كايزر فليشر ظاهرة عيانياً

هذه الحلقات موجودة عند 90% من مرضى ويلسون العرَضيين، وحوالي جميع مرضى ويلسون ذوي التظاهر العصبي. اما بالنسبة لذوي التظاهر الكبدي المعزول فهي تشاهد عند 50-60% منهم. على الرغم من فائدة هذه الحلقات كقيمة تشخيصية إلا انها لا تعد عاملاً تشخيصياً هاما ما لم تترافق مع مظاهر عصبية تتماشى مع داء ويلسون، فهي قد تكون موجودة في اي مرض كبدي مزمن مثل الركودة الصفراوية المزمنة كالرتق الصفراوي الجزئي، و تتواجد ايضاً في التشمع الكبدي و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي و التهاب الكبد المزمن الفعال. هذه الحلقات تتراجع تدريجياً بالمعالجة الفعالة او زرع الكبد، أما عودة ظهورها بعد اختفائها فإنه يدل على عدم المطاوعة على المعالجة.

ان تطور الساد في داء ويلسون نادر الحدوث عند الاطفال وحوالي 17% من البالغين، والعالمان Siemerling and Oloff هما من وصفا الساد عام 1922، وهو مجهول السبب ويشبه الساد المتشكل من جراء دخول الجسم الاجنبي الى العين. عادة يأخذ شكل مميز يشبه شكلياً منظر زهرة عباد الشمس sunflower cataract، وسببه توضع النحاس في العدسة بشكل كثافات قرصية وتحديداً تحت الوجه الامامي والخلفي لمحفظة العدسة وهو -كما الحال مع حلقات كايزر فليشر- من النوع القابل للتراجع بالعلاج المناسب بعد عدة سنوات، لذلك امكانية رؤيته في حال وجوده هي عند التشخيص اثناء البحث عن حلقة كايزر فليشر بالمصباح الشقي لمرضى مشتبّه، وهو لا يعتبر علامة تشخيصية هامة، كما انه لا يؤثر على الرؤيا بشكل كبير.

بشكل نادر لوحظ تجمع جزيئات حاوية على النحاس في الخلط الزجاجي.



- a صورة تظهر ضحكة مريض ويلسون المميزة والناجمة عن عسر المقوية لعضلات الوجه
- b صورة تظهر حلقة كايزر فليشر
- c صورة تظهر الساد الذي يأخذ منظر زهرة عباد الشمس
- d صورة تظهر ضحكة ويلسون المميزة مع عسر مقوية شديد مع جبيرة بسبب كسر عظمي
- e صورة لنفس الطفلة السابقة بعد العلاج الفعال
- f صورة شعاعية تظهر تلين العظام مع علامات كسر مرضي

5-التظاهرات الدموية Hematological Manifestations :

قد يتطور انحلال دم حاد داخل الاوعية سلبى الكومبس وسببه عادة اذية الكريات الحمراء بالأكسدة وذلك بسبب تركيز النحاس العالي.

فقر الدم الانحلالي في داء ويلسون قليل التظاهر نسبياً ويظهر في 10-15% من المرضى في مرحلة من المراحل. نسبة وجوده كتظاهر بدئي لمرض ويلسون هي 1% فقط، لكن 28% من المرضى الذين لديهم يرقان يكون لديهم شكل من اشكال هذا الانحلال، فهو قد يكون حاد او مزمن مخاتل ومعاود احياناً. بعض المرضى بينت دراستهم الراجعة وجود انحلال دموي مع بدء

ظهور اليرقان لكن لم يتم ربطه مع داء ويلسون الا عند تشخيص المرض كاملاً. وبشكل عام فإن المظاهر الدموية ترافق او تسبق المظاهر الكبدية لكنها دوماً تسبق المظاهر العصبية.

يعزى الانحلال الدموي الى الازدية التأكسدية لغشاء الكريات الحمراء وتثبيط بعض انزيمات الكريات الحمراء، و ذلك بسبب النحاس الموجود في الدم خاصة عند تنخر الخلايا الكبدية بشكل مفاجئ وطرحها كمية كبيرة من النحاس الى الدوران.

كل مريض لديه قصور كبد حاد مع فقر دم انحلاي داخل الاوعية سلبى الكومبس مع ارتفاع متوسط بخمائر الكبد و نقصان بالفوسفاتاز القلوية (او معدل الفوسفاتاز القلوية الى البيلروبين اقل من 2) يجب ان يوجه لداء ويلسون في حال وجود العمر المناسب.

يجب ان نشير الى احدى الملاحظات خارج عمر الطفولة، ان وجود التهاب كبد مع انحلال دم في داء ويلسون اثناء الحمل قد يشخص خطأً على انه متلازمة HELLP.

اما المظاهر الدموية الاخرى، نجد اضطرابات التخثر ونقص عناصر الدم الشامل و اللذان يعزيان الى مشاكل الكبد والطحال على التوالي.

6-التظاهرات الهيكلية Skeletal Manifestations:

تختلف الاعراض الهيكلية بين مرضى ويلسون من تلين العظام وتخلخل العظام و الرخد والكسور العفوية والمناقير العظمية وارتخاء الاربطة والتهاب المفاصل واعتلال عضلي، وكثيراً ما تمر هذه الاعراض دون ملاحظة.

ان اكثر من نصف المرضى لديهم نقص تعظم Osteopenia على الصور الشعاعية. اعتلال المفاصل في سياق داء ويلسون هو عملية تنكسية تشبه التهاب المفاصل والعظام غير الناضجة وقد يكون على شكل نكس غضاريف، ولكنه عادة يظهر بعد عمر الطفولة ، ويحدث لدى 20-50% من المرضى. ان الاصابة المفصلية تشمل عادة العمود الفقري والمفاصل الكبيرة مثل الركبة و الرسغ والورك ، ولكن تبقى الركبة اشيع مكان للإصابة. ومن اسباب الاصابة الهيكلية:

- تراكم النحاس في الغضروف والغشاء المفصلي.
- قلة الحركة الناجمة عن الاعراض العصبية.
- الحمض الانبوبي الكلوي وتأثر الوظيفة الانبوية.
- فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.
- زيادة جرعة البنسلامين.

7-التظاهرات الكلوية Renal Manifestations:

الجين المسؤول عن داء ويلسون يُعبر عنه في الكلية، لذلك التظاهرات الكلوية قد تكون بدئية او ثانوية لزيادة النحاس، ويغلب ان تقتصر الاصابة على العلامات المخبرية دون ظهور الاعراض السريرية، وتتأذى الوظيفة الانبوية بدرجة اشد من الوظيفة الكلية.

من الممكن ان يتطور لدى المرضى ما يشبه متلازمة فانكوني التي تصنف كحمض انبوبي قريب و تتظاهر بضياح السكر(الغلوكوز و الفركتوز و الغالكتوز والبنروز) والحموض الامينية و حمض البول والفوسفات، بالإضافة لذلك قد يحدث عيب في تحميض البول اي حمض انبوبي بعيد . التحصي الكلوي موجود في 16% من مرضى ويلسون وذلك بسبب ضعف التحميض الناجم عن الحمض الانبوبي البعيد او فرط كالسيوم البول. سجلت بعض حالات البيلة الدموية والتكلس الكلوي والخرع

المعدن على الفيتامين د. اما بالنسبة للبيئة البروتينية فهي قد تحدث قبل المعالجة كجزء من المرض او بعد المعالجة كتأثير جانبي للبنسلايين، لذلك لا بد من اجراء تقييم شامل للوظيفة الكلوية قبل البدء بالمعالجة واثناء تطبيقها.

8-مظاهر اخرى:

موجودات قلبية: ذكرت بعض حالات من اضطراب النظم. بتشريح الجثث وجد ضخامة قلبية و التهاب عضلة قلبية موضع مع امراض الاوعية القلبية الصغيرة احياناً.

موجودات غدية: ذكرت بعض حالات ترافقت مع قصور جارات الدرق و العملاقة والتهاب البنكرياس. لوحظ زيادة في نسبة حدوث العانة و العقم و انقطاع الطمث والاجهاض العفوي المتكرر.

موجودات جلدية: تصبغ الجلد وخاصة امام الظنوب ، و ازرقاق قاعدة الظفر، والشواك الاسود. يجب ان نتذكر ان المعالجة بالبنسلايين قد تسبب بعض المظاهر الجلدية مثل الفقاع الفقاعاني وتتكس النسيج المرن الثاقب و الورم المرن الاصفر الكاذب.

التشخيص Diagnosis :

ان التفكير بتشخيص داء ويلسون و اخذه بعين الاعتبار يتم في الحالات التالية:

- قريب درجة اولى مصاب بداء ويلسون.
 - كل مريض بين عمر 3 و 55 سنة مع اضطراب كبدي غير معروف السبب.
 - مريض مع مظاهر كبدية غير مفسرة تترافق مع اي مظاهر عصبية او نفسية.
 - اي طفل مع مظاهر كبدية تقترح التهاب كبد مناعي ذاتي.
 - بالغ مع تشخيص التهاب كبد مناعي ذاتي غير نموذجي او غير مستجيب بشكل جيد للستيروئيدات القشرية.
 - مريض مع مظاهر كبدية حادة مع علامات تقترح داء ويلسون.
- يجب ان نتذكر ان الغالبية العظمى من المرضى يشخص لديهم داء ويلسون بين عمر 5 و 35 سنة، لكن هذا المرض شُخص لدى اطفال بعمر 3 سنة وعند مسنين بعمر 70.

وجود حلقة كايزر فليشر وعيار سيرلوبلازمين اقل من 20 مغ/دل في مريض ذوي تظاهر عصبي ، يقترح تشخيص داء ويلسون. و بالنسبة للشخص غير العرضي مع ارتفاع خمائر الكبد وعيار نحاس في خزعة الكبد الجافة اكبر من 250مغ/غ مع عيار سيرلوبلازمين ناقص ، فإن هذه الموجودات كافية للتشخيص. ان غياب حلقة كايزر فليشر و المظاهر العصبية عند مريض يشك بتشخيص داء ويلسون لديه، يجعل اجراء خزعة الكبد الجافة امراً ضرورياً.

في البداية لا بد من التعرف على الاختبارات و الاستقصاءات التي نلزمنا لوضع تشخيص داء ويلسون:

1- **خمائر الكبد:** ارتفاعها عادة يكون خفيف او متوسط وذلك عند الشخص العرضي او غير العرضي، وارتفاع AST عادة اعلى من ارتفاع ALT. ان معدل ارتفاع هذه الخمائر له علاقة ضعيفة مع درجة الازنية الكبدية نسيجياً.

2- **تصوير البطن:** الطبقي المحوري او الرنين المغناطيسي او الايكو او ومضان الكبد ليست ذات قيمة تشخيصية هامة.

3- **تخطيط القلب:** يفضل اجراؤه لتحري ضخامة البطينات وبعض اللانظميات لدى مرضى ويلسون.

4- سيرلوبيلازمين المصل: هو بروتين ذو وزن جزيئي 132 ك.د ، يصنع في الكبد وي طرح الى الدوران ليصبح الرابط الاساسي للنحاس في الدم، حيث كل جزيء من السيرلوبيلازمين يربط 6 ذرات من النحاس. ان تركيز السيرلوبيلازمين يختلف حسب العمر، يبدأ في مصل الوليد بتركيز قليل فيزيولوجياً، ولكنه يرتفع تدريجياً بعد عمر 6 اشهر ليصل الى اعلى مستوى له خلال اول عامين من العمر (30-50 مغ/دل) ثم يعود الى الحد الطبيعي خلال الطفولة المبكرة ويستمر بنفس التركيز عند البالغين. حوالي 85-90% من مرضى ويلسون لديهم سيرلوبيلازمين مصل اقل من 20 مغ/دل (المجال الطبيعي 20-35 مغ/دل او 200-350 مغ/ل) و 75% ليهم اقل من 10 مغ/دل و 60% اقل من 5 مغ/دل. نلاحظ التفاوت في انخفاض السيرلوبيلازمين بين مرضى ويلسون مع ميل ليكون متشابهاً في مرضى العائلة الواحدة. ان نقص السيرلوبيلازمين مع وجود حلقة كايزر فليشر عند مريض ذو شبهة ، يمكن اعتبارهما مشخصان لداء ويلسون لديه. ان نقص السيرلوبيلازمين الشديد (اقل من 5 مغ/دل) يعتبر دليل قوي على تشخيص داء ويلسون.

و لابد من التنكير ان السيرلوبيلازمين هو بروتين ارتكاسي ومن الممكن ارتفاعه في الالتهاب الكبدي او الاذية النسيجية او الانتان او الحمل او استخدام الاستروجين وموانع الحمل الفموية. وبالمقابل فإن نقص السيرلوبيلازمين الكاذب ممكن ان يحدث في اي اضطراب بروتيني مثل النفروز او سوء الامتصاص او اعتلال الامعاء المضيع للبروتين او سوء التغذية، أو الحمية الفقيرة بالنحاس، أو في المرحلة النهائية لقصور الكبد التالي لأي سبب كان، أو في بعض الامراض النادرة مثل داء مينكس Menkes disease (وهو مرض وراثي مرتبط بالصبغي X بسبب عيباً في نقل النحاس وبالتالي ينقص امتصاص النحاس ن الامعاء) و فقدان السيرلوبيلازمين في الدم Acerloulasminemia (اضطراب نادر يسبب نقص في السيرلوبيلازمين) .

لوحظ نقص السيرلوبيلازمين عند 10-20% من متغايري الزيجوت لداء ويلسون الذين لا يطورون اعراض ولا يحتاجون علاج.

واخيراً في احدى الدراسات على دور السيرلوبيلازمين كقيمة تنبؤية في داء ويلسون، شملت الدراسة حوالي 2867 مريض كبدي، وُجد عند 17 منهم نقص في السيرلوبيلازمين، واحد منهم فقط كان لديه داء ويلسون (اي ان القيمة التنبؤية الايجابية هي 6%) اما 16 الباقيين فقد توزعوا على الحالات التالية:

حملة متخالفية الزيجوت لداء ويلسون (3 مرضى)، التهاب كبد فيروسي حاد (3 مرضى)، التهاب كبد مزمن (مريضين)، مرض كبدي لسبب دوائي (3 مرضى)، مرض كبدي لسبب كحولي (مريضين)، سوء امتصاص (3 مرضى) .

كما ان لمعايرة السيرلوبيلازمين عدة طرق مثل الانزيمية والمقايسة المعتمدة على الاضداد والمقايسة المناعية وغيرها، وهي تختلف احيانا في قياسها لنوعي السيرلوبيلازمين الحر والمرتبط.

من كل هذا نستنتج ان معايرة السيرلوبيلازمين في المصل يعتبر اختبار هام لكنه ذو محدودية كمشخص لداء ويلسون.

5- معايرة نحاس المصل: يختلف تركيزه الطبيعي حسب العمر (المستوى الطبيعي للنحاس الكلي 60-140 مكغ/دل)، ويرتبط معظمه بالسيرلوبيلازمين ويبقى حوالي 5% منه حراً غير مرتبط. هناك زيادة في تركيز النحاس غير المرتبط بالسيرلوبيلازمين (المرتبط بالألبومين) لكن مع نقص في تركيز النحاس المرتبط بالسيرلوبيلازمين ، وبالتالي هناك نقص في مجمل النحاس المصلي في حوالي 50-80% من مرضى ويلسون. ونلاحظ نقص شديد في المراحل الباكرة و قبل العرضية من المرض و ذلك بسبب نقص كلا الجزئين المرتبط وغير المرتبط. في 10% من المرضى نجد تركيز النحاس المصلي طبيعياً. في المرضى الذين لديهم اصلاً مستوى طبيعي من السيرلوبيلازمين يرتفع نحاس المصل لديهم و ذلك بسبب زيادة القسم غير المرتبط. كذلك يشاهد هذا الارتفاع اثناء نوب التتخر الكبدي بسبب تحرره من الخلايا الكبدية الى الدوران، او يكون طبيعياً على الاقل.

6- اطراح النحاس في بول 24 ساعة: يعكس درجة اشباع الجسم بالنحاس بشكل مباشر، ويعاير بطريقة spectrophotometric method ، وذلك يتطلب جمع البول في اوان خالية من النحاس. وبشكل طبيعي يتأثر اطراح النحاس في البول بعاملين مختلفين:

- الوارد من النحاس: من الملفت ان هذا العامل ليس ذو تأثير كبير على معدل طرح النحاس البولي كما هو متوقع، فقد وجد تجريبياً ان زيادة النحاس في الحمية الى 15 ضعف ادت الى ارتفاع نحاس البول الى ضعفين فقط.
- الوارد البروتيني: له تأثير اكبر على معدل طرح النحاس في البول، فزيادة الوارد البروتيني 10 اضعاف تؤدي الى زيادة نحاس البول الى الضعفين، ويعود ذلك الى قدرة الحموض الامينية على ربط النحاس.

في مرضى ويلسون يزداد معدل الاطراح البولي للنحاس بسبب زيادة القسم غير المرتبط بالسيرلوبيلازمين ، اي الشكل الحر تماماً او المرتبط بالحموض الامينية، دون زيادة في بيلة الحموض الامينية. ويختلف هذا الاطراح من مريض لآخر حسب مرحلة المرض وحسب مرحلة العلاج، ويزداد مع تقدم الاصابة و يختلف عند نفس المريض من يوم لآخر.

ان معدل اطراح النحاس في بول 24 ساعة عند مرضى ويلسون العرضيين عادة اكبر من 100 مكغ/اليوم او 1.6 ميكرومول/اليوم (المعدل الطبيعي اقل من 40 مكغ/اليوم او 0.64 ميكرومول/اليوم)، لكن هذا الارتفاع قد نلاحظه:

- ☒ في بعض الامراض الكبدية المزمنة (مثل التهاب الكبد المزمن الفعال والركودة الصفراوية المزمنة المترافقة مع التشمع).
- ☒ الاضطرابات المسببة لبيلة حموض امينية مثل الامراض الانبوية الكلوية او التغذية الوريدية بمحاليل الحموض الامينية.

☒ عند 10% من متخالف اللواقح لداء ويلسون ايضاً ، ولكن القيم تكون اقل مما هي في داء ويلسون في اغلب الاحيان، ولا يتجاوز 100مكغ مثلاً.

ان اختبار اعطاء 1غ من البنسلامين ومعايرة نحاس بول 24 ساعة من الممكن ان تساعدنا في التمييز بين المرضى، والحملة متخالف اللواقح ممن لديهم مستوى منخفض من السيرلوبيلازمين، و مرضى التشمع الكبدى لأسباب اخرى، يبين الجدول التالي هذا الاختلاف:

عيار النحاس في بول 24 ساعة	الطبيعي (مكغ)	الحملة (مكغ)	المرضى (مكغ)	التشمع بأسباب اخرى (مكغ)
بول 24 ساعة قبل جرعة البنسلامين	40>	100>	100<	300-50
بول 24 ساعة بعد جرعة 1 غ من البنسلامين	400>	450>	1000<	700-300

لوحظ عند متابعة 32 مريض ويلسون تم البدء بعلاجهم بالبنسلامين ان معدل اطراح النحاس في البول وذلك بعد 48 ساعة من بدء المعالجة الخالبة كان طريقة فعالة جداً في التأكد من مطاوعة المريض للدواء. وتبين ان عودة معدل اطراح النحاس في البول الى الطبيعي كان في 91% من المرضى المطاوعين وذلك وفق حساسية قدرها 77% ونوعية 87%.

الحساسية و النوعية لهذا الاختبار ليست مثالية بالكامل لكي تجعله الاختبار الماسح المثالي، لكنه مفيد في تأكيد التشخيص و لتقييم فعالية المعالجة الخالصة.

هذا الاختبار لا يمكن إجراؤه عند مرضى القصور الكلوي، كما ان العينة العشوائية للبول ليست بذات قيمة تشخيصية. يفضل معايرة كرياتينين 24 ساعة في البول أيضاً بنفس الوقت وذلك للتأكد من صحة جمع البول والاخذ بقيمة نحاس البول في نفس الجمع. ولا بد من الانتباه لتجنب الجمع في الاواني المحتوية للنحاس. ويجب اضافة كمية من حمض كلور الماء الى البول وذلك لتجنب نقص تركيز النحاس خطأً بسبب ترسب هيدروكسيد النحاس الذي يحدث في حال وجود بول قلوي.

7- تركيز النحاس في خزعة الكبد الجافة: هذا الاختبار يعتبر معيار حاسم ومعيار ذهبي في تشخيص داء ويلسون. يجب اخذ الخزعة بإبرة خالية من النحاس، وان تكون الكمية كافية ويجب ان يكون النسيج بارانشيمياً وليس ليفياً، وغالباً نحتاج مركزاً مختصاً ذو خبرة عالية.

ان تركيز النحاس اكبر من 250 مكغ/غ او 4 ميكرومول/غ من الوزن الجاف لخزعة الكبد ذات الكمية الكافية يعتبر مشخص لداء ويلسون حتى في المرضى غير العرضيين وهذا ما نجده في 95% من الحالات ،مقابل تركيز بين 50-250 مكغ/غ في 5% من المرضى. علماً ان تركيز النحاس الطبيعي في واحد غرام من خزعة الكبد الجافة هو 15-50 مكغ ، وهو ينفي داء ويلسون في حال غياب المعالجة الخالصة طبعاً.

يلخص الجدول التالي اهم الامراض التي ترفع تركيز النحاس في خزعة الكبد، فهذا الارتفاع قد نجده في امراض اخرى.

الحالة	تركيز النحاس في 1غ من الوزن الجاف لخزعة الكبد (مكغ)
الطبيعي	50-15
داء	210-40
ويلسون	1830-150
اللاعرضيين	1350-90
التهاب الكبد المزمن الفعال	80-15
التشمع	135-15
التشمع الصفراوي البدئي	900-80

8-الاختبار الوراثي: نلجأ اليه عندما يكون التشخيص غير واضح حتى بإجراء خزعة الكبد، او اثناء المسح العائلي وخاصة بمعرفة الطفرة المسببة للمرض عند الشخص المدروس من العائلة. يوجد عدة انماط لمسح الطفرة في الجين ATP7B ولكن حالياً النمط المفضل هو النمط الفردي Haplotype وهو اكثر فائدة عند معرفة الطفرة المسببة عند الشخص المدروس والبحث عن نفس الطفرة عند الاقارب من الدرجة الاولى، وهذا الاجراء يعتمد على تحديد الواسمات الجينية في موقع الجين المذكور وما حوله على الصبغي رقم13، في حال وجود هذه الواسمات عند الاخ على صبغيين فهو مصاب، وفي وجودها على صبغي واحد فهو حامل، وفي حال عدم وجودها فهو سليم، ونوعية هذا الاختبار عند شقيق المصاب هي 99% . وطبعاً يمكن اللجوء البحث عن الطفرات بالطريقة التقليدية المباشرة وهي المسح الكامل للجينات للبحث عن اي شذوذ يتوافق مع الطفرة المطلوبة، وهي موجودة في مراكز محددة، حيث نحتاج الى اثبات وجود طفرتين لنؤكد تشخيص داء ويلسون، بينما وجود طفرة واحدة فهو يدعم التشخيص فقط.

هناك بعض المناطق الجغرافية معروفة بتوطن الطفرات الموروثة مثل اليابان وايسلندا وجزر الكناري و أوروبا الشرقية، وهناك موقع على الشبكة العنكبوتية مخصص كقاعدة بيانات في هذا المجال:

://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca

9- دراسة النحاس المشع: هذا الاختبار يدرس استقلاب النحاس في الكبد مباشرة فهو يتعامل مع نسبة اندماج النحاس بالسيرلوبيلازمين والتي تنقص بشكل واضح في داء ويلسون، وطبعاً نحتاج مركزاً مختصاً ذو خبرة عالية. ويستطب عندما:

- يوجد شك في التشخيص (مثلاً مستوى السيرلوبيلازمين 20-30 مغ/دل)
- للتفريق بين داء ويلسون والأمراض الأخرى التي تسبب زيادة النحاس الكبدي..
- عند وجود مضاد استطب للزرعة الكبدية (بسبب اضطرابات التخثر مثلاً).

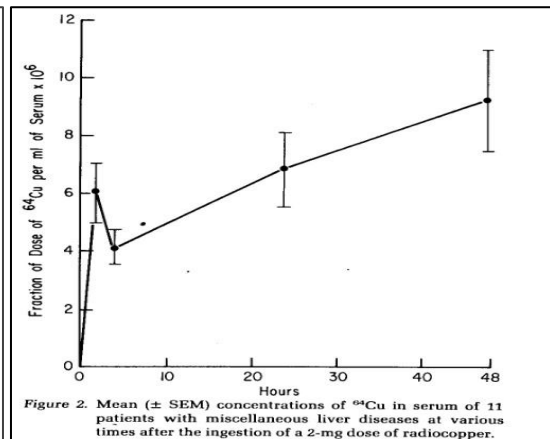
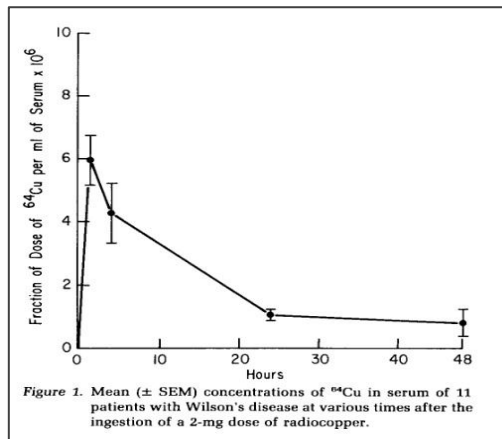
فيما يلي شرح مبسط عن اجرائه:

تجمع عينات من الدم بعد 1-2-4-24-48 ساعة من اعطاء النحاس المشع (Cu^{64} , Cu^{67}) عن طريق الفم (و يفضل وريدياً) بجرعة 0.3 ميكروكوري ، ويفضل النوع Cu^{67} الذي يتراوح نصف عمره بين 8-60 ساعة ولكنه صعب التوافر .

في كل الاشخاص، الطبيعيين والمرضى، يظهر النحاس الموسوم في الدم بعد الامتصاص مباشرة ويصل لذروته بعد 1-2 ساعة، ويتحول للكبد للتصفية:

- ✓ الشخص الطبيعي ومعظم امراض الكبد الأخرى: ينخفض النشاط الإشعاعي بسرعة نسبياً، ويرتبط لديه النحاس الموسوم مع السيرلوبيلازمين المصنع حديثاً، ويعود النشاط الإشعاعي ليظهر من جديد في الدم بتركيز جيد.
- ✓ مريض ويلسون: ينخفض النشاط الإشعاعي ببطء وقد يستمر لأيام، ولا يظهر النحاس الموسوم في المصل مرة أخرى وذلك لعدم طرحه من الكبد ، هذا ما يحدث في الأشخاص متمثلي اللواقح، اما بالنسبة لمتغايري اللواقح فان الاشعاع الاول ينخفض بشكل شبه طبيعي، اما عودة ظهور الاشعاع مرة ثانية في الدم فتكون كما الطبيعي لكن هذه الفعالية قليلة وبطيئة بشكل صارخ.

يوضح المخطط الايمن دراسة النحاس المشع عند بعض مرضى لاضطرابات كبدية غير مرض ويلسون، بينما المخطط الايسر يوضح دراسة النحاس المشع عند بعض مرضى ويلسون.



تم اعتماد اللوغاريتم الخاص بالمقارنة والتشخيص من قبل الجمعية الاميركية لدراسة امراض الكبد AASLD ، وقد اعتمدت عدة معادلات لتبسيط النتائج وفهمها مثل:

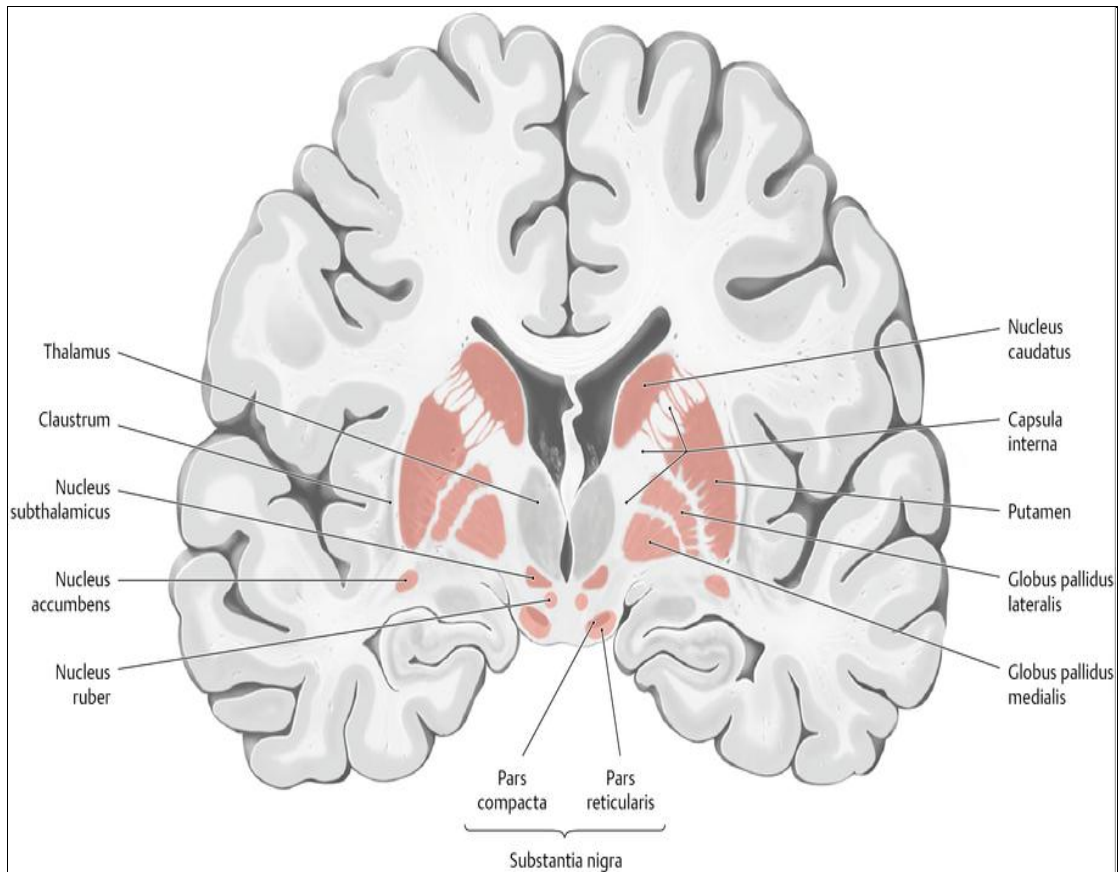
تركيز النحاس المصلي في الساعة 48 / تركيز النحاس المصلي في الساعة 2 =

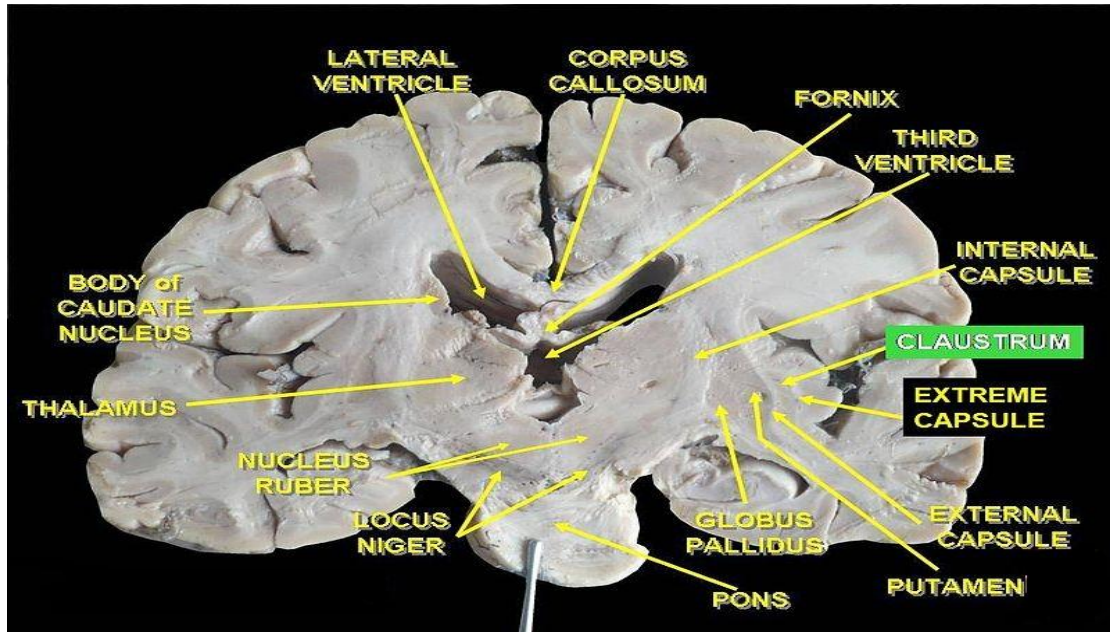
- 1.37 في الشخص الطبيعي
- 0.5 في مريض ويلسون متخالف اللواقح
- 0.17 في مريض ويلسون متماثل اللواقح.

وبشكل عام هذه الدراسة فيها من صعوبة الاجراء و التقييم ما يكفي لجعلها دراسة غير روتينية.

10- الفحص العيني بالمصباح الشقي: وذلك للبحث عن حلقات كايزر فليشر و الساد الذي يشبه منظر زهرة عباد الشمس اللذان يوجهان احياناً للبدء في الاعتبار التشخيصية لداء ويلسون.

11- الطبقي المحوري للدماغ: قبل الحديث عن المظاهر الشعاعية لا بد من معرفة بعض المعلومات التشريحية الدماغية، وتحديد النوى القاعدية والتي هي عبارة عن اجسام خلايا عصبية ضمن المادة البيضاء، وتكون جزءاً من الجملة خارج الهرمية ومسؤولة عن وظائف عدة منها: مراقبة الحركة الطوعية، والتعلم ، والسلوكيات أو العادات الروتينية مثل صرير الأسنان، حركات العين، والإدراك والمعرفة والعاطفة، وذلك عن طريق اتصالها الوثيق بالقشرة الدماغية والمهاد وجذع الدماغ. وتشمل هذه النوى النواة المذنبة (caudate nucleus) و الاتبة او البطامة او القشرة او اللحاء (putamen) واللذان يشكلان معاً ما يسمى الجسم المخطط (striatum)، بالإضافة الى الكرة الشاحبة (globus pallidus) و النواة تحت المهاد (subthalamic nucleus) والمادة السوداء في الدماغ المتوسط (substantia nigra) والنواة الحمراء (red nucleus) و العائق (claustrum).

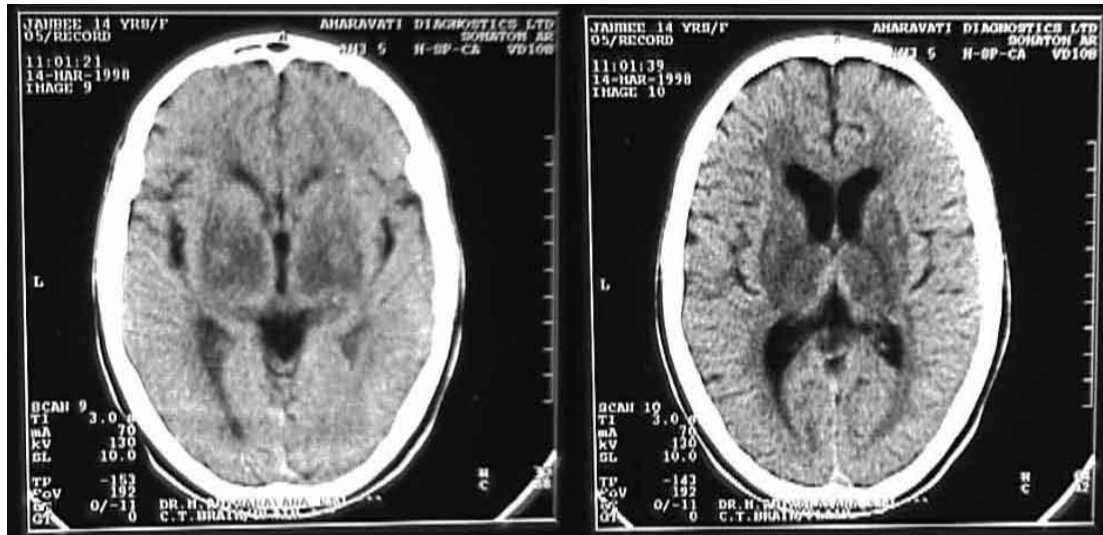




رسم توضيحي مع مجسم يوضح الاجزاء البنى الدماغية المدروسة

في داء ويلسون يظهر هذا الطيفي في الحالة النموذجية افات دماغية ثنائية الجانب وهي تصنف ضمن مجموعتين:

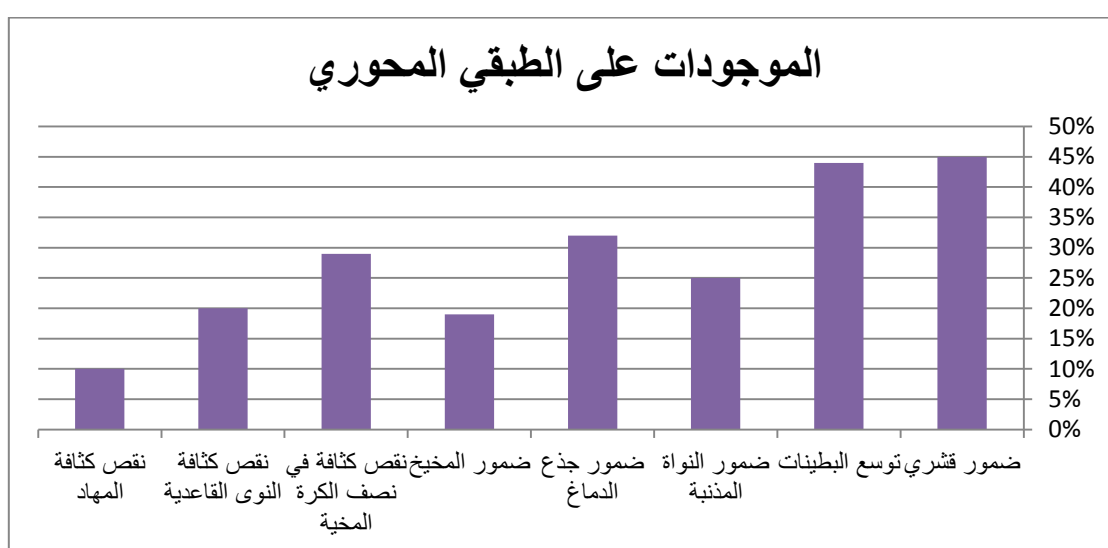
- 1- افات بؤرية ناقصة الكثافة محددة جيداً تأخذ شكل الثقوب وخاصة في الاتبة (البطامة) putamen من النوى القاعدية.
- 2- مناطق اكبر من نقص الكثافة في النوى القاعدية.
- 3- نلاحظ ايضاً توسع بالقرون الامامية للبطينات الجانبية. ذكرت بعض الحالات من الضمور المخي و المخي المنتشر والذي يعزي نسيجياً الى فقدان العصبونات.



طيفي محوري دماغي لطفلة 14 عاماً راجعت بشكور رقص، نلاحظ الضمور الدماغي ونقص الكثافة في النوى القاعدة والمهاد والمادة البيضاء

أحدى الدراسات أجريت على 116 مريض تبين ان نسبة الموجودات على صور طبقي الدماغ المجري لهم كانت كالتالي:

الموجودات على الطبقي المحوري	النسبة
ضمور قشري	45%
توسع البطينات	44%
ضمور النواة المذنبة	25%
ضمور جذع الدماغ	32%
ضمور المخيخ	19%
نقص كثافة في نصف الكرة المخية	29%
نقص كثافة النوى القاعدية	20%
نقص كثافة المهاد	10%



ان التشخيص التفريقي لهذه الموجودات على الطبقي تشمل: التهابات الاوعية، تنكس المادة البيضاء، وبشكل اقل بعض الانتانات، لذلك هذه الموجودات ليست مشخصة لوحدها في داء ويلسون.

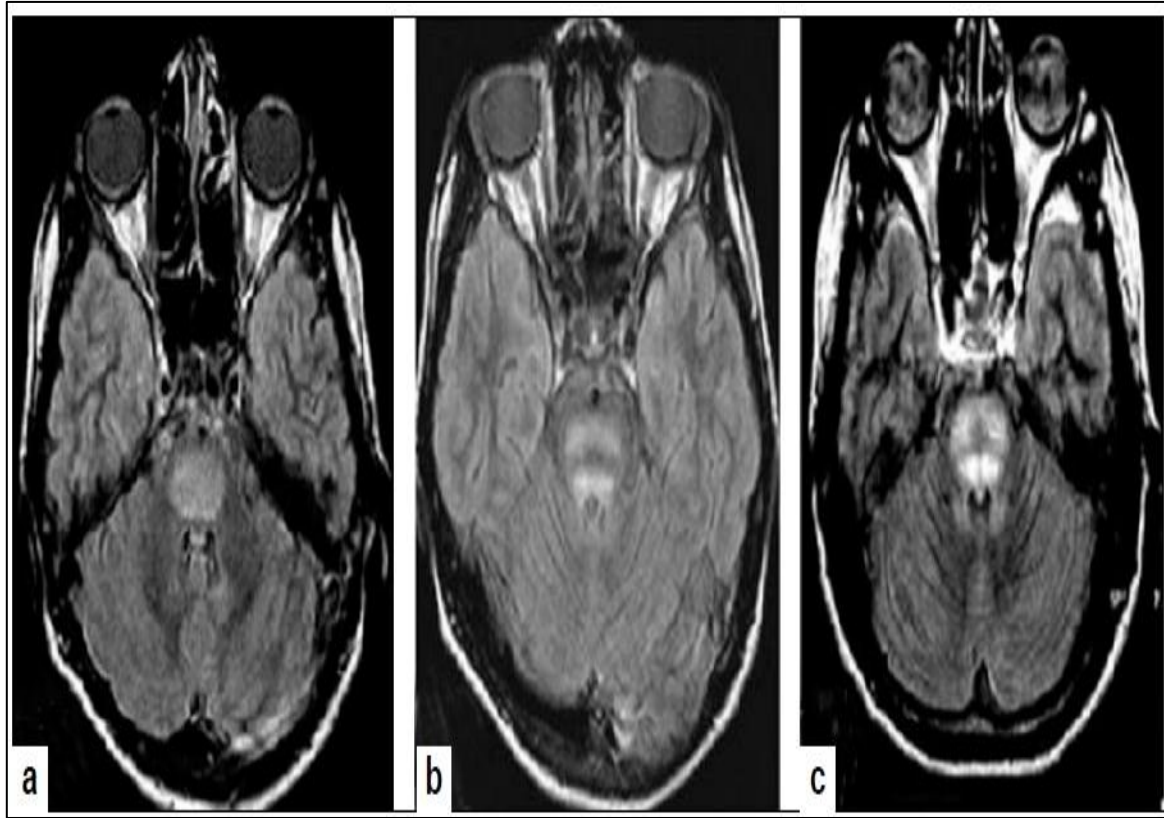
12- الرنين المغناطيسي للدماغ: ان المسح بالرنين المغناطيسي في داء ويلسون اكثر حساسية من الطبقي وخاصة في الآفات المبكرة، كما ان له فائدة بالتشخيص بالإضافة الى المساهمة بتحديد الانذار. الدراسة بالرنين تبدي افات بؤرية في المادة البيضاء والجسر والنوى القاعدية العميقة. هذه الآفات تقيس 3-15 مم وتكون ثنائية الجانب عادة وغالباً ثنائية الجانب مع:

- ✓ سواء او نقص بالإشارة في الزمن الاول و ارتفاع بالإشارة في الزمن الثاني، وهذا يمثل الوذمة او فقدان الخلايا وتشكل الدبق او النخر او التنكس الكيسي، ولوحظ ان هذه الموجودات الشعاعية على علاقة مترابطة مع المظاهر العصبية وحدها.
- ✓ وجد في حالات اقل شيوعاً ما يظهر نقص كثافة في الاتبة putamen والنوى القاعدية الاخرى والتي ربما تمثل تراكم النحاس أو الحديد.
- ✓ لكن من اكثر الموجودات بالرنين غريبة هو زيادة الكثافة المشاهدة في الزمن الاول، والتي عزيت-دون دراسة مؤكدة- الى الاثر السمي لتراكم النحاس الناجم عن قصور الكبد دون وجود علاقة واضحة مع الموجودات العصبية.

✓ الدراسة بالفليبر تظهر عند بعض المرضى، وتحديدًا في المرحلة المبكرة الحادة من المرض ولا تشاهد في المرض المزمن، ما يسمى الانتشار المحدود "restricted diffusion" والذي يعزى الى الوذمة السامة للخلايا او الالتهاب الناجم عن تراكم النحاس.

✓ تظهر احياناً مظاهر شعاعية غير شائعة لدى مريض ويلسون مثل موجودات معزولة في المهاد وجذع الدماغ، وايضاً علامة "bright claustrum sign".

العلامة المميزة التي تسمى وجه الباندا العملاق "face of giant panda" وصفت في بعض الحالات والتي تتشكل من الاشارة المرتفعة في السقيفة الدماغية tegmentum عدا النواة الحمراء مع بقاء الاشارة في الجزء الوحشي من المادة السوداء substantial nigra ونقص كثافة في الاكيمة العلوية superior colliculus اي باختصار تتشكل من الاشارة المرتفعة في الدماغ المتوسط في الزمن الثاني للمرنان . احياناً تترافق مع تغير اشارة اضافي في الجسر في الزمن الثاني للمرنان ايضاً مشكلاً علامة صغير الباندا العملاق "giant panda cub". كما ان العلامة التي تميز داء ويلسون عن امراض اضطرابات الحركة الاخرى هي زوال النخاعين الجسري المركزي central pontine myelinolysis .



صورة فليبر توضح زوال النخاعين الجسري المركزي بثلاثة اشكال مختلفة:

a النمط الكلاسيكي حيث نشاهد زوال النخاعين عن كامل الجسر مع منطقة محيطة

b زوال النخاعين للجسر على شكل منطقتين مفصولتين بخط افقي

c زوال النخاعين للجسر على شكل ثلاث مناطق تأخذ شكل اشارة "المريسيديس بينز"

من افضل الدراسات على موجودات الرنين المغناطيسي لدى مريض ويلسون، التقرير الكامل للجمعية الاوروبية لعلم الاشعة، حيث اجريت دراسة على 33 مريض مع متابعتهم بشكل دقيق. 10 منهم لديهم مظاهر كبدية معزولة، 16 منهم لديهم مظاهر عصبية معزولة، 7 منهم لديهم مظاهر كبدية و عصبية معاً. تم تقسيم النتائج على خمس مجموعات:

مجموعة I : موجودات طبيعية على الرنين

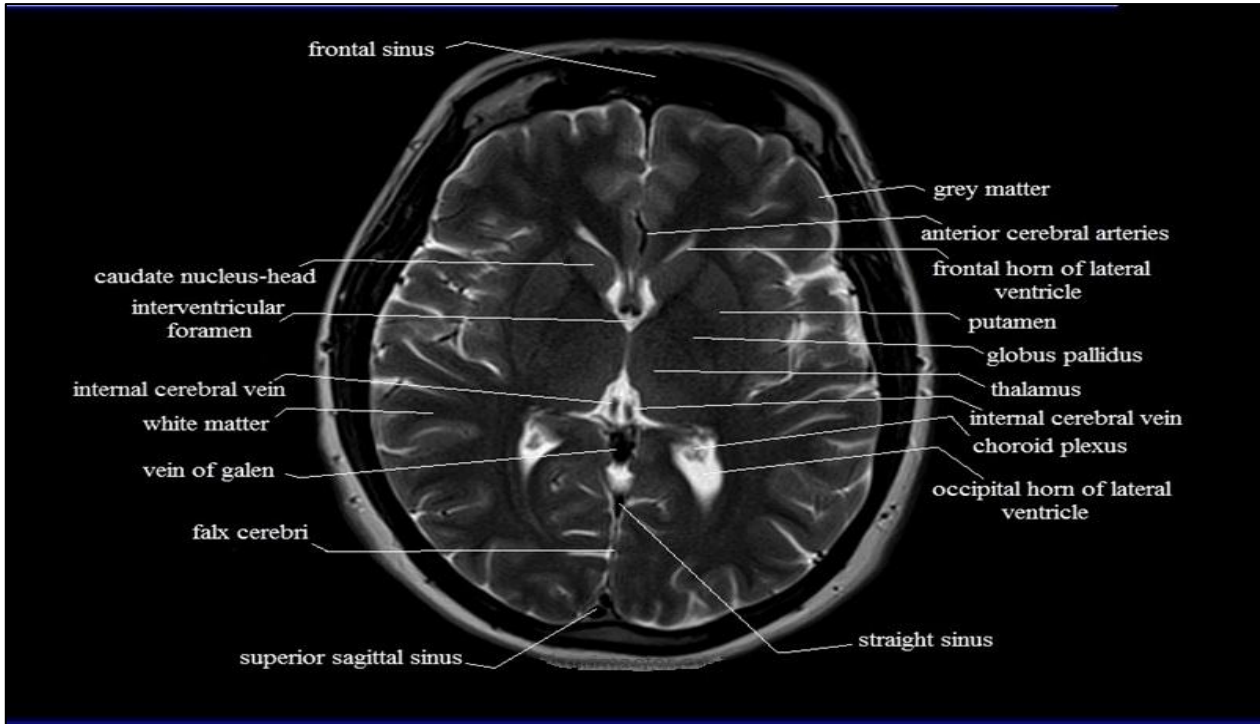
مجموعة II: زيادة الكثافة في الزمن الاول من الرنين

مجموعة III: ارتفاع الاشارة للنوى القاعدية في الزمن الثاني من الرنين

مجموعة IV: موجودات شاذة في المهاد وجذع الدماغ دون موجودات واضحة في النواة العدسية على الرنين

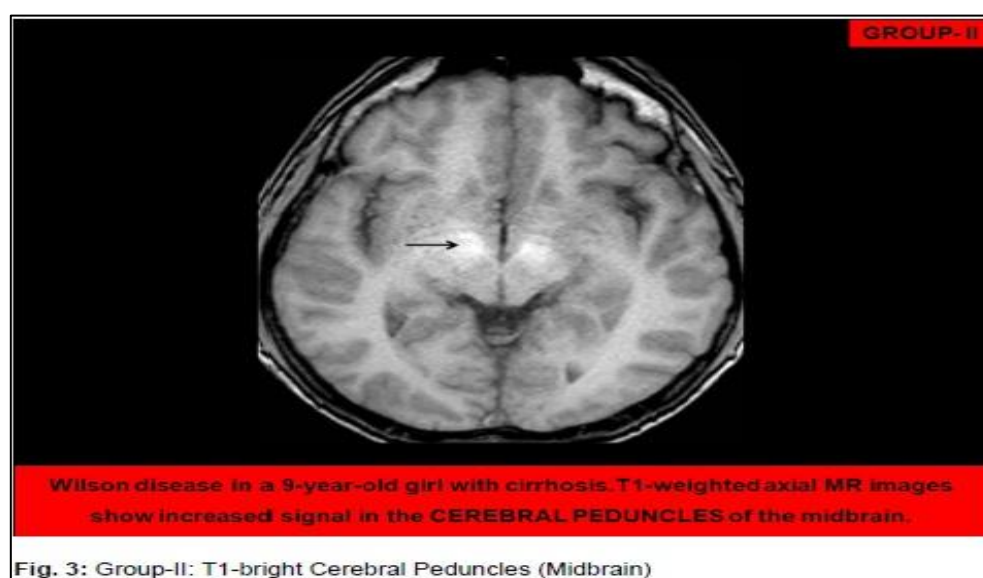
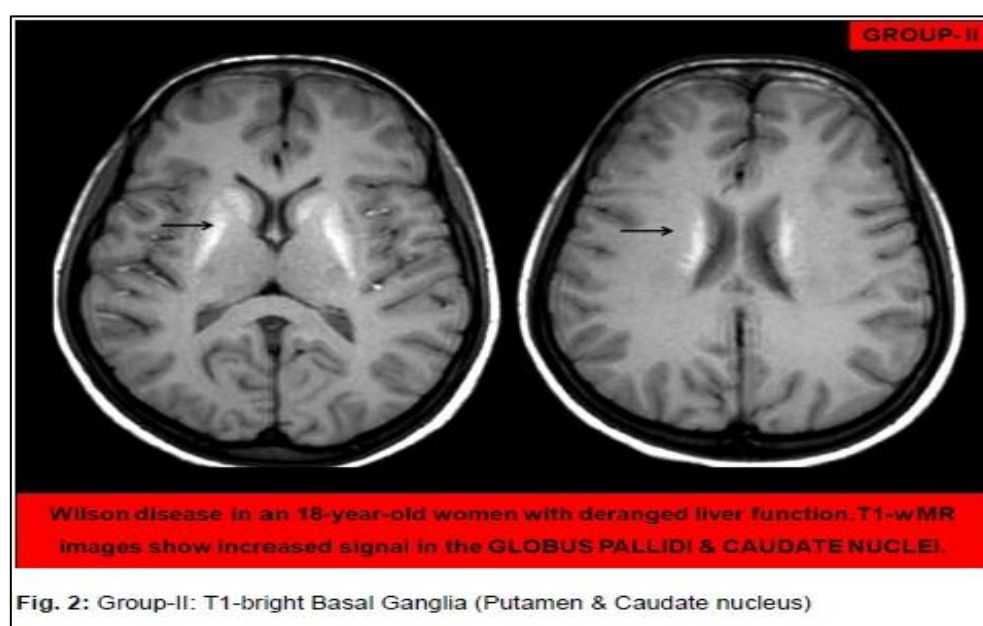
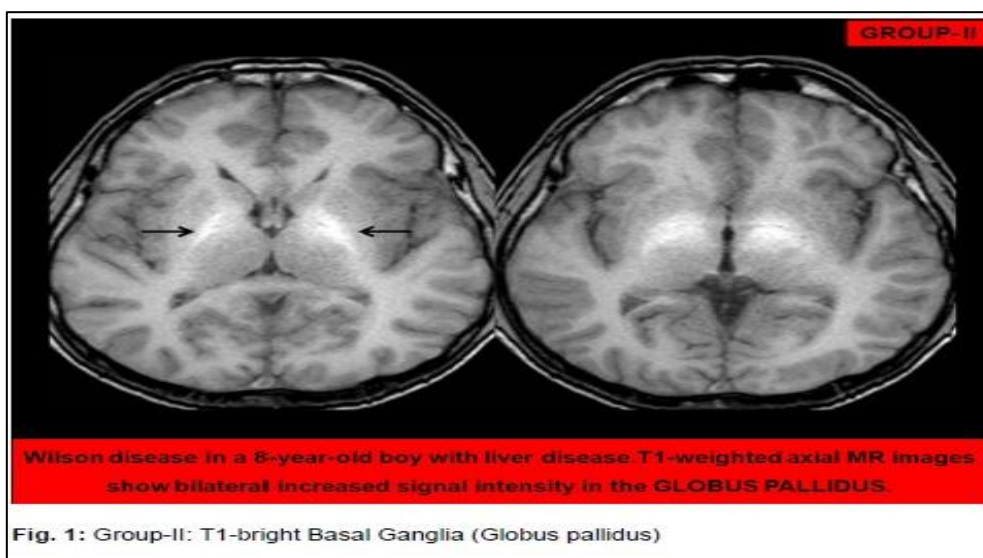
مجموعة V : موجودات معزولة في العائق claustrum على الرنين

مجموعة I: موجودات طبيعية على الرنين، متوسط اعمار المجموعة 8.6 سنة.



صورة توضيحية لرنين مغناطيسي دماغي طبيعي يظهر تحديد للبنى الاساسية

مجموعة II: زيادة الكثافة في الزمن الاول، متوسط اعمار المجموعة 9 سنة. علماً أن هذه الموجودات كانت جميعها متناظرة ثنائية الجانب ودون وجود اي شذوذ في الزمن الثاني. افراد هذه المجموعة معظمهم ذوي تظاهر كبدي مع او بدون مظاهر عصبية. وفي تفصيل هذه الموجودات فقد شملت الكرة الشاحبة (100%) و الاتبة (50%) والدماغ المتوسط (50%) والنواة المذنبة (25%).



مجموعة III: ارتفاع الإشارة للنوى القاعدية في الزمن الثاني، متوسط اعمار هذه المجموعة 12.6 سنة. علماً ان هذه المجموعات كانت جميعها متناظرة ثنائية الجانب مع سواء او نقص اشارة في الزمن الاول. افراد هذه المجموعة معظمهم ذوي تظاهر عصبي مع او بدون مظاهر كبدية. وفي تفصيل هذه الموجودات فقد شملت الكرة الشاحبة (100%) و الاتبة (66%) والنواة المذنبة (66%) والدماغ المتوسط (50%) و المهاد (50%) و الجسر (17%). مريضان من هذه المجموعة اظهرا علامة "face of giant panda". مريض واحد اظهر علامة "giant panda cub". مريض اظهر علامة "restricted diffusion".

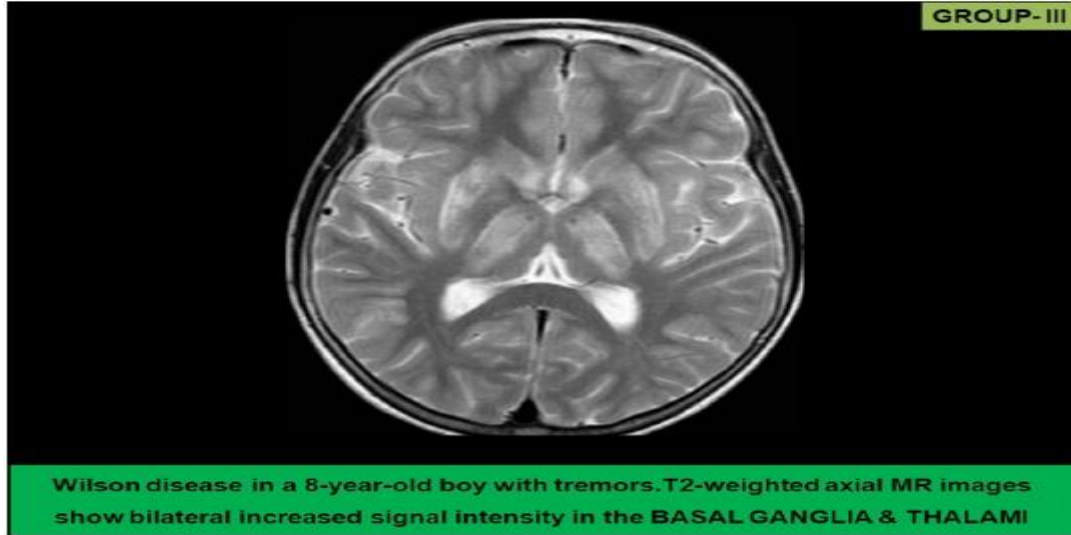


Fig. 4: Group-III: T2-hyperintense Basal ganlia and Thalami

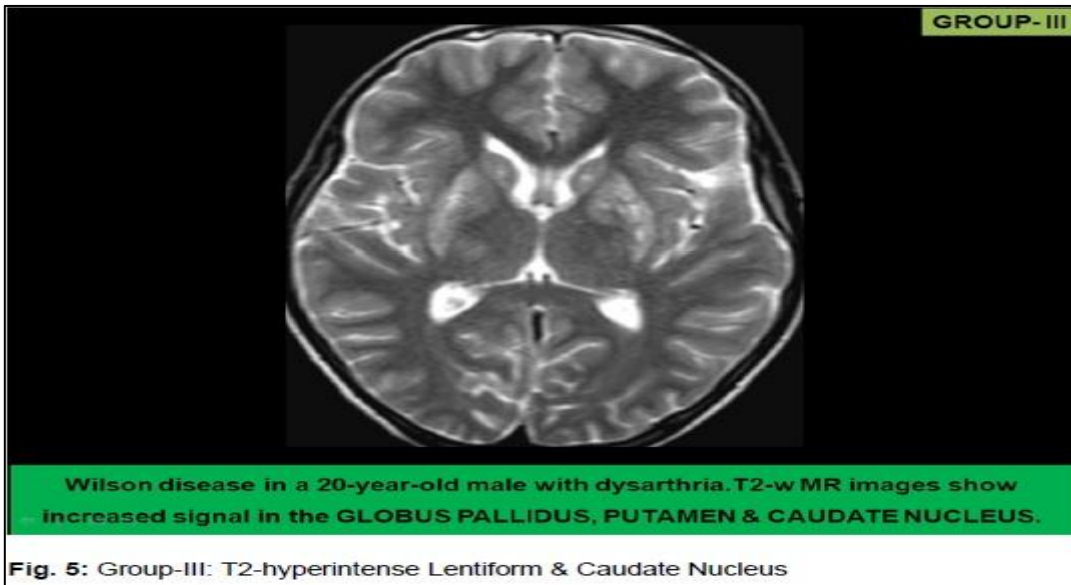
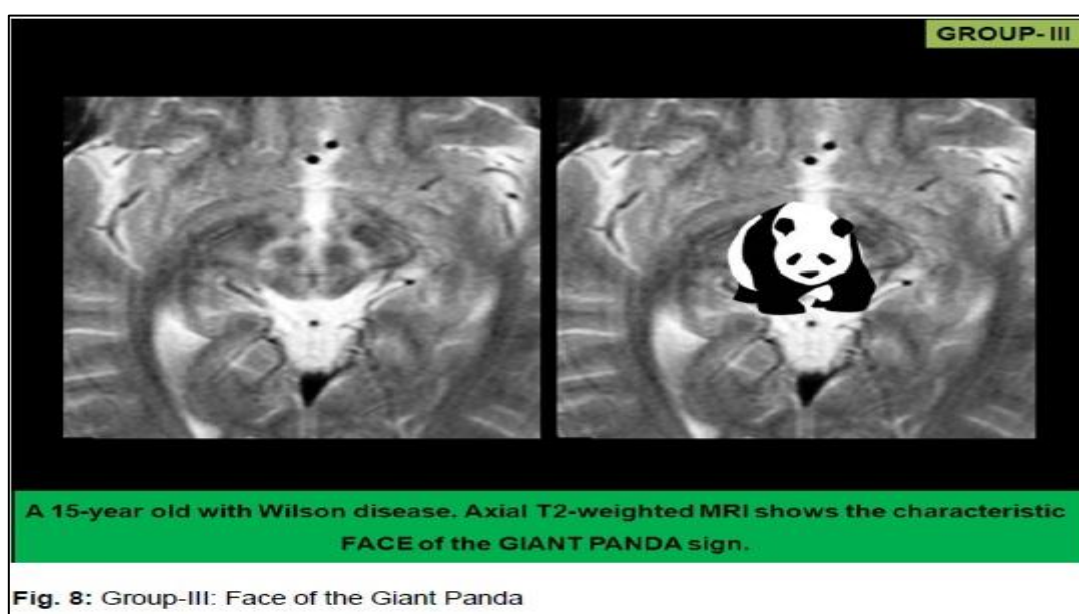
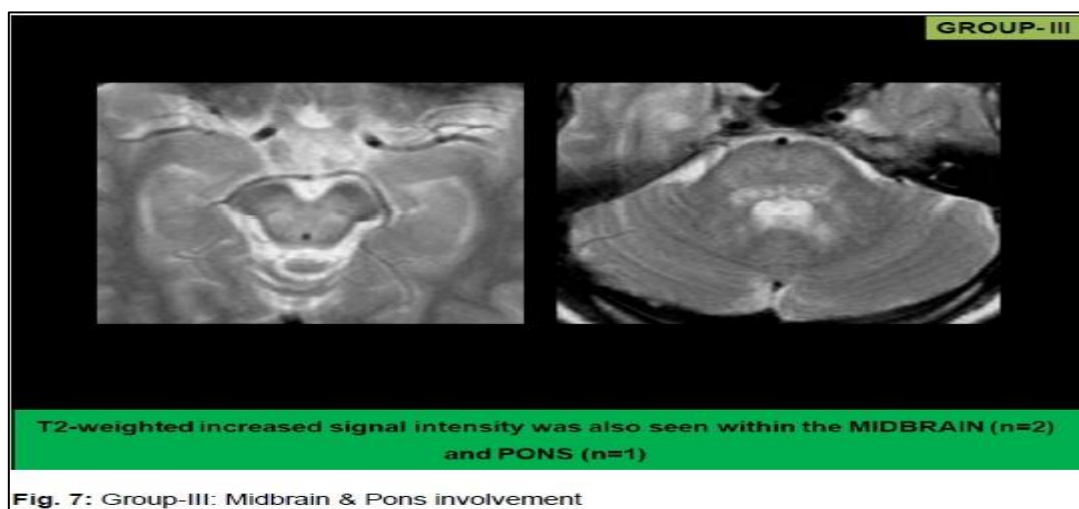
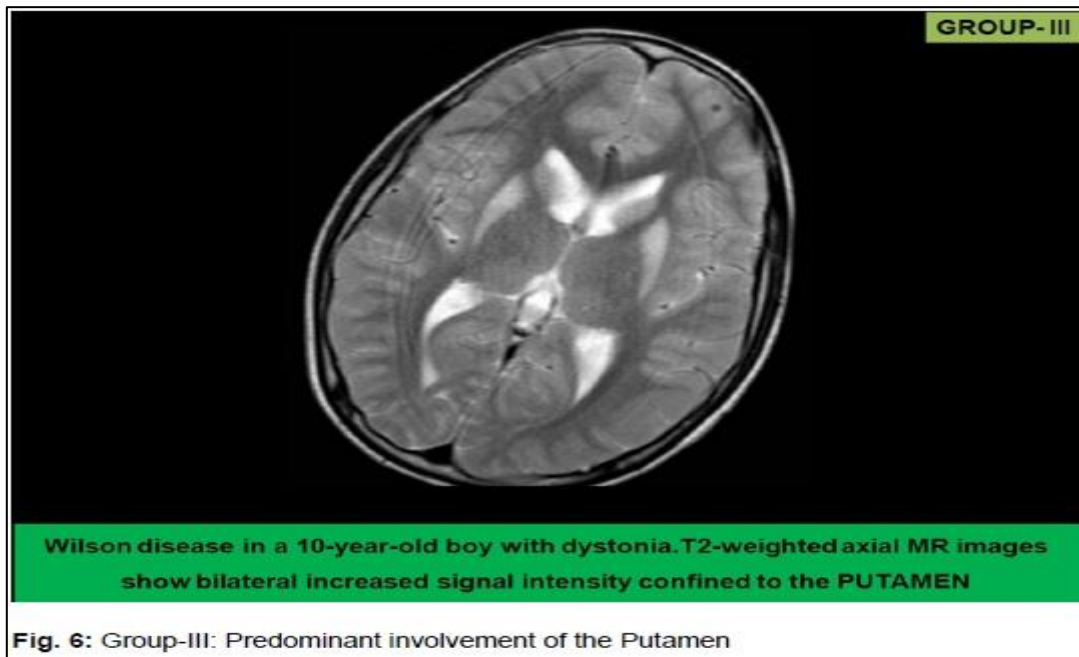
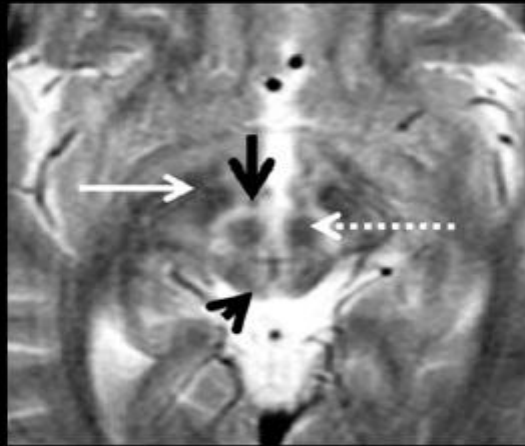


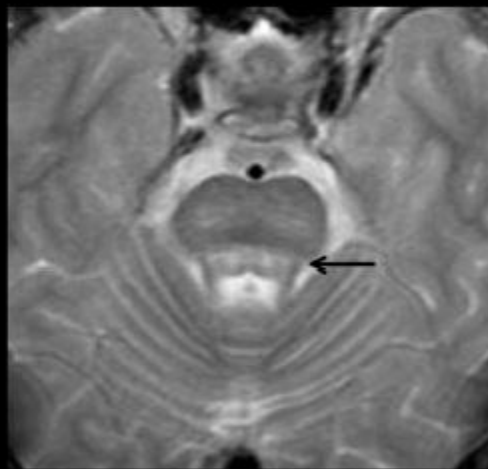
Fig. 5: Group-III: T2-hyperintense Lentiform & Caudate Nucleus





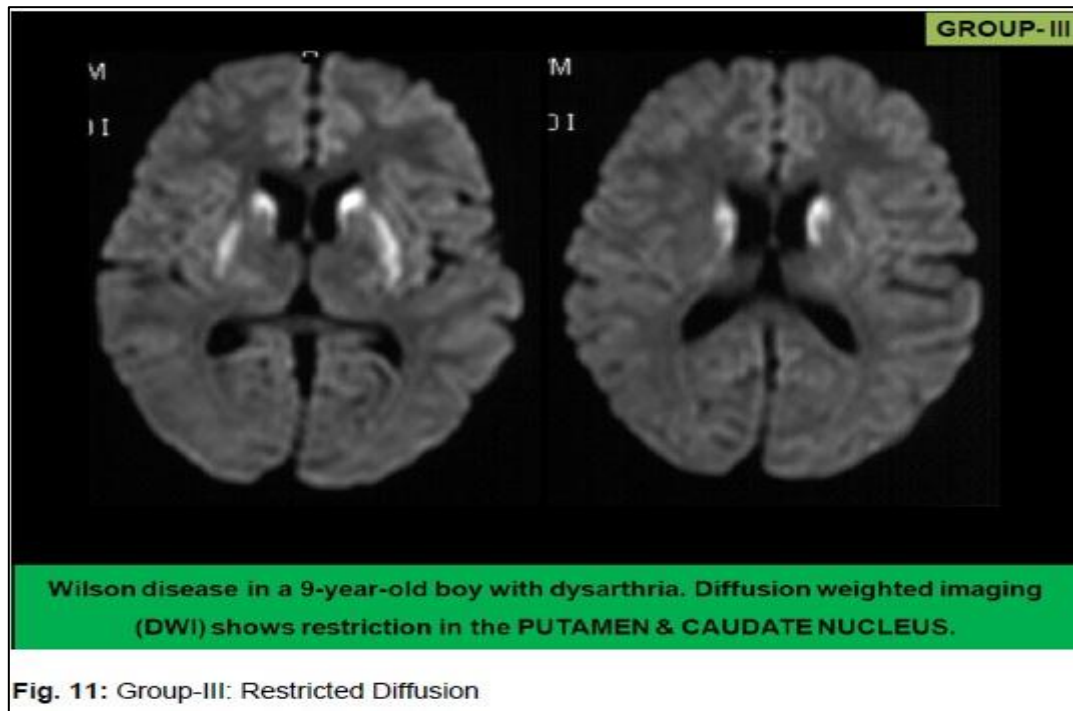
This MR appearance is seen due to a combination of high signal intensity in the tegmentum (black arrow) with sparing of the red nuclei (dotted white arrow), pars reticulata (white arrow) and the superior colliculi (black arrowhead) giving rise to the typical 'Face of the giant panda' sign.

Fig. 9: Group-III: Face of the Giant Panda

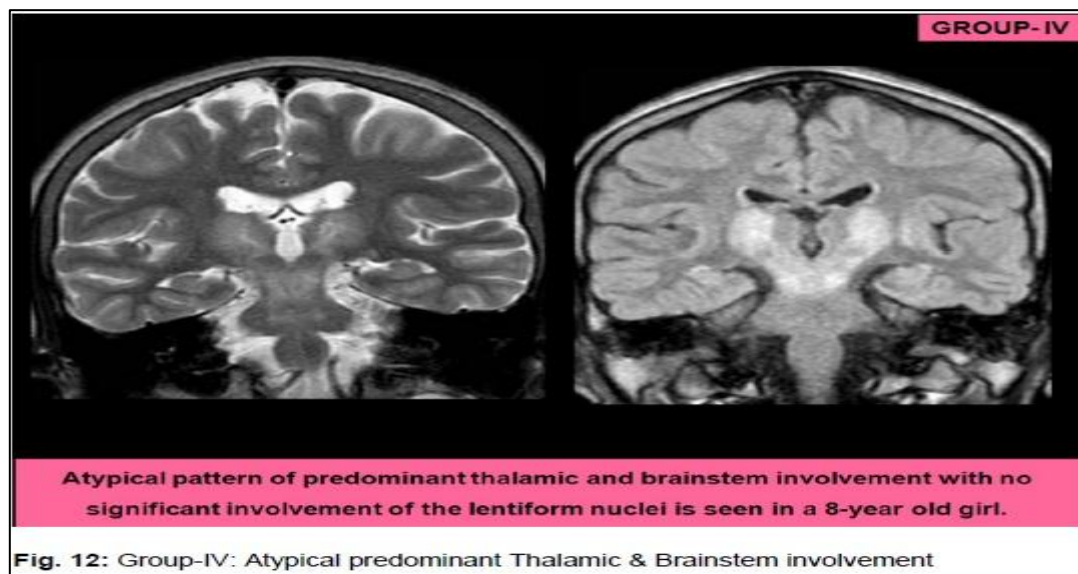


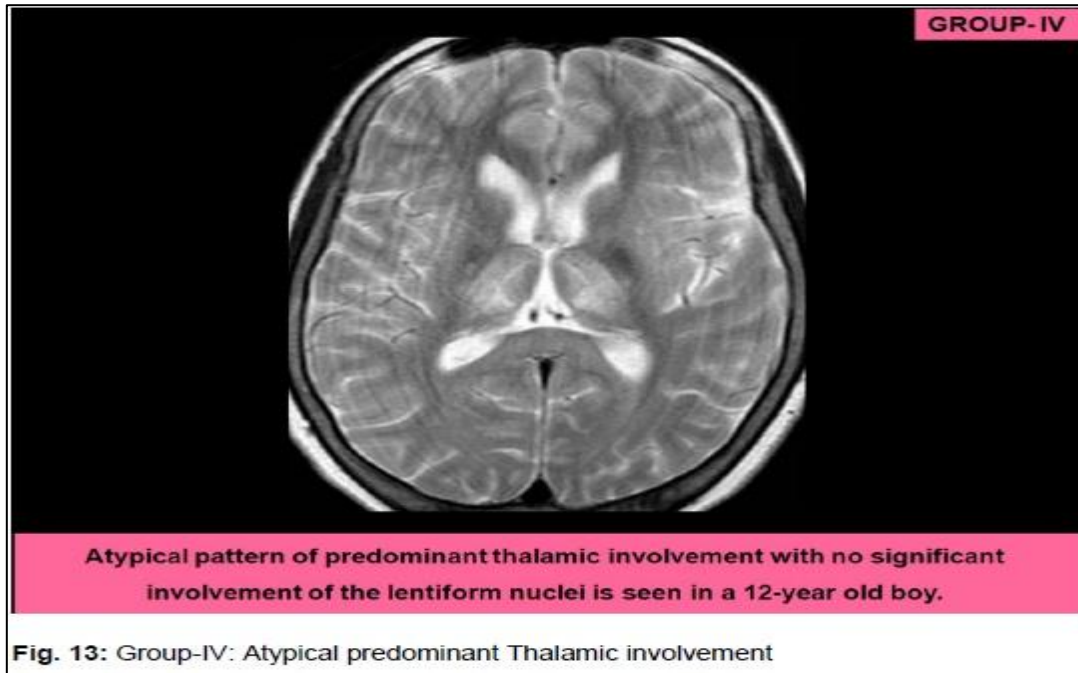
A 15-year old with Wilson disease. Concomitant signal alteration within the dorsal pons resembles the 'Giant panda cub'

Fig. 10: Group-III: Giant Panda Cub

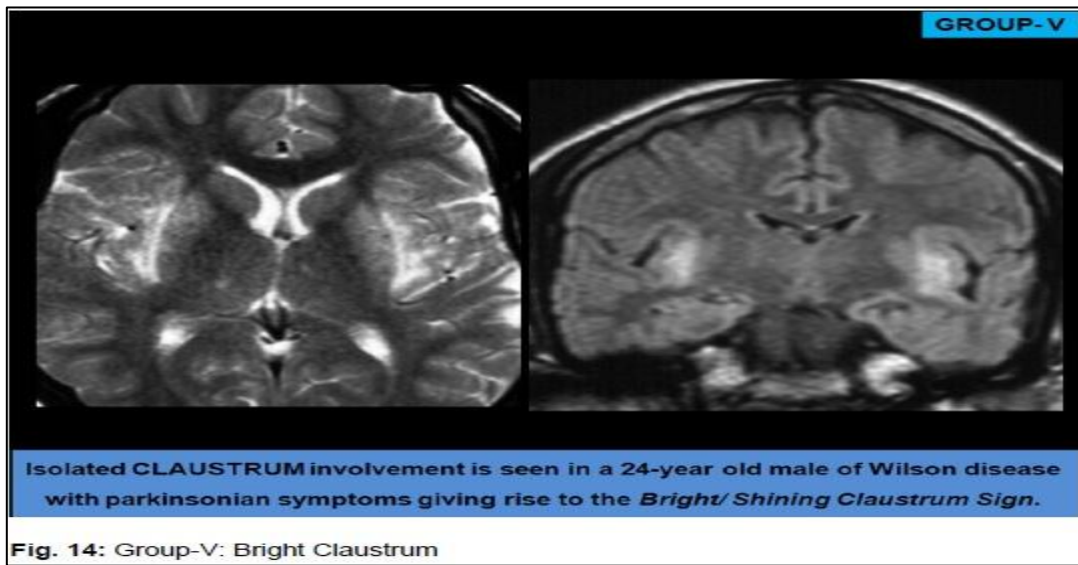


مجموعة IV: موجودات شاذة في المهاد وجذع الدماغ دون موجودات واضحة في النواة العدسية، متوسط اعمار هذه المجموعة 10 سنة.





مجموعة V: موجودات معزولة في العائق .claustrum

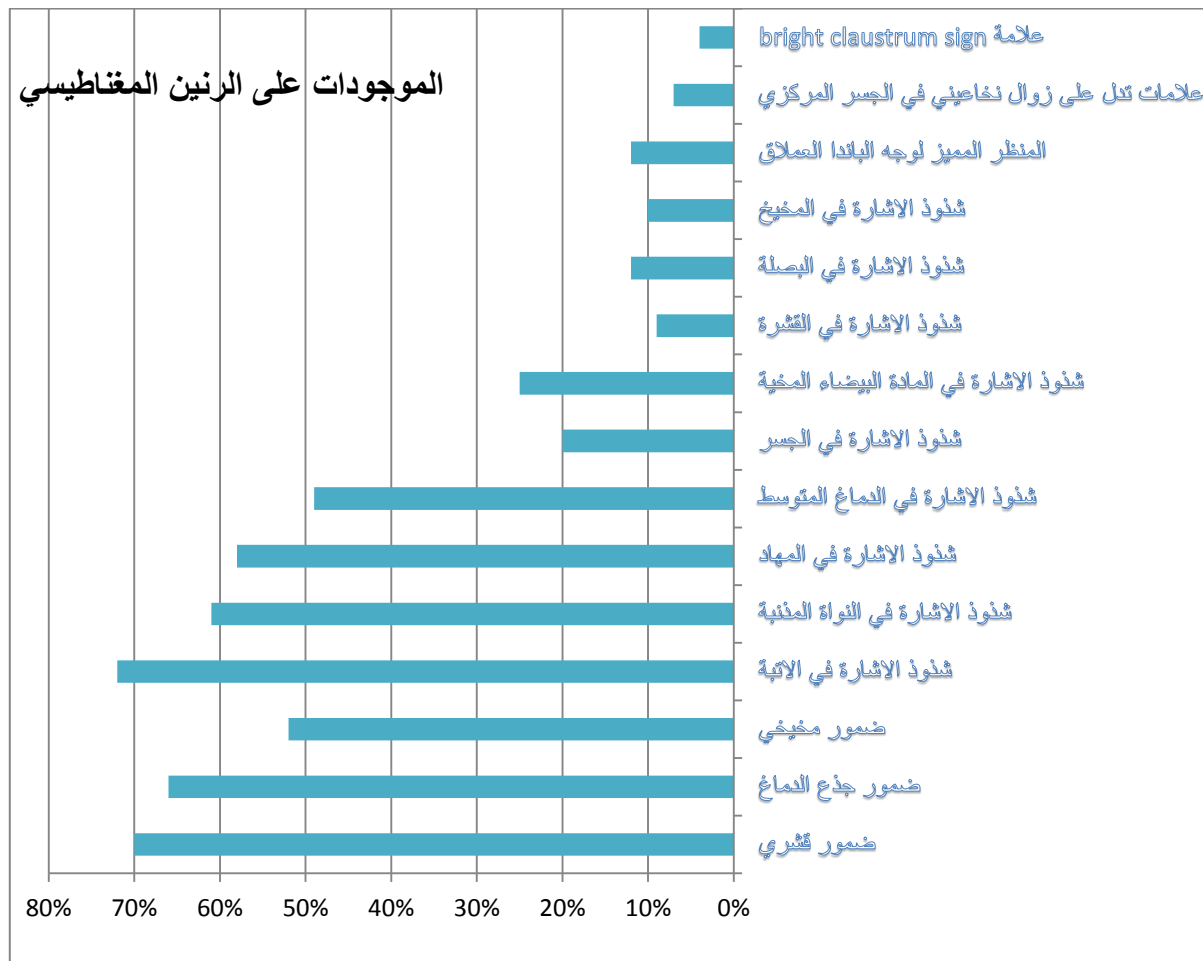


في دراسة هندية اجريت على 100 مريض للمقارنة بين موجودات الرنين لديهم تبين التالي:

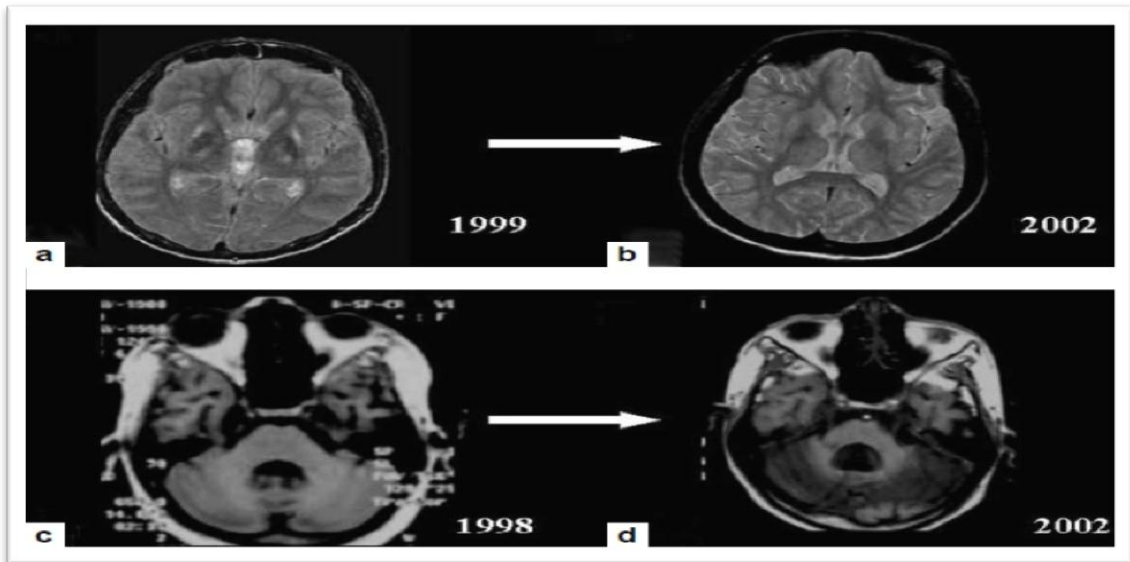
النسبة	الموجودات على الرنين المغناطيسي
70%	ضمو قشري
66%	ضمو جذع الدماغ
52%	ضمو مخيخي
72%	شذوذ الاشارة في الانتبة
61%	شذوذ الاشارة في النواة المذنبة
58%	شذوذ الاشارة في المهاد

شذوذ الإشارة في الدماغ المتوسط	49%
شذوذ الإشارة في الجسر	20%
شذوذ الإشارة في المادة البيضاء المخية	25%
شذوذ الإشارة في القشرة	9%
شذوذ الإشارة في البصلة	12%
شذوذ الإشارة في المخيخ	10%
المنظر المميز لوجه الباندا العملاق	12%
علامات تدل على زوال نخاعيني في الجسر المركزي	7%
علامة العائق اللامع bright claustrum sign	4%

وبتمثيل هذا الجدول بيانياً، نجد الرسم البياني التالي:



وفي نفس المركز الذي اجريت فيه الدراسة السابقة، فقد تم متابعة 50 مريض بالمرنار، حيث وجد لدى 70% تحسن شعاعي، 20% دون تغيير، 8% تدهور شعاعي، 2% تحسن وتدهور معاً. هذه النسب تدل على امكانية لعب المرنار دوراً في تقييم فعالية المعالجة.



في صورة الفلير (b+a) نجد تحسن بالمعالجة وذلك بتحسين الاشارة في الأتية والجزء الوحشي من المهاد في صورة الزمن الاول (c+d) نجد تدهوراً وزيادة في ضمور جذع الدماغ والمخيخ ، هذا المريض لم تكن مطاوعته جيدة على العلاج

و هنا يخطر على احدنا استفسار ما، هل يوجد اختلاف في موجودات الرنين بين الجنسين؟

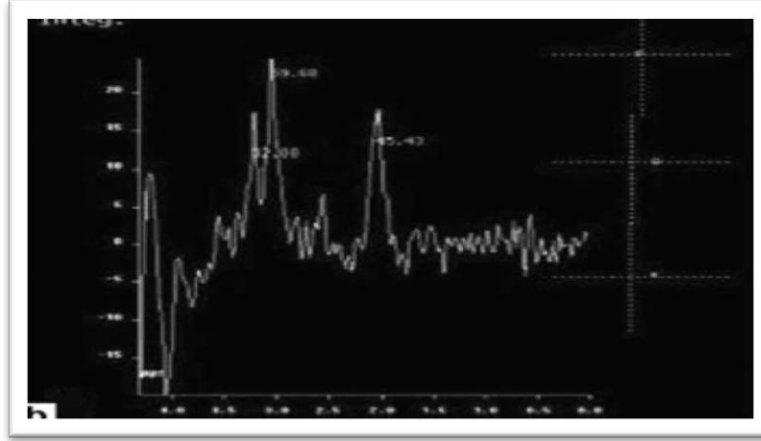
دراسة بولندية عام 2013 اجابت على هذا الاستفسار بشكل مسهب، هذه الدراسة واحدة من اكبر دراسات التصوير العصبي لمرضى ويلسون اجريت على 204 مريض و مريضة، كان لقسم منهم مظاهر كبدية فقط ولبعضهم مظاهر عصبية نفسية واخرون كانوا في مرحلة ما قبل عرضية. كانت نسبة ايجابية صور الرنين الدماغى مختلفة كما هو متوقع حسب المظاهر السريرية، وبشكل عام كانت نسبة الايجابية هذه لكل هذه المجموعات 64.2%.

بنتائج هذه الدراسة وجد اختلاف بين الجنسين في نسب موقع الآفات بين هذه الفئات الثلاث، فمثلاً ضمور القشرة المخية كان اشيع عند الذكور في الفئتين ذوي المظاهر العصبية النفسية و ما قبل العرضية، وكان ضمور القشرة المخية اشيع عند الاناث في الفئة ذات المظاهر الكبدية. عزت الدراسة هذه الاختلافات بين الجنسين الى اختلاف المظاهر السريرية اصلاً بين الجنسين، وقد يلعب تبدل استقلاب الحديد و الاستروجين دوراً في هذا الاختلاف.

المظاهر السريرية	نسبة ايجابية الموجودات الشعاعية	اشيع الموجودات الشعاعية عند الفئة حسب الجنس
مظاهر الكبدية	41.7%	ذكور: آفات الاتية
		اناث: ضمور مخيخي
مظاهر عصبية نفسية	91%	ذكور: آفات المهاد
		اناث: آفات الاتية
مرحلة ما قبل عرضية	25%	ذكور: ضمور قشري
		اناث: آفات الجسر والكرة الشاحبة

أحدى الدراسات التي استخدم فيها تقنية طيف الرنين المغناطيسي M.R.Spectroscopy في 37 مريض ويليسون مشخصين حديثاً بأعمار مختلفة بينهم اطفال والتي ركزت على فهم الآلية المرضية التي تصيب الوطاء والنوى القاعدية وذلك بدراسة التغيرات في

choline,myoinositol,lipid,creatine,glutamate,glutamine,N-acetyl aspartate تبين وجود تناقص في معدل (N-acetyl aspartate/creatine) في المرضى ذوي الاعراض الكبدية والعصبية. هذه الدراسة افترضت علاقة بين التناقص العصبي و كل التظاهرات في داء ويليسون، بالإضافة لوجود علاقة بين الشنت البابي الجهازى الناجم عن اعتلال الكبد وبين تناقص كل من choline,myoinositol وزيادة الغلوتامات في الخلايا الدماغية.



صورة لمخطط MRS اجري لمريض ويليسون يظهر تناقص معدل NAA.

13- دراسة PET scan : ان الدراسة بطيف الانبعاث البوزيتروني لدى مرضى ويليسون اظهرت تناقص واضح في استقلاب الدماغ لاستهلاك الجلوكوز في بعض المناطق الدماغية مثل المخيخ و الجسم المخطط striatum والقشرة والوطاء. كما اظهرت تناقص واضح في فعالية دوبا دي كربوكسيلاز وهذا يقترح وجود خلل لدى هؤلاء المرضى في السبيل الدوباميني بين الجسم المخطط والمادة السوداء nigrostriatal dopaminergic pathway . هذه الشذوذات لوحظ تحسنها بالمعالجة الخالية مما يقترح وجود اذية قابلة للعكس للجسم المخطط لدى مرضى ويليسون.

14- الدراسة المجهرية:

ان دراسة الخلايا الكبدية و ملاحظة تراكم النحاس في الليزوزيمات lysosomes فيها، يساعد في الكشف المبكر لمرض ويليسون، بالإضافة الى امكانية المعايرة الكمية عبر مقياس خاص.

الدراسة الكبدية: تختلف الموجودات تبعاً لمرحلة المرض، وتضم تغييرات بنوية في الخلية والفصيص الكبدى، أبكر التغيرات الملاحظة بالمجهر الضوئي هي توضعات غليكوجين في نوى الخلايا الكبدية حول الباب وارتشاح شحمي متوسط مع ارتكاس التهابي خفيف او غير موجود. هذه الكريات الشحمية، المكونة بالأساس من ثلاثي الغليسريد، وتزداد بالحجم والعدد تدريجياً. يكون توزع النحاس متجانساً في الهيولى خاصة الخلايا حول البابية. اذا لم يعالج المريض في هذه المرحلة يحدث تنخر في

الخلايا الدهنية مع ارتكاس التهابي معتدل يزداد تدريجياً، ليتبعهما تكاثر ليفي، ثم تطور بطيء نحو التشمع أو التهاب الكبد المزمن الفعال. ان المعالجة الفعالة تسبب تراجع الاضطرابات الكبدية وتناقص تركيز النحاس في الخلايا الكبدية.

تقدر نسبة التحول من الارتشاح الشحمي الى تشمع كبد ب 50% عموماً مع او بدون حدوث الارتكاس الالتهابي. وتقدر نسبة التهابات الكبد المزمنة الفعالة التي يسببها داء ويلسون دون 35 سنة ب 5%.

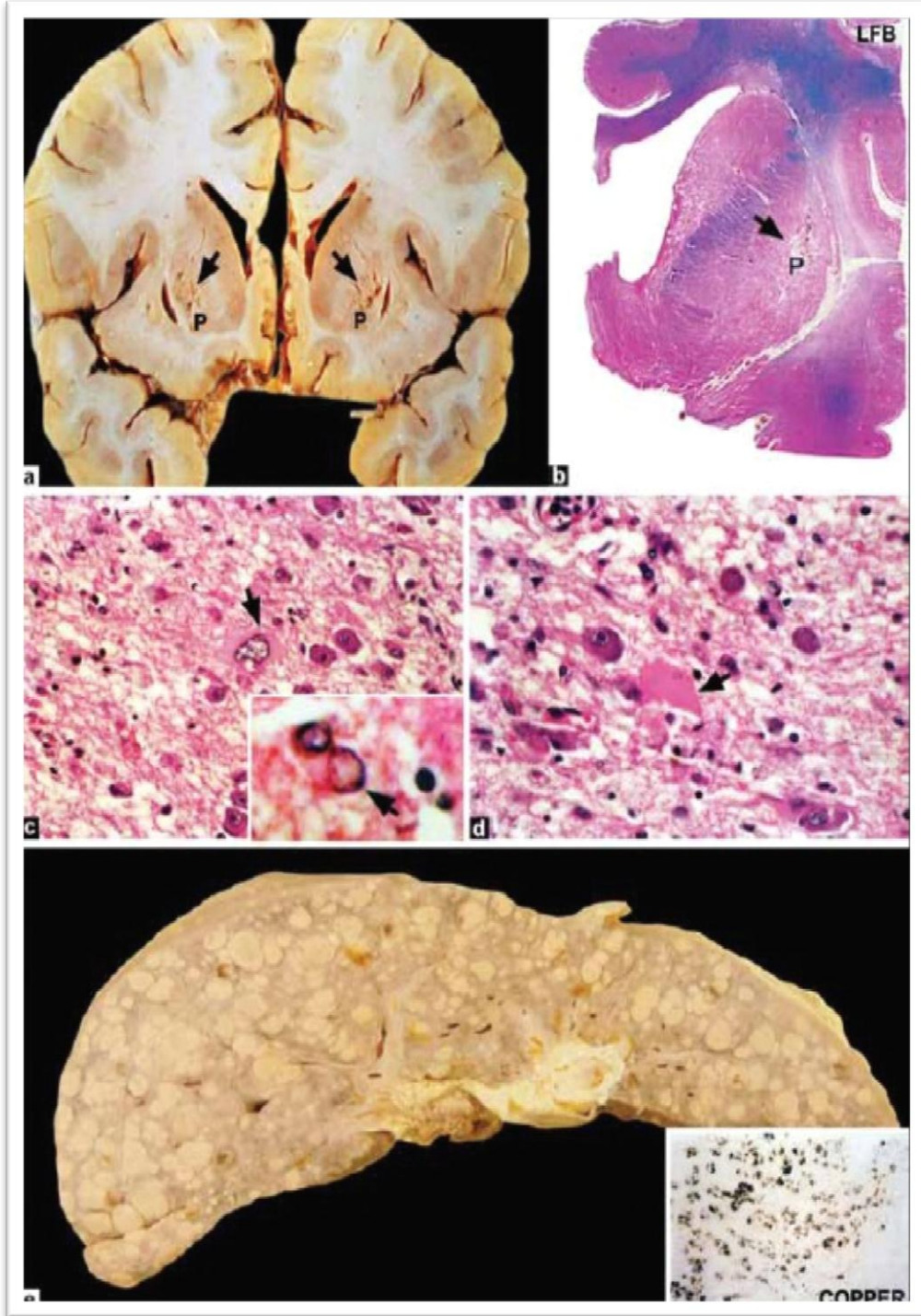
هناك حالات نادرة يحدث فيها تخرر كبدي كتلي صاعق وهنا نلاحظ جسيمات مالوري و كونسيلمان. اما بالنسبة الى تشمع الكبد فيكون غالباً كبير العقيدات ومن النوع الضموري، ويكثر التليف و التشحم والاندخال بالغليكوجين في النوى وتحتوي الهيولى على حبيبات الليبوفوشين في قطب الخلية، وان نشوء الورم التالي للتشمع (كارسينوما الخلايا الكبدية) امر نادر جداً في داء ويلسون، حيث يعتقد ان النحاس المتراكم يلعب دور مضاد للتأثير المسرطن، كما أن الارتكاس الالتهابي المومن المؤهب للخباثة يبقى معتدل عادةً مقارنة مع الهيماكروماتوز مثلاً، بالإضافة الى قصر مدة عمر مريض ويلسون غير المعالج.

بالنسبة للدراسة بالمجهر الالكتروني نلاحظ هذه التغيرات بشكل ابكر و ادق وتتركز التبدلات الموصوفة في الاجسام الميتوكوندية للخلايا الكبدية، وتشكل اصبغة الليبوفوشين تجمعات من مناطق رقيقة متداخلة مع مناطق كثيفة.

الدراسة الدماغية: هناك تغيرات قد تكون عيانية احياناً في النوى القاعدية و المهاد، وتشمل هذه التغيرات الانكماش والتصبغ، وفي الحالات الشديدة التكهف و التتكدس وخاصة في اللحاء والفصوص الجبهية اما التتكدس الاسفنجي فنلاحظه خاصة في القشرة المخيخية والمادة البيضاء تحت القشرية في الفصوص الجبهية.

قد يكون الضمور الدماغى (الذي يكون اوضح ما يمكن في الفصين الجبهيين) وتوسع البطينات مع انكماش اللحاء والنواة المسننة وتلونها البني واضح عيانياً في بعض الاحيان. من المظاهر النسيجية الموجودة ايضاً نقص العصيونات و تراكم البالعات المحتوية على الشحم والصبغ والدباقي، والمظهر المميز والنوعي وجود خلايا Opalski cells في الكرة الشاحبة. كما لوحظ في دراسة الاعصاب زوال النخاعين وتغير في المحور العصبي.

هناك علاقة لكن ليست قوية تماماً بين الاعراض العصبية و التغيرات النسيجية العصبية، كما تبين احياناً ان المناطق المتضررة بشدة من الدماغ لا تحتوي على تراكيز للنحاس اكثر من باقي المناطق.



- a مقطع اكليبي في دماغ مريض ويلسون يظهر تآكل جانبي متناظر في الالبنة يمتد جانبياً حتى المحفظة الخارجية
- b مقطع تشريحي لجزء من الدماغ لمريض ويلسون ملون بملون الـ LFB يظهر تآكل وتشكل دبق في الالبنة
- c مع تكبير المقطع السابق، نجد في مكان التآكل خلايا نجمية شاذة ذات نوى حويصلية، مع مقارنته بالخلايا النجمية الشاذة المشاهدة في الزهايمر
- d مقطع تشريحي يظهر خلية الـ opalski cell المميزة لداء ويلسون، ذات هيولى شاذة محبة للحمض ونواة نقطية صغيرة محيطية
- e مقطع في كبد مريض ويلسون حيث نشاهد تشمع كبد صغير وكبير العقيدات، مع توضيح لتراكم النحاس في الخلايا الكبدية

وبعد التحدث عن الاختبارات و الاستقصاءات المستخدمة، لا بد من الحديث عن خطة و مبادئ التشخيص.

ان التشخيص المبدئي عند الطفل المشتبه بإصابته بمرض ويلسون يبدأ بالإجراءات غير الغازية مثل تحاليل الدم و الفحص العيني و معدل اطراح النحاس في البول. التحاليل الاضافية مثل خزعة الكبد تُطلب اذا كانت الفحوص الاولى غير واضحة. نبدأ التقييم عادة ب:

- 1- وظائف الكبد وحساب معدل AST على ALT.
- 2- البحث عن فقر الدم بإجراء تعداد دم كامل يليه اجراء اختبار كومبس في حال الضرورة.
- 3- قياس تركيز السيرولوبلازمين المصلي.
- 4- فحص عيني بالمصباح الشقي.
- 5- معدل اطراح النحاس في بول 24 ساعة.
- 6- بعض الاختبارات التي تلزم لنفي الاسباب الاخرى للتظاهرات الكبدية او العصبية او النفسية او الدموية والتي تقلد داء ويلسون.

*بعد اجراء التقييم الاولى نقارن النتائج التي حصلنا عليها، هذه المقارنة متشابهة بالمضمون بين الجمعيتين الاميركية و الاوروبية لدراسة امراض الكبد :

◀ نقص السيرولوبلازمين (>20 مغ/دل أو >200 مغ/ل)

1/ حلقة كايزر فليشر موجودة:

- تشخيص داء ويلسون معتمد في حال معدل اطراح النحاس في البول < 40 مكغ/اليوم
- في حال معدل اطراح النحاس في البول ≥ 40 مكغ/اليوم، لا بد من اجراء خزعة الكبد و دراستها ومعايرة النحاس فيها.

2/ حلقة كايزر فليشر غائبة:

- تشخيص داء ويلسون معتمد في حال معدل اطراح النحاس في البول < 100 مكغ/اليوم
- في حال كان معدل اطراح النحاس في البول ≥ 100 مكغ/اليوم لا بد من اجراء خزعة كبد لإكمال التشخيص.

◀ سيرولوبلازمين المصل طبيعي أو عالي (≤ 20 مغ/دل أو ≤ 200 مغ/ل)

1/ حلقة كايزر فليشر موجودة:

- لا بد من اجراء خزعة الكبد ودراستها ومعايرة النحاس فيها لوضع التشخيص داء ويلسون بغض النظر عن معدل اطراح النحاس في البول.

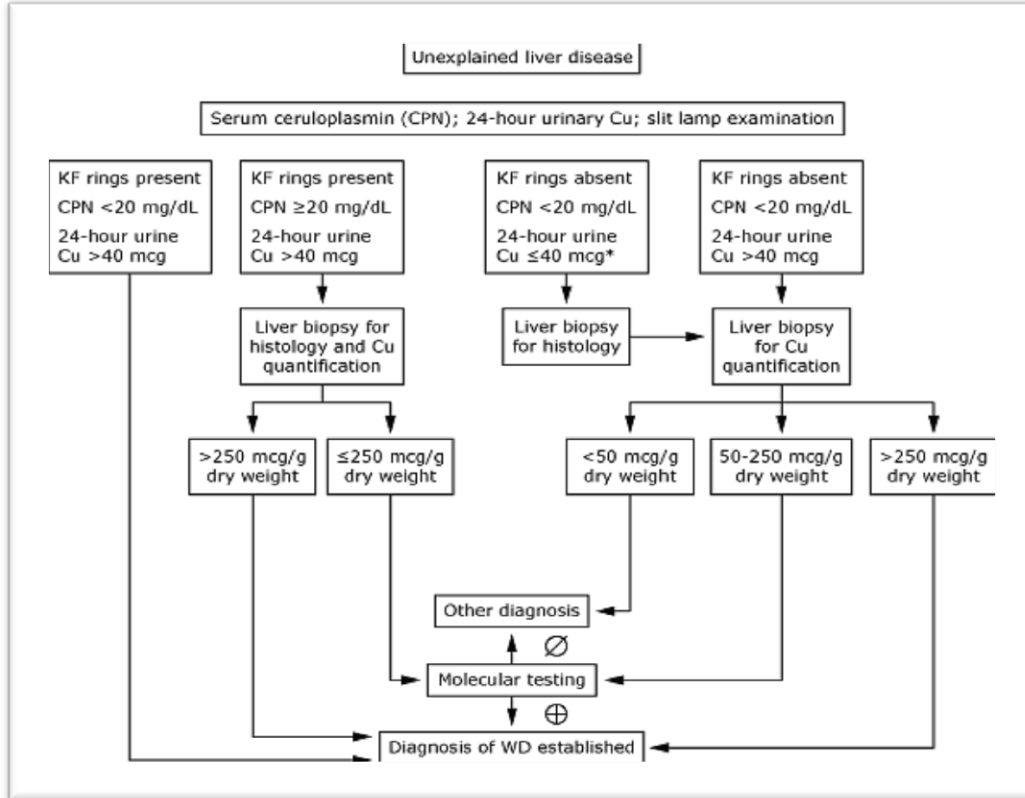
- تشخيص داء ويلسون منفي في حال كان معدل اطلاق النحاس في البول ≥ 40 مكغ/اليوم
- في حال كان معدل اطلاق النحاس في البول < 40 مكغ/اليوم فإن التشخيص يؤكد فقط بإجراء خزعة الكبد.

*في حال اجراء خزعة الكبد لمعايرة النحاس فيها:

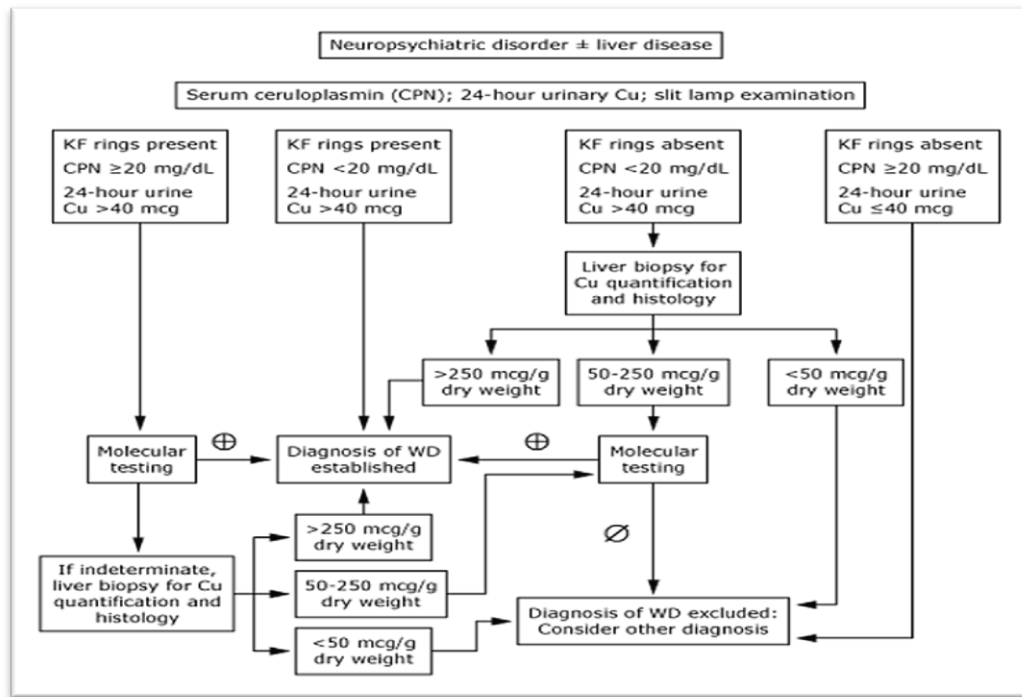
- تشخيص داء ويلسون معتمد في حال كان تركيز النحاس ≤ 250 مكغ/غ (4 ميكرو مول/غ) من الوزن الجاف
 - تشخيص داء ويلسون منفي في حال كان تركيز النحاس > 50 مكغ/غ (0.8 ميكرو مول/غ) من الوزن الجاف
- لا بد ان نتذكر هنا وجود سلبية كاذبة للخزعة نتيجة اخذ عينات من الندبات في حال وجود تشمع كبد، وفي مثل هذه الحالة مع وجود معدل اطلاق النحاس في البول < 100 مكغ/اليوم فإن المريض لديه غالباً داء ويلسون، وعندها يمكن اللجوء للاختبارات الجينية لحسم التشخيص.
- في حال كان تركيز النحاس بين 50-250 مكغ/غ وخاصة في حال اظهرت الخزعة دليلاً على مرض كبدي فعال، فإن الاختبارات الجينية مستطبة لوضع التشخيص.

اللوغاريتم التالي يلخص مخطط تشخيص داء ويلسون في المعتمد من الجمعية الاميركية لدراسة امراض الكبد.

المخطط الاول في حال كانت الاعراض هي كبدية. المخطط الثاني في حال وجود اعراض عصبية نفسية بغض النظر عن الاعراض الكبدية.



مخطط يوضح بروتوكول التشخيص في حال كانت الاعراض كبدية فقط

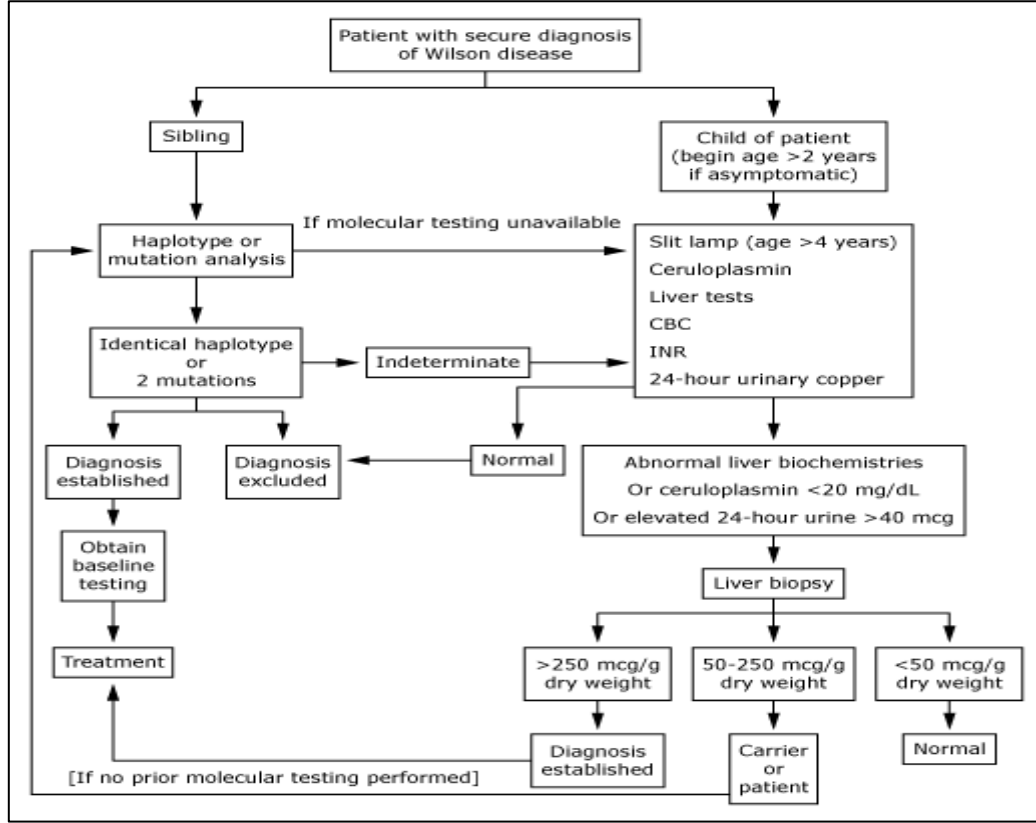


مخطط يوضح بروتوكول التشخيص في حال كانت الاعراض العصبية النفسية موجودة بغض النظر عن المظاهر الكبدية

وفي معظم المراكز والمشافي الكبيرة يتم اعتماد البروتوكول التالي للمساعدة في فهم كيفية التشخيص:

Clinical signs and symptoms			
K-F rings	Absent	0	/2
	Present	2	
Suggestive neuropsychiatric symptoms (or typical brain MRI)	Absent	0	/2
	Present	2	
Coomb's negative hemolytic anemia (plus high serum copper)	Absent	0	/1
	Present	1	
Laboratory investigations			
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	Normal	0	/2
	1–2 × ULN	1	
	>2 × ULN	2	
	>5 × ULN post-DPC	2	
Liver copper quantitative	Normal	-1	/2 or /1
	Up to 5 × ULN	1	
	>5 × ULN	2	
Rhodamine stain (only if quantitative liver copper unavailable)	Negative	0	
Serum ceruloplasmin	Positive	1	
	Normal	0	/2
	10–20 mg/dl	1	
	<10 mg/dl	2	
Mutation analysis			
Disease causing mutation	None identified	0	/4
	1 Chromosome	1	
	2 Chromosomes	4	
3-4, diagnosis highly likely; 2-3, diagnosis probable, further testing recommended, 0-1, diagnosis unlikely. K-F rings: Kayser-Fleischer rings, ULN: upper limit of normal.			

و فيما يخص الافراد الواجب تقصيمهم بالمسح العائلي، فإن أي قريب درجة اولى لمريض شخص لديه داء ويلسون يجب ان يجرى له المسح، وبين الاخوة لمريض ويلسون فإن الاختبارات الجينية وتحديد الطفرات ضرورية بغض النظر عن باقي الاستقصاءات. عند طفل لمريض ويلسون وفي حال عدم امكانية اجراء الاختبارات الوراثية فإن تقييمه يتم كما في حالة المريض الذي لديه مظاهر تتوافق مع داء ويلسون.



بروتوكول المسح العائلي لمصاب

التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

يفضل وضع التشخيص التفريقي لداء ويلسون نسبة للتظاهر الموجود والمسيطر.

❖ مظاهر كبدية:

- التهاب الكبد الفيروسي و المناعي الذاتي.
- السمية الكبدية الدوائية او التغذوية.
- الهيماكروماتوز الخلقي.
- عوز الفا انتي تريسين.
- امراض الاستقلاب و امراض خزن الغليكوجين.
- التشمع الكبدي والمرض الكبدي المزمن.

❖ مظاهر عصبية:

- امراض التتس العصبي.
- باركنسون المبكر: لا يوضع تشخيص داء باركنسون عند شاب قبل نفي داء ويلسون.
- رقص هانتغتون.
- داء لاي.
- التصلب العدي: الرجفان موجود في الحالتين ولكن فرط المقوية عند الجهد هو في صالح داء ويلسون.
- الرجفان الاساسي.
- الاسباب المختلفة للرقص و عسر المقوية.

❖ مظاهر نفسية:

- الكآبة.
- الاضطراب ثنائي القطب.
- الفصام.
- العته.
- سوء الاستخدام الدوائي.

المعالجة Treatment:

ان اساس المعالجة في داء ويلسون تركز على منع تراكم النحاس في النسيج وتخليص الجسم من الكميات المتراكمة سابقاً، وتتضمن الخطة العامة لتدبير داء ويلسون:

الحمية (انقاص الوارد من النحاس)
انقاص الامتصاص المعوي للنحاس
زيادة الاطراح البولي للنحاس
المعالجة العرضية وزرع الكبد
العلاج الجيني و زرع الخلايا الكبدية
المسح والكشف المبكر
المراقبة

أولاً: الحمية

يجب تحديد الوارد من النحاس الى 1-1.5 مغ/ اليوم وذلك بتجنب استهلاك المواد الغنية بالنحاس مثل: الكبد و المحار و الشوكولا و المكسرات والبطور والبقول خاصة العدس و البيرة و الماء من مصدر غير معروف (ماء البئر و الماء عبر انابيب نحاسية). ويفضل تجنب الطهي باستعمال الاواني النحاسية ، مع تجنب استخدام بعض المحاليل الطبية والاجهزة الحاوية على النحاس كما في بعض موانع الحمل مثلاً.

ثانياً: انقاص الامتصاص المعوي للنحاس

يوجد عدة ادوية لهذا الهدف، لكن اهمها واكثرها فعالية هو الزنك، والذي بدأ استخدامه في العلاج عام 1997، أما الادوية الاخرى مثل ثاني سلفات البوتاسيوم فقد ندر استخدامها حالياً بسبب طعمها الغير مستساغ. ان الزنك يحرض على زيادة مستوى الميتالوثيونين في خلايا الامعاء (وهو خالب للمعادن داخلي المنشأ ويتميز بأن الفته للنحاس اعلى من الفته للزنك نفسه) مؤدياً الى توازن سلبي للنحاس (وذلك لان النحاس الداخلي يفرز ايضاً مع مفرزات اللعاب وخلايا مخاطية المعدة والامعاء) مسبباً نقص وصوله الى الدم وتراكم هذا المعقد(ميتالوثيونين-نحاس) في الخلايا المعوية والتي بدورها تتوسف وتطرح جزءاً هاماً من النحاس المتناول عبر البراز. وحديثاً يعتقد ان الزنك يحرض ميتالوثيونين الخلايا الكبدية ايضاً.

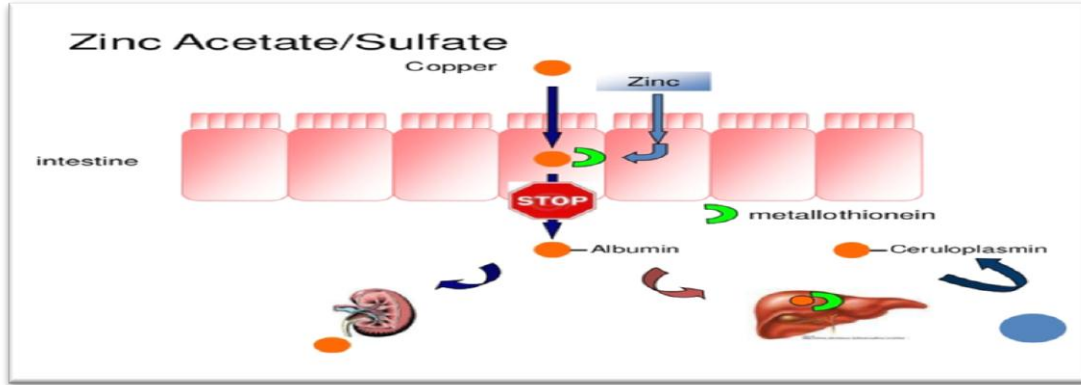
يوجد عدة اشكال لأملح الزنك مثل الخلات او الكبريتات او الغلوكونات كلها لها نفس الفعالية، ولها عدة اشكال كشراب او حبوب او كبسولات او محلول للتسريب الوريدي، وتتميز خلات الزنك بأنها أقل تخريشاً للمعدة تليها الغلوكونات وأكثرها تخريشاً للمعدة هي الكبريتات. ان خلات الزنك zinc acetate هو الدواء المختار لكثير من المختصين كعلاج بدئي لمرضى ويلسون غير العرضيين والحوامل والاطفال الصغار و الذين تطور لديهم تدهور عصبي بعد البنسلامين. معظم المختصين يفضلونه كعلاج تالي بعد العلاج بالخالبات و اثناء المعالجة المحافظة. بمتابعة 14 عام لـ 17 مريض ويلسون عرضيين عولجوا بالزنك وحده، اثبت الزنك فعاليته في المظاهر العصبية، وكان مُرضياً بشكل أقل في المظاهر الكبدية. وفي دراسة على 70 مريض ذوي متوسط اعمار 18 سنة، تلقوا خلات الزنك كعلاج تالي لعلاج ناجح بالخالبات، ومع اعتبار توازن ايجابي للنحاس قدره +0.25 مغ/اليوم او اقل كمشعر لنجاح العلاج ،فان 64 مريضاً منهم تحقق لديهم هذا المشعر عندما تناولوا جرعة 50 مغ من الزنك ثلاث مرات يومياً، و 11 مريضاً فقط حققوا هذا المشعر بتناولهم 25 مغ من الزنك ثلاث مرات يومياً. وفي دراسة اجرتها احدى الشركات المنتجة لدواء الزنك، وخلال معالجة بالزنك لـ 30 مصاب شُخص لديهم بالمسح داء ويلسون وهم غير عرضيين، وبعد متابعتهم لعشرة سنوات، كانت النتائج مفاجئة فقد استمر جميع هؤلاء الاشخاص دون اعراض تماماً طيلة فترة المتابعة. اما اضخم دراسة في هذا الموضوع فقد تابعت 288 مريض ويلسون عولجوا بالزنك لوحده او المعالجة الخالبة لوحدها، فقد وجدت النتائج مقارنة نسبياً، لكن النتيجة كانت افضل في منع ترقى المظاهر الكبدية ممن تلقوا المعالجة الخالبة، هذه الدراسة اوصلتنا الى توصية هامة، ان مريض ويلسون ذو المظاهر الكبدية والذي يتلقى معالجة بالزنك وحده يجي مراقبة مستوى الخمائر الكبدية لديه، وأن أي ارتفاع فيها يلزمنا ببحث موضوع البدء بالمعالجة الخالبة. في المجمل إن معظم السريريين يفضلون العلاج بدئياً بالبنسلامين او التريثنتين، وبيقون ادخال الزنك للذين لديهم عدم تحمل للمعالجة الخالبة، او ممن لديهم اعراض عصبية لم تتحسن او تدهورت على المعالجة الخالبة، او اثناء المعالجة المحافظة.

جرعة الزنك الموصي بها 75-150 مغ/ اليوم من عنصر الزنك حسب العمر مقسمة الى عدة جرعات (يفضل ثلاثة) بفواصل ساعة على الاقل عن الوجبات علماً ان جرعة الزنك المثالية لعمر تحت 5 سنوات غير محددة بدقة. إنه يعطى بجرعة 25 مغ

فمويًا ثلاث مرات يوميًا لذوي وزن أقل من 50 كغ، أما لذوي الوزن الأكبر من 50 كغ و البالغين فالجرعة هي 50 مغ فمويًا ثلاث مرات يوميًا، علماً أن الحاجة اليومية للزنك تتراوح بين 5-12 مغ حسب العمر.

نصف عمر الزنك هو 11 يوم و اطراحه برازي بالأساس. وتصنيفه كدواء اثناء الحمل للنوع القموي هو التصنيف الامن A.

ان اهم تأثيرات جانبي هو الغثيان والاقياء وتخريش المعدة، ولوحظ احياناً ارتفاع بالاميلاز والليباز المصلي دون حدوث ما يشير الى التهاب بنكرياس. وصف تدهور الوظيفة الكبدية بعد البدء المعالجة بالزنك في حالة واحدة وسجلت كتقرير حالة. التدهور العصبي بسبب المعالجة غير شائع نسبياً.



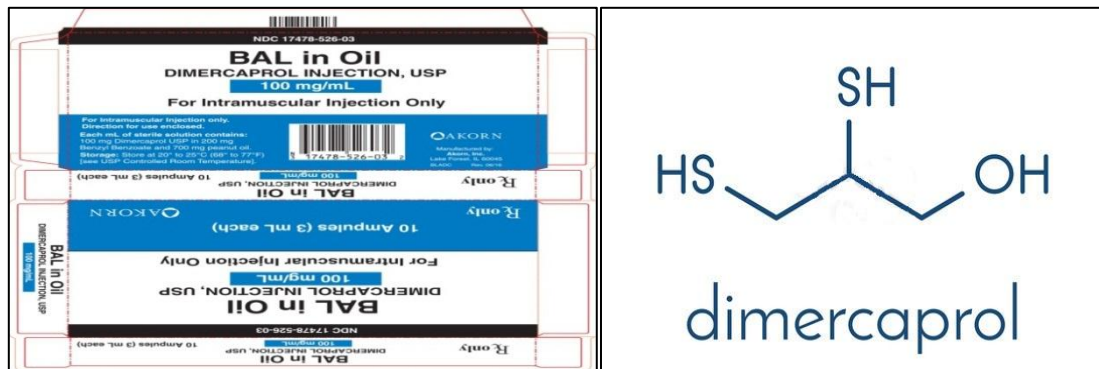
مخطط يوضح آلية عمل الزنك في انقاص الامتصاص المعوي للنحاس

ثالثاً: زيادة الاطراح البولي للنحاس

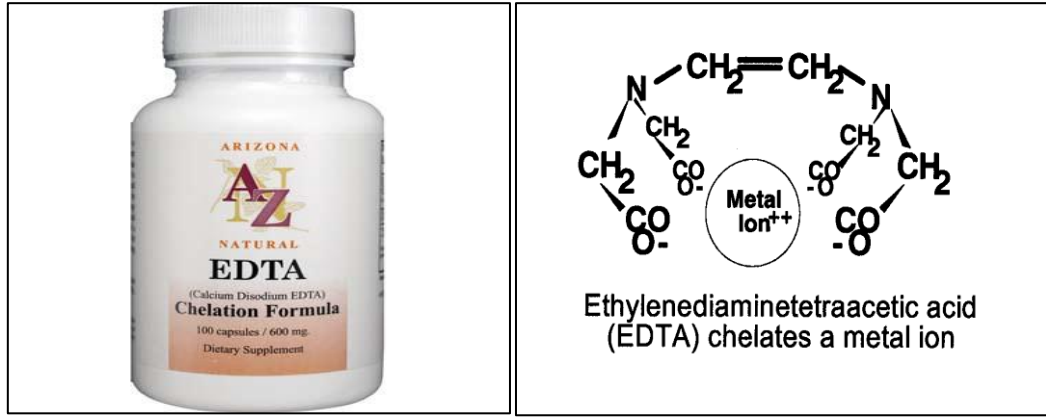
وهي المعالجة الخالصة chelation therapy التي تعمل على تحريك الفائض من النحاس من النسيج وزيادة اطراحه في البول. تشمل الادوية التي تستخدم في هذه المعالجة حسب ظهورها الزمني:

ديمركابروول BAL ، EDTA ، بنسلامين Penicillamine ، تري ايتيلين تترامين المعروف بـ الترينتين Trientine .

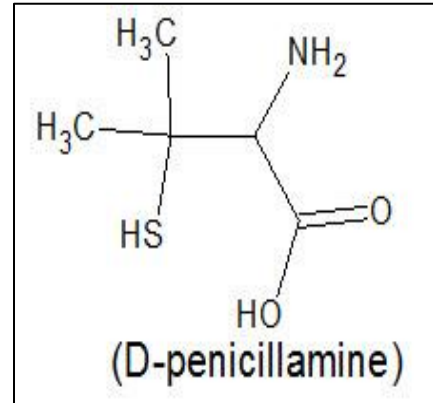
- الديمركابروول BAL (British anti-Lewisite): بدء استخدامه كعلاج لمرضى ويلسون عام 1951 كأول علاج تم وصفه، وهو يعطى عضلياً فقط. قل استخدامه حالياً بسبب تأثيراته الجانبية الكبيرة والحقن المؤلم جداً، ولكن مازال يستخدم في بعض الحالات عند فشل الخط الاول و الثاني.



- الـ EDTA : تعطى عن طريق الوريد (والياً يوجد شكل فموي)، وهي تستخدم في الاساس لمعالجة الانسمام بالزرنيخ والرمصاص. لم تعد تستخدم كثيراً بسبب تأثيراتها السمية .



- البنسلامين Penicillamine : اكتشف عام 1956 عن طريق العالم John Walsh ، وهو عبارة عن حمض اميني، يحوي جزر سلفهدريل حر يعطيه خاصية خلب المعادن، مكتشف في بول مرضى الكبد الذين يتلقون معالجة بالبنسلين، انه خالب لعدة معادن مثل النحاس و الرصاص والزئبق و الزنك مما يؤدي الى طرحها من الجسم عبر البول، وهو يتداخل في تشكل الكولاجين وبالتالي له دور مثبط مناعي وقد استخدم هذا التأثير في علاج بعض انواع التهاب المفاصل. له مماكبين ايمن D و ايسر L، والمماكب الايمن مفضل وذلك بسبب التأثيرات الجانبية للمماكب الايسر التي تشمل النفروز و عوز البيريدوكسين. يأخذ الدواء عبر الفم و يمتص منه 50% في حال اخذه مع الطعام، ويمكن زيادة هذه النسبة في حال تناوله قبل الطعام بساعة ونصف، توافره الحيوي يقدر بين 40-70%، يطرح منه 81% خلال اول 24 ساعة عن طريق البول. نصف عمره متغير و يقدر بـ 1.7-7 ساعة.



تشمل استطباب استخدامه غير داء ويلسون: التسمم بالرصاص و الزئبق والزرنيخ، وبعض اشكال التهاب مفاصل الرثياني وفي بيلة السيستئين.

اما مضادات استطبابه فهي: الاضطرابات الدموية واضطراب وظيفة الكلية والذئبة الحمامية الجهازية والوهن العضلي الوخيم. يجب تجنب استعماله بجرعات كبيرة اثناء الحمل، بالمقابل ان التراكيز العالية للنحاس خلال الحمل تسبب الاجهاض العفوي لذلك فإن السيطرة على الاعراض خلال الحمل بجرعة بنسلامين 0.75-1.5 غ/اليوم تجعل الام والجنين في وضع آمن نسبياً.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية فهي تحدث بسبب عدة اليات:

- ❖ فرط التحسس (يرتبط البنسلامين مع البروتينات ويعمل كمستضد).
- ❖ آلية مضادة للبيريدوكسين.
- ❖ حل روابط الكولاجين.

وفي تفصيلها:

1- تأثيرات فرط الحساسية: وتقسم الى مجموعتين:

- تأثيرات باكرة لا تتطلب إيقاف الدواء: وتشمل الطفح والحرارة والقمع والحكة واعتلال العقد اللمفية وارتكاس الحمضات. تشهد لدى ربع المرضى، وتحدث خلال الاسابيع الاولى (1-3 اسبوع) من بدء العلاج، ويمكن تخفيفها بإيقاف الدواء لأسبوع ثم رفع الجرعة تدريجياً ببطء وبإضافة احد الستيروئيدات خلال الايام الاولى من العلاج. المعالجة بنزع التحسس غير شائعة بعد استحضار الادوية البديلة.
- تأثيرات متأخرة تتطلب إيقاف الدواء واستبداله عادة بالترينتين: تظهر بعد 6 شهور من بدء العلاج وتشمل: الفقاع و التهاب الفم وتآذر يشبه الذئبة الحمامية، وهذه التأثيرات لا تستجيب لمضادات الهيستامين او الستيروئيدات.
- 2- تأثيرات دموية: تشمل نقص الكريات البيض او الصفائح. ان نقص الكريات البيض عن 3000/مم³ او نقص العدلات عن 200/مم³ او نقص الصفائح عن 100 الف/مم³ او تناقص الكريات البيض والصفائح (بغض النظر عن القيمة) في ثلاث معايير متتالية هي مؤشرات لإيقاف العلاج مؤقتاً، وتعاد بجرعات صغيرة ومتزايدة تحت غطاء من الستيروئيدات. ذكرت حالات من تطور فقر دم لامصنع مكتسب مع عدم شفاؤه حتى بعد إيقاف المعالجة. وهنا يجب التنكير ان فرط الطحالية المرافقة قد تكون هي السبب في انقاص التعداد المذكور، لذلك لا بد من معاملة كل مريض على حد. كما يجب معايرة الحديد دورياً.
- 3- تأثيرات كلوية: تشمل البيلة الدموية او البروتينية، وقد يتطور الى تآذر نفروزي. عند تجاوز البيلة البروتينية 2غ/بول 24 ساعة يجب إيقاف الدواء بالتأكد، رغم أن البيلة البروتينية غالباً ما تختفي عفوياً خاصة الضئيلة منها، وبعض المعالجين يكتفي بالمراقبة في حال تجاوز البيلة البروتينية 1غ/اليوم. تتطور النفروز يحدث عادة بعد سنين من بدء المعالجة، وان زوالها يحدث عادة بعد عام واحد من إيقاف المعالجة، والبعض يحتاج عامين. الاختلاط الكلوي الاكثر خطورة لكنه الاقل مشاهدة هو التهاب الكبد والكلية السريع الترقى.
- 4- تأثيرات الهضمية: تشمل نقص الشهية و الغثيان و الإقياء والاسهال والام الشرسوفي. وقد يحدث طعم معدني و اضطراب بحاسة الذوق وذلك غالباً بسبب خلب الزنك. ذكرت حالات من التهاب الكبد ومن الممكن اجراء مراقبة دورية لوظائف الكبد.
- 5- تأخير التئام الجروح: بسبب تأثير الدواء على ربط الكولاجين. لذلك يجب خفض الجرعة قبل العمليات الجراحية بين 25-50% من الجرعة الاصلية، ولا تستعاد الجرعة الاصلية الا بعد شفاء الجرح بشكل كامل. في حال وجود خطر انكسار المعاوضة كبدية، نستمر بالجرعة ذاتها دون تغيير مع الانتباه لمشكلة التئام الجروح.
- 6- اضطراب مناعي: وتشمل اضطرابات مخبرية لا تتطلب إيقاف الدواء مثل ايجابية الـ ANA. واضطرابات سريرية تتطلب إيقاف الدواء مثل ذئبة حمامية جهازية و متلازمة غود باستشر و الوهن العضلي الوخيم.
- 7- تأثيرها على الجنين فلا توجد تأثيرات هامة مالم تتجاوز الام الحامل جرعة 2غ/اليوم، وعند تجاوزها من الممكن اصابة الوليد بنشوه نسج ضامة وعلامات فرط مرونة الجلد. اذا البنسلايين دواء آمن خلال الحمل في حال عدم تجاوز الجرعة المسموح بها. مع الانتباه الى خفض الجرعة في الثلث الثالث بنسبة 25-50% من الجرعة الاصلية وذلك لتفادي خطر تأخر التئام الجروح في حال هناك استطباب لإجراء قيصرية. بشكل عام فإن الام و الجنين في امان نسبي في حال تناول البنسلايين او الترينتين بجرعة 0.75-1 غ/اليوم في الثلثين الاوليين، و بجرعة 0.5 غ/اليوم في الثلث الثالث. ويجب ان ننبه الام الحامل ان إيقاف الجرعة كلياً قد يسبب حوادث انحلالية دموية وانكسار معاوضة كبدية مسبباً فقدان محصول الحمل و خطر كبير على الام. وبالنسبة للمرضع

فإن البنسلامين أيضاً آمن رغم انه يسبب نقص تركيز الزنك و النحاس في حليب الموضع. في مرضى بيلة البسيستين فإن تخفيض الجرعة غير ممكن لديهم، وبالتالي لا ينطبق الكلام المذكور على هؤلاء المرضى.

8- تأثيرات اخرى: ذكرت بعض حالات من التثدي و الحاصة والتبدلات النفسية المعزولة.

يلخص الجدول التالي تأثيراته الجانبية:

التأثيرات الجانبية	
فرط تحسس (باكر و متأخر) 25% تدهور الاعراض العصبية اسهال، اضطراب حاسة التذوق (بسبب خلب الزنك)	شائعة (<10%)
بيلة بروتينية او دموية 6% نقص صفيحات 4% ، نقص كريات بيض 2%	قليلة (1-10%)
غثيان و اقياء، فهم نقص التئام الجروح ،اعتلال عصبي وعوز البيريدوكسين تأثيرات مناعية التهاب كبد ، التهاب بنكرياس	التواتر غير محدد

بالنسبة لمراقبة المريض الموضوع على البنسلامين فلا بد من دراسة دموية (تعداد دم كامل) ودراسة بولية (معدل طرح النحاس في البول، تحري البيلة الدموية والبروتينية). وبالنسبة الى عدم المطاوعة الدوائية فهي مشكلة شائعة وخاصة عند الاطفال، وتؤكد من ذلك اما بمعايرة النحاس في بول 24 ساعة او الكشف عن ديبنسلامين نفسه في البول عبر رحلان حموض امينية. إن العلاقة تفاعلية بين النحاس و البنسلامين، فزيادة جرعة البنسلامين تزيد طرحه في البول مسبباً زيادة طرح مرافق للنحاس. ان استمرار ارتفاع خماثر الكبد بعد المعالجة لا يدل بالضرورة على عدم المطاوعة، حيث وجد ان ثلث الاطفال يستمر ارتفاع الخماثر الكبدية لديهم رغم المعالجة الكافية.

اعطاؤه يتم عن طريق الفم وجرعة يومية عند الاطفال تقدر بـ 20 مغ/كغ (تقرب الى اقرب 250مغ) مقسمة على جرعتين او ثلاث جرعات قبل الطعام بساعة ونصف او بعد الطعام بساعتين على الاقل، والجرعة القصوى تصل الى 1 غ. نبدأ عادة بجرعة منخفضة ونصل للجرعة المطلوبة خلال فترة معينة بحيث يكون الرفع التدريجي كل 4-7 ايام، وذلك بهدف تقليل بعض المظاهر المبكرة مثل الطفح والحرارة علماً ان هذا الرفع التدريجي لا يؤثر على المظاهر المتأخرة مثل النفروز. بالنسبة للمراهقين او اصحاب الاوزان اكثر من 45 كغ، نعطي جرعة تتراوح بين 100-1500 مغ يومياً مقسمة على 4 جرعات مع جرعة قصوى 2 غ. بعد 6-8 اسابيع يجب التخفيض الى جرعة الصيانة وهي 750-1000 مغ مقسمة على جرعتين. وبالنسبة للتباعد بين الجرعات والطعام وذلك بسبب التداخل على الامتصاص، فأن بعض المرضى لا يتحملون ذلك، لا بأس من تناوله قريباً من الوجبات اذا كان ذلك يحقق مطاوعة جيدة مع المراقبة واحتمالية زيادة الجرعة. اما اهم الادوية التي تتداخل معه، فهي املاح الحديد (تنقص فعاليته)، واملاح الذهب ومضادات الملايا (تزيد سميته الكلوية والدموية).

نلاحظ بعد البدء باستعماله زيادة معدل طرح النحاس في البول بشكل كبير وخاصة في الايام الاولى، وفي حال كان هذا المعدل قليل نسبياً يمكن زيادة الجرعة تدريجياً.

يجب تنبيه الالاهل ان الاعراض العصبية قد تتفاقم في الاسابيع الاولى من المعالجة وخاصة عند من لديهم سيطرة للمظاهر العصبية بالأساس، ولا يجب ان يجعلهم ذلك التخلي عن الدواء، ولحسن الحظ فإن قسماً جيداً منهم يتحسنون بشكل نهائي خلال سنتين. في السنوات الاخيرة هناك زيادة بالاهتمام بهؤلاء المرضى تحديداً، ففي دراستين منفصلتين تبين ان نسبتهم في احداها 22% وفي الاخرى 53%. وفي هذه الدراسات لوحظ ان 50% منهم لم تتراجع الاعراض العصبية لديهم بشكل مثالي، وسبب هذا التدهور غير معروف والنظريات المقترحة غير كافية والبعض يعزوه الى تشكل معقدات من النحاس داخل خلوية أو الى تحرك النحاس الكبدي بعد المعالجة مسبباً زيادة تراكم النحاس في الدماغ. لوحظ ان هذه الاعراض كانت اقل باستخدام جرعات اقل من البنسلامين و اضافة الزنك. ومنذ البدء باستخدام التريثنتين لوحظ ان نسبة اصابة المعالجين فيه بالتدهور العصبي هي تقريباً نفس نسبة المعالجين بالبنسلامين. في 10% من المعالجين ظهرت لديهم اعراض عصبية جديدة كانت غير موجودة سابقاً.

يبدأ التحسن السريري عادة في اول اسبوعين الى اول 6 اسابيع، وبعد ثلاثة شهور من العلاج يهبط مستوى النحاس و السيرولوبلازمين، ويعقب هذه المرحلة استجابة سريرية كبدية كانت او عصبية. ان نمط الاستجابة يختلف من مريض لآخر، فقد يكون سريعاً و دراماتيكياً لدى البعض وقد يتأخر لدى اخرين. تتراجع حلقة كايزر فليشر وتلاشى تدريجياً ، وان عودة تشكلها بعد اختفائها تدل على عدم مطاوعة المرض كما ذكرنا سابقاً. تتحسن خزعة الكبد نسيجياً وقد يتراجع التليف السابق، وينقص محتوى خلايا الكبد من النحاس. ان الاستغناء عن اعادة خزعة الكبد قد يكون ممكناً في حال تحسن صريح في الاعراض و تحسن باقي المخبريات.

بعد التحسن الذي يرافق نقص مخازن الجسم من النحاس، يصبح نحاس البول اقل من 500مكغ/اليوم وذلك بعد 4-6 شهور من المعالجة، مقارنة مع 2000 مكغ/اليوم في الايام الاولى، وبعد 48 ساعة من ايقاف المعالجة الخالبة يصبح 100مكغ/اليوم. في هذه المرحلة تجري تقييم كامل للمريض (سريرياً مع وظائف الكبد ونحاس البول وسيرولوبلازمين المصل) وحسبه نحدد الجرعة الداعمة من البنسلامين التي يجب ان يستمر عليها المريض مدى الحياة، و اي ايقاف لهذا العلاج قد يسبب عودة لهجمة حادة، ويجب ان يستمر الدواء خلال الحمل بجرعة اقل من 2غ/اليوم. معظم المرضى يحتاجون بين 1-5 سنوات للوصول الى اختبارات قريبة من الطبيعي.

نجري تقييم دوري كل 6 اشهر لنحاس و سيرولوبلازمين المصل ومعدل النحاس المطروح في البول. نجري شهرياً تعداد دم كامل وفحص بول و كرياتين المصل في اول ثلاثة شهور، ثم كل ثلاثة شهور لمدة تسعة شهور. ان بروتين بول +2 او وجود اسطوانات كريات دم حمراء او بيضاء او وجود اكثر من عشرة كريات حمراء في الساحة ينوه الى حدوث التأثيرات الجانبية الكلوية.

لا يجب ان نهملسمية البنسلامين التراكمية ولذلك لا بد عند البدء بالعلاج بالبنسلامين تزويد المريض بجرعة من البيريدوكسين B6 تقدر بـ 25 مغ يومياً، وذلك لان البنسلامين بحد ذاته هو معاكس للبيريدوكسين.

حسب مراجعة الجمعية الاميركية لدراسة امراض الكبد فإن العلاج المتوفر حالياً لداء ويلسون فعاليته جيدة جداً، والكثير من الاطباء حالياً ما زالوا يوصون باستخدام البنسلامين كخط اول في المعالجة الخالبة للمرضى العرضيين، على الرغم من ان المعطيات الحديثة تشير الى وجود تكافؤ بالفعالية بين البنسلامين و التريثنتين ولكن الاخير يتميز بتأثيرات الجانبية اقل رغم كلفته الاعلى، وكلا الدوائين يجب ان يرافقهما استخدام الزنك. اما بالنسبة للمرضى غير العرضيين فالآراء مختلفة ، بعضهم اعتبر الزنك لوحده كاف، لكن معظم الاطباء يعتبرون المعالجة الخالبة مع الزنك ضرورية منذ البدء. بالنسبة للمرضى العرضيين الذين تحولوا الى غير عرضيين بعد المعالجة ، فإن الاستمرار بجرعة منخفضة من الخالبات هو البروتوكول الاكثر استخداماً على

الرغم من المعالجة بالزنك وحده لديهم قد تكون كافية. فيما يخص المرضى غير المستجيبين فهؤلاء يقعون ضمن تصنيفين: تدهور في الوظيفة الكبدية او العصبية. ان التدبير الفعال لذوي التدهور الكبدي هو زرع الكبد، اما ذوي التدهور العصبي فإن زرع الكبد لديهم مثار جدل وغالباً غير متوفر لهم. البعض يقترح سحب المعالجة الخالية لديهم ثم البدء بها من جديد بجرعة منخفضة مع مراقبة مرئان الدماغ لكن لا يوجد دراسة هامة تدعم هذا الاقتراح. البعض الآخر اقترح تجربة الادوية القديمة ذات التأثير الجانبي الكبير، وذلك لأنها لن تكون اخطر من التدهور العصبي الشديد ذاته، و الادوية المقترحة لذلك: "ديمركابول" عضلي و "تترا ثيوموليبيدات الامونيوم" (TM) Ammonium tetrathiomolybdate. بالنسبة الى الدواء الاخير فهو ذو تأثيرين: ينقص امتصاص النحاس من الامعاء و يربط نحاس المصلي، ومازال غير معروف تجارياً ويبقى تجربته محدودة في الولايات المتحدة وكندا، و يحتفظ فيه لحالات التدهور العصبي غير المستجيبة.

- التريثنتين Trientine: هو الجيل الاحدث من المعالجة الخالية اكتشف عام 1969، يستخدم عادة مع الزنك. اشيع سبب لاستخدامه حالياً هو عدم تحمل البنسلامين وخاصة اذا كانت اعراضهم البدئية كبدية. مصدر فعاليته الخالية للنحاس مختلفة عن البنسلامين وتعزى الى احتوائه على 4 ذرات نتروجين، هذه المعالجة الخالية كما في البنسلامين تزيد طرح النحاس البولي، وهي اضعف نسبياً من القوة الخالية للبنسلامين لكن يمكن تعديل هذا الضعف في القوة برفع الجرعة مع تأثيرات جانبية أقل من البنسلامين.

حركيته الدوائية لم تدرس بشكل جيد، ومن المعروف ان امتصاصه ضعيف (يقدر بـ 1%)، وطلبه للنحاس والحديد والزنك عبر البول يزداد بزيادة الجرعة. وهو يتخرب بالحرارة العالية.

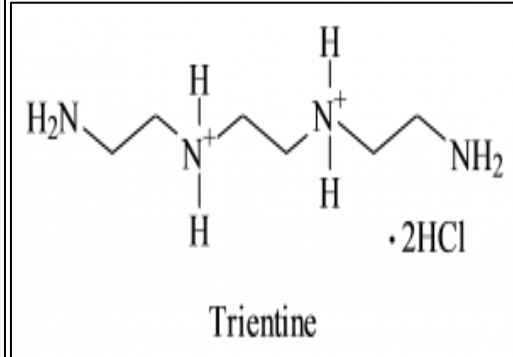
جرعته عند الاطفال 20مغ/كغ (تقرب الى اقرب 250مغ) مقسمة على جرعتين او ثلاثة في اليوم، 750 – 2000 مغ مقسمة على 3 جرعات يومياً. ويعطى فموياً قبل الطعام بساعة او بعده بساعتين.

معظم الدراسات بينت ان فعاليته العلاجية في داء ويلسون قريبة من البنسلامين، مع ميزة التأثيرات الجانبية الأقل و المطاوعة الاكبر نسبياً. في دراسة على 41 مريض عولجوا بالتريثنتين وتمت متابعتهم مدة 49 شهر ، 34 مريضاً منهم استجابوا بشكل جيد، 4 دون تغير ملحوظ، مريض واحد تدهورت اعراضه، مريضين لم تتم متابعتهم بشكل كاف. واحدة من المرضى المستجيبين ابدت نكس لأعراض شبيهة بالذئبة كانت قد تطورت لديها سابقاً اثناء علاج سابق بالبنسلامين، وتم ايقاف كلا الدوائين.

ومن اهم تأثيراته الجانبية التهاب الكلية الذأباني وتأخر التئام الجروح و فقر الدم بالارومات الحديدي الذي عزي الى تأثير هذا الدواء على حديد المتقدرات لكنه قابل للتراجع. فرط الحساسية و نقص تعداد الدم نادر المشاهدة، وتدهور الاعراض العصبية موجود لكنه اقل نسبياً من البنسلامين. على الرغم من ان التريثنتين خالب للحديد، الا انه يجب تجنب اعطاء الحديد معه وذلك لتشكيلهما معاً معقداً ساماً. في حال الاضطراب الى اعطاء الحديد يجب ان يعطى بأشواط قصيرة و بعيد عن موعد جرعة التريثنتين بساعتين على الأقل.

مراقبته تشبه مراقبة البنسلامين، مع تركيز اكثر على مراقبة حديد المصل، وهنا نلاحظ ان خمائر الكبد تعكس المطاوعة الدوائية اكثر مما هو الحال عليه في البنسلامين.

لم تدرس تأثيراته بشكل جيد على الحمل و الارضاع وخاصة بسبب انقاصه للزنك و الحديد، لكنه يعتبر آمن نسبياً بالجرعة المسموحة، مع انقاصها في الثلث الثالث بنسبة 25-50% لتفادي تأخر التام الجروح في حال وجود استئطباب لإجراء قيصرية.



Pharmacological Therapy for Wilson Disease

Drug	Mode of Action	Neurological Deterioration	Side Effects	Comments
D-Penicillamine	General chelator induces cupruria	10%-20% during initial phase of treatment	• Fever, rash, proteinuria, lupus-like reaction • Aplastic anemia • Leukopenia • Thrombocytopenia • Nephrotic syndrome • Degenerative changes in skin • Elastosis perforans serpiginosa • Serous retinitis • Hepatotoxicity	Reduce dose for surgery to promote wound-healing and during pregnancy Maximum dose 20 mg/kg/day; reduce by 25% when clinically stable
Trientine	General chelator induces cupruria	10%-15% during initial phase of treatment	• Gastritis • Aplastic anemia rare • Sideroblastic anemia	Reduce dose for surgery to promote wound-healing and during pregnancy Maximum dose 20 mg/kg/day; reduce by 25% when clinically stable
Zinc	Metallothionein inducer, blocks intestinal absorption of copper	Can occur during initial phase of treatment	• Gastritis; biochemical pancreatitis • Zinc accumulation • Possible changes in immune function	No dosage reduction for surgery or pregnancy Usual dose in adults: 50 mg elemental Zn three times daily; minimum dose in adults: 50 mg elemental Zn twice daily
Tetrathiomolybdate	Chelator, blocks copper absorption	Reports of rare neurologic deterioration during initial treatment	• Anemia; neutropenia • Hepatotoxicity	Experimental in the United States and Canada

جدول يوضح اهم المعالجات الدوائية لداء ويلسون

رابعاً: المعالجة العرضية وزرع الكبد

تشمل تدبير مظاهر قصور الكبد (الحمية و خفض الامونيا وتعويض الفيتامينات المنحلة بالدم وعوامل التخثر وتجنب نقص السكر وتدهور الوعي) وتدبير بعض حالات تشمع الكبد مثل تحديد الملح و الحمية الخاصة والمدرات وتجنب نزف الدوالي وعقارب ضخامة الطحال المرافقة وأحياناً أحداث شنت بابي جهازي لتخفيف فرط التوتر البابي.

تشمل أيضاً تدبير المظاهر العصبية في حال وجودها، وهنا نستخدم ادوية مثل L-dopa و baclofen و مضادات الاختلاج المناسبة و الحالات العصبية لمعالجة الاعراض النفسية.

زرع الكبد الذاتي orthotopic هو العلاج الشافي الوحيد لجميع المظاهر الكبدية و العصبية والنفسية والعينية وغيرها، لكن الاستطباب لإجراء زرع كبد عند مرضى ويلسون هو قصور الكبد و التشمع. ان زرع الكبد لعلاج المظاهر العصبية وحدها هو مثار جدل. ان تطور قصور الكبد صاعق عند مرضى ويلسون يجعل نسبة الوفيات مع العلاج الدوائي هي 100%، وفي هذه الحالة فإن زرع الكبد هو العلاج الوحيد لهؤلاء المرضى. بالنسبة لمعدل البقاء حسب دراسة ايطالية تشمل اطفالاً و بالغين فإن المعدل كان 89% خلال سنة و 75% خلال 5سنة و 58% خلال 10سنة. لوحظ ان معدل البقاء كان افضل عند ذوي النظار الكبدية فقط عند البدء بإجراءات الزرع.

خامساً: العلاج الجيني و زرع الخلايا الكبدية

بعد العرض لكل الاجراءات السابقة، لا بد من الاستمرار في التطلع الى علاج مناسب و اكثر قدرة على تغيير سير المرض حتى قبل تظاهرة السريري. ومن هذه العلاجات التي ما زالت قيد الدراسة، العلاج الجيني و العلاج بزرع الخلايا الكبدية.

ان العلاج الجيني يشمل زرع الخلايا الجذعية البشرية المستحثة وافرة القدرة ("human-induced pluripotent stem cells" IPSC) ،وهو علاج حديث وواعد اكتشف عام 2007 من قبل طاقم طبي ياباني تم تطويره لعلاج عدة امراض منها داء ويلسون، ومبدؤه تغيير خلايا جذعية جينياً للتخلص من عيب جيني معين ثم زرعها. و يشمل ايضاً زرع خلايا بشرية جنينية كبدية او من الحبل السري.

ان العلاج بزرعة خلايا الكبد هو العلاج الذي يقع عليه امل المستقبل و ذلك لان العلاج الجيني لكل نحصل على ثماره نحتاج تغيير الخلايا الكبدية جينياً بنسبة 100%، وهو امر غير متوفر دائماً، اما وجود خلايا كبدية سليمة بنسبة 40% عبر زرعها فهو يشفي الاعراض و قادر على حماية باقي الخلايا الكبدية المصابة.

سادساً: المسح و الكشف المبكر

اقارب المصاب من الدرجة الاولى يجب مسحهم عن داء ويلسون، والهدف من ذلك:

- كشف المصابين في المرحلة اللاعرضية وبدء العلاج مبكراً.
- كشف الحمل متخالف اللواقح لإسداء النصيحة الوراثية بعدم الزواج بشخص حامل للمورثة الشاذة.

يمكن اعتبار الاخوة الذين هم اكبر من عمر الحالة المدروسة غير مصابين اذا لم تكن لديهم اية اضطرابات قابلة للكشف، اما الاخوة الاصغر يجب دراستهم بشكل معمق بما فيها اجراء خزعة كبد او دراسة النحاس الموسوم في حال كانت الفحوص الاساسية طبيعية. نسبة تواجد تماثل بالزيجوت عند اخ المصاب هي 25%، وعند ابنه هي 0.5%. وظائف الكبد ونحاس سيرلوبيلازمين المصل و معدل اطرارح النحاس في البول يجب ان تجرى لهم. الاختبار الماسح المستخدم في العديد من الدول

وخاصة النامية منها هو معايرة سيرلوبيلازمين المصل. ويبقى التشخيص غير واضح عند هؤلاء الذين لديهم نقص بعيار سيرلوبيلازمين دون وجود حلقة كايزر فليشر وقد يتطلب التشخيص لديهم اجراء خزعة الكبد.

ويشكل عام تجرى الفحوصات التالية بالإضافة للفحص السريري لكشف الاخوة المصابين:

- 1- سيرلوبيلازمين المصل: يفضل اجراء الفحص الاول عند الولادة ان امكن، وليس له قيمة الا اذا كان قريباً من الصفر، ويكرر الفحص بعمر 6 اشهر او بعده. يمكن لهذا الاختبار ان يوجه الى التشخيص في اكثر من 90% من الحالات، ويكون مستواه ناقصاً بنفس الدرجة عند المصابين في نفس العائلة.
 - 2- فحص العين بالمصباح الشقي: تندر رؤية حلقة كايزر فليشر في المرحلة اللاعرضية، وفي حال السلبية يكرر الفحص كل سنة.
 - 3- اطراح النحاس البولي: قد يكون طبيعياً لكن يمكن تحري الحمله او المصابين بإعطاء جرعة عادية من البنسلامين ومعايرة اطراح النحاس البولي بعدها.
 - 4- خزعة الكبد: تجرى اذا كانت احدى الموجودات السابقة ايجابية و ذلك لاجراء الفحص النسيجي وتقدير محتوى النحاس الكيدي.
 - 5- الدراسة بالنحاس المشع: قد نضطر لإجرائها لان الموجودات السابقة قد لا تكون حاسمة في التفريق بين المريض والحامل ذو السيرلوبيلازمين المنخفض.
- ان دراسة الوراثة الجزيئية اصبحت متاحة اكثر من اي وقت مضى، ويعتبر التحليل الفردي Haplotype للواسمات حول الجين ATP7B على الصبغي 13 هي المستخدمة حالياً في اغلب المراكز ذات الصلة. كل هذه الدراسات مفيدة بشكل كبير عند معرفة الطفرات المسؤولة عن المرض عند الشخص المصاب و البحث عن مشابهاتها بالذات في العائلة وهذا ما يجعله اختباراً مسحياً اقل كلفة و ذلك لان البحث عن كامل الطفرات الكثيرة العدد لهذا المرض قد تكون مكلفة و تجعل الدراسة الوراثية غير ممكنة في بعض الاحيان.
- وفيما يلي ملخص للحالات المختلفة التي يمكن ان تصادفنا اثناء المسح العائلي:

الاختبار	تماثل اللواقح ومرحلة عرضية	تماثل اللواقح ومرحلة ما قبل عرضية	متخالف اللواقح	غير حامل(طبيعي)
الفحص السريري	اعراض كبدية او عصبية	ضخامة كبدية في 38%	طبيعي	طبيعي
حلقة كايزر فليشر بالمصباح الشقي	اجابية عند جميع ذوي التظاهر العصبي، وعند نصف ذوي التظاهر الكبدية	اجابية في ثلث الحالات	عادة سلبية	سلبية
مستوى سيرلوبيلازمين المصل	منخفض في 90% من الحالات	منخفض في 90% من الحالات	منخفض في 10-20% من الحالات	طبيعي
التحليل الوراثي(النمط الفردي)	طفرات في كلا الصبغيين	طفرات في كلا الصبغيين	طفرات في صبغي واحد	لا يوجد طفرات
اطراح النحاس في بول 24 ساعة	عادة فوق 100مكغ	عادة فوق 100مكغ	طبيعي	طبيعي
التصوير الدماغي	غير طبيعي عند ذوي التظاهر العصبي	غير طبيعي في ربع المرضى	طبيعي	طبيعي

بشكل عام يعتمد الإنذار في داء ويلسون على عدة عوامل:

- زمن التشخيص وبدء المعالجة: بغياب المعالجة المناسبة يستمر النحاس في التراكم مسبباً موت جميع المرضى أو يصلون لمرحلة العجز العصبي الكامل، ولكن لا يوجد دراسات وبيانات كاملة حول هؤلاء المرضى، ويعيش المرضى وسطياً مدة خمس سنوات بعد ظهور الاعراض العصبية في حال غياب المعالجة، والذين يتطور لديهم قصور كبد حاد فإن نسبة الوفاة لديهم على الأقل 95% دون زرع الكبد والوفاة تحدث خلال ايام الى اسابيع. التطور بطيء عادة لكن التدهور السريع ممكن الحدوث. البدء الباكر بالعلاج المناسب وخاصة في المرحلة اللاعرضية ممكن ان يجعل مريض ويلسون يعيش حياة ضمن الطبيعي، على الرغم من زيادة المظاهر العصبية عند البعض بعد بدء المعالجة.
- نمط الإصابة: الاشكال العصبية للمرض انذارها واستجابتها بشكل عام افضل من الاشكال الكبدية.
- درجة الإصابة الكبدية: والتي تتراوح بين التهاب كبد صاعق و التهاب كبد مزمن فعال وتشمع الكبد و قصور الكبد.
- وجود اختلاطات للمعالجة بالبنسلامين.

هناك مؤشر انذاري خاص بمرضى ويلسون وضعته الجمعية الاميركية لدراسة امراض الكبد، يعتمد على المخبريات التالية:

بيلروبين المصل TB ، SGOT ، تناول PT والذي يعبر عنه ب INR ، ولكل واحدة منها 5 درجات (من 0 الى 4).

المرضى ذوي الدرجات ≤ 7 يجب ان يحضروا لزراعة الكبد.

- The Nazer et al prognostic classification based on liver function

Score	Bilirubin (mg/dL)	AST (UI/L)	INR
0	<5.8	<100	<1.3
1	5.9-8.8	100-150	1.3-1.6
2	8.9-11.7	151-200	1.6-1.9
3	11.8-17.5	201-300	1.9-2.4
4	>17.5	>300	>2.4

Score >7 suggests a risk of death if liver transplantation not performed. INR: International Normalized Ratio.

بالنسبة لخطر التسرطن عند مرضى ويلسون، فإن تعرضهم لزيادة خطر الإصابة بكارسينوما الخلية الكبدية او غيرها من الخباثات غير واضح تماماً وخاصة عند الاطفال وذلك لتطوره بعد عمر الطفولة. بعض التقارير وصفت حالات من كارسينوما الخلية الكبدية و كارسينوما الطرق الصفراوية في مرضى ويلسون، ونصحت بإجراء مسح لمرضى ويلسون المصابين بتشمع الكبد. اكبر دراسة في هذا المجال اجريت على البالغين في ثلاثة مراكز ضمن انكلترا منذ عام 1955 على 363 مريض ويلسون لتحري وجود علاقة بين مرضهم والاورام، تبين وجود 11 مريض منهم تطور لديه نوع من الاورام، ثلاثة مرضى منهم كان لديهم كارسينوما طرق صفراوية، خمس مرضى لديهم كارسينوما غدية سيئة التمايز، ثلاثة منهم كارسينوما خلية كبدية، وبينت هذه الدراسة ان اهم عامل مرافق للتسرطن عند مرضى ويلسون هو مدة الإصابة، فلم يتطور سرطان عند اي مريض خلال اقل من عشرة سنوات من بدء الاعراض، بينما كانت نسبة الحدوث 4.2% لمن لديهم اعراض بين 10 و 19 سنة، وكانت 5.3% لمن بين 20 و 29 سنة، و 15% لمن بين 30 و 39 سنة من بدء الاعراض. هذه الدراسة تعاني من نقص لأنها لم تحدد مجموعة

مقارنة و لم يتم متابعة العوامل الأخرى، غير مدة الأعراض والعمر، عند جميع المرضى، لذا لا يمكن الأخذ بشكل مطلق بالعلاقة بين السرطان و داء ويلسون من خلال هذه الدراسة رغم أن ما يثير الانتباه فيها أن إصابة الأعضاء بالأورام كانت هي نفس الأعضاء المتأثرة بتراكم النحاس.

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث ومناقشتها.

الفصل الثالث: المقارنة مع دراسة مشابهة.

الفصل الرابع: التوصيات.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

المقدمة

داء ويلسون هو مرض استقلابي وراثي نادر ينتقل بصفة جسمية مقهورة وسببه خلل في استقلاب النحاس مؤدياً إلى تراكم هذا المعدن في أنسجة عديدة أهمها الكبد والدماغ والكلية. وما يهمننا في هذا الداء أن المرض مميت بغياب المعالجة، كما و إن استعمال العلاج النوعي بشكل باكر يؤدي للوقاية من التأثير السام لتراكم النحاس في الجسم ويسمح بمدى طبيعي للحياة.

هدف البحث

يتركز هدف دراسة هذا المرض الجهازى على:

1- تحديد شيوع داء ويلسون في مجتمعنا وتوزعه وأعراض وعلامات هذا المرض مع التركيز على المظاهر العصبية سريرياً و شعاعياً.

2- دور المعالجة المناسبة مثل خالبات النحاس في الوقاية والعلاج وتأثيرها على السير و الانذار وخاصة بالنسبة للمظاهر العصبية، وتحديد استفادة مرضى ويلسون عند متابعتهم والتأكيد على فعالية العلاج.

3- الوصول إلى أهمية التوصيات التالية :

- مدى فائدة المسح والنقصى لداء ويلسون.
- حتى لو كانت المظاهر الكبدية هي الأشيع والأكثر ظهوراً في مرضى ويلسون من الأطفال، فتبقى أهمية التركيز فيها- رغم أن دراستنا للمظاهر العصبية- في كونها المؤشر لمتابعة الطفل والتركيز على أعراضه العصبية.

- دور التوعية بالابتعاد عن زواج الأقارب.
- الالتزام بالمعالجة المتوفرة و السعي نحو معالجة ذات تأثير جانبي اقل و تأثير اكبر على الاختلاطات.

طريقة واسلوب البحث

- 1- تصميم الدراسة: دراسة من النمط المقطع المستعرض cross sectional study.
 - 2- مكان وزمان الدراسة: مشفى الاطفال الجامعي بدمشق بدءاً من تاريخ 2016/6/1
 - 3- طريقة الدراسة: سيتم مراجعة أصابير الأطفال الذين تتماشى أعراضهم او مشخص لهم داء ويلسون بين تاريخي 2012/1/1 و 2015/12/31 .
- وبدراسة هذه الحالات سوف يتم تحديد توزع المرض في القطر العربي السوري وبداية الأعراض وعن طرق تشخيص هؤلاء المرضى. سيتم تفصيل المظاهر السريرية لدى اطفال الدراسة و طرق التشخيص المتبعة، وتفصيل المعالجة وتوضيح الفرق عند متابعة هؤلاء المرضى لاحقاً، علماً ان مشفى الاطفال بدمشق يستقبل أغلب الحالات في القطر.
- 4- جمهرة الدراسة: سيتم استخراج أصابير جميع الأطفال المشخص لهم داء ويلسون والمقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين تاريخي 2012/1/1 و 2015/12/31.
 - 5- حجم العينة: إن داء ويلسون مرض وراثي وتشخيصه قد يكون بوسائل مختلفة مثل خزعة كبد أو دراسية وراثية وأحياناً بالاعتماد على القصة السريرية و العائلية ، لذلك قد تشمل بعض الحالات مرضى مع قصة و أعراض تتماشى مع داء ويلسون دون تشخيص مثبت علماً أنه تم اعتماد بروتوكول مشفى الأطفال في تشخيص داء ويلسون.

معايير القبول:

- ❖ العمر أقل من 14 عاماً (وهو سن القبول في المشفى).
- ❖ الأطفال المقبولين في المشفى المشخص لديهم او المشتبه بقوة اصابتهم في داء ويلسون.

معايير الاستبعاد:

- ❖ تخرج الطفل او وفاته قبل استكمال ادنى اجراءات التشخيص.
- ❖ عدم اكتمال البيانات.
- ❖ الاطفال ذوي احتمالية الاصابة بالمرض بنسبة ضعيفة ومشكوك فيها.
- ❖ الاطفال الذين راجعوا لاحقاً بتشخيص مؤكد لمرض اخر.

المعلومات المجموعة:

تم جمع معلومات التالية:

- ❖ العمر والجنس، والقرباة بين الوالدين.

❖ مكان السكن.

❖ التشخيص عند القبول.

❖ قصة سريرية مفصلة تتضمن الاعراض والعلامات والقصة العائلية.

❖ نتائج الفحص السريري والتحليل المخبرية.

❖ نتائج الاستقصاءات الشعاعية و التشريح المرضي.

❖ الاختلاطات المسجلة عند المريض.

❖ المعالجة التي تلقاها الطفل.

❖ متابعة حال الطفل.

المفاهيم والاعتبارات

المرض ذو تظاهرات كبدية و/او عصبية بالشكل الاشيع، الاطفال تمت دراستهم ومتابعتهم بشكل اساسي من قبل اطباء الهضمية و اطباء العصبية مع طلب الاستشارات اللازمة. بالنسبة للتشخيص فقد اختلفت المعايير المخبرية المجراة حسب توافرها وحسب حالة الطفل العامة عند قبوله.

وفيما يلي استمارة البحث:

استمارة بحث: دراسة المظاهر العصبية في داء ويلسون عند الاطفال				
الاسم:		الجنس		العمر
تاريخ القبول		قربة بين والدين		السكن
رقم الاضبارة:		رقم الاستمارة:		
ظروف اكتشاف المرض				
في سياق مسح عائلي				
ظهور اعراض المرض		الم بطني قمه يرقان مظاهر نزفية تغيم وعي، تشنج، سحنة جامدة، العا، اختلاج، رته، اضطراب مقوية،		
التشخيص عند القبول				
الفحص السريري و الاستقصاءات المخبرية و الشعاعية				

الوزن، الطول، الحالة العامة، اللون اليرقاني، الوعي، الشحوب، المظاهر النزفية، ضخامة كبد وطحال، وذمات، رجفان اضطراب مشية، اختلاجات، رته، تشنج، سحنة جامدة، لا مبالاة، الحدقات وفحص العين، المنعكسات الوترية والجلدية		الفحص السريري والعلامات
حلقة كايزر فليشر، ساد		فحص العين بالمصباح الشقي
نحاس المصل، سيرلوبيلازمين المصل، اطرach النحاس في البول، معايرة النحاس في خزعة الكبد، وظائف الكبد		الموجودات المخبرية
ايكو البطن، طبقي محوري او رنين مغناطيسي للدماغ		الموجودات الشعاعية
خزعة الكبد		الموجودات التشريحية المرضية
	القصة العائلية	الدراسية الوراثية
	المسح العائلي	
الاختلاطات		
المعالجة و المتابعة		
ملاحظات اخرى		
منظم الاستمارة		

طرق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية حيث تم حساب المتوسط الحسابي أو التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، كما تم اعتماد الاختبار الإحصائي χ^2 test و Student's t test و Mann-Whitney U test لإظهار الأهمية الإحصائية، حيث اعتمدت قيمة $P < 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام.

الفصل الثاني

نتائج البحث ومناقشتها

يتضمن البحث دراسة إحصائية لحالات داء ويلسون المقبولة في مشفى الاطفال بين عامي 2012-2015 . وقد تمت الدراسة وفق جداول منظمة، مع التعليق والاستنتاج حسب كل جدول، واعطاء النسب المئوية في معظمها.

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 30 طفلاً مصاباً او مشتبه اصابته بداء ويلسون، وبالمقارنة مع عدد حالات التهاب الكبد المزمن الفعال المقبولة خلال هذه الاعوام ذاتها(مستثنى منها حالات داء ويلسون) حيث بلغ عددها 81 حالة مثبتة، يلاحظ هنا ان داء ويلسون ليس نادر المشاهدة.

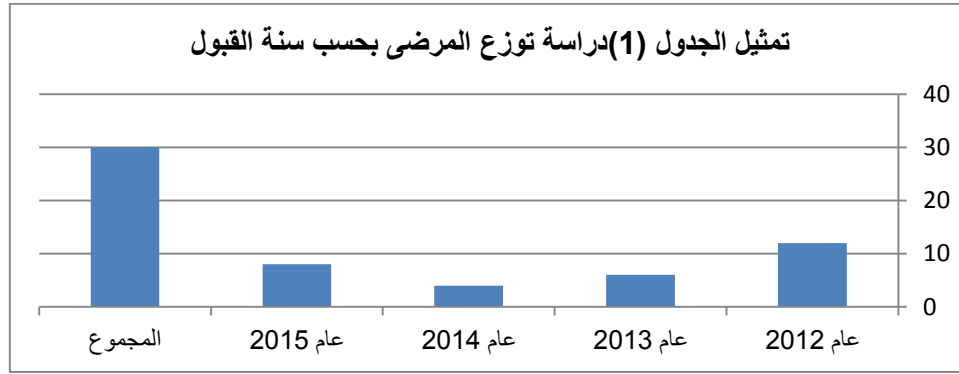
تم تفرغ بعضاً من المعلومات المجموعة على ملف بيانات اكسل وقمنا بدراستها باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء باستخدام الحاسوب عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 23 ووصلنا للنتائج التالية:

أولاً: الدراسة العامة لعينة البحث

1. دراسة توزيع المرضى بحسب سنة القبول:

الجدول (1) دراسة توزيع المرضى بحسب سنة القبول		
سنة القبول	العدد	النسبة
عام 2012	12	%40
عام 2013	6	%20
عام 2014	4	%13
عام 2015	8	%27
المجموع	30	%100

من الجدول (1) نلاحظ أن عدد المرضى انخفض من عام 2013 إلى عام 2014 ثم ارتفع نسبياً عام 2015.

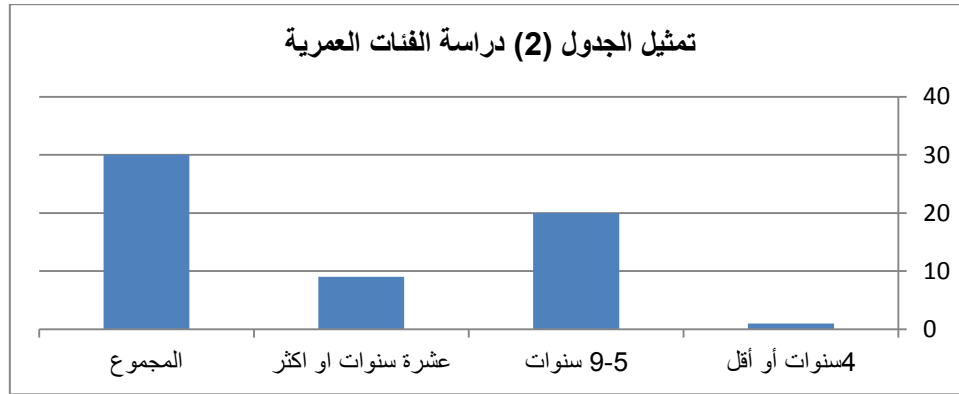


2. دراسة متوسط العمر والفئات العمرية:

الجدول (2) دراسة الفئات العمرية و متوسط العمر		
الفئة العمرية	Number	Percent
4 سنوات أو أقل	1	%3.4
5-9 سنوات	20	%66.6
عشرة سنوات أو أكثر	9	%30
المجموع	30	%100

من الجدول (2) نلاحظ ما يلي:

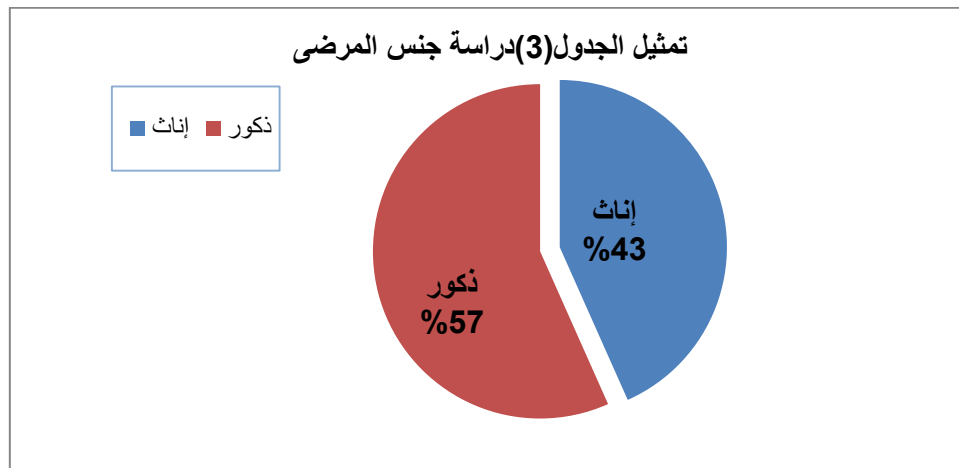
- ❖ تراوحت أعمار المرضى ما بين ثلاث سنوات ونصف و أربع عشرة سنة، حيث بلغ متوسط العمر للأطفال المدروسين ثمان سنين تقريباً.
- ❖ %66.6 من المرضى كانوا بعمر بين 5-9 سنة، وهي الفئة العمرية الأكثر دراسة وذلك بسبب عدم استخدام الدراسة الوراثية للأقرباء بالإضافة الى اسباب اخرى سيتم دراستها لاحقاً.



3. دراسة جنس المرضى:

الجدول (3) دراسة جنس المرضى		
النسبة	العدد	الجنس
%43.4	13	إناث
%56.6	17	ذكور
%100	30	المجموع

من الجدول (3) نلاحظ أن غالبية المرضى من الذكور، والنسبة أكبر من لصالح الذكور من النسب العالمية المذكورة. ولكن بالمجمل تبقى النسبة ليست ذات رجحان واضح.

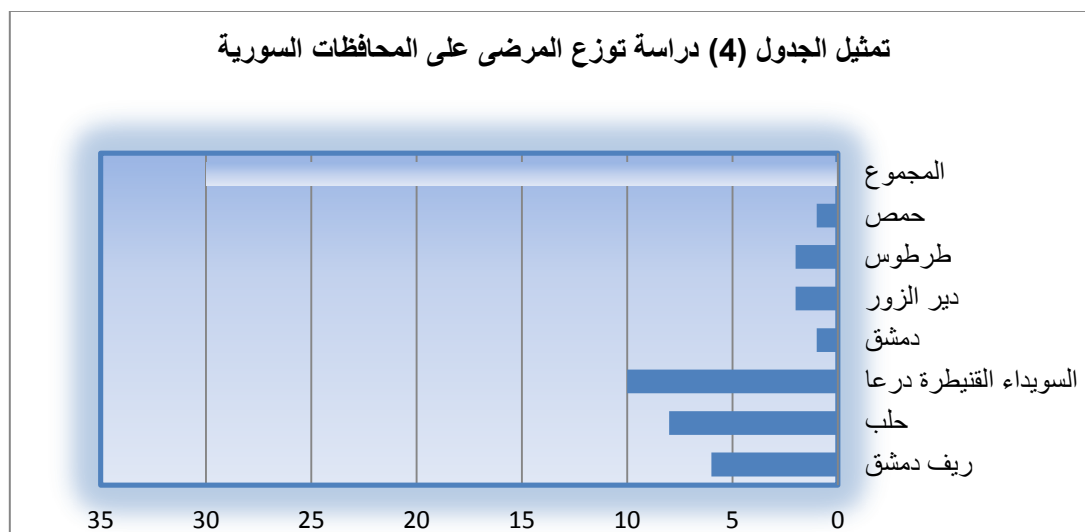


4. دراسة توزع المرضى على المحافظات السورية (من حيث الاصل)

الجدول (4) دراسة توزع المرضى على المحافظات السورية		
النسبة	العدد	المحافظة
%20	6	ريف دمشق
%26.8	8	حلب
%33.3	10	السويداء القنيطرة درعا
%3.33	1	دمشق

دير الزور	2	6.67%
طرطوس	2	6.67%
حمص	1	3.33%
المجموع	30	100%

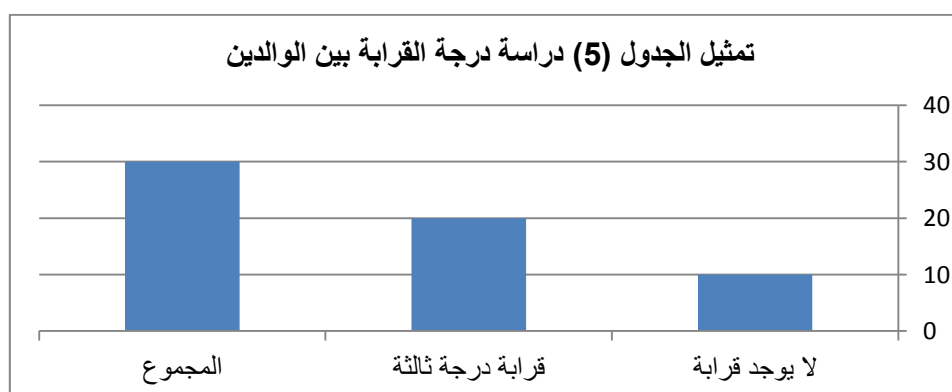
من الجدول (4) نلاحظ ان الاطفال المراجعين تركزوا من المنطقة الجنوبية للقطر (القنيطرة درعا السويداء) ومن محافظة حلب وريف دمشق. عزي هذا التوزع الى زواج الاقارب المنتشر في هذه المناطق.



5. دراسة درجة القرابة بين الوالدين:

انتمى اطفال الدراسة الى 27 عائلة. وجدت قرابة بين الوالدين في اكثر من 66% من الحالات..

الجدول (5) دراسة درجة القرابة بين الوالدين		
النسبة	العدد	درجة القرابة
33.33%	10	لا يوجد قرابة
66.67%	20	قرابة درجة ثالثة
100%	30	المجموع



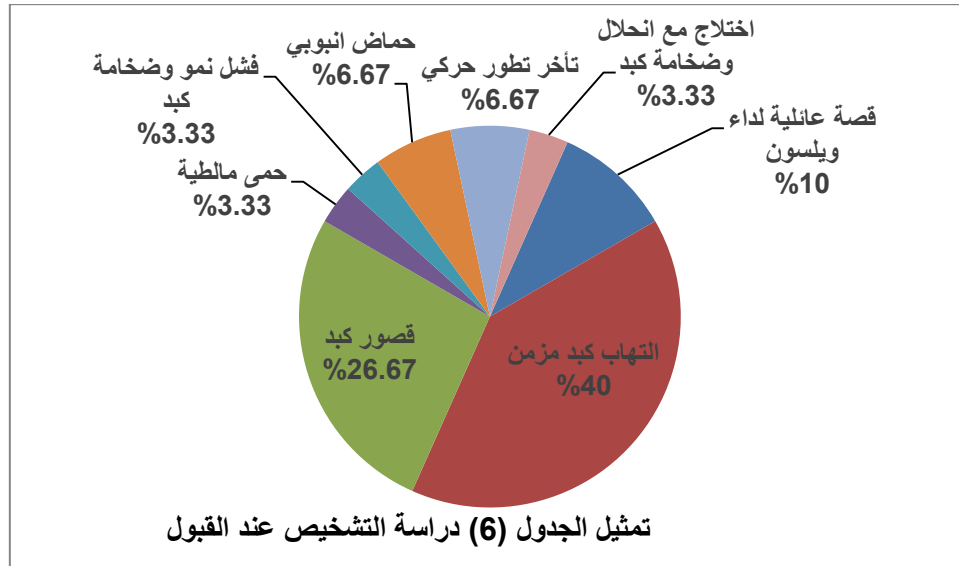
لم نستطع تحديد درجة القرابة بدقة بين هذه الاسر وبين الافراد، لكن وجدت نسبة قرابة بين الافراد لا تقل عن 40% ، في 10% من الاطفال المدروسين كان هناك درجة قرابة اولى ادت هذه القرابة الى كشف الحالات مبكراً قبل ظهور الاعراض ،ونسبة قرابة بين الاسر لا تقل عن 25%، وذلك بعد الاطلاع على معظم الاصابير وتفصيلها حسب المعلومات المتوفرة.

6. دراسة التشخيص عند القبول:

الجدول (6) دراسة التشخيص عند القبول		
النسبة	العدد	التشخيص عند القبول
10%	3	قصة عائلية لداء ويلسون
40%	12	التهاب كبـ مزمن
26.67%	8	قصور كبـ
3.33%	1	حمى مالطية
3.33%	1	فشل نمو مع ضخامة كبـ
6.67%	2	حمض انبوبي
6.67%	2	تأخر (او تراجع) تطور حركي
3.33%	1	اختلاج مع فقر دم انحلاي مع ضخامة كبدية
100%	30	المجموع

من الجدول (6) نلاحظ ما يلي:

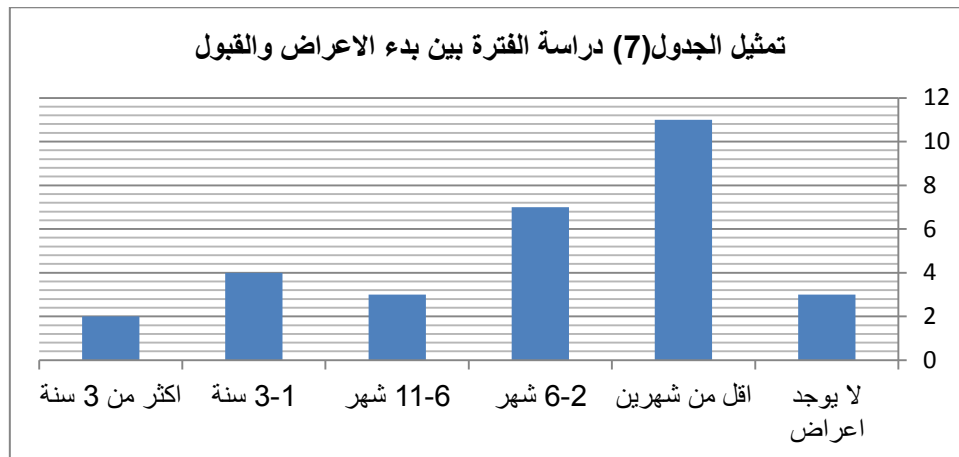
- ❖ تم قبول الطفل بناء على وجود قصة عائلية لاستكمال الدراسة بنسبة 10%، بغض النظر عن الاعراض.
- ❖ عند حوالي ثلثي المرضى تم قبولهم بسبب الاعراض الكبدية الحادة او المزمنة.
- ❖ طفل واحد (3.33%) قبل بسبب دراسة اختلاج مع فقر دم انحلاي (شحوب و احمرار لون البول مع لون يرقاني متروك و مع وجود ضخامة كبدية).
- ❖ الطفل الذي قبل بشك حمى مالطية، بإكمال الدراسة بعد القبول تم ضمه الى ذوي التظاهر الكبدية، وتم نفي الحمى المالطية خلال الدراسة.
- ❖ الاعراض الكلوية أو التأخر في التطور كانت سبب القبول عند 6.66% من الاطفال.



7. دراسة الفترة بين بدء الاعراض والقبول:

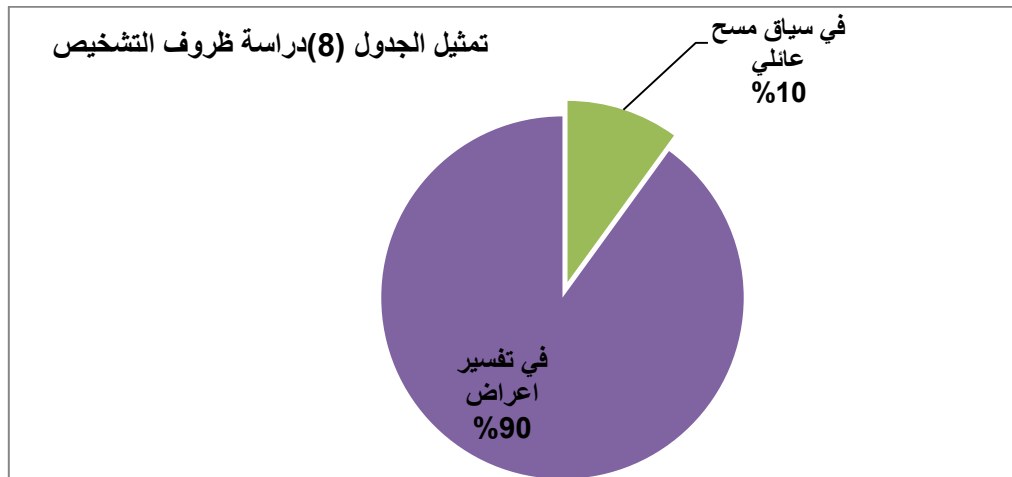
الجدول (7) دراسة الفترة بين بدء الاعراض والقبول		
النسبة	العدد	
%10	3	لا يوجد اعراض
%36.67	11	اقل من شهرين
%23.33	7	2-6 شهر
%10	3	6-11 شهر
%13.33	4	1-3 سنة
%6.67	2	اكثر من 3 سنة
%100	30	المجموع

من الجدول (7) نلاحظ أن 36.6 % من المرضى تم قبولهم في المشفى خلال فترة شهر أو أقل من بدء الأعراض و 23.4 % خلال ستة شهور من بداية اعراضهم، في حين 6.6 % من المرضى استمرت شكايتهم لفترة أطول (أكثر من 2 سنوات) قبل القبول في المشفى، وهم النسبة الأقل. بما يخص المظاهر العصبية المعزولة فقد تراوحت هذه الفترة بين 10 شهور و 4.9 سنة.



8. دراسة ظروف التشخيص:

الجدول (8) دراسة ظروف التشخيص		
ظروف التشخيص	العدد	النسبة
في سياق مسح عائلي	3	%10
في تفسير اعراض	27	%90
المجموع	30	%100



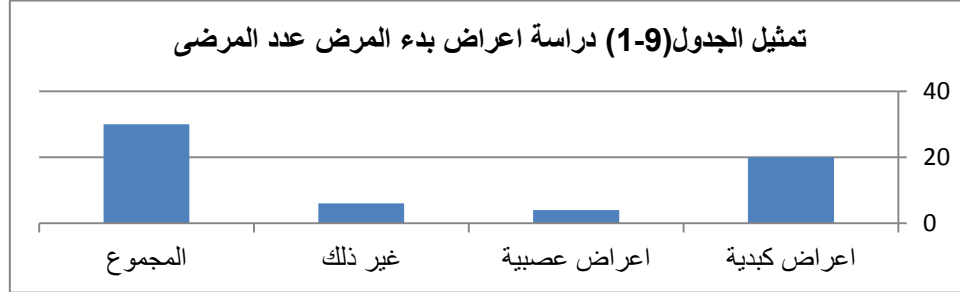
9. دراسة الاعراض السريرية عند التشخيص:

1-9: دراسة اعراض بدء المرض

الجدول (1-9) دراسة اعراض بدء المرض		
الاعراض عند التشخيص	عدد المرضى	نسبة المرضى
اعراض كبدية (مع او بدون عصبية)	20	%66.67
اعراض عصبية	4	%13.33
غير ذلك	6	%20
المجموع	30	%100

نلاحظ سيطرة المظاهر الكبدية على التظاهرات البدئية كما في جميع الدراسات العالمية، وتراوحت هذه المظاهر بين اصابة حادة ومفاجئة (قصور كبد صاعق) واصابة تحت حادة (تطاوّل لون يرقاني، ألم بطني بسبب التهاب بريتوان) واصابة مزمنة (التهاب كبد مزمن). وباستكمال دراسة ومن ثم متابعة هذه الفئة تبين وجود اضطرابات اخرى مثل الهيكلية و الكلوية (جلتمان و حماضات انبوية) و دموية (فقر دم انحلاي) وقلبية (ضخامة قلبية) وغدية (قصور جارات درق و سكري نمط اول)، وتطور لدى طفلين في مراحل المتابعة النهائية مظاهر عصبية (اضطراب كلام ومشية مع عسر مقوية لاحدهما).

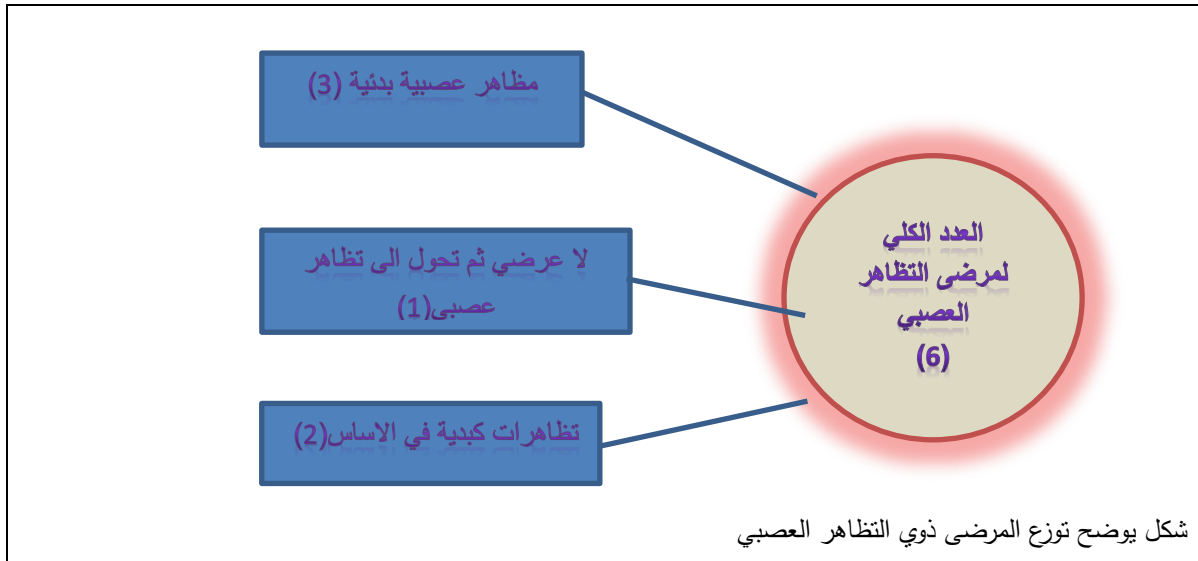
بالنسبة لذوي التظاهر العصبي الصرف، فقد قبلوا بشكوى مختلفة (تراجع تطور حركي مع قصة عائلية لمرض كبدي او عصبي، اختلاج مع فحص عصبي غير طبيعي و حلقة كايذر فليشر، اضطرابات سلوكية وعسر مقوية ، بالإضافة الى طفل قبل كمسح عائلي ثم لاحقاً تطور لديه صداع و عسر مقوية). باستكمال الدراسة لم يحدث تطور هام الى مظاهر اخرى باستثناء طفل واحد تطورت لديه ضخامة كبدية مع ارتكاس خمائر الكبد واستقرار الوظيفة الكبدية المتبقية (وذلك حتى اخر تاريخ متابعة)، وطفل اخر تطور لديه نوبة فقر دم انحلالي سلبى الكومبس.



في المجلد فإن مرضى التظاهر العصبي (عدهم ستة اطفال) يمكن تقسيمهم بعد ثبات الاعراض الى:

* مرضى تظاهر عصبي صرف وعددهم في دراستنا اربعة اطفال.

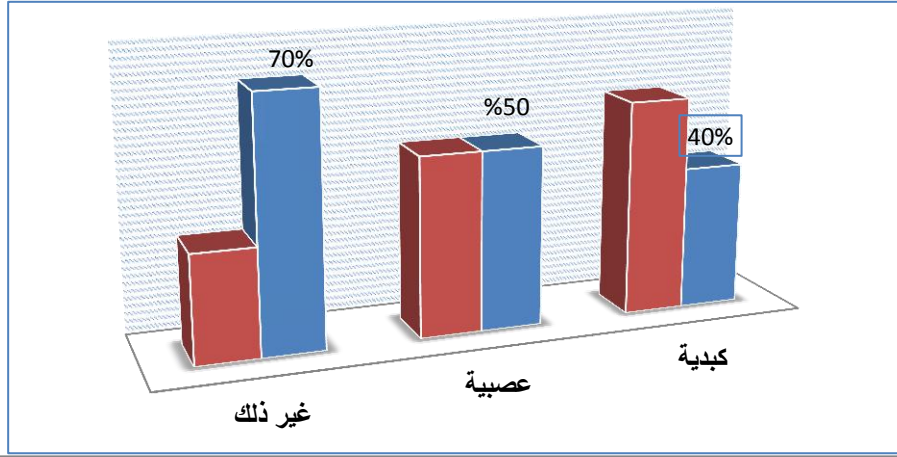
* مرضى تظاهر كبدي مع مظاهر عصبية مختلفة وعددهم في دراستنا طفلين.



9-2: دراسة توزيع الجنس بالنسبة للتظاهرات المختلفة

جدول (9-2) دراسة توزيع الجنس بالنسبة للتظاهرات المختلفة		
المظاهر السريرية المسيطرة	نسبة الذكور	نسبة الاناث
كبدية	40%	60%
عصبية	50%	50%
غير ذلك	70%	30%

تمثيل الجدول (2-9) دراسة توزع الجنس بالنسبة للتظاهرات المختلفة

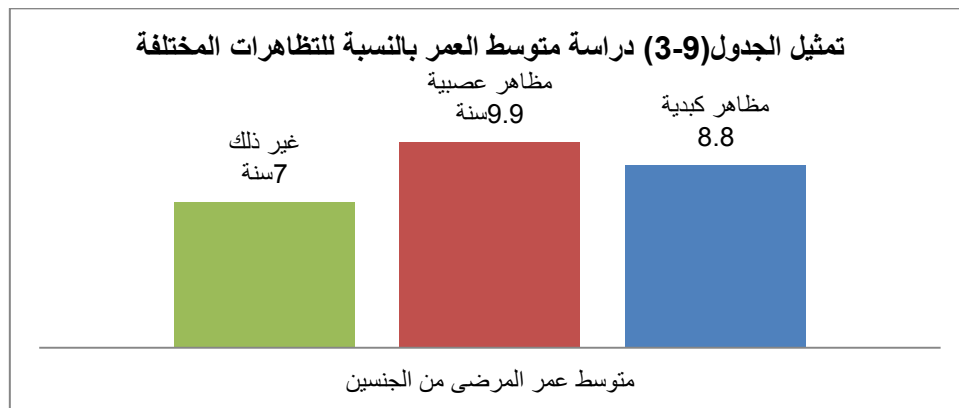


نلاحظ سيطرة الاناث على المظاهر الكبدية، وتساوي بين الجنسين بما يخص المظاهر العصبية. معظم الدراسات وجد فيها سيطرة لإصابة الاناث بما يخص المظاهر الكبدية وخاصة المبكرة وسيطرة نسبية للذكور فيما يخص المظاهر العصبية وخاصة المتأخرة.

3-9: دراسة متوسط العمر بالنسبة للتظاهرات المختلفة

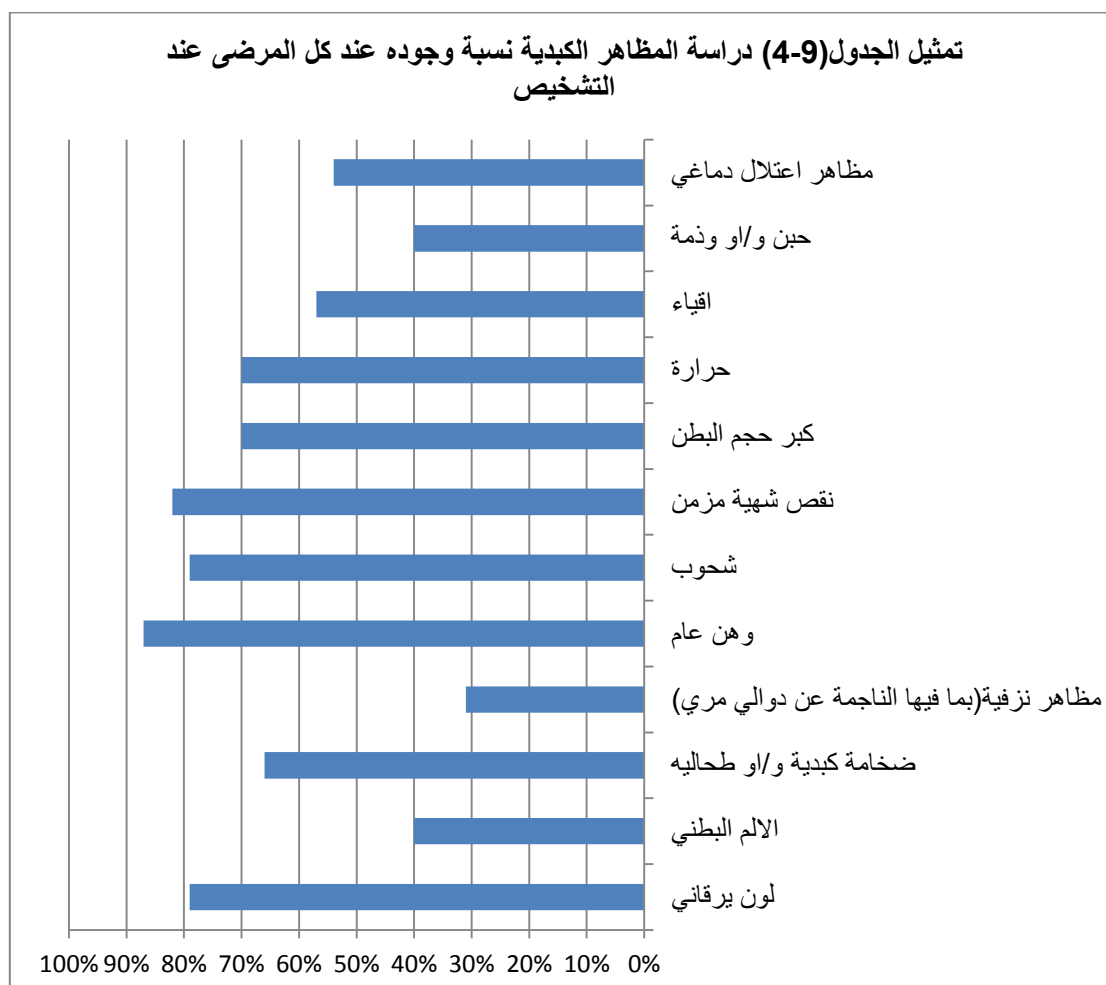
جدول (3-9) دراسة متوسط العمر بالنسبة للتظاهرات المختلفة			
متوسط عمر المرضى من الجنسين	متوسط عمر المرضى الاناث	متوسط عمر المرضى الذكور	المظاهر السريرية المسيطرة
8.8 سنة	7.1 سنة	8.9 سنة	المظاهر الكبدية
9.9 سنة	7 سنة	9.7 سنة	المظاهر العصبية
7 سنة	9.9 سنة	6.8 سنة	غير ذلك

من هذا الجدول نلاحظ ان الاناث ذوي اصابة مبكرة نسبياً وذلك لكلا التظاهرين الكبدية والعصبية، وهذا يتماشى مع معظم الدراسات التي وجد فيها ان اصابة الاناث ابركر و اكثر حدة، وخاصة بما يخص المظاهر الكبدية المبكرة. كان متوسط العمر بالنسبة للحالات غير العرضية هو 6.6 سنة.



الجدول(4-9) دراسة المظاهر الكبدية	
المظهر الكبدي السريري	نسبة وجوده عند كل المرضى عند التشخيص
لون يرقاني	79%
الآلم البطني	40%
ضخامة كبدية و/أو طحاليه	66%
مظاهر نزفية(بما فيها الناجمة عن دوالي مري)	31%
وهن عام	87%
شحوب	79%
نقص شهية مزمن	82%
كبر حجم البطن	70%
حرارة	70%
أقياء	57%
حبن و/أو وذمة	40%
مظاهر اعتلال دماغي	54%

بالنسبة الى الضخامة الحشوية فقد تأكدت عبر اجراء ايكو البطن في 60% من الحالات، تم اجراء تنظير هضمي علوي وتبين وجود دوالي مري في 23.33% من الحالات. وفي بعض الحالات ذكرت بعض هذه المظاهر كالحرارة بالاستجواب الراجع.



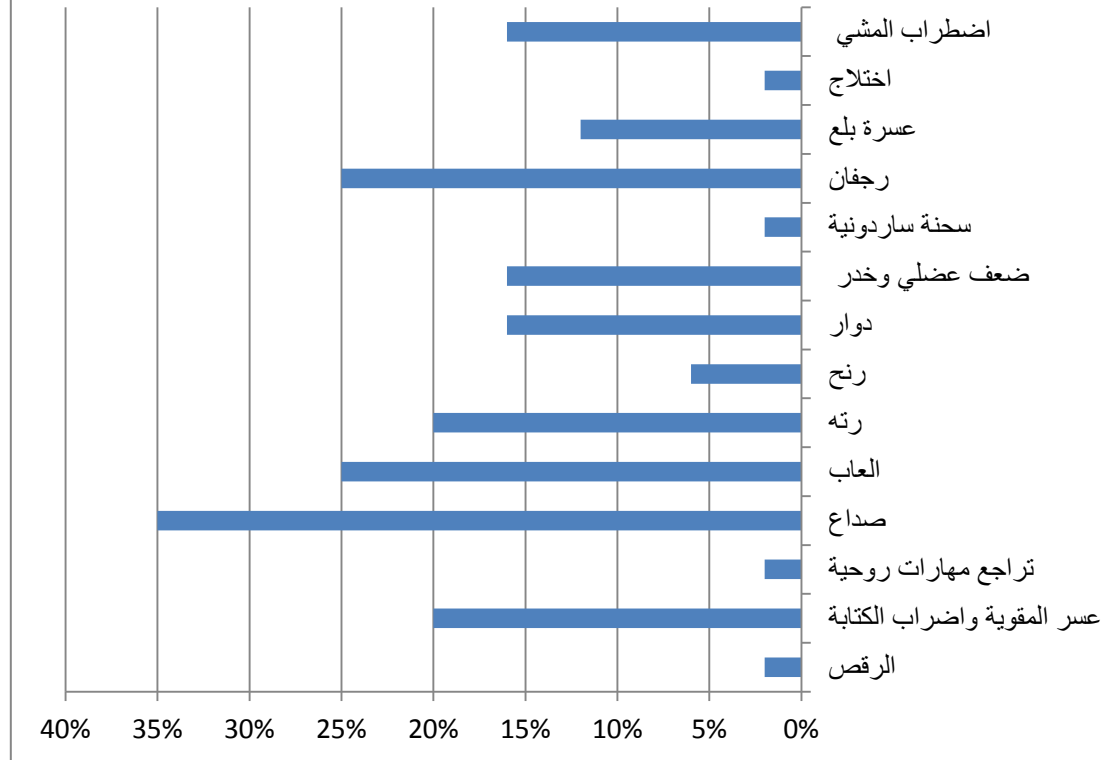
الجدول(5-9) دراسة المظاهر العصبية	
المظهر العصبي السريري	نسبة وجوده في جميع المرضى العرضيين
الرقص	2%
عسر المقوية واضراب الكتابة	20%
تراجع مهارات روحية	2%
صداع	35%
العاب	25%
رته	20%
رنج	6%
دوار	16%
ضعف عضلي وخدر	16%
سحنة ساردونية	2%
رجفان	25%
عسرة بلع	12%
اختلاج	2%
اضطراب المشي	16%

نلاحظ سيطرة الصداع ومن ثم الرجفان، ثم اضطراب الكلام و اضطراب المقوية على المظاهر السريرية العصبية، في معظم الحالات كانت الملكات الروحية و العقلية طبيعية رغم ذكر تراجع مدرسي عند احد الاطفال قبل ظهور باقي الاعراض المميزة. كان الفحص يوحى بأعراض خارج هرمية في معظم الحالات مع بقاء المنعكسات الوترية سوية. الاختلاج ذكر في حالة واحدة ترافق مع فقر دم انحلاي وكان نمط الاختلاج مقوي رمعي معمم وشخص بالتخطيط الدماغي وعولج بالكاربامازيبين و ليفرماكس . ساهم في تشخيص المرضى العصبيين بشكل مبكر عاملين حاسمين: وجود حلقة كايزر فليشر و وجود قصة عائلية صريحة.

بالنسبة الى الصداع فقد اخذ بالاستجواب الراجع احياناً، وعلى ما يبدو هناك علاقة بين الصداع و تراكم النحاس، وتحسن الصداع في معظم الحالات تقريباً -كما سنرى لاحقاً- بالمعالجة الخالبة رغم عدم تحسن الاضطرابات الاخرى المرافقة في بعض الاحيان. ان كل صداع مع اضطرابات عصبية غير مفسرة وخاصة بوجود قصة عائلية يتطلب منا اجراء تقييم اشمل فيما يخص داء ويلسون و اقله اجراء فحص العين بالمصباح الشقي. ونظراً لملاحظة الرجفان في ربع المرضى تقريباً، وهي نسبة مرتفعة، فلا بد من وضع هذا المرض في الاعتبار عند مراجعة الطفل بقصة رجفان.

ومن الملفت للنظر بإعادة النظر في التقييم الاولي، ملاحظة ان وجود الضعف العضلي والخدر المذكور ترافق دوماً مع نقص بوتاسيوم المصل، واحياناً مع ارتفاع في CK.

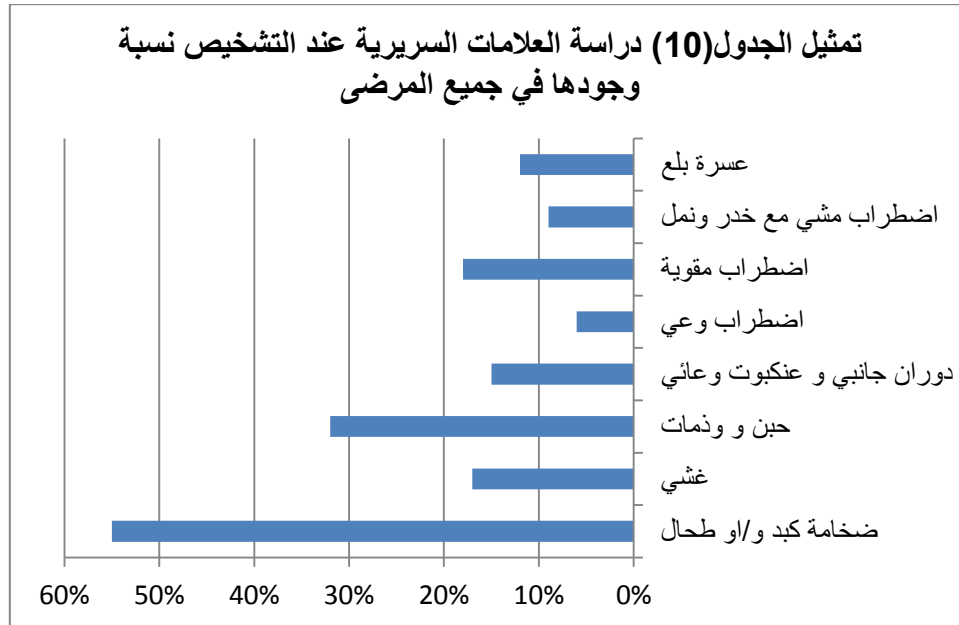
تمثيل الجدول (5-9) دراسة المظاهر العصبية نسبة وجوده في جميع المرضى



10. دراسة العلامات السريرية عند التشخيص:

الجدول (10) دراسة العلامات السريرية عند التشخيص	
العلامة السريرية عند التشخيص	نسبة وجودها في جميع المرضى
ضخامة كبد و/أو طحال	55%
غشي	17%
حبس و وذمات	32%
دوران جانبي و عنكبوت وعائي	15%
اضطراب وعي	6%
اضطراب مقوية	18%
اضطراب مشي مع خدر ونمل	9%
عسرة بلع	12%

شكلت الضخامة الحشوية اهم علامة سريرية مشاهدة عند اطفال الدراسة. وتراوحت هذه الضخامة من خفيفة الى عرطلة، لم توجد طحال معزولة بينما كانت كبدية ب40% ومشاركة في 15%. كانت الضخامة غائبة في حالتين ذات طور حاد. شوهدت علامات التشمع الكبدي كالحبس و الوذمات في 32% وترافق نصفها مع دوران جانبي و عنكبوت وعائي.



11. دراسة فحص العين بالمصباح الشقي:

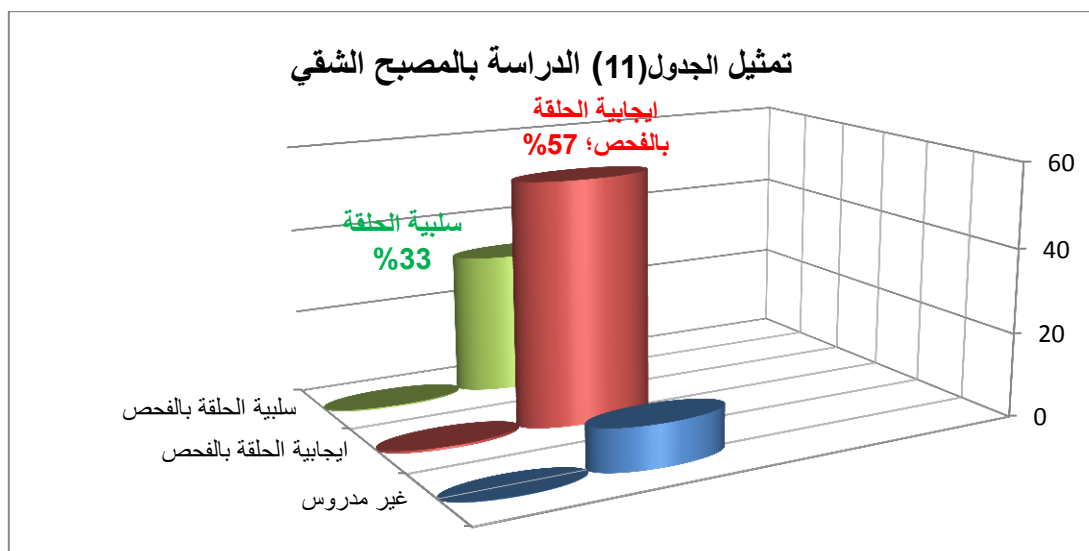
اجري الفحص بالمصباح الشقي لدى 27 طفلاً من المرضى المدروسين، احدهم بعمر 14 سنة ابدى نوعاً من الساد العيني دون ان يأخذ الشكل المميز لداء ويلسون. لوحظ وجود حلقة كايزر فليشر في 17 مريض، منهم طفلين كانت الحلقة ظاهرة عياناً. اصغر طفل وجدت لديه كان بسن ست سنوات. مرضى التظاهر العصبي كانت موجودة في جميع الاطفال المدروسين عدا اصغرهم سناً. مرضى التظاهر الكبدي وجدت الحلقة في 60% منهم، وبالنسبة للتظاهر بين الذكور فكانت موجودة لديهم بنسبة 75% من كل المرضى مقابل 60% للإناث.

جدول(11) الدراسة بالمصباح الشقي			
10%			غير مدروس
75%	ذكور	56.6%	إيجابية حلقة كايزر فليشر بالفحص
55%	اناث		
60%	مظاهر كبديّة		
*75%	مظاهر عصبية		
33.4%			سلبية الحلقة بالفحص

* الطفل ذو الاعراض العصبية مع سلبية الحلقة كان بعمر اقل من 5 سنة.

* النسبة اقل من النسب العالمية، يعود ذلك الى صغر حجم العينة، ولو اخذنا مجمل اطفال التظاهر العصبي تصل النسبة الى 83.33%، لان الطفلين ذوي التظاهر الكبدي العصبي تمتعوا بوجود هذه الحلقات.

نلاحظ وجود حلقة كايزر فليشر عند الذكور بنسبة اكبر دون تفسير معين. اكثر من نصف اطفال الدراسة تبين وجود حلقة كايزر فليشر وكانت عاملاً هاماً في التوسع بالاستقصاءات للوصول الى التشخيص وخاصة فيما يخص المظاهر العصبية. لذا نجد ان نسبة وجودها عند ذوي التظاهر الكبدي اعلى من النسب العالمية (50-55%) و اقل من النسب العالمية (98%) فيما يخص المظاهر العصبية وذلك لوجود طفل مع مظاهر عصبية بسن مبكرة. شوهدت هذه الحلقة عند طفل واحد لا عرضي.



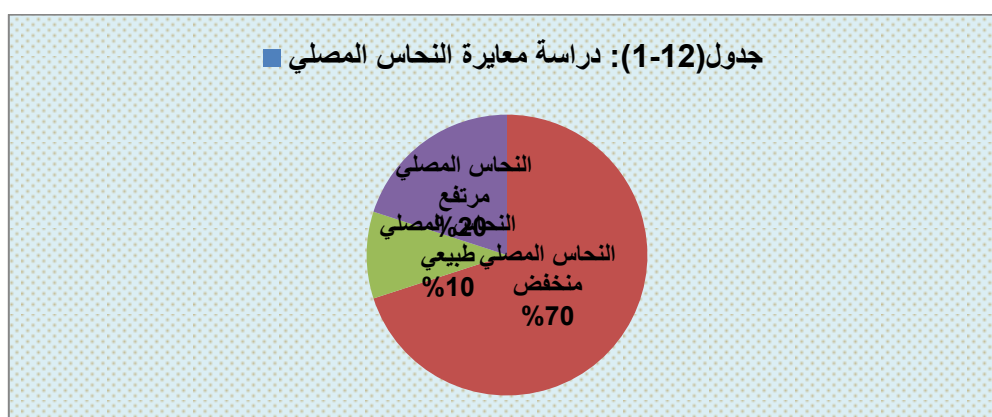
12. الدراسة المخبرية:

1-12: دراسة معايرة نحاس المصل:

اجريت معايرة النحاس لجميع الاطفال المدروسين، لوحظ انخفاض النحاس المصلي (المستوى الطبيعي للنحاس الكلي 60-140 مكغ/دل) في 70% من الاطفال وفي 40% منهم كان الانخفاض شديداً (تحت 30 مكغ/دل)، مع بقائه طبيعياً في 10% من الاطفال و ارتفاعه عند 20% من الاطفال. لوحظ ان معظم الاطفال ذوي النحاس المصلي المرتفع كانت لديهم اعراض كبدية حادة وحالتهم العامة غير مستقرة، واكثرهم ارتفاعاً كانت نتيجة النهائية الوفاة بسبب قصور الكبد غير المستجيب، وان جميع الاطفال اللاعرضيين كانوا من ذوي النحاس المنخفض. كما لوحظ ان جميع الاطفال ذوي الاعراض العصبية كانوا من ذوي النحاس المنخفض ايضاً.

جدول (1-12): دراسة معايرة النحاس المصلي	
70%	النحاس المصلي منخفض حسب العمر
10%	النحاس المصلي طبيعي حسب العمر
20%	النحاس المصلي مرتفع حسب العمر

هذا يتماشى مع معظم الدراسات العالمية التي تشير الى انخفاض النحاس المصلي في معظم الحالات.



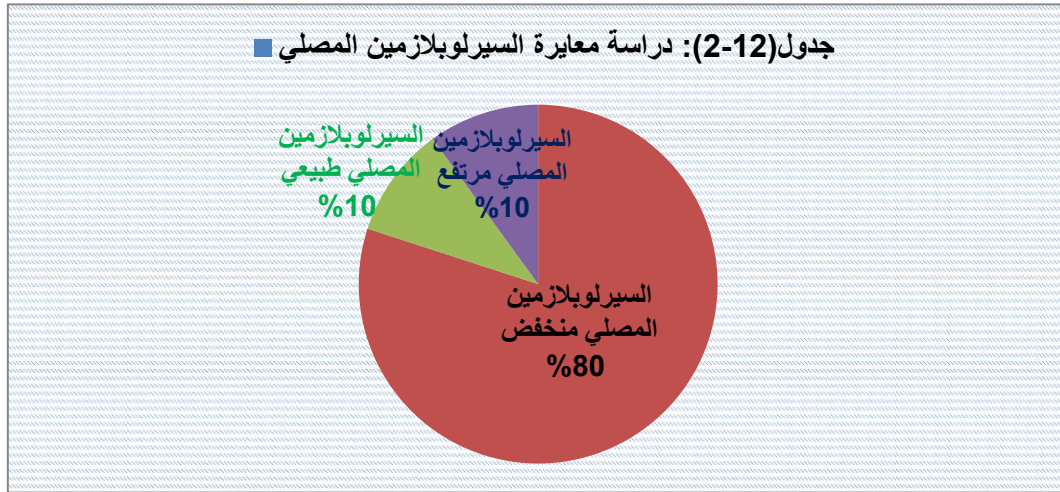
2-12: دراسة سيرلوبيلازمين المصل:

جميع الاطفال المدروسين تمت معايرة السيرلوبيلازمين المصلي لديهم (المجال الطبيعي 20-35 مغ/دل) وتبين انخفاض قيمته في 80% من الاطفال، وكان من ضمن هؤلاء جميع الاطفال اللاعرضيين و 83.33% من الاطفال ذوي التظاهر العصبي. كان هذا الانخفاض شديداً في 30% من مجمل المرضى.

في 10% من المرضى كانت قيم السيرلوبيلازمين المصلي طبيعية، و 10% كانت مرتفعة، وكانوا جميع المرضى الذين لديهم هذا الارتفاع من ذوي الاعراض الكبدية الحادة.

جدول (2-12): دراسة معايرة السيرلوبيلازمين المصلي	
80%	السيرلوبيلازمين المصلي منخفض حسب العمر
10%	السيرلوبيلازمين المصلي طبيعي حسب العمر
10%	السيرلوبيلازمين المصلي مرتفع حسب العمر

هذا يتناسب مع معظم الدراسات الاخرى.



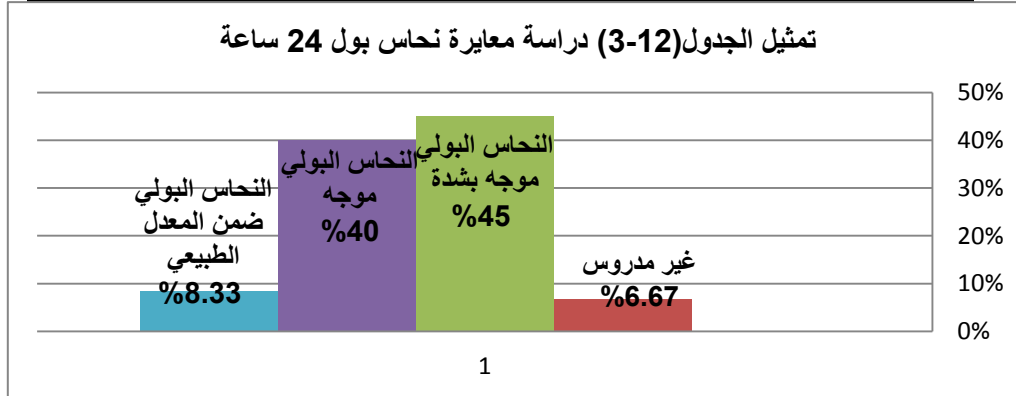
3-12: دراسة اطراح النحاس البولي:

تم اجراء هذا الاختبار (مع او بدون اختبار التحدي بالنسلامين) في 28 مريض (93.33%).

- وجدت القيم الموجهة بشدة الى التشخيص (اكبر من 100مغ/اليوم او اكبر بخمسة اضعاف من الطبيعي بعد اختبار التحدي) في 45% من المرضى، كان من ضمنهم 50% من مرضى التظاهر العصبي والشيء الملفت للنظر في المجمل كانت نسبة الاناث الى الذكور 2 الى 1.
- كان هذا الاختبار موجهاً (اكبر من 40مغ/اليوم) في 40% من المرضى ايضاً، نصف مرضى ذوي التظاهر العصبي كانوا من ضمنهم.
- في 8.33% من المرضى كان هذا الاختبار سلبياً، رغم التشخيص او الشك القوي جدا بالمرض.

بشكل عام فإن معظم القيم تراوحت بين 51-592 مغ/اليوم وبلغ المتوسط 410 مغ/اليوم. تراوحت القيم في المرضى اللاعرضيين بين 30-339 مغ/اليوم.

جدول (12-3): دراسة معايرة النحاس في بول 24 ساعة	
غير مدروس	6.67%
النحاس البولي موجه بشدة	45%
النحاس البولي موجه	40%
النحاس البولي ضمن المعدل الطبيعي	8.33%



4-12: دراسة معايرة النحاس في خزعة الكبد:

شملت الدراسة الاطفال الذين اجروا خزعة كبد خارج و ضمن المشفى. 11 طفل (36.67%) اجريت لهم هذه الخزعة. لم تشمل أي طفل غير عرضي وشملت نصف الاطفال ذوي التظاهر العصبي.

للأسف رغم اجراء الدراسة النسيجية لكل الخزعات، الا انه لم تجر معايرة النحاس في الوزن الجاف الا في حالة واحدة، وكانت حالة غير عرضية وكان هذا العيار مشخصاً للمرض ويتوافق مع التشخيص رغم كون السيرولوبلازمين المصلي ونحاس المصل و نحاس البول ضمن الحدود الطبيعية.

5-12: دراسة التعداد العام و اللطاخة المحيطية:

تم اجراء التعداد الدموي الكامل مع دراسة انحلالية وقيم سرعة التثفل و CRP لجميع المرضى. تبين وجود نقص في الرسابة الدموية (هيماتوكريت اقل من 30%) بنسبة 56.67% من مجمل المرضى. وفي 13.33% منها كان لوجود دوالي مري والمظاهر النزفية دوراً في ذلك، كان فقر الدم شديداً في 13.33% من الحالات ايضاً. وجد ارتفاع في الكريات البيض على حساب العدلات في 39% من الحالات مع وجود مظاهر انحلالية حادة او مظاهر قصور كبد في اغلب هذه الحالات. وجد التثبط في تعداد الدم الكامل في 6.67% من الحالات. بالنسبة لمرضى التظاهر العصبي فقد توجد فقر الدم عند 33.3% منهم.

بالنسبة للصفائح الدموية كانت طبيعية في معظم الحالات، عدا 12% منهم كان لديهم تعداد الصفائح اقل من 100 الف/مم³. كانت الصفائح مرتفعة في 6.67% من الحالات فقط.

وجد ارتفاع في الشبكيات (اكبر من 2%) في 30% من الحالات، اغلبهم مع مظاهر انحلالية اخرى. مرضى التظاهر العصبي كانت اغلب قيمهم ضمن الحدود الطبيعية.

تراوحت سرعة التثفل بين 4-91 ملم/ساعة اولى. بينما كان CRP مرتفعاً في 52% من الحالات. ومرضى التظاهر العصبي كانوا من ذوي الارقام الطبيعية او المرتفعة بشكل بسيط جداً.

بينما كانت نتائج اللطاخة المحيطية كالتالي:

- 6.67% نقص شامل في كريات الدم
- 26.33% مظاهر انحلالية حادة مع او بدون مظاهر DIC .
- 37% اختلاف بسيط الى متوسط بالشكل والحجم، مع كريات هدفية احياناً ونقص صباغ خفيف الى متوسط. من ضمنهم 66.67% من مرضى التظاهر العصبي.
- 30% لطاخة ضمن الطبيعي. من ضمنهم باقي مرضى التظاهر العصبي (33.33% منهم).

تفاعل كومبس المباشر كان سلبياً في معظم الحالات (93.33%) عدا في 6.67% كان ايجابياً، وكانوا هؤلاء من ذوي المرض الكبدي المتقدم. مرضى التظاهر العصبي جميعهم كانوا ذوي تفاعل كومبس سلبي.

6-12:دراسة وظائف الكبد

- شوهد ارتفاع في خمائر الكبد (أكبر من 45 وحدة/ل) بما فيها SGPT,SGOT في 86.67% من الحالات، وتراوحت القيم بين 55-610 وحدة/ل. كانت هذه الخمائر طبيعية في مريض ذو تظاهر عصبي ومريض لا عرضي ومريضين ذوي تظاهر كبدي حاد و مزمن. وبشكل عام لم يتوافق ارتفاع الخمائر مع شدة المرض الكبدي.
- وجد ارتفاع في قيم البيلروبين الاجمالي في 66.67% من الحالات، وتراوحت القيم بين 2-19.2 ملغ/دل، وكان المتوسط بشكل عام 11.1 ملغ/دل. لوحظ ان 66.67% من مرضى التظاهر العصبي كانوا مع قيم بيلروبين طبيعية.
- زمن البروترومبين PT كان أقل من 75% من قيمته في 70% من الحالات، وفي بعض الحالات كان الانخفاض شديداً الى اقل من 10% من قيمته. 66% من مرضى التظاهر العصبي كانوا مع قيم طبيعية. لوحظ توافق نسبي بين قيمة PT و درجة الانذية الكبدية، ويمكن اعتباره مشعراً أدق من خمائر الكبد في التعبير عن ذلك.
- كما ان دراسة قيم زمن الترمبولاستين النسيجي PTT كانت ضمن الطبيعي في 83.33% من مرضى التظاهر العصبي. وبشكل عام كان التطاول في هذا الاختبار في 53.33% من الحالات.
- تمت معايرة الكوليسترول في 13.33% فقط من الحالات وكانت قيمته غير مرتفعة في جمع الحالات وتراوحت القيم بين 45-157 ملغ/دل، وهذا يعكس اذية الخلية الكبدية.
- معايرة البومين المصل كان منخفضة في 63.33% من الحالات. 66.67% من مرضى التظاهر العصبي كانوا ذوي قيم البومين ضمن الطبيعي.
- تم اجراء Anti-IgM-HAV في 90% من الحالات، حيث كان سلبياً في 83.33% منها ، والحالات الباقية عزيت الى داء ويلسون رغم ايجابية الاضداد وذلك بسبب عدم مطابقة الاعراض والمخبريات الاخرى مع التهاب الكبد الالتهابي. كما اجري العامل الاسترالي في 86.67% من الحالات وكان سلبياً في 76.67%.

نستنتج من الملاحظات السابقة ان اضطراب وظائف الكبد غير نوعي، ولا يساعد في التفريق عن امراض الكبد الاخرى في التشخيص، ويمكن الاعتماد على هذه الاختبارات في المتابعة و مراقبة التحسن او التدهور.

كانت نتيجة قيم البولة و الكرياتينين طبيعية في 90% من الحالات، وكانت مرتفعة في 10% وذلك بسبب حدوث نوبة انحلالية حادة وبيلة خضابية شديدة ادت الى حدوث قصور كلوي حاد.

كانت معايرة حمض البول طبيعية في نصف الحالات، ومنخفضة في 26.67% وذلك بسبب زيادة طرحه بالبول. وفي 23.33% كان العيار مرتفعاً منها حالات قصور كلوي وكبدى. مرضى التظاهر العصبي في المجمل تمتعوا بوظائف كلوية ضمن السوي.

8-12: دراسة البول (بيلة سكرية او بروتينية او دموية)

- شوه نقص في قدرة الكلية على تكثيف البول في 23.33% من الحالات، حيث كانت الكثافة البولية 1.0000 .
- PH البول تراوح بين 5-7.
- وجدت البيلة الدموية في 30% من الحالات، وتراوح عدد الكريات الحمراء في الساحة بين 8-60 كرية.
- وجد الخضاب في البول في 26.67% من الحالات وتراوحت الايجابية بين + و +++++.
- شوه ارتفاع الكريات البيض في 36.67% من الحالات، وارتفاع خفيف في بروتين البول في 10% من الحالات.
- وجدت بيلة سكرية في 3.33% من الحالات.
- وجد البيلروبين في البول في 46.67% من الحالات.
- وجدت بللورات حمض بول في 30% من الحالات.

من هنا نستنتج شيوع الاصابة الكلوية (الكبية و الانبوبية) في داء ويلسون والتي قد تمر دون انتباه بسبب كونها لا عرضية، على الرغم من قلة هذه الدلالات المرضية نسبياً عند ذوي التظاهر العصبي.

9-12: دراسات اخرى:

اجريت دراسات مخبرية عديدة، كرحلان احيات الدم، وتخطيط القلب.... لكن من الدراسات الاخرى الهامة هي وجود نقص بوتاسيوم المصل في 40% من الحالات خلال فترة من فترات المتابعة، والشيء الملفت للنظر وجود ضعف عضلي و خدر عند معظم هؤلاء المرضى وتحسنه بإصلاح الاضطراب الشاردي، وهذا يوحي بأن وجود هذا العرض هو اقرب لكونه اضطراباً شاردياً من كونه تظاهر عصبي.

13. الدراسة الشعاعية:

1-13: ايكو البطن

معظم الاطفال المدروسين ابدوا ضخامة كبدية و طحاليه بشكل متغاير الشدة، وعلامات حبن بطني مختلف المقدار. بعضهم كان الايكو ضمن الحدود الطبيعية ، وفي حالتين وجدت علامات تدل على فرط توتر وريد الباب مع توسع خفيف في وريد الباب وتفرعاته داخل الكبد.

لم تختلف الموجودات في الاطفال المجرى لهم طبقي محوري للبطن، حيث شوهدت الضخامات الكبدية و بعض علامات الحبن، وفي حالة واحدة اكتشف وجود حصيات في الحويضة.

13-2: صورة الصدر

اجريت صورة الصدر في بعض الحالات دون دلالات مرضية هامة، بعضها ابدى احتقان حول السرتين وضخامة خفيفة بظل القلب، وفي حالتين تبين وجود انصباب جنبي ايمن وترافقت هذه الحالات مع نقص البومين المصل مع حبن و وذمات وسوء حالة عامة.

13-3:التظير الهضمي العلوي:

اجري التظير في 30% من الاطفال وجميعهم لديهم مظاهر التهاب كبد مزمن او قصور كبدي، وابدى 23.33% منهم وجود دوالي مري.

13-4: الطبقي المحوري:

اجري الطبقي الدماغي في 26.66% من الحالات، وكان معظمها لأغراض إسعافية. كان النتائج طبيعية في 6.67% من الحالات و 6.67% دلت على وجود نزف دماغي معتدل الشدة، و 13.33% من الحالات وجدت علامات تدل على وذمة دماغية معممة.

لم يجرى لأي طفل من ذوي التظاهر العصبي طبقي محوري دماغي في مشفانا.

اجري الطبقي المحوري للبطن (مع او بدون الصدر والحوض) في 20% من الحالات، في معظم هذه الصور وجدت ضخامات حشوية في الكبد و/او الطحال، دون وجود ما يساعد في التشخيص السببي.

13-5: الرنين المغناطيسي الدماغي:

تم اجراء الرنين المغناطيسي الدماغي لجميع افراد التظاهر العصبي، مع او دون الحاجة لإجراء حقن مادة ظليلة. كانت النتائج موزعة كالتالي:

- ☒ حالتين (33.33%): مرنان دماغ طبيعي ، دون تغير في الاشارة وذلك في الزمن الاول و الثاني.
- ☒ ثلاث حالات (50%): ارتفاع اشارة في النويات الشاحبة في الزمن الثاني والفليز تتماشى مع افة استقلابية او داء ويلسون.
- ☒ حالة واحدة (16.67%): اشارة منخفضة في الزمن الاول و مرتفعة الاشارة في الزمن الثاني والفليز في المهادين، والنويات الشاحبة والمذنبة، وكذلك السويقات المخية، لا تعزز المادة الظليلة بعد الحقن. كما شوهدت بؤرة صغيرة في المادة البيضاء للفص الجداري الايسر.

لم يجر الرنين المغناطيسي لأي طفل كإجراء متابعة، وهذا يفقدنا خاصية مراقبة التحسن السريري شعاعياً.

13-6: PET scan و دراسة استقلاب النحاس المشع:

للأسف رغم ان هذه الدراسات ليست بالحديثة كلياً، الا انها لم تدخل في التشخيص ضمن مشفانا.

14. الدراسة التشريحية المرضية

شملت الدراسة الاطفال الذين اجروا خزعة كبد خارج و ضمن المشفى. 12 طفل (40%) اجريت لهم هذه الخزعة. شملت طفلاً غير عرضي وشملت اربعة من الاطفال ذوي التظاهر العصبي. كانت نتائج الخزعات كالتالي:

6.67% خزعة كبد ضمن الحدود الطبيعية (ضمت احد اطفال التظاهر العصبي المدروسين)

6.67% خزعة غير كافية للتشخيص

3.33% تشمع كبد صغير العقيدات (تالي للنخر)

6.67% التهاب كبد مزمن فعال مع تليف بابي بؤري

3.33% تليف شامل لجميع المسافات البابية مع تشكل حلقات، مع تنخر خلوي وهيولى فجوية ورشاحة ناسجه، تتماشى مع تشمع كبد (ضمت احد اطفال التظاهر الكبدي العصبي)

10% زيادة طفيفة في عدد الخلايا اللمفاوية الالتهابية مع عدد متغير من خلايا الكبد العرطلة، واستحالة شحمية وتراكم للغليكوجين في النوى (ضمت اثنين من اطفال التظاهر العصبي المدروسين + طفل لاعرضي)

ويلاحظ من السابق ان خزعة الكبد ليست نوعية للتشخيص، بسبب عدم توفر ملونات النحاس النوعية وعدم امكانية اجراء المعايرة الكمية لنحاس الكبد. ومع ذلك فالتبدلات النسيجية تتوافق مع تقدم المرض، حيث شوهد التشمع عند طفل مع فترة فاصلة بين الاعراض والتشخيص 4سنوات، ووجد التهاب الكبد المزمن مع حالتي حديثي التشخيص نسبياً.

تعذر اجراء الخزعة في بعض الحالات، بسبب عدم موافقة الاهل تارة، و عدم توفر التحاليل المناسبة ما قبل اجراؤها تارة اخرى، واحياناً لم يتم طلبها كما في نصف الحالات العصبية.

15. المعالجة:

حسب الاطفال المدروسين فقد استخدم العلاج النوعي (الخالبات و/او الزنك) في معظم الاطفال وذلك بنسبة 90%، بغض النظر عن الاعراض والعلامات لديهم. 10% فقط لم يتلقوا المعالجة وذلك بسبب سوء الحالة العامة لديهم و جميعهم كانوا في مرحلة متقدمة من القصور الكبدي، 6.67% توفوا في قسم العناية المشددة لتدهور الوظيفة الكبدية و 3.33% تم تحويله الى مشفى خارجي ولم تتم متابعته من ناحية العلاج لاحقاً. جميع الاطفال اللذين لم يتلقوا معالجة نوعية تمت معالجتهم عرضياً لتقليل تظاهرات قصور الكبد، فقد استخدمت التدابير كاملة من نقل بلازما وعوامل التخثر و اعطاء فيتامين K الى نقل الالبومين و الصادات النوعية تدابير خفض الامونيا و مراقبة مظاهر الاعتلال الدماغي الكبدي.

جدول (15) دراسة نوع المعالجة			
نوع المعالجة	النسبة	التظاهر السريري	العقاييل
معالجة عرضية دون تلقي معالجة نوعية	10%	قصور كبد حاد	6.67% وفاة ضمن المشفى
			3.33% تحويل لمشفى خارجي
معالجة نوعية بالخالبات و/او الزنك	90%	شمل جميع الاطفال اللاعرضيين واطفال التظاهر العصبي	مفصل

استخدم البنسلامين في 83.33% من الحالات، مع تعذر تأمينه عند طفل واحد، وطفل آخر تقرر استخدام الزنك كمعالجة وحيدة وكان طفل بدون اعراض سريرية عند التشخيص. جميع الأطفال ذوي التظاهر العصبي تم تأمين وبدء العلاج بالبنسلامين عند وجود المظاهر العصبية، واثنين من اطفال اللاعرضيين من اصل ثلاثة تم استخدام البنسلامين. الطفل الثالث الذي كانت حالته لا عرضية ولم يتلقى علاج تحول الى الشكل العرضي(العصبي) بعد سنتين من التشخيص المبدي، ثم تم البدء بالعلاج.

الجرعة المستخدمة تراوحت بين 0.5-1 غ / اليوم حسب عمر الطفل ومرحلة المرض مقسمة على جرعتين او ثلاث، ذكرت صعوبات في تأمين الدواء في معظم الحالات، معظم الاطفال اعتبروا ذوي مطاوعة جيدة على الدواء رغم بعض الاعراض الهضمية في بداية العلاج. على الرغم من ذلك فقط تم ايقاف الدواء من قبل الاهل في 6.67% من الحالات دون سبب واضح، وانتهت هذه الحالات بالقصور الكبدي الصاق للأسف.

تمت مراقبة جميع المرضى الذين تلقوا البنسلامين عبر تقييم دموي وبولي متكرر ، لم تذكر تأثيرات جانبية هامة ادت الى ايقاف المعالجة عدا طفل واحد تطور لديه بيلة بروتينية +4، وبمتابعة الحالة تم العودة للبنسلامين بعد 6 اشهر. وحدث نقص صفيحات في حالة واحدة.

بالنسبة لذوي التظاهر العصبي فقد كانوا بمطاوعة جيدة نسبياً ولكن في نصف المرضى كانت المطاوعة جيدة فقط بعد توضيح المظاهر العصبية، اغلب الاطفال تمت متابعتهم في العيادة العصبية لاحقاً، مع تحسن او ثبات نسبي في 83.33% من الحالات، مع 16.67% تدهور عصبي مستمر رغم رفع الجرعة وازافة الزنك منذ بداية المعالجة، ومن ثم تخلف المريض عن المتابعة في المشفى.

اما المعالجة بالزنك فقد استخدمت في جميع المرضى المعالجين (90%) و استخدمت كمعالجة مشتركة مع البنسلامين في 83.33% و 6.67% كمعالجة وحيدة.

الجرعة تراوحت بين 50-100 مغ من عنصر الزنك في اليوم مقسمة على جرعتين او ثلاث، وفي معظم الحالات استخدمت خلات الزنك الفموية ، اغلب الحالات تم اكمال المعالجة دون مضاعفات هضمية هامة. جميع الاطفال ذوي التظاهر العصبي تم علاجهم بالزنك مع البنسلامين ومنذ بداية التشخيص.

في ثلث الحالات تمت المتابعة والمراقبة للعلاج بالبنسلامين عبر اجراء نحاس بول 24 ساعة، وكانت النتائج بين 412-1600 مكغ/اليوم ، وحسب هذه النتائج تم اخذ القرار المناسب.

لم تتم متابعة اي طفل عبر اعادة خزعة الكبد وذلك بسبب رفض الاهل قبول الطفل من جديد في معظم الحالات.

في جميع الحالات تم وضع الطفل على الحماية الخاصة بالمرض وفق البروتوكول المتبع في مشفانا، ووضع اغلب المرضى في مرحلة ما على بيريدوكسين فموي يومي.

كانت الفترة الفاصلة بين بدء الاعراض و بدء المعالجة النوعية في جميع الحالات بين شهر -4 سنوات، وكانت هذه الفترة بالنسبة للأطفال ذوي التظاهر العصبي بين 2-4 سنة.

في نصف الحالات تقريباً لم تحدد فترة المعالجة الكاملة وذلك بسبب عدم التزام معظم الاهالي بالزيارات الروتينية للعيادات المتخصصة و متابعتهم خارجياً. بعض الحالات ما زالت قيد المعالجة المنتظمة حتى الان. وكما ذكرنا اوقف الدواء بشكل

عشوائي و غير متابع في 6.67% من المرضى ادت الى عقابيل خطيرة لاحقاً. كما ان طفلاً شخص عبر المسح، ونظراً لعدم الالتزام بالتوصيات فقد راجعنا خلال عامين مع اعرض عصبية.

بنسلا مين + الزنك

مرضى التظاهر العصبي

16. المتابعة والنتائج:

قبل الحديث عن النتائج لا بد من التأكيد على انه تم اعتماد بروتوكول التشخيص المعتمد في مشفى الاطفال، وكل اطفال الدراسة حققوا المعيار المطلوب.

Kayser-Fleischer rings		Liver copper (in absence of cholestasis)	
Present	2	> 250 µg/g	2
Absent	0	50-250 µg/g	1
Neurologic symptoms (or typical brain MRI)		Normal (<50 µg/g)	-1
Present	2	Rhodamine-positive hepatocyte on biopsy*	1
Absent	0	Urinary copper (in absence of acute hepatitis)	
Serum ceruloplasmin		Normal	0
Normal (>0.2 g/L)	0	1-2× ULN	1
0.1-0.2 g/L	1	> 2× ULN	2
<0.1 g/L	2	Normal, but > 5× ULN after D-penicillamine	2
Coombs-negative hemolytic anemia		Mutation analysis	
Present	1	Two chromosome mutations	4
Absent	0	One chromosome mutation	1
		No mutations detected	0
Total score		Evaluation	
≥ 4		Diagnosis highly likely	
2-3		Diagnosis probable, more tests needed	
≤ 1		Diagnosis very unlikely	

Diagnostic score in Wilson disease-Children Hospital,Damascus

• نسب الحالات المتابعة و غير المتابعة

تم متابعة 73.33% من الحالات خلال فترة الدراسة، ومن ضمنهم 83.33% من الاطفال ذوي التظاهر العصبي.

وجدت صعوبات لدى الاهل في متابعة العيادات وذلك لعدة اسباب:

- معظمهم من المحافظات ومنها البعيدة نسبياً مثل حلب.
- الاوضاع غير مستقرة في هذه الفترة.
- اهمال بعض الاهالي وخاصة عند ملاحظتهم عدم وجود تحسن سريع كما يتمنون، وعدم صبرهم على العلاج واختلاطاته ومتابعاته.
- صعوبة تأمين الدواء حتى المنتج الوطني منه.

• نتائج المرضى المتابعين (تحسن، نكس بأعراض اخرى، تدهور حاد، وفاة..)

من الحالات التي توبعت:

- حدثت الوفاة في 13.33% من الحالات، نصفها كانت الاعراض سريعة الترقى ولم تكن هناك معالجة نوعية للمرض وذلك بسبب التدهور السريع والحاد الذي حال دون البدء بالمعالجة. النصف الآخر تم ايقاف المعالجة من قبل الاهالي دون سبب واضح ومقنع مما ادى الى تدهور الحالة ومراجعة المشفى بحالة قصور كبدي صاعق لم يستجيب على المعالجة العرضية. تراوحت المدة بين ايقاف المعالجة وحدث الوفاة بين 9-17 شهر.
- تدهور حاد في 3.33% وتطور قصور كبدي حاد، ولكن تم التحويل الى مشفى خارجي ولم تتم المتابعة للحالة.
- 10% وكانوا من ذوي الحالات اللاعرضية تمت متابعتهم، في 3.33% تم العلاج الاحادي بالزنك منذ بداية التشخيص وما زال قيد المعالجة المنتظمة. 3.33% ما زال قيد المعالجة بالزنك والجرعة المخفضة من البنسلامين. الطفل الاخير تمت متابعته بعد تحوله الى الشكل العرضي و استخدم في العلاج كلاً من الزنك و البنسلامين.
- 16.67% وكانت من الحالات ذات الاعراض العصبية(خمسة اطفال من اصل ستة منهم) تمت متابعتهم وهم قيد المعالجة والمتابعة المنتظمة، معظم هؤلاء الاطفال في حالة استقرار نسبي وقيد المعالجة بالزنك وجرعة مخفضة من البنسلامين والحمية، وذكر لديهم تحسن هام في الاعراض مثل الصداع و الضعف العضلي والغثي والدوار واضطراب المشي وتحسن نسبي في الرجفان واضطراب الكتابة، واستقرار اضطرابات عسر المقوية او تحسنها بشكل طفيف.
- طفل واحد(3.33%) تم اضافة L-dopa كعلاج لعسر المقوية، ومع ذلك استمر التدهور العصبي فيما يتعلق بعسر المقوية وتشكلت لديه تقلصات شديدة مسببة للعجز النسبي وعدم قدرة على المشي والعبا غزير وزيادة بشدة الرجفان . اما الطفل الذي لم تتم متابعته فقد لوحظ عدم تحسنه على العلاج النوعي (الزنك و البنسلامين) واستمر التدهور العصبي الشديد حتى اخر زيارة الى العيادة، ثم حدث انقطاع عن المتابعة، ولم يسجل من الاطفال المتابعين بشكل كامل.
- 30% من الحالات المتابعة ذوي اعراض هضمية في الاساس، معظم الحالات في حالة شفاء سريري ومخبري، جميعهم عولجوا بالزنك و البنسلامين والحمية، حيث تم تخفيض جرعة البنسلامين في الاغلب والاستمرار بمراقبة اعراض المرض المتوقعة و التأثيرات الجانبية للعلاج. في بعض هذه الحالات رفض الاهل ايقاف البنسلامين بشكل كامل. حدث انقطاع عن المعالجة وعدم مطاوعة لدى طفلين وعند العودة الصريحة للأعراض تم البدء بجرعات البنسلامين والزنك والبيريدوكسين من جديد وذكر عودة التحسن عند طفل و استمرار التدهور الكبدي عند الطفل الاخر، وما زال قيد المعالجة . وفي حالة واحدة حدث نقص صفائح الى اقل من 80 الف/مم³، حيث تم اعتباره اختلاط للمعالجة بالبنسلامين وتم تخفيض الجرعة الى 150 مغ يومياً ومازال مستمر عليها حتى الان، ولم تزد الجرعة عن ذلك بسبب عودة انخفاض الصفائح عند استئناف جرعة البدء. في طفل اخر تطور لديه بيلة بروتينية +4 تم ايقاف المعالجة بالبنسلامين لمدة 6 اشهر، ثم العودة الى جرعة البداية بشكل تدريجي بعد 6 شهور.

ومن هنا يجي التأكيد على ضرورة الاستعمال الدقيق والمتابعة المستمرة للمعالجة وهذا يتطلب مناقشة الاهل و الطفل بروية ووضوح، وبيان النتائج لهم في كل من حالتي المعالجة ام اهمالها وذلك بغية الاقتناع التام اللازم لتقليل خطورة المعالجة التي تقتضي فعاليتها الاستمرار عليها مدى الحياة.

والخطة المقترحة من اجل متابعة الاطفال المرضى هي:

-مراقبة سريرية ومخبرية لصيقة ومنتظمة.

-اجراء تعداد عام للكريات البيض والصفائح والخضاب كل شهر في البداية ثم كل شهرين.

انخفاض الكريات البيض عن 3000/مم³ والصفائح عن 100 الف/مم³ أو تناقص الكريات البيض والصفائح في ثلاث عيارات متتالية حتى لو كانت ضمن الحدود الطبيعية تستدعي إيقاف المعالجة مؤقتاً. وتعاد جرعات صغيرة ومتزايدة تحت غطاء من الستيروئيدات.

-إجراء فحص بول وراسب كل شهرين وعند ظهور البيلة البروتينية يعاير بروتين البول في 24 ساعة فإذا تجاوز 1 غ/اليوم يوقف الدواء.

-المراقبة الدورية لوظائف الكبد كل 6 شهور لكشف حالات التهاب الكبد السمي الركودي الناجم عن المعالجة ولمراقبة التحسن، عن طريق إجراء خمائر الكبد و البيلروبين و زمن البروترومبين.

-إجراء تقييم دوري كل 6 شهور لنحاس و سيرلوبيلازيمين المصل ومعايرة النحاس المطروح بالبول ، ويجب ان يكون 600-800 مكغ/ اليوم اثناء العلاج، وكونه اقل من ذلك قد يعني عدم كفاية العلاج. كما ان عيار النحاس بعد قطع العلاج لمدة يومين يجب ان يكون اقل من 1200مكغ/اليوم وكونه اكثر من ذلك يعني ان السيطرة على الحالة غير جيدة(اي ان مخازن النحاس غير ناضبة) بسبب عدم انتظام العلاج او عدم كفاية الجرعة.

-اعادة خزعة الكبد كل سنتين لمراقبة التحسن النسيجي و انخفاض محتوى الكبد من النحاس..

17. دراسة القصة العائلية والمسح العائلي:

كما ذكرنا فقد انتمى اطفال الدراسة الى 27 عائلة. وكان قد اجري المسح العائلي بشكل واف في 6 اسرة فقط وكانت النتائج كالتالي:

- لقد درس وجود قصة عائلية لوفاة اخوة بمرض مشابه، او وجود مرض مشابه في 20 عائلة من اصل 27، وذلك بنسبة 74% وهي نسبة عالية جداً. وهي نسبة تجعلنا نؤكد على التفكير بالمرض بمجرد الشك به وعدم انتظار وجود السوابق المماثلة. ومن الملفت للنظر ان هذه القصة العائلية ترافقت مع الاناث بنسبة 80%، وجميع حالات الوفيات العائلية كانت من الاناث، وهذا يتطابق مع الدراسات الاخرى التي بينت ان شكل الاصابة عند الاناث ابكر واكثر حدة من الذكور.

من هنا نؤكد على ضرورة التفكير بالمرض واجراء الاستقصاءات اللازمة بمجرد الشك بوجوده خاصة في حال وجود قصة عائلية ايجابية.

- العائلات الست التي درس افرادها بشكل كاف تم اكتشاف حالتين مع شك قوي بداء ويلسون، وحالتي وفاة عزيزت الى مرض كبدي مبكر، ولكن هذه الحالات لم تدخل في الدراسة لأنها لم تؤكد ضمن المشفى واخذت احياناً بناء على رأي بعض الاطباء غير الاختصاصيين.

-كشف الاخوة متخالف في الالوان غير ممكن في ظروفنا الحالية، لأنه يتطلب عيار محتوى النحاس الكبدي و دراسة حركية النحاس المشع، وهذه التقنيات لم تتوفر لدينا بشكل مناسب بعد. هذا الكشف يعتبر عنصراً ضرورياً وخاصة من اجل النصيحة بعدم الزواج من شخص غير معروف انه حامل للمورثة الشاذة. وعملياً ليس امامنا الا النصيحة بعدم الزواج بين الاقارب في نطاق هذه الاسر المصابة، ويؤدي ذلك الى انخفاض نسبة الاصابة نظرياً حيث يفترض ان نسبة شيوع المورثة الشاذة في هذه العائلات هو اعلى من مجموع السكان.

في الجدول التالي ملخص للمرضى ذوي التظاهر العصبي:

الحالة	العمر	الجنس	الاعراض عند وضع التشخيص	الاعراض العصبية عند التظاهر العصبي الكامل	القصة العائلية	حلقة كايذر فليشر	نحاس بول 24 ساعة (مكغ/اليوم)	سيرلويلا زمين المصل	خزعة الكبد	مرنان دماغ	العلاج و المتابعة
1	6 سنة	ذكر	لا عرضي	صداع، رجفان، رنح، رته، عسر مقوية، العاب	+	+	اكبر من 40	منخفض	لم تجرى	طبيعي	منذ بدء المظاهر العصبية: زنك+بنسلا مين +بيريدوكسين+حمية تحسن معظم المظاهر عدا استمرار عسر مقوية
2	13 سنة	ذكر	عصبية	اختلاج، صداع، اضطراب مشي، غشي، عسر بلع، العاب	-	+	اكبر من 40	منخفض	ضمن الحدود الطبيعية	ارتفاع اشارة في النويات الشاحبة في الزمن الثاني والفليز	تغيريتول+ليفيرماكس زنك+بنسلا مين+بيريدوك سين+حمية تحسن معظم المظاهر بما فيها الاختلاج
3	5 سنة	انثى	عصبية	عسر مقوية، صداع، دوام، العاب، رته، ضعف عضلي	+	-	اكبر من 100	طبيعي	زيادة طفيفة في عدد الخلايا اللمفاوية الالتهابية واستحالة شحمية وتراكم للغليكوجين في النوى	ارتفاع اشارة في النويات الشاحبة في الزمن الثاني والفليز	L-dopa + زنك+بنسلا مين+بيريدوك سين+حمية. عدم تحسن عسر المقوية والالعاب

4	12 سنة	انثى	عصبية	صداع،دوار، غشي،العاب، عسر مقوية	+	+	اكبر من 40	منخفض	لم تجرى	طبيعي	زنك+بنسلامين+بيريدوك سين+حمية تحسن معظم المظاهر،تحسن بسيط لعسر المقوية
5	9 سنة	انثى	كبدية	عسر مقوية،العاب، ضعف عضلي، صداع،اضطراب مشي،رته، تراجع روحي،رقص، سحنة ساردونية	-	+	اكبر من 100	منخفض	تتماشى مع تشمع كبد	اشارة مرتفعة الاشارة في الزمن الثاني والفيلير في المهادين والنويات الشاحبة والمذنبية	علاج عرضي+زنك+بنسلامين +بيريدوكسين+حمية تدهور عصبي مستمر، لم يتابع
6	13 سنة	ذكر	كبدية	رجفان،ضعف عضلي،رته، صداع،العاب، اضطراب مشي،عسرة بلع،دوار	+	+	اكبر من 100	منخفض	زيادة طفيفة في عدد الخلايا اللمفاوية الالتهابية واستحالة شحمية وتراكم للجليكوجين في النوى	ارتفاع اشارة في النويات الشاحبة في الزمن الثاني والفيلير	زنك+بنسلامين+بيريدوك سين+حمية تحسن معظم الاعراض العصبية

الفصل الثالث

المقارنة مع دراسات متشابهة

يوجد العديد من الدراسات التي تشبه من حيث المبدأ دراستنا، مع اختلاف حجم العينة وبعض طرق الاستقصاءات و طريقة المتابعة. من الدراسات المشابهة:

1-Neurological Wilson Disease in children: a three years' experience from Multan. Department of Paediatrics, Nishtar Hospital, Multan, Pakistan.2011

2-Neurological features and management of Wilson disease in children an evaluation of 12 cases. Division of Pediatric Neurology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey.2015

تم اختيار الدراسة الاخيرة كدراسة مقارنة، وكانت النتائج كالتالي:

نمط الدراسة	دراسة المقارنة	دراستنا	تعليق
عدد الاطفال ذوي التظاهر العصبي	مقطع مستعرض 12 من اصل 69 (%17.3)	مقطع مستعرض 6 من اصل 30 (%20)	العدد اكبر في دراسة المقارنة، ومدة الدراسة اطول
توزع الجنس	ذكور (%42) اناث (%58)	ذكور (%50) اناث (%50)	معظم الدراسات العالمية، يتساوى فيها اصابة الجنسين مع رجحان خفيف للذكور
متوسط العمر	9.9 سنة	8 سنة	
مدة المتابعة	10-1 سنة	خلال 4 سنوات	
القصة العائلية الايجابية	50% كشف منهم بالمسح العائلي فقط: 25%	66.67% كشف منهم بالمسح العائلي فقط: 16.67%	القصة العائلية نسبتها عالية عالمياً. تصل الى 78% في بعض الدراسات
توزع المرضى ذوي التظاهر العصبي	لا بدئي عرضي عصبي بدئي (%25) كبدى بدئي (%75)	لا عرضي بدئي (16.67) عصبي بدئي (%50) كبدى بدئي (%33.3)	ساعدت ايجابية القصة العائلية و حلقة كايزر فليشر في الكشف المبكر في دراستنا
الفترة الفاصلة بين بدء التظاهرات العصبية و التشخيص	5-1 سنة (ثلاث مرضى)	10 شهور - 4.9 سنة (ثلاث مرضى)	اختلفت هذه الفترة نظرا لعدة عوامل، اهمها القصة العائلية والمستوى التعليمي للأهل
اشيع التظاهرات العصبية	الصداع و الرجفان	الصداع و عسر مقوية	

معظم الدراسات العالمية تشير الى وجودها عند جميع مرضى التظاهر العصبي، بعض الاختصاصيين يجعلون البحث عنها جوهرياً. في دراستنا كانت النسبة اقل من الدراسات العالمية بشكل مفسر نظراً لوجود طفل صغير العمر	50%	83.33%	حلقة كايزر فليشر	
نلاحظ من نسبته انه معيار هام في التشخيص، ومساعد في حسم التشخيص التفريقي احياناً. يساعد في تقدير المطاوعة الدوائية و الحاجة الى تعديل الجرعة لاحقاً.	100% كلهم فوق 100مكغ/اليوم	100% 50% فوق 40مكغ/اليوم 50% فوق 100مكغ/اليوم	ارتفاع نحاس البول	المخبريات الاساسية
معيار هام ولكنه ليس حاسم، مفيد في عمليات المسح	84%	83.33%	نقص سيرلوبيلازمين المصل	
ليست نوعية	92%	83.33%	اضطراب وظائف الكبد	
غير نوعي	33%	66.67%	ارتفاع بيلروبين المصل	
غير نوعي	33%	33.3%	فقر الدم	
غير نوعي	8%	33-16% (هناك اختلاف بين قيم PT/PTT)	اضطراب تخثري	
يغلب نقصه عند وجود مظاهر كبدية مرافقة	25%	33.33%	نقص البومين المصل	
رغم عدم حساسيتها العالية دون وجود ملونات خاصة او معايرة النحاس، لكنها تبقى معيار هام في التشخيص	75% وجد ارتفاع في عيار النحاس في الخزعة الجافة بـ78%	66.67% عيار النحاس غير متوفر -طبيعية(16.67%) -ما قبل تشمع(33.33%) -تشمع(16.67%)	خزعة الكبد	

الرنين الدماغي	100% -طبيعي(33.33%) -ارتفاع الإشارة في النوى القاعدية في الزمن الثاني(50%) -إشارة منخفضة في الزمن الاول و مرتفعة الإشارة في الزمن الثاني والفيلير في المهادين، والنويات الشاحبة والمذنبية، وكذلك السويقات المخية(16.67%)	91.67% -طبيعي(58.33%) -ارتفاع إشارة في النوى القاعدية في الزمن الثاني(16.67%) -ارتفاع إشارة في الكرة الشاحبة في الزمن الاول(16.67%)	الشدوذ الشعاعي الوصفي غير موجود في جميع الحالات. لكنه مفيد جداً في التشخيص والمتابعة
----------------	---	--	---

الفصل الرابع

التوصيات

- 1- يجب التفكير بداء ويلسون في كل من الحالات التالية:
 - كل طفل عمره أربع سنوات أو أكثر ويشكو من مظاهر كبدية غير معللة حادة أو مزمنة أو كان سير المرض الكبدي غير عادي (شديد، معاود، مديد، متشارك مع انحلال دم).
 - كل طفل عمره أكبر من ثمان سنوات ولديه مظاهر عصبية مستمرة وغير مفسرة.
 - كل طفل لديه فقر دم انحلاي مجهول السبب خاصة إذا ترافق مع إيجابية اختبارات الكبد.
- 2- في أي حالة حديثة التشخيص يجي استكمال الدراسة بتقييم الوظيفة الكلوية. كما نؤكد على افضلية إجراء الخزعة الكبدية لما لذلك من أهمية في تحديد الانذار و مراقبة التحسن بغض النظر عن رغبة الاهل.
- 3- الداء الكبدي المزمن في الاطفال او المراهقين هو داء ويلسون حتى يثبت العكس.
- 4- اهم تشخيص تفريقي للداء الكبدي المزمن وخاصة عند الاناث هو التهاب الكبد المناعي الذاتي عند الشك بداء ويلسون كسبب اولي.
- 5- التأكيد على أهمية العلاج بالبنسلامين مدى الحياة في اغلب الحالات ، وتبقى المعالجة بالزنك معالجة ذات أهمية كبيرة وخاصة الاطفال الصغار وفي الحمل و في المرحلة اللاعرضية. هذا يحتاج الى جهد كبير من اجل اقناع الاهل و الطفل لضمان تعاونهم والمطاوعة الجيدة.
- 6- مراقبة تأثيرات المعالجة بشكل دوري بإجراء فحص سريري متكرر ، مراقبة مخبرية (وظيفة الكبد، تعداد عام وصيغة، فحص بول وراسب، معايرة نحاس البول) ومراقبة شعاعية(إيكو بطن، رنين مغناطيسي دماغي) و مراقبة نسيجية (خزعة كبد).

7-تشخيص المرض قبل الولادة حالياً غير متوفر لدينا، ولكن الدراسات الحديثة تتجه الى الاعتماد على المسح الوليدي بالـ TMS ، بالإضافة الى طرق المسح القديمة.

8-من الضروري اجراء المسح العائلي في كل حديثة التشخيص بهدف:

- كشف المصابين في المرحلة اللاعرضية وبدء العلاج باكراً.
- كشف الحملة متخالفو اللواقح لإسداء النصيحة الوراثية بعدم الزواج بشخص يحمل المورثة المعطوبة.

9-الفحوصات التي يجب اجراؤها بالإضافة الى الفحص السريري الجيد لكشف الاخوة المصابين هي:

- معايرة السيرلوبيلازمين المصلي.
- معايرة اطراح النحاس البولي قبل وبعد اجراء اختبار التحدي بالبنسلامين.
- فحص العين بالمصباح الشقي لتحري حلقة كايزر فليشر.
- خزعة الكبد ودراسة تشريحية ومعايرة النحاس فيها ان امكن.
- قد نضطر لإجراء دراسة استقلال النحاس المشع.

10-حصر العائلات المصابة في القطر و تأمين الدواء لهم بشكل مستمر من قبل وزارة الصحة لان المرض قاتل بغياب المعالجة، ونسبة شفاء عالية في حل تطبيق المعالجة المناسبة والمتابعة الجيدة.

11- ان كل صداع مع اضطرابات عصبية غير مفسرة وخاصة بوجود قصة عائلية يتطلب منا اجراء تقييم اشمل فيما يخص داء ويلسون و اقله اجراء فحص العين بالمصباح الشقي.

12-من التشخيص التفريقي الذي يجب وضعه بعين الاعتبار عند مراجعة طفل مع قصة رجفان، هو داء ويلسون.

13-من المظاهر العصبية الملاحظ ان تحسنها عبر المعالجة يكون واضحاً: الصداع، الضعف العضلي، الغشي، الدوار. اما اضطرابات المقوية فهي تبدو ذات تحسن طفيف رغم كل المعالجة الفعالة، ويبدو ان الرنح يسلك سلوك عسر المقوية في نقص الاستجابة.

14-تواجد حلقة كايزر فليشر موجه هام جداً للمرضى ذوي التظاهر العصبي. وهي تتواجد بنسبة كبيرة لحسن الحظ، ولكن لها علاقة مع مدة تراكم النحاس ايضاً، فهي لا تتواجد في الاعمار الصغيرة بغض النظر عن اعراضهم البدئية.

15- ليس من الضروري تواجد شذوذات على الرنين المغناطيسي رغم التظاهرات العصبية السريرية، والعلاقة بين وجود التظاهرات و الشذوذات الشعاعية قيد الدراسة.

16-الرنين دراسة متابعة اساسية لمرضى التظاهر العصبي، فقد لوحظ التحسن الشعاعي مع المعالجة الفعالة.

17-الضعف العضلي و الخدر عند مريض ويلسون، يوجه لمعايرة شوارد الدم و CK .يمكن اعتبار الضعف العضلي في مرضى ويلسون اضطراباً استقلابياً اكثر من كونه تظاهرياً عصبياً او هيكلياً.

18-فحص العين ومعايرة نحاس البول ومعايرة سيرلوبيلازمين المصل، اختبارات بسيطة وغير مكلفة عند كل طفل مع قصة التهاب كبد غير مفسر، او لديه قصة عائلية مشبوهة.

الباب الثالث

المراجع REFERENCES

أولاً: الدراسات التي اعتمد عليها في المقارنة و الحصول على الصور:

1. NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHIATRIC SPECTRUM OF WILSON'S DISEASE IN LOCAL POPULATION. Department of Neurology, King Edward medical University / Mayo Hospital, Lahore, Pakistan 2008
2. Neurological features and management of Wilson disease in children: an evaluation of 12 cases. Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey.2015
3. Magnetic Susceptibility Changes in the Basal Ganglia and Brain Stem of Patients with Wilson's Disease.2017
4. Hanna M. Volpert, Jan Pfeiffenberger, Jan B. Gröner, Wolfgang Stremmel, Daniel N. Gotthardt, Mark Schäfer. Comparative assessment of clinical rating scales in Wilson's disease.2017
5. Neurological Wilson Disease in children: a three years' experience from Multan. Department of Paediatrics, Nishtar Hospital, Multan, Pakistan.2011
6. ARORA, A. KAPOOR, L. UPRETI, S. K. PURI; NEW DELHI. Intracranial MR manifestations of Wilson disease.2011
7. T. Litwin & G. Gromadzka & A. Członkowska M. Gołębiowski & R. Poniatońska. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease.2013
8. HONG CHANG, AIJING XU, ZHIHONG CHEN, YING ZHANG, FEI TIAN and TANG LI. Long-term effects of a combination of D-penicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children. China 2013
9. Newborn Screening for Wilson Disease: Does Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Provide the Solution?. National Human Genome Research Institute.2008
10. Wilson's disease: an update.2006, Shyamal K Das and Kunal Ray.
11. Ronald F. Pfeiffer, M.D. Wilson's Disease. 2007
12. Wilson's disease: An Indian perspective.2009, A. B. Taly, L. K. Prashanth, S. Sinha.
13. Neurologic Wilson's disease, Matthew T. Lorincz. Department of Neurology, University of Michigan Health Systems, Ann Arbor, Michigan, USA.2010

14. Wilson's disease in children and adolescents , diagnosis and treatment. Pediatric Hepatology Ambulatory of the Hospital das Clínicas of Universidad Federal de Minas Gerais, Brazil,2010
15. Medscape, Skyscape and up to date.

ثانياً: الدراسات و المراجع العامة:

1. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56:671.
2. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci 2010; 1184:173.
3. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. Medicine (Baltimore) 2007; 86:112.
4. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. Mov Disord 2006; 21:2192.
5. Soltanzadeh A, Soltanzadeh P, Nafissi S, et al. Wilson's disease: a great masquerader. Eur Neurol 2007; 57:80.
6. Noureen N, Rana MT. Neurological Wilson disease in children: a three years experience from Multan. J Pak Med Assoc 2011; 61:743.
7. Moores A, Fox S, Lang A, Hirschfield GM. Wilson disease: Canadian perspectives on presentation and outcomes from an adult ambulatory setting. Can J Gastroenterol 2012; 26:333.
8. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48:72.
9. Kumagi T, Horiike N, Michitaka K, et al. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. J Gastroenterol 2004; 39:1165.
10. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; 47:2089.
11. Pfeifferberger J, Gotthardt DN, Herrmann T, et al. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphisms in Wilson disease. Liver Int 2012; 32:165.
12. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:811.
13. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut 2007; 56:115.
14. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. Liver Int 2011; 31:83.

15. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010; 25:672.
16. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, et al. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5:589.
17. Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:81.
18. Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:36.
19. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011
20. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, Seo JK, Yeon M. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006
21. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56:671–685.
22. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys* 2010; 37:5165–5178.
23. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42:23–41.
24. Gumus K. Reconstruction of quantitative susceptibility maps. *Radiology* 2015; 275:617–618.
25. Gumus K, Koc G, Doganay S, et al. Susceptibilitybased differentiation of intracranial calcification and hemorrhage in pediatric patients. *J Child Neurol* 2015; 30:1029–1036.
26. Fritzsche D, Reiss-Zimmermann M, Trampel R, Turner R, Hoffmann KT, Schäfer A. Seven-tesla magnetic resonance imaging in Wilson disease using quantitative susceptibility mapping for measurement of copper accumulation. *Invest Radiol* 2014; 49:299–306.
27. Skowron 'ska M, Litwin T, Dziełyc K, Wierzchowska A, Członkowska A. Does brain degeneration in Wilson disease involve not only copper but also iron accumulation? *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47:542–546.
28. Methodology Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees (April 2006). Available at: <http://www.americanheart.org/>

29. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493–498.
30. Iorio R, D'Ambrosi M, Mazzarella G, Varrella F, Vecchione R, Vegnente A. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:637–638.
31. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: Case report of a two-year old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:496–497.
32. Mak CM, Tam S, Fan ST, Liu CL, Lam CW. Wilson's disease: a patient undiagnosed for 18 years. *Hong Kong Med J* 2006;12:154–158.
33. Lo Curto AG, Marchi A, Grasso M, Arbustini E, Loudianos G, Brega A. Early diagnosis of Wilson Disease in a six-year-old child. *J Pediatr* 2006; 148:141.
34. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G. Direct diagnosis of Wilson disease by molecular genetics. *J Pediatr* 2006;148: 138–140.
35. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115–120.
36. Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007;47:270–276.
37. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:596–602.
38. Rakela J, Kurtz SB, McCarthy JT, Ludwig J, Ascher NL, Bloomer JR, et al. Fulminant Wilson's disease treated with postdilution emofiltration Senzolo M, Loreno M, Fagioli S, Zanusi G, Canova D, Masiero A, et al. Different neurological outcome of liver transplantation for Wilson's disease in two homozygotic twins. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:71–75.
39. Fritzsche D, Reiss-Zimmermann M, Trampel R, Turner R, Hoffmann KT, Schäfer A. Seven-tesla magnetic resonance imaging in Wilson disease using quantitative susceptibility mapping for measurement of copper accumulation. *Invest Radiol* 2014; 49:299–306.

The End