

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الأطفال

دراسة دور التلويينات المناعية للنجاس في تشخيص داء ويلسون

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

أعدّ في قسم الأطفال

بإشراف الأستاذة المساعدة

أ. د. لينا الخوري

برئاسة الأستاذ الدكتور

أ. د. مازن حداد

إعداد الدكتور

زكريا أحمد عيسى

٢٠٠٩-٢٠٠٨

والله قدير

إله من مملكتي وأنا صغير، ولله عجلاننا وأنا كبير.
إله من تعبنا كئيلاً لا تعب..... وحننا كئيلاً لا حزن.
إله من لا يقدر جهدهما.

أبي وأمي الغاليين

إله إخوتي وأحبائي. إله أنوار حوري وفنداس كبري.
إله من ساركوني مسيرة حياتي وكانوا إله جانبي في أفراحهم وأحزانهم.

إخوتي الأعزاء.

أحلام - عيبر - مرشا - مرنا - محمد سامي

إله البراعم الصغيرة والفراساس البرية.
أمل الحاضر والمستقبل.

أولاد إخوتي

رهف - سارة - علي - بنول - أحمد - سدير

أصدقائي الأعزاء، رفاق حوري.

إله كل من يعمل بشرف وإخلاص في خير وطننا.

زكريا



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 .

وها نحن وقد أنهينا مرحلة الدراسات العليا بما بذلناه من جهد وتعب ، لا يسعنا إلا أن
تذكر أساتذتنا الكرام الذين أعطونا من وقتهم وعلمهم ما كان كفيلاً بنجاحنا وتميزنا .
أخص بالشكر الأستاذة الدكتور لينا الخوري التي تفضلت بالإشراف على هذا
البحث وأعطتني كل الدعم لإنجازه .

كذلك أشكر الأستاذ الدكتور مازن حداد رئيس القسم .
والأستاذ الدكتور موسى المالحم اللذان تفضلا بمناقشة هذا البحث وإغنائه .

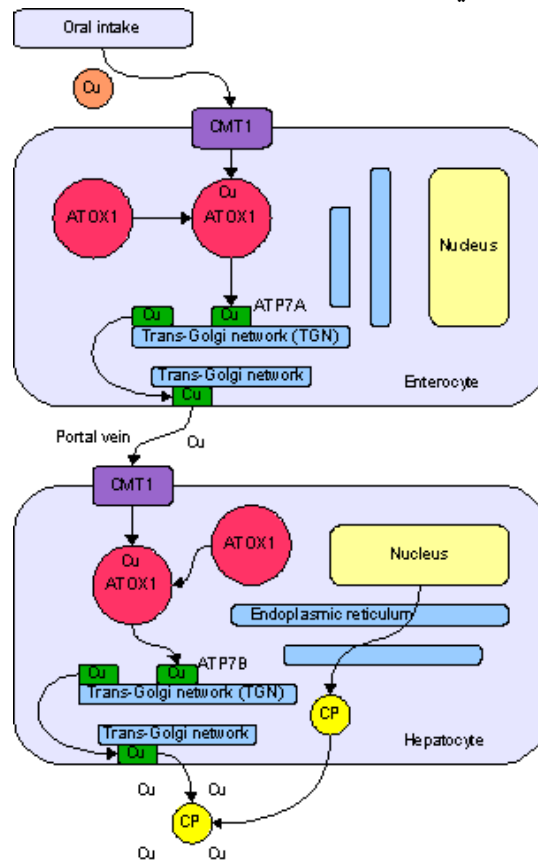
الدراسة النظرية

- ١-مقدمة.
- ٢-لمحة تاريخية.
- ٣-مصادر النحاس والحاجة اليومية.
- ٤-التظاهرات السريرية لداء ويلسون.
- ٥-الموجودات المخبرية في داء ويلسون.
- ٦-الموجودات التشريحية المرضية في داء ويلسون.
- ٧-الموجودات الشعاعية في داء ويلسون.
- ٨-الاختبارات الجينية.
- ٩-المسح العائلي.
- ١٠-المعالجة.
- ١١-الإنذار.

١ - مقدمة:

يحتاج الجسم للنحاس للقيام بالعديد من الوظائف، حيث يلعب دوراً أساسياً كعامل مساعد للعديد من الأنزيمات مثل السيرولوبلاسمين، السيتوكروم أوكسيداز، والدوبامين B هيدروكسيلاز، وأنزيم التيروزيناز^(١٦).

يدخل النحاس إلى الجسم من خلال الجهاز الهضمي وبالتحديد عبر الأمعاء الدقيقة ، يقوم البروتين الناقل الغشائي للنحاس (CMT1) الموجود في خلايا الأمعاء الدقيقة بنقل النحاس إلى داخل الخلية المعوية، حيث يتم ربط بعضاً منه إلى الميتالونين والجزء الآخر ينقل عبر (ATOX1) إلى شبكة جهاز غولجي، وكاستجابة لزيادة تركيز النحاس هنا، فإن أنزيم ATP7A يحرق النحاس داخل وريد الباب إلى الكبد. تقوم الخلايا الكبدية والتي تحوي بدورها - كالخلايا المعوية- CMT1 والميتالونين و ATOX1 بقبض النحاس لداخلها ، ولكن هنا يقوم أنزيم ATP7B بربط النحاس إلى السيرولوبلاسمين ويقوم بتحرير النحاس إلى مجرى الدم، بالإضافة إلى إزالة الفائض النحاسي بإفرازه إلى الصفراء .^(١٦،١٧)



شكل (١) مراحل نقل النحاس

عند حدوث خلل في ATPVB - كما في داء ويلسون - يحدث تراكم للنحاس في نسيج الكبد.

يستمر إفراز السيرولوبلاسمين ولكن بدون أن يرتبط بالنحاس ويتحطم بسرعة في الدم.^(١٦) عندما يصل النحاس إلى كميات كبيرة ضمن الكبد، فإنه يسبب ضرراً تأكسدياً للخلايا الكبدية ويسبب التهاب كبد مزمن فعال ، أو تليف أو تشحم. يقوم الكبد أيضاً بتحرير النحاس إلى مجرى الدم بشكل غير مرتبط بالسيرولوبلاسمين ، أي بالشكل الحر، ويقوم هذا النحاس بالترسب في أعضاء الجسم خاصة الكليتين، العينين، الدماغ؛ مسبباً التظاهرات السريرية لداء ويلسون. في الدماغ يترسب النحاس في النوى القاعدية، خاصة في globus pallidus و Putamen و كنتيجة لذلك تظهر الأعراض العصبية والنفسية لداء ويلسون.

تعريف داء ويلسون : (١٠)

داء ويلسون (التنكس الكبدي العدسي) هو اضطراب وراثي جسمي مقهور ، ينجم عن خلل في استقلاب النحاس مما يؤدي إلى تراكمه في الكبد والدماغ والكلية والقرنية وأنسجة أخرى. تبلغ نسبة حدوث الداء ١ - ١ من الولادات، وهو مرض متروك وقاتل إذا لم يعالج سيما أن المعالجة الفعالة والنوعية متوفرة.

لمحة تاريخية : (١٢،٣)

تعود تسمية داء ويلسون إلى العالم البريطاني صموئيل ألكسندر كينر ويلسون (١٨٧٨-١٩٣٧) وهو طبيب عصبية قام بوصف المرض والتغيرات التشريحية المرضية المرافقة في الدماغ والكبد.

- عام ١٩١٢ قام العالم ويلسون بوصف المرض ككينونه سريرية واعتبره اضطراب تنكسي في الجملة العصبية المركزية.

- عام ١٩٢٦ اكتشف الطبيب البريطاني جون والش البنسلامين (Penicillamine) كأول خالب فموي فعال للنحاس.

- عام ١٩٧٠ تم إدخال المعالجة بأستيات الزنك.

- عام ١٩٨٢ اكتشف والش كذلك (Trientine).

أول ما تم البدء بدراسة طفرات ATP^{VB} عام ١٩٨٠

مصادر النحاس والحاجة اليومية : (٨)

يعتبر الكبد والمحار والبقول الجافة والبطور والجوز والبندق والشوكولا أهم مصادر النحاس الغذائية، كما يحتوي حليب الأم وسطياً ٣٥مكغ / دل.
يقدر الوارد اليومي من النحاس حوالي ٢-٥ مغ.
تقدر الحاجة اليومية من النحاس عند الطفل ٥٠-٨٠ مكغ/ كغ/ يوم.
تقدر الحاجة اليومية من النحاس عند الكهل ٣٠-٦٠مكغ/كغ/يوم.

TABLE 31-2 Copper Content of Commonly Used Foods*

FOOD GROUPS	HIGH (>0.2 mg/PORTION COMMONLY USED†) (AVOID)	MODERATE (0.1-0.2 mg/PORTION) (NO MORE THAN 6 SERVINGS/DAY)	LOW (<0.1 mg/PORTION COMMONLY USED†) (MAY BE EATEN AS DESIRED)
Meat and meat substitutes	Lamb; pork; pheasant; quail; duck; goose; squid; salmon; all organ meats including liver, heart, kidney, brain; all shellfish, including oysters, scallops, shrimp, lobster, clams, and crab; meat gelatin; soy protein meat substitutes; tofu; all nuts and seeds	All other fish (3 oz), dark meat turkey (3 oz), peanut butter (2 tbsp)	Beef, cheese, cottage cheese, eggs, light meat turkey; cold cuts and frankfurters that do not contain pork, dark turkey, or organ meats; all others not listed on high or moderate list
Fats and oils	Avocado	Olives (2 medium); cream (½ c)	Butter; cream; margarine; mayonnaise; nondairy cream substitutes; oils; sour cream; salad dressings (made from allowed ingredients); all others not listed on high or moderate list
Milk	Chocolate; cocoa; soy milk		All other dairy products; milk flavored with carob
Starch	Dried beans including soybeans, lima beans, baked beans, garbanzo beans, pinto beans, dried peas; lentils; millet; barley; wheat germ; bran breads and cereals; cereals with >0.2 mg copper per serving (check label); soy flour; soy grits; sweet potatoes (fresh)	Whole-wheat bread (1 slice); potatoes in any form (½ c or 1 small); pumpkin (¾ c); melba toast (4); whole-wheat crackers (6); parsnips (¾ c); winter squash (½ c); green peas (½ c); instant oatmeal (½ c); instant Ralston (½ c); cereals with 0.1-0.2 mg of copper per serving (check labels); dehydrated and canned soups (1 c)	Breads and pasta from refined flour; canned sweet potatoes; rice; regular oatmeal; cereals with <0.1 mg of copper per serving (check label); all others not listed on high or moderate list
Vegetables	Mushrooms; vegetable juice cocktail	Bean sprouts (1 c); beets (½ c); spinach (½ c cooked, 1 c raw); tomato juice and other tomato products (½ c); broccoli (½ c); asparagus (½ c)	All others, including fresh tomatoes
Fruits	Nectarines; dried fruits including raisins, dates, and prunes (dried fruits are permitted if dried at home)	Mango (½ c); pears (1 medium); pineapple (½ c); papaya (¼ average)	All others
Desserts	Desserts that contain significant amounts of any foods high in copper		All others
Sugar and sweets	Chocolate; cocoa	Licorice (1 oz); syrups (1 oz)	All others including jams, jellies, and candies made with allowed fruits; carob; flavoring extracts
Miscellaneous Beverages†	Brewer's yeast Instant breakfast beverages; mineral water; alcohol	Ketchup Postum and other cereal beverages	All others including fruit-flavored beverages; lemonade

شكل (٢) يوضح محتوى الأغذية من النحاس

يحدث ارتفاع النحاس المصلي في عدد من الحالات مثل: (١٠)

- ١- فقر الدم الخبيث، فقر الدم بعوز الحديد.
 - ٢- الالبيضا الحاد والمزمن.
 - ٣- اللمفومات الخبيثة.
 - ٤- أثناء النوب الانحلالية في داء ويلسون.
- بينما ينخفض النحاس المصلي في الحالات المرضية التالية مثل:
- ١- النفروز (بسبب فقد السيرولوبلاسمين بالبول).
 - ٢- داء ويلسون.
 - ٣- الكواشيركور.

إن النحاس الموجود في النسيج الكبدي يشكل حوالي ٨% من نحاس البدن، ويتوضع في البارانشيم الكبدي وليس في خلايا كوبفر.

يعتبر السيرولوبلاسمين أكثر بروتين نحاسي معروف، وهو يحتوي حوالي ٩٥% من نحاس المصورة، يتم تصنيعه في الكبد ويحرر إلى المصل على شكل عديد بيتيد مع (٦) ذرات من النحاس ، يبلغ نصف عمره الحيوي (٥,٥) يوماً. (٢)

يرتفع السيرولوبلاسمين في كل أشكال التخرّب النسيجي والمتضمن إطلاق جذور فوق أكسيد كجزء من ارتكاسات الطور الحاد.

عزيت مورثة السيرولوبلاسمين إلى الصبغي ٣- ووجد أن ٧٠% من السيرولوبلاسمين يكون في القطاع المصلي و ٣٠% في القطاع خارج الأوعية، ويتأثر القسم المصلي بمستوى النحاس والأستروجينات ويرتفع بزيادتهما ، كما أن مستوى السيرولوبلاسمين يختلف حسب العمر . جدول (١)

العمر	دم الحبل السري	٦ شهور	سنتان	بالغ
تركيز السيرولوبلاسمين مغ / د.ل	٢-١٣	٢٠-٤٠	٣٠-٥٠٠	٢٠-٤٠

جدول (١)

يشاهد ارتفاع السيرولوبلاسمين في الحالات التالية :

- ١- الفترة الأخيرة من الحمل.
- ٢- الانتانات الحادة.
- ٣- تشمع الكبد المعاوض.
- ٤- تناول مانعات الحمل الفموية.

أما نقص السيرولوبلاسمين فهو يشاهد في بعض الحالات التالية: (١٠)

١- حالات قصور الكبد الشديد في المراحل المتقدمة.

٢- التناذر النفروزي.

٣- التهاب الكبد المزمن الفعال.

٤- بعض الأمراض مثل داء ويلسون - داء مينغز.

التظاهرات السريرية لداء ويلسون

Clinical manifestations

تعود التظاهرات السريرية لداء ويلسون إلى تراكم النحاس في مختلف أجهزة الجسم كالدمغ والكبد والكليتين والجملة العصبية المركزية.....الخ.
يبين الجدول (٢) - تظاهرات داء ويلسون. (١٦)

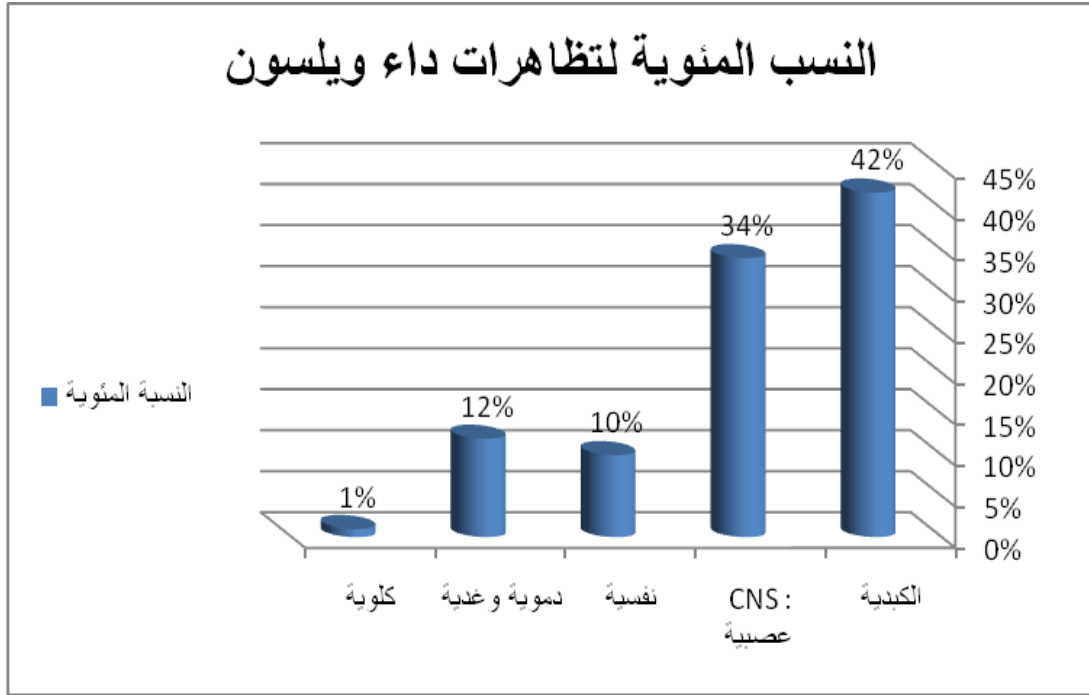
التأثيرات الكبدية	التأثير على CNS	التأثيرات العينية	التأثيرات الأخرى
التهاب كبد حاد	عصبية	حلقة كايزر فليشر	فقر دم انحلاي
التهاب كبد مزمن فعال	نفسية	ساد عيني	تأثيرات غدية
تشمع كبدي			تأثيرات كلوية
قصور كبدي صاعق			تأثيرات هيكلية
			تأثيرات قلبية

جدول (٢)

كما هو واضح فإنّ التظاهرات السريرية لها طيف واسع ولكن من النادر أن تظهر قبل عمر ٥ سنوات. وهذا ما سنراه في دراستنا العملية.
وحسب الدراسات العالمية فإنّ تظاهرات داء ويلسون توزعت حسب النسب التالية:
[بغض النظر عن مراعاة الفئات العمرية] جدول (٣).

التظاهرات السريرية	كبدية	عصبية	نفسية	دموية وغدية	كلوية
النسبة المئوية	٤٢%	٣٤%	١٠%	١٢%	١%

النسب المئوية لتظاهرات داء ويلسون



وعند الأطفال فإن التظاهرات الكبدية تسبق التظاهرات العصبية بسنين عديدة.

التظاهرات الكبدية : (١٢)

تشمل التظاهرات الكبدية في داء ويلسون طيفاً واسعاً، فقد تتظاهر كالتهاب كبد حاد محدد لذاته مع شفاء تام ويعتقد عندها أن المريض مصاب بالتهاب كبد فيروسي، وقد يتظاهر المرضى اليافعون بصفحة سريرية وتشريحية مرضية مشابهة لصفحة التهاب الكبد المزمن الفعال. يمكن أن تأخذ الإصابة الكبدية أحد الأشكال التالية:

- ١-ضخامة كبدية لا عرضية.
 - ٢-ضخامة كبدية طحالية مع أعراض هضمية مبهمة كالآلم البطني ، القمه.
 - ٣-التهاب كبد حاد أو تحت حاد مشابه لسير التهاب الكبد الفيروسي.
 - ٤-تشمع كبدي لا عرضي أو عرضي (حين، وذمات) أو بأحد اختلاطاته كالتهاب البريتوان التالي للحن.
 - ٥-التهاب كبد مزمن فعال.
 - ٦-إصابة كبدية نسيجية لا نوعية تكشف في سياق أخوة المرضى المصابين.
 - ٧-صفحة قصور كبدي صاعق وغالباً ما يتظاهر المرضى لأول مرة بهذه الصفحة.
- إن هؤلاء المرضى بصفحة القصور الصاعق للكبد عادة ما يترافقون مع فقر دم انحلالي تالٍ لتتخر كبدي واسع والذي يؤدي إلى تحرر شوارد النحاس بكميات كبيرة إلى الدوران ويترافق مع حدوث بيلة دموية، وتعتبر هذه الحالة استطباب إسعافي لزراع الكبد.

عند تشخيص القصور الكبدي الصاعق التالي لداء ويلسون يجب أن تتوفر الشروط التالية: (١٤)

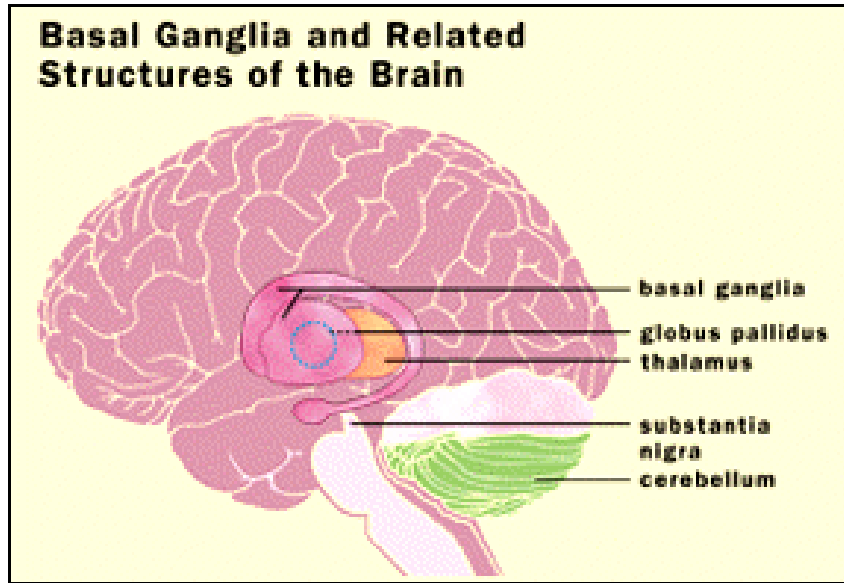
- ١- فقر دم انحلالي سلبي الكومبسات مع علامات انحلال داخل الأوعية.
- ٢- اعتلال تخثري غير مستجيب على إعطاء فيتامين K.
- ٣- وجود قصور كبدي مترقٍ بسرعة.
- ٤- أن تكون ناقلات الأمين الكبدية أقل من ٢٠٠٠ وحدة /د.ل وعادة $ALT < AST$.
- ٥- أن تكون $ALP > ٤٠$ وحدة /ل.

إن وضع تشخيص قصور كبدي صاعق تالٍ لداء ويلسون يعتمد على الشك العالي بالمرض حيث أنه قد ينجم عن العديد من العوامل الانتانية أو الاستقلابية.

وحوالي ٥% من المرضى يتم تشخيص داء ويلسون في سياق قصور كبدي صاعق.

التظاهرات العصبية والنفسية في داء ويلسون : (٧)

تنجم هذه التظاهرات كما ذكرنا عن تراكم النحاس في النويات القاعدية للدماغ .



شكل (٣) الدماغ

تبدأ الأعراض العصبية عادة في أعمار متأخرة تتراوح بين (١٠-٤٠) سنة ونادراً ما تتظاهر قبل عمر ١٠ سنوات، إصابة كلا الجنسين متساوية والبدء تدريجي عادة وقد يكون حاداً. وكثيراً ما تكون الأعراض الكبدية لدى هؤلاء المرضى غائبة، لكن الاستقصاءات المخبرية والنسجية تؤكد وجود الإصابة الكبدية، كذلك حلقة كايزر فليشر تكون إيجابية في كل المرضى ذوي المظاهر العصبية.

تقسم الأعراض العصبية إلى عدة مظاهر:

١- اضطرابات المقوية : (٧٠٦)

وتتضمن فرط مقوية خارج هرمية منتشرة، لكنها أشد ما تكون في الوجه والجذع وتشتد بالحركات الإرادية والانفعال والجهد، وهي المسؤولة عن إعطاء الوجه منظرًا جامدًا غير معبر مع سيلان اللعاب من الفم. وقد يأخذ المريض شكل التمثال مع حدوث اضطراب بالمشي والسقوط أحياناً .

٢- اضطرابات الكلام :

تحدث رتة مع صعوبة تركيب الجمل حيث يكون الصوت متقطعاً ، على وتيرة واحدة وخالياً من التعبير .

٣- علامات نادرة : (١٣)

مثل: الشلول العينية، فالج شقي، اضطراب معصرات. في المراحل المتقدمة للمرض قد يصبح المريض مقعداً ومصاباً بصمل شديد وعسرة مقوية وقد تحدث اختلاجات لكنها غير شائعة.

تشمل المظاهر النفسية لداء ويلسون تراجع الأداء المدرسي للطفل، الاكتئاب وأحياناً السلوك الانفعالي والأهلاسات.

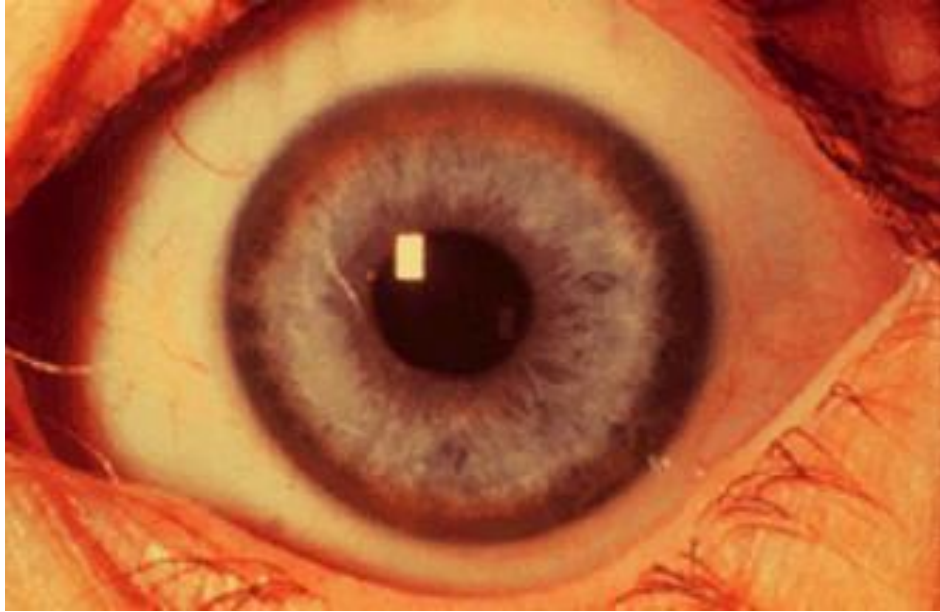
التظاهرات العينية لداء ويلسون : (١٣،٦)

تشمل التظاهرات العينية حلقة كايزر فليشر، وهي حلقة ثنائية الجانب لونها أخضر ذهبي أو بني مخضر أو برونزي، تشاهد في محيط القرنية وهي ناجمة عن توضع حبيبات النحاس في غشاء ديسمييه، تكشف عادة بالمصباح الشقي وقد تشاهد أحياناً بالعين المجردة عند النظر إليها من الأعلى مع توجيه ضوء جانبي وذلك في مراحل المرض المتقدمة .

تعد حلقة كايزر فليشر مهمة جداً في تشخيص المرض وكذلك في تقييم فعالية العلاج فهي تزول تدريجياً بالمعالجة الفعالة.

نادراً ما تتظاهر حلقة كايزر فليشر قبل عمر (٧) سنوات وهذا يفسر صعوبة التشخيص قبل هذا العمر . كما أنها تكون غائبة في المرحلة اللاعرضية للمرض.

تتواجد حلقة كايزر فليشر بنسبة ٥٠% من المرض الكبدى ، و ١٠٠% بالإصابة العصبية كما ذكرنا شكل (٤) .



شكل (٤) حلقة كايزر فليشر

وبالمقابل فإن حلقة كايزر فليشر غير نوعية لداء ويلسون فقد تتواجد في حالات أخرى مثل:

١- التهاب الكبد المزمن الفعال.

٢- التشمع الصفراوي البدئي.

٣- حالات الركودة الصفراوية المزمنة.

من التظاهرات العينية الأخرى لداء ويلسون ساد يأخذ شكل الزهرة ويوجد بحوالي ١٥-٢٠% من المرضى البالغين وبترافق مع حلقة كايزر فليشر.

التظاهرات الدموية في داء ويلسون : (١٣،٩)

قد يحدث فقر دم انحلاي في داء ويلسون ناجم عن النحاس المتحرر من تتخر الخلايا الكبدية وهذا الانحلال يحدث كنتيجة للأذية التأكسدية للنحاس على غشاء الكرية الحمراء أو عند تثبيط أنزيمات الكرية الحمراء.

قد يحدث في سياق داء ويلسون اضطراب تخثر كتناول زمن البروترومبين في سياق الأذية الكبدية، كذلك نقص شامل في عناصر الدم تالٍ لفرط نشاط الطحال الناجم عن التشمع الكبدي في سياق المرض، وكنتيجة للانحلال تكثر الحصيات الصفراوية، لذلك عند كل طفل مصاب بالحصيات الصفراوية يجب استقصاء داء ويلسون من ضمن التشخيص التفريقي.

التظاهرات الكلوية: (١٥)

تحدث كنتيجة لتراكم النحاس و تتأذى الوظيفة الأنبوبية أكثر من الوظيفة الكبية ، وينجم حمض أنبوبي كلوي تالٍ لخلل عود امتصاص البيكربونات من الأنبوب الكلوي القريب مسبباً كلاساً كلوياً، وكنتيجة ضعف عظمي بسبب الضياع الكلوي للكلس والفوسفور.

التظاهرات القلبية : (٤)

تشمل العضلة القلبية وهي نادرة، ولكنها قد تؤدي إلى قصور قلبي، واضطرابات نظم، وفي دراسة أجريت على ٥٣ مريضاً بداء ويلسون تبين وجود اضطرابات كهربائية على ECG في ٣٤% منهم وتشمل ضخامة بطين أيسر، انخفاض ST.... الخ.

التظاهرات الهيكلية : (٧)

تضم ترقق العظام، تليّن العظام ، الكسور العفوية، التهاب العظم والغضروف، وقد يحدث التهاب مفصل حاد كاختلاط للعلاج بالبنسلامين، وتعزى هذه الاضطرابات الصقلية إلى :
١-تراكم النحاس في الغضروف والغشاء المصلي المفصلي.
٢-قلة الحركة التالية لعسرة المقوية والتفقع العضلي في الأشكال العصبية.

٣-الحماض الأنبوبي الكلوي.

٤-فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.

المظاهر النادرة لداء ويلسون : (١٠)

المظاهر الجلدية: قد يترافق داء ويلسون مع الشواك الأسود السليم وهو فرط تقرن وتصبغ أكثر ما يحدث تحت الإبط والمنطقة الشرجية التناسلية.

المظاهر الغدية:

قد يحدث في سياق داء ويلسون قصور جارات الدرق، قصور الكظر، التثدي، تأخر البلوغ.

الموجودات المخبرية لداء ويلسون : (١٠)

معظم مرضى داء ويلسون لديهم شذوذات في اختبارات الوظيفة الكبدية مثل ارتفاع AST و ALT كذلك البيلروبين، وعندما تكون الأذية الكبدية هامة ينخفض ألبومين الدم كذلك يتطاول زمن البروترومين.

تنخفض قيم ALP (Alkaline phosphatase) خاصة في المرضى المصابين بصفحة قصور كبدي حاد.

سيرولوبلاسمين المصل : إن معظم مرضى داء ويلسون لديهم مستويات منخفضة من السيرولوبلاسمين حيث أن وجوده بتركيز أقل من ٢٠ مغ/د.ل مترافقاً مع حلقة كايزر فليشر يعتبر تقريباً مشخصاً للمرض.

٨٥-٩٠% من مرضى داء ويلسون لديهم تركيز سيرولوبلاسمين أقل من ٢٠مغ/د.ل.

تركيز النحاس المصلي :

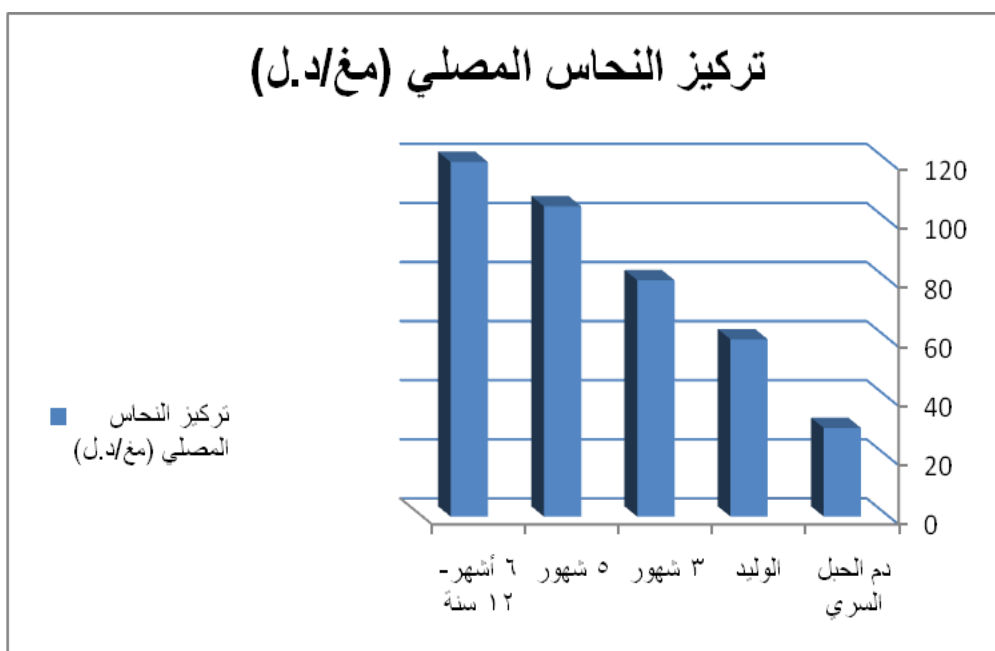
بينما يزداد تركيز النحاس في الجسم، فإنّ نحاس المصل ينخفض بشكل تالي لانخفاض سيرولوبلاسمين المصل، لكن نحاس المصل يرتفع في القصور الكبدي الحاد ، لذلك فإنّ نحاس المصل مفيد في مراقبة المرض قيد المعالجة وليس في التشخيص.

هناك زيادة في تركيز النحاس غير المرتبط بالسيرولوبلاسمين (المرتبط بالألبومين) ، لكن مع نقص النحاس المرتبط بالسيرولوبلاسمين يكون هناك نقص في مجمل النحاس المصلي في حوالي ٥٠-٨٠% من مرضى داء ويلسون.

طبعاً يختلف تركيز النحاس المصلي حسب العمر كما هو موضح بالجدول (٤):

العمر	دم الحبل السري	الوليد	٣ شهور	٥ شهور	٦ أشهر - ١٢ سنة
تركيز النحاس المصلي (مغ/د.ل)	٤٠-١٨	٨٠-٣٨	٩٨-٦٤	١٢٩-٧٩	١٣٠-٩٢

جدول (٤)



تركيز النحاس البولي: (٩)

إنّ قياس نحاس البول مفيد جداً في تشخيص داء ويلسون وفي مراقبة فعالية المعالجة، وتعتبر قيمة نحاس بول ٢٤ سا الأكثر من ١٠٠ مكغ مؤكدة تقريباً لداء ويلسون. أمّا المستويات بين ٤٠-١٠٠ مكغ / بول ٢٤ سا فهي تحتاج إلى اختبار التحدي بـ Penicillamine حيث يعطي Penicillamine ٥٠٠ مغ جرعتان بفاصل ١٢ ساعة ويعاير نحاس بول ٢٤ سا، وعندما تكون قيمة نحاس البول أكثر من ١٦٠٠ مكغ فهي تشير بشكل كبير لداء ويلسون.

يجب الأخذ بعين الاعتبار الحالات التي يرتفع فيها نحاس البول غير داء ويلسون مثل: (١٦)

- ١-التشمع الصفراوي البدئي.
- ٢-التهاب الكبد المزمن الفعال.

٣-القصور الكبدي الصاعق.

٤-التهاب الطرق الصفراوية المصلَّب.

الموجودات التشريحية المرضية في داء ويلسون : (٥)

تختلف الموجودات التشريحية المرضية في كبد المرضى المصابين بداء ويلسون من مظاهر الالتهاب اللانوعي إلى التشمع.

وتم تقسيم هذه الموجودات إلى مجموعتين: (٥)

١-مرحلة ما قبل التشمع Precirrhotic Stage : وتضم هذه المرحلة المظاهر التالية:

أ-تغيّرات شكلية مختلفة وتضم حويصلات صغيرة دسمة دون نمط توزع معين. كذلك وجود خلايا كبدية غنية بالغليكوجين مع زيادة صباغ الليبوكروم وتتوضع خاصة في المنطقة البابية.

ب-تليف بابي مع توضعات للكولاجين في أشباه الحيوب الكبدية.

ج -توضع للنحاس بشكل رئيس في الخلايا الكبدية البابية.

٢-مرحلة التشمع Cirrhotic stage :

أ-تليف واسع مع تشمع كبير أو صغير العقيدات.

ب-وجود حويصلات دسمة كبيرة أو صغيرة بنسبة ٨٠% من الحالات مع وجود جسيمات مالوري.

ج-زيادة توضع النحاس في الخلايا الكبدية، ولكن يتوزع مختلف بين عقدة تشمعية إلى أخرى.

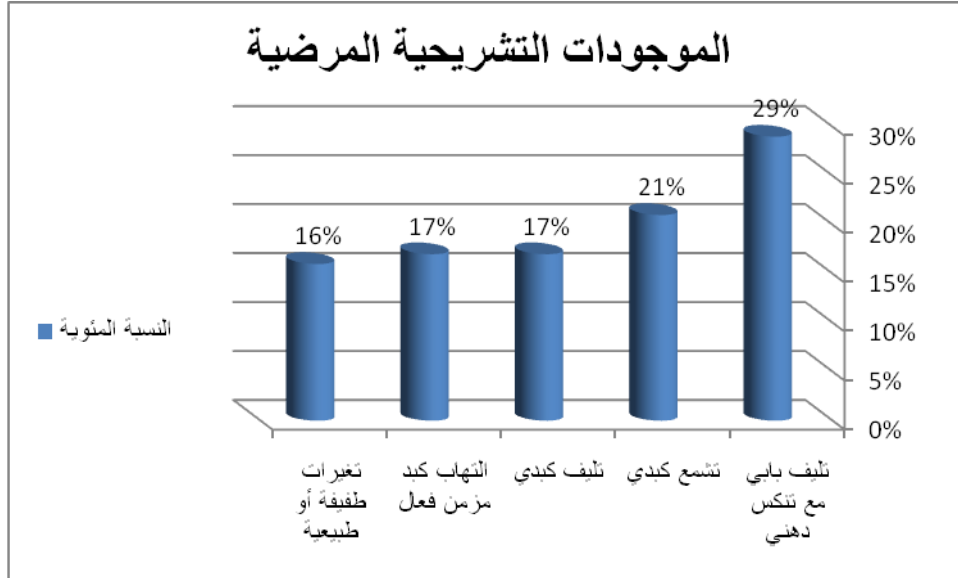
في كلا المرحلتين تتواجد مظاهر النخر الكبدي ومظاهر الارتشاح الالتهابي لدرجة أنه في المرحلة الفعالة من المرض تتشابه الموجودات التشريحية المرضية مع المظاهر المشاهدة في التهاب الكبد الفيروسي الحاد أو التهاب الكبد المناعي الذاتي.

وفي دراسة إسبانية أجريت عام ١٩٩٩م على ٢٦ طفلاً مصاباً بداء ويلسون تراوحت أعمارهم بين ٤-٦ سنوات تنوعت الموجودات التشريحية المرضية حسب الجدول(٥):

النسبة	الموجودات التشريحية المرضية
٢٩%	تليف بابي مع تنكس دهني

تشمع كبدي	٢١%
تليف كبدي	١٧%
التهاب كبد مزمن فعال	١٧%
تغيرات طفيفة أو طبيعية	١٦%

جدول (٥)



التلوينات الخاصة للنحاس : (٥)

حديثاً تم إدخال ملونات خاصة تعتمد على تلوين النحاس الكبدي الحر أو البروتين الرابط هذه التلوينات هي :

١-الرودانين Rhodanine والروبنيك أسيد Rubeanic acid يلونان النحاس الموجود في الليفوزومات ضمن الخلايا الكبدية حول المسافات البابية ، ويكون اللون أحمر في الرودانين و أخضراً مسوداً Black-green في الروبنيك أسيد، ويكون دورهما فعالاً في المرحلة التشمعية بسبب تركيز النحاس ضمن الخلايا الكبدية في هذه المرحلة.

٢-الأورسئين Orcein: يقوم بتلوين البروتين الرابط للنحاس وليس النحاس ويعطي لوناً بنياً- مسوداً Black-brown.

٣-أزرق البروسيا Prussian blue : حيث يلون الهيموسيدرين المتواجد في خلايا كوبفر والناجم عن نوب الانحلال التي تحدث في سياق المرض.

إنَّ المعيار الذهبي لتشخيص داء ويلسون هو قياس مقدار النحاس الكمي في خزعة الكبد للمصابين بالداء حيث يكون عادة أكثر من ٢٥٠مكغ لكل ١ غ من وزن الكبد الجاف وعند الناس الطبيعيين يكون أقل منى ٥٠مكغ/غ (الوزن الكبدي الجاف).

في بعض الحالات عند مرضى داء ويلسون يكون تركيز النحاس الكبدي طبيعي في الخزعة ، وهذا يعود إلى عدة فرضيات:

١-عينات الخزعات غير كافية.

٢-التوزع المتنوع للنحاس في الكبد المصاب بالتليف والتشمع.

٣-عند المصابين بالقصور الكبدي الصاعق فإن التحرر الكبير للنحاس الخلوي من الكبد يؤدي إلى تراكيز طبيعية للنحاس بالخزعة ؛ لذلك في حالات القصور الصاعق لا تجري خزعة كبدية.

وفي دراسة أمريكية أجريت عام ٢٠٠٦م لتقييم مدى فائدة نحاس الكبد في تشخيص داء ويلسون والتي أجريت على ١١٤ مريضاً.

تركيز النحاس لكل ١ غ من الخزعة الكبدية	عدد المرضى	النسبة
< ٢٥٠مكغ	٩٥	٨٣%
٥٠-٢٥٠مكغ	١٥	١٤%
> ٥٠مكغ	٤	٣%

جدول (٦)

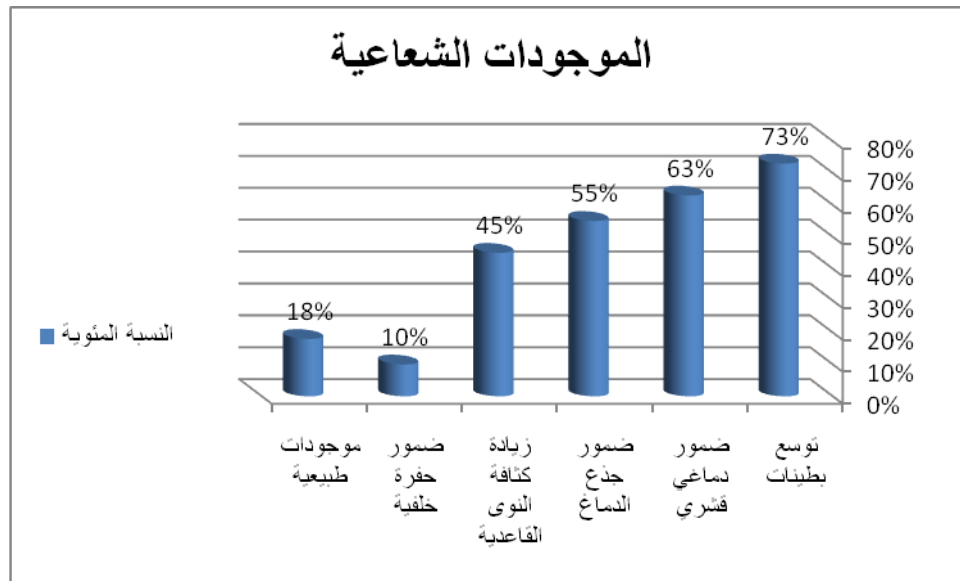
نلاحظ من الجدول أن الحساسية تعادل ٨٣%.

الموجودات الشعاعية في داء ويلسون : (١٠)

يعتبر CT الدماغ مفيداً في تقييم الموجودات الشعاعية في داء ويلسون ففي إحدى الدراسات العالمية كانت الموجودات حسب الجدول (٧):

الموجودات الشعاعية	توسع بطينات	ضمور دماغي قشري	ضمور جذع الدماغ	زيادة كثافة النوى القاعدية	ضمور حفرة خلفية	موجودات طبيعية
النسبة المئوية	٧٣%	٦٣%	٥٥%	٤٥%	١٠%	١٨%

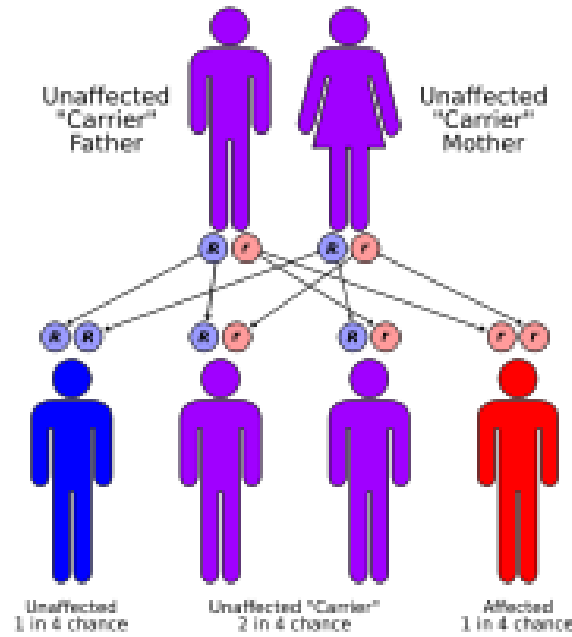
جدول (٧)



حالياً يفضل MRI الدماغ على CT الدماغ في كشف أذيات الجذلة العصبية حيث يعطي معلومات أفضل عن تراكم النحاس في النويات القاعدية في الدماغ. (١٠)

الاختبارات الجينية في داء ويلسون : (١٠٣)

أصبحت الاختبارات الجينية لداء ويلسون متاحة منذ عام ١٩٩٣م حيث تم تحديد أكثر من ٢٠٠ طفرة لناقل النحاس ATP٧B ، لذلك فإن التشخيص المعتمد على الطفرات صعب جداً بسبب هذا التنوع الكبير ، ولكن لدى شعوب معينة مثل اليابانيين و الكوريين توجد طفرات مسيطرة ، عندها يمكن الاعتماد على الطفرات في التشخيص .
تقع مورثة ATP٧B على الصبغي ١٣ .



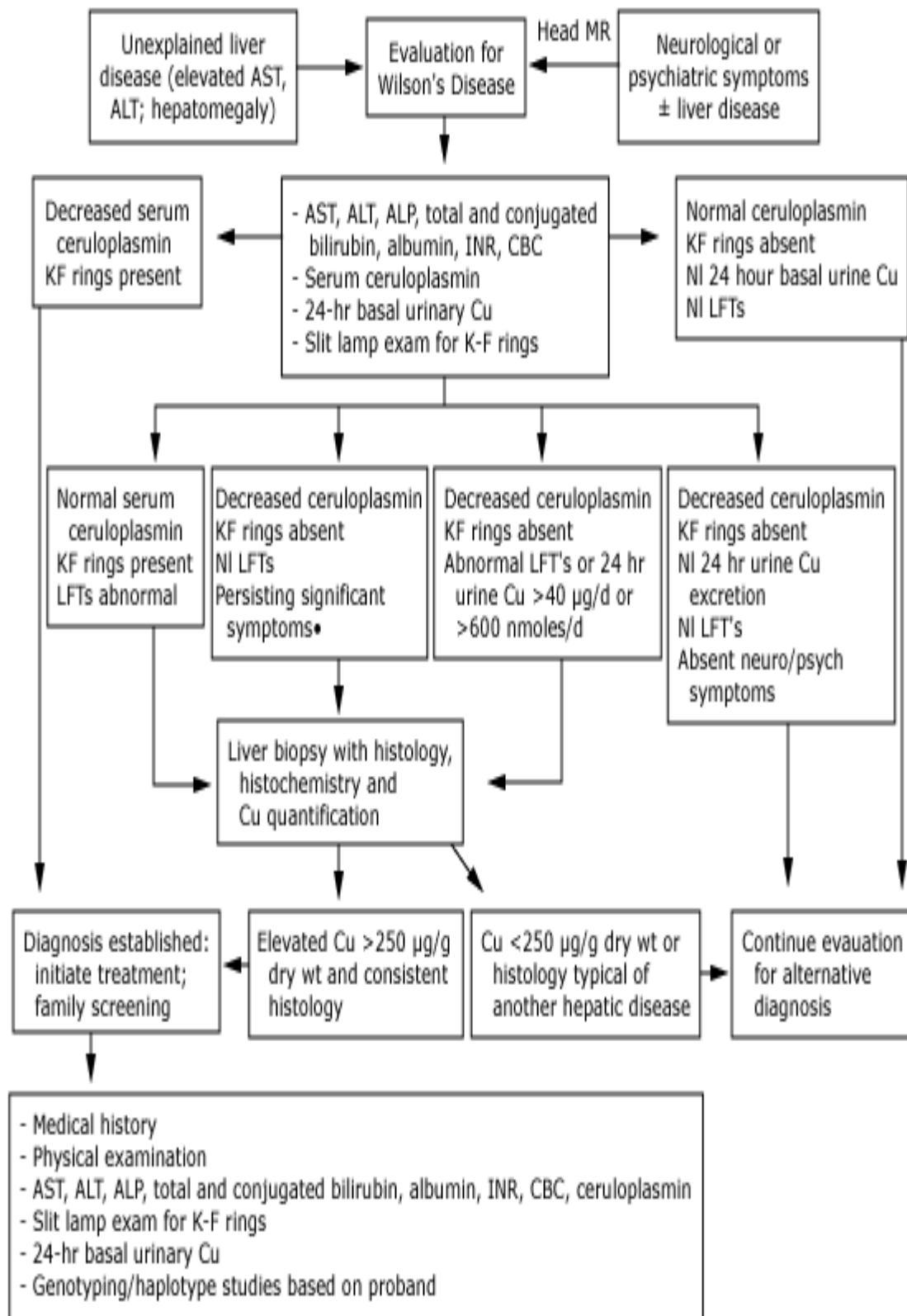
مخطط يمثل الانتقال الجسدي المقهور لداء ويلسون.

المسح العائلي في داء ويلسون Family Screening : (١٠١٦)

إن الخطوة الأولى بعد البدء بالعلاج لدى أي مريض مشخص كداء ويلسون هي المسح العائلي للمرض ، يشمل التقييم وجود أية قصة سابقة ليرقان أو مرض كبدي أو مظاهر عصبية معينة ، كذلك الفحص السريري والمسح المخبري مثل نحاس المصل،السيرولوبلاسمين،اختبارات وظائف الكبد، تحري حلقة كايزر فليشر، قياس نحاس بول ٢٤ سا .
نظراً للتنوع الكبير في الطيف السريري لداء ويلسون والصعوبة الكبيرة في التشخيص فقد تم وضع معايير أساسية للتشخيص من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض الكبد .

هذه المعايير موضحة في المخطط التالي: (١١)

Algorithm for assessment of suspected Wilson disease



المعالجة Treatment (٢٠١٣)

إنّ أساس المعالجة في داء ويلسون يقوم على منع تراكم النحاس في النسيج وتخليص الجسم من الكميات المتراكمة، ويتم ذلك بإتباع الإجراءات التالية:

١-الحمية وإنقاص الوارد من النحاس.

٢-إنقاص الامتصاص المعوي للنحاس.

٣-زيادة الإطراح البولي للنحاس.

٤-زرع الكبد أو المعالجة العرضية.

١-الحمية :

يجب على مرضى داء ويلسون تحديد الوارد النحاسي في الطعام بالإقلال من الأطعمة الغنية به مثل الكبد والمحار والشوكولا والبقول المجففة.

٢-إنقاص الامتصاص المعوي للنحاس:

حيث اقترح استعمال سلفات الزنك الذي يتدخل في الامتصاص المعوي للنحاس بإنقاص الميتالونين وهو البروتين الرابط للنحاس. ويتم طرح البروتين مع الزنك في البراز. الجرعة الموصى بها (٧٥-١٥٠)مغ/ اليوم مقسمة على جرعتين أو ٣ جرعات.

٣-زيادة الإطراح البولي للنحاس:

هي المعالجة الفعالة في داء ويلسون، إنها تحرك الفائض من النحاس النسيجي وتسبب زيادة إطراره في البول ويتم ذلك باستعمال الأدوية الخالبة للنحاس مثل :

Tetrathiomolybdate, Trientine, D-Penicillamine. (١٣)

Tetrathiomolybdate: وهو خالب للنحاس ويقوم كذلك بالتدخل في امتصاص

النحاس، وأكثر ما يوصف هذا الدواء للمرضى المصابين بالتظاهرات العصبية ويعطى بالمشاركة مع أسيتات الزنك.

D-Penicillamine: أول دواء فموي خالب للنحاس حيث أول ما وصف ١٩٥٦م ، أكثر

ما يقوم به الذي بنسلايين هو زيادة الإطراح النحاسي بالبول، كذلك ينقص الميتالونين. يمتص بسرعة من الأمعاء، ويعطى بجرعة ٢٥٠-٥٠٠مغ/اليوم تزداد بمقدار ٢٥٠مغ كل ٧ أيام حتى الوصول إلى جرعة ١-١,٥غ/ اليوم مقسمة على ٤ جرعات. (١٠)

لكن هناك تأثيرات جانبية للدي بنسلامين تحدث في ٢٠-٣٠% من المرضى من هذه التأثيرات الحمى والطفح الجلدي ونقص العدلات ، أو بيلة بروتينية. تحدث هذه التأثيرات خلال أسبوع إلى ٣ أسابيع، وعند ظهورها يتوجب إيقاف المعالجة بالدي بنسلامين واختيار دواء آخر.

Trientine وهو خالب آخر للنحاس وهو يستعمل لدى المرضى في حال عدم تحملهم للدي بنسلامين، وهو يقوم بزيادة الإطراح البولي للنحاس ويعطى بجرعة ٧٥٠-١٥٠٠مغ/يوم مقسمة على ٢-٣ جرعات. قد يترافق هذا الدواء مع بعض الآثار الجانبية مثل التهاب المعدة نزفي وهو نادر . (١٣)

زرع الكبد (١٤)

هو الخيار الفعال لمرضى داء ويلسون المتظاهرين بصفحة القصور الكبدي الصاعق كذلك مستطب في المرضى غير المستجيبين للعلاج الدوائي. يستفيد مرضى القصور الكبدي الصاعق من الديال الدموي Plasmapheresis حتى يتم إجراء زرع الكبد.

المرضى اللاعرضيين :

إن المرضى اللاعرضيين الذين يتم كشفهم في سياق المسح العائلي يحتاجون إلى المعالجة بعامل خالب للنحاس مثل البنسلامين أو الترينتين أو بالزنك ويجب مراقبة التوازن النحاسي بشكل منتظم اعتماداً على جمع بول ٢٤ ساعة وتحديد كمية النحاس فيه.

الإنذار Prognosis: (١٠،١٥)

يعتمد الإنذار على عدة عوامل:

١- زمن التشخيص وبدء المعالجة:

بغياب المعالجة يموت كل المرضى باختلاطات المرض الكبدي أو العصبي، ويعيش المرضى وسطياً ٣ سنوات بعد ظهور الأعراض (في حال غياب المعالجة)، وإذا بدئ بالمعالجة في الفترة اللاعرضية، لن تظهر الأعراض فيما بعد وتستمر الحياة بشكل طبيعي، كما أن العلاج

المبكر في سير المرض يعيد الوظيفة الكبدية والعصبية إلى الحالة الطبيعية، أما العلاج المتأخر وفي المراحل المتقدمة من المرض قد يكون غير شافٍ وتصبح الحالة غير عكوسة.

٢- نمط الإصابة:

الأشكال العصبية للمرض إنذارها أفضل من الكبدية واستجابتها للعلاج أفضل.

٣- درجة الإصابة الكبدية :

فالمرضى المتظاهرون بصفحة قصور كبدي صاعق إنذارهم سيء ما لم يتم نقل كبد لهم.

٤- وجود اختلاطات للمعالجة الدوائية : خاصة للبنسلامين.

المراقبة أثناء المعالجة :

أثناء المراقبة الروتينية يجب مراقبة نحاس المصل، السيترولوبلاسمين، اختبارات وظيفة الكبد، الفحص السريري المنتظم، وكذلك نحاس بول ٢٤ سا يجب إجراؤه سنوياً في الحالات المستجيبة للعلاج، أو بشكل أكثر تكراراً في الحالات غير المستجيبة.

الدراسة العملية

١. استمارة البحث
٢. هدف الدراسة
٣. عينة الدراسة
٤. دراسة التظاهرات السريرية
٥. دراسة العلامات السريرية
٦. الدراسة المخبرية
٧. الدراسة الشعاعية
٨. الدراسة التشريحية المرضية
٩. العلاج
١٠. المسح العائلي
١١. المناقشة والتوصيات
١٢. المراجع

الاستمارة الخاصة لمرضى ويلسون

الهوية الشخصية:

الاسم: العمر: الجنس: رقم الاضبارة: تاريخ القبول: السكن: وجود قرابة بين الزوجين ودرجتها:

ظروف اكتشاف المرض:

في سياق مسح عائلي: ظهور أعراض: سوابق عائلية مع ظهور أعراض:

الأعراض السريرية:

زمن بدئها عند القبول: اليرقان: الألم البطني: الترفع الحروري: الإقياء: الوهن العام: القمه: كبر حجم البطن: النزف ونوعه: أعراض عصبية ونوعها: أخرى: أعراض هيكليّة: موجودات

العلامات السريرية:

الحالة العامة والوعي: الشحوب: الوذمات والحب: ضخامة الكبد: ضخامة الطحال: مظاهر نزفية ونوعها: فحص العين (حلقة كايزر فليشر):

الدراسة المخبرية:

الخضاب: الكريات البيض: الصفائح: الشبكيات: اللطاخة المحيطية: نحاس المصل: نحاس بول ٢٤ سا : نحاس بول ٢٤ سا بعد التحريض: اختبارات وظائف الكبد:

GPT: GOT: GGT: PT-PTT: GLUCOSE: TB: ALB: TG: CHOL: CRP: ESR:

رحلان آينات :

اختبارات وظائف الكلية:

فحص البول: الكرياتينين: البولة:

الدراسة الشعاعية:

إيكو البطن: طبقي محوري أو مرنان للرأس: صورة الصدر: أخرى:

الدراسة التشريحية المرضية:

خزعة الكبد العادية: خزعة الكبد بالتلوينات الخاصة:

المعالجة:

نوع المعالجة: اختلاطات المعالجة:

المتابعة والنتائج :

تحسن: وفاة وسببها:

الدراسة العائلية:

وجود مرض كبدي أو دموي: قصة وفيات في العائلة وسببها:

هدف الدراسة:

- ١- دراسة إحصائية لحالات داء ويلسون المقبولة في مستشفى الأطفال خلال الفترة الزمنية الممتدة بين عامي ٢٠٠٥م-٢٠٠٩م وتقييم الوسائل والاستقصاءات المستخدمة في التشخيص.
- ٢- دراسة دور التلوين الخاص للنحاس للخزعة الكبدية لدى مرضى داء ويلسون في تأكيد التشخيص أو نفيه.

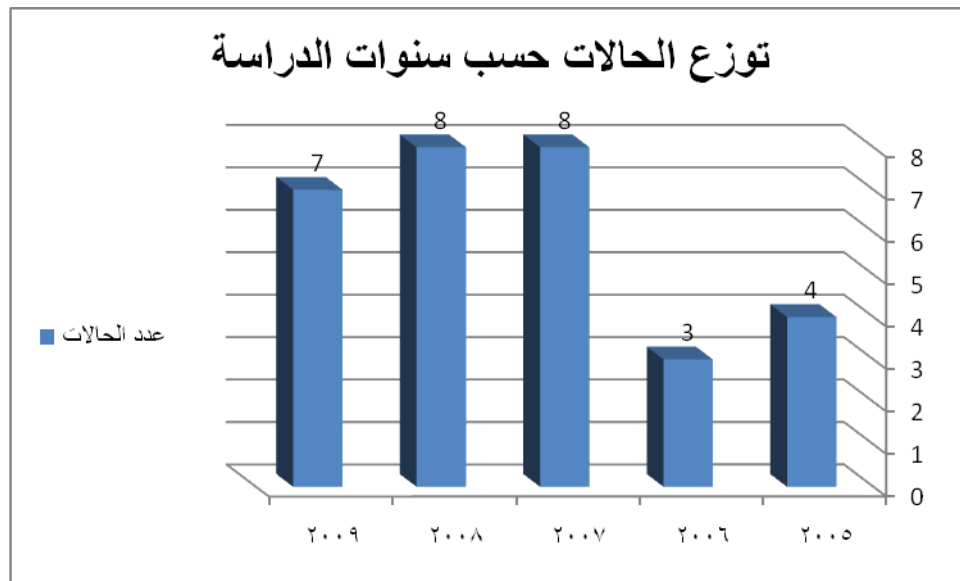
عينة الدراسة:

شملت الدراسة حالات داء ويلسون المقبولة في مستشفى الأطفال بين عامي ٢٠٠٥م-٢٠٠٨م كدراسة راجعة وتضم ٢٣ حالة، وخلال عام ٢٠٠٩ كدراسة مستقبلية وشملت ٧ حالات. تم اختيار حالات الدراسة اعتماداً على معايير محدّدة وهي بشكل أساسي القصة العائلية الإيجابية لداء ويلسون وانخفاض سيرولوبلاسمين المصل، مع إيجابية حلقة كايزر فليشر في العينين ونحاس بول ٢٤ سا، وبشكل راجع التحسّن على المعالجة ، مع وجود بعض الاستثناءات، نظراً للصعوبة الكبيرة في التشخيص وعدم تكامل المعايير في الحالة الواحدة؛ فالتشخيص يبقى مشكوكاً فيه ما لم يتمّ تأكيده اعتماداً على كميّة النحاس في الخزعة الكبدية الجافة كما مرّ معنا في الدراسة النظرية.

بلغ عدد حالات الدراسة ٣٠ حالة موزّعة على خمس سنوات حسب الجدول (١)

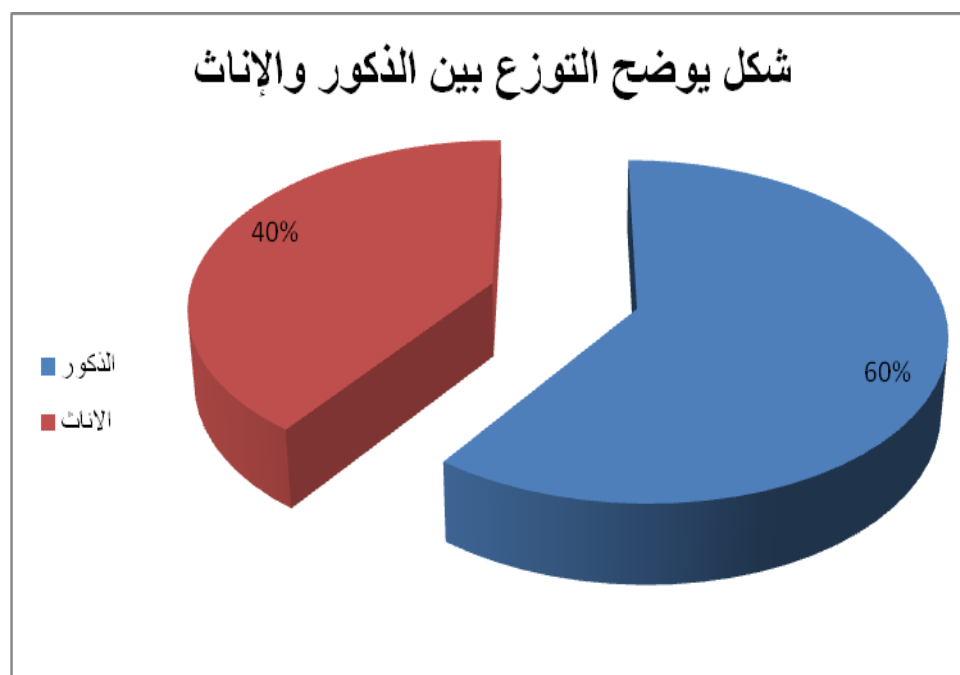
السنة	٢٠٠٥	٢٠٠٦	٢٠٠٧	٢٠٠٨	٢٠٠٩
العدد	٤	٣	٨	٨	٧

جدول (١)



نلاحظ من الجدول والمخطط زيادة عدد الحالات في السنوات الأخيرة للدراسة ربما بسبب زيادة الاهتمام بالمرض والاستقصاء العائلي له.

توزعت حالات الدراسة بين ١٨ حالة ذكور أي بنسبة ٦٠% و ١٢ حالة إناث أي بنسبة ٤٠% حيث يوجد رجحان واضح للذكور وهذا ما يتماشى مع الدراسات العالمية ودراسة الدكتور الياس عريش (رسالة ماجستير داء ويلسون في مستشفى الأطفال ١٩٩١م).



بلغ متوسط العمر عند التشخيص في الحالات المدروسة ٧ سنوات حيث أخذ العمر على أساس اكتشاف الإصابة سواء كان المرض ظاهراً سريرياً أو اكتشف في سياق المسح العائلي للمرض .

وفي دراسة الدكتور الياس كان العمر الوسطي عند التشخيص ٨،٩ سنة .

ومن الجدير بالذكر أن أصغر عمر للتشخيص من بين الحالات المدروسة هو ٤ سنوات ، وقد اكتشفت في سياق المسح العائلي بوجود القصة العائلية المثبتة للمرض مع انخفاض سيرولوبلاسمين المصل وارتفاع خمائر الكبد على الرغم من سلبية حلقة كايزر فليشر والخزعة الكبدية ، بالطبع تم وضع الطفل على المعالجة مع المراقبة الدورية السريرية والمخبرية . تراوحت الفترة الفاصلة بين بدء الأعراض ووضع التشخيص حوالي الشهر، طبعاً باستثناء الحالات التي اكتشفت دون ظهور أعراض وذلك في سياق المسح العائلي .

دراسة الأعراض السريرية عند القبول :

تنوعت الأعراض السريرية عند القبول بين أعراض كبدية ودموية وأعراض كلوية ونادراً أعراض عصبية .

توزعت حسب الجدول التالي:

النسبة المئوية	عدد الحالات	العرض السريري
٦٠%	١٨	أعراض كبدية (يرقان-ألم بطني-إقياء)
١٠%	٣	(قصور كبد صاعق)
١٦,٦%	٥	أعراض دموية (شحوب-نزف)
١٠%	٣	أعراض عصبية ونفسية
١٠%	٣	أعراض كلوية

جدول (٢)

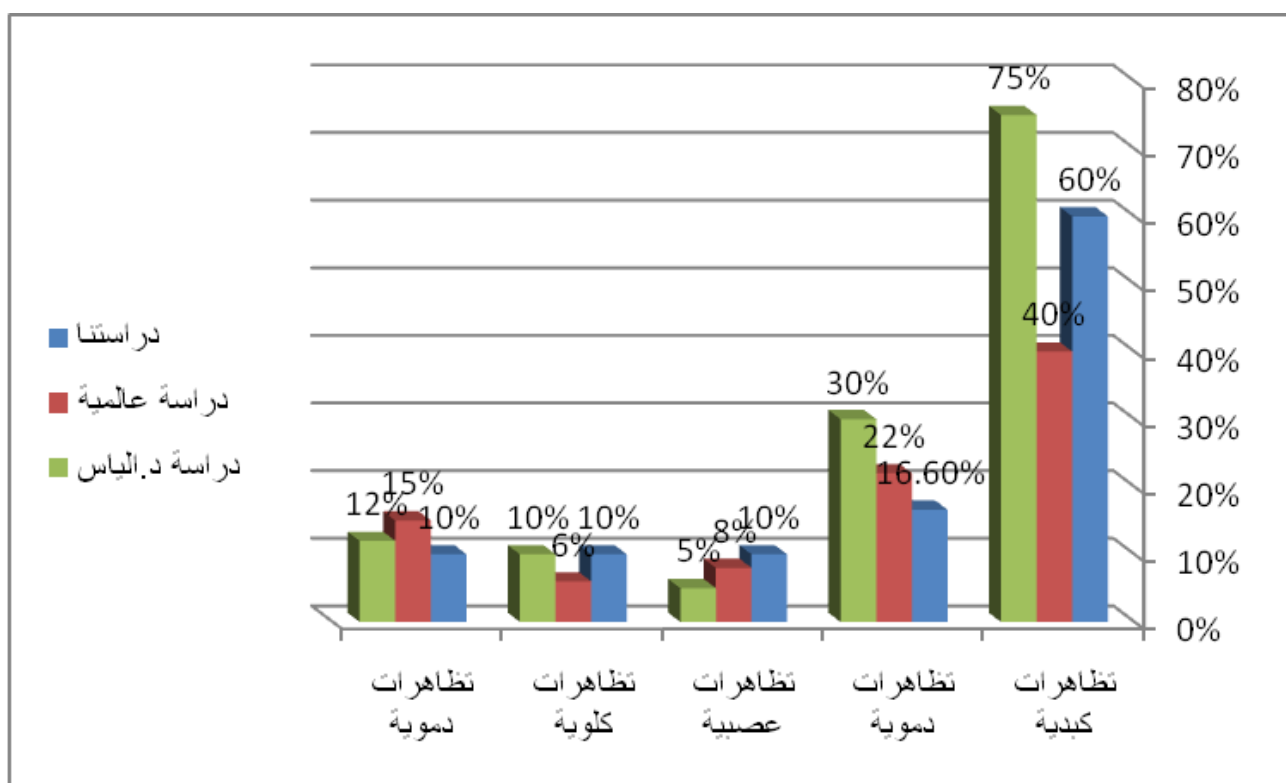
هناك تداخل في الأعراض السريرية عند القبول إذ يمكن للمريض الواحد أن يتظاهر بأكثر من عرض.

كما هو واضح من الجدول أنّ أغلب التظاهرات السريرية هي الكبدية بنسبة ٧٠% وهي أعلى مما جاء في الدراسات العالمية حيث توجد الأعراض الكبدية بنسبة ٤٠% ، وقد تنوّعت الأعراض الكبدية بين اليرقان المتردد والألم البطني والوذمات في المراحل المتقدمة من المرض . أمّا الأعراض الدموية فتتنوّعت بين الشحوب والنزف كالرعاف الأنفي، والتي تعود كما سبق وذكرنا إلى التأثير المؤذي للنحاس الحر على الكريات الحمر، اوالى اضطراب التخثر في سياق القصور الكبدي.

أما الأعراض العصبية فقد تواجدت في ٣ حالات وكانت تأخّر دراسي مع اضطراب حركي في حالتين وأمّا الحالة الثالثة فكانت الأهلّسات هي المسيطرة مع الاكتئاب. أمّا حالات القصور الكبدي الصاعق فقد راعينا فيها توقّر الشروط المذكورة في الدراسة النظرية والتي تميّز القصور الكبدي الصاعق الناجم عن داء ويلسون عن القصور الناجم عن الأسباب الأخرى (سميّة-إنتانية-....) .

أما التظاهرات الكلوية فتتنوّعت بين تغير بلون البول أو شح بول مع تطور وذمات أحيانا، وتم تأكيد السبب الكلوي لهذه التظاهرات لاحقا بالدراسة المخبرية.

مخطط يمثّل مقارنة للتظاهرات السريرية بين دراستنا ودراسة عالمية (دراسة أمريكية ٢٠٠١ أجريت على ٧٣ مريضا) ودراسة الدكتور الياس :



نلاحظ أنّ النتائج متقاربة في الدراسات الثلاثة .

العلامات السريرية في داء ويلسون :

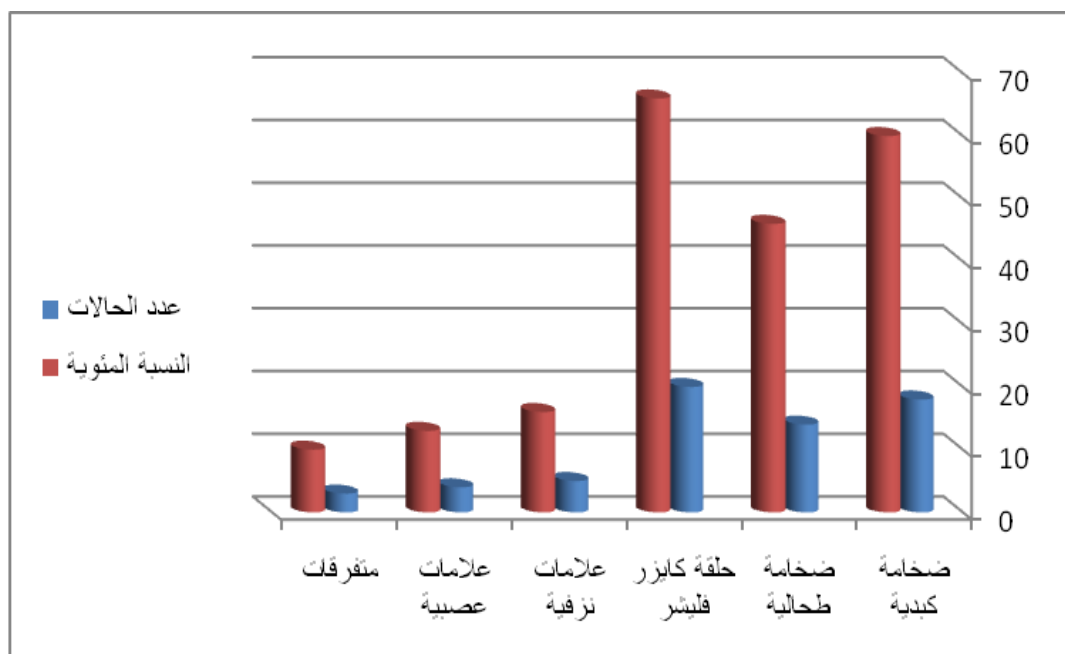
تم دراسة العلامات السريرية عند المرضى المقبولين المشخص لديهم داء ويلسون وتتنوعت بين الضخامة الكبدية والضحامة الطحالية والعلامات النزفية مثل الكدمات، بالإضافة للعلامات العصبية مثل اضطرابات المقوية العضلية واضطرابات الحركة.

ولعل أهم العلامات السريرية هي إيجابية حلقة كايزر فليشر ، مع وجود علامات أخرى متفرقة مثل الحبن ، الوذمات ، أو علامات التهاب البريتوان .

الجدول (٣) يوضح توزع العلامات السريرية في مرضى الدراسة:

العلامة السريرية	عدد الحالات	النسبة المئوية
ضخامة كبدية	١٨	%٦٠
ضخامة طحالية	١٤	%٤٦
حلقة كايزر فليشر	٢٠	%٦٦
علامات نزفية (كدمات-رعاف)	٥	%١٦
علامات عصبية (فرط مقوية- اضطرابات حركية)	٤	%١٣
(حبن-وذمات)	٣	%١٠

جدول (٣)



تشترك أكثر من علامة سريرية في المريض الواحد ، حيث تجتمع الضخامة الكبدية مع إيجابية حلقة كايزر فليشر في جميع مرضى العلامات العصبية .

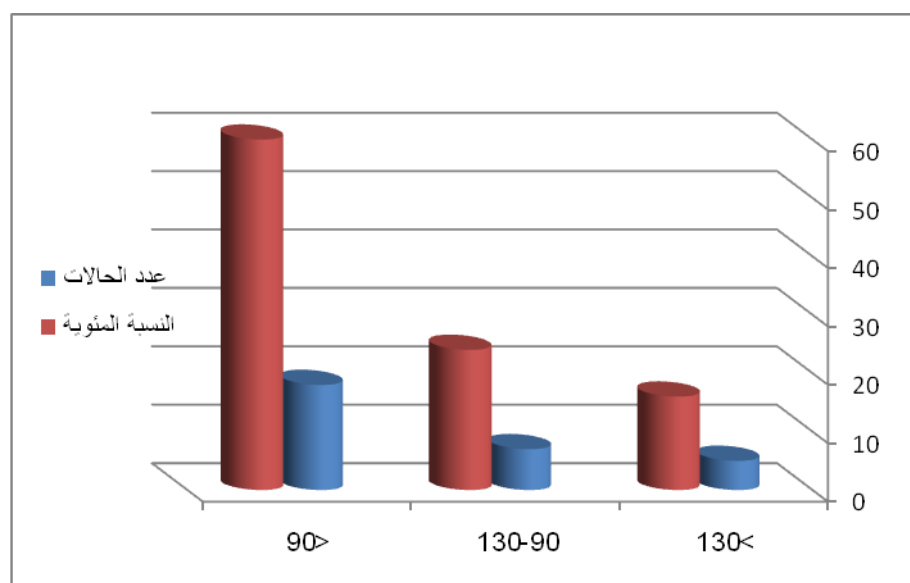
نلاحظ من الجدول والمخطط أهمية الفحص السريري الدقيق في تشخيص داء ويلسون وكذلك تبرز أهمية كشف حلقة كايزر فليشر حيث تتوارد بأعلى نسبة كعلامة سريرية في مرضى دراستنا إلى جانب دورها الهام في مراقبة فعالية العلاج ومتابعة المرضى.

الموجودات المخبرية في مرضى الدراسة:

نحاس المصل: تم معايرة نحاس المصل عند جميع مرضى الدراسة وتبين بالنتيجة وجود انخفاض في نحاس المصل عند ٦٠% من المرضى.
تم اعتبار القيم بين ٩٠-١٣٠مكغ/د.ل هي القيمة الطبيعية.
توزعت النتائج حسب الجدول (٥):

تركيز النحاس المصلي مكغ/د.ل	عدد الحالات	النسبة المئوية
١٣٠<	٥	١٦%
١٣٠-٩٠	٧	٢٤%
٩٠>	١٨	٦٠%

جدول (٥)



مخطط توزع الحالات حسب قيم نحاس المصل

نلاحظ أن أغلبية مرضى الدراسة لديهم قيم نحاس المصل أدنى من الطبيعي و هذا ما يتماشى مع الدراسات العالمية ودراسة الدكتور الياس.

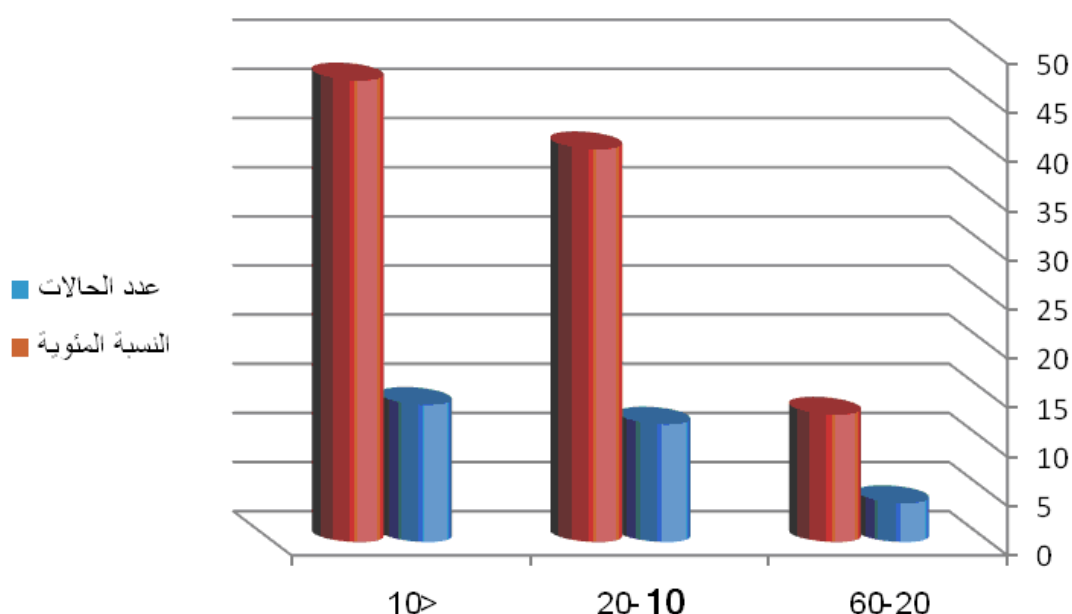
أما بالنسبة لوجود خمس حالات مع قيم نحاس مصل أعلى من الطبيعي فمن بينها ثلاث حالات تظاهرت بصفحة قصور كبدي صاعق ،وهذا منطقي بسبب تحرر النحاس الكبير عند هؤلاء المرضى.

سيرولوبلاسمين المصل:

تم معايرة السيرولوبلاسمين المصلي لدى مرضى الدراسة وتوزعت النتائج حسب الجدول التالي:

تركيز السيرولوبلاسمين المصلي مع.د.ل	عدد الحالات	النسبة المئوية
٦٠-٢٠	٤	%١٣
٢٠-١٠	١٢	%٤٠
١٠>	١٤	%٤٧

جدول (٦)



مخطط يوضح توزيع قيم السيرولوبلاسمين المصلي

مع العلم أن القيم الطبيعية للسيرولوبلاسمين المصلي هي أكثر من ٢٠مغ.د.ل.

نلاحظ من المخطط والجدول أن أغلب المرضى بنسبة ٨٧% لديهم قيم سيرولوجيا سميّن أقل من ٢٠مغ.دل ومن بينهم

٤٧% لديهم انخفاض شديد أقل من ١٠مغ.دل، وهذا ما يتماشى مع ما ذكر في القسم النظري.

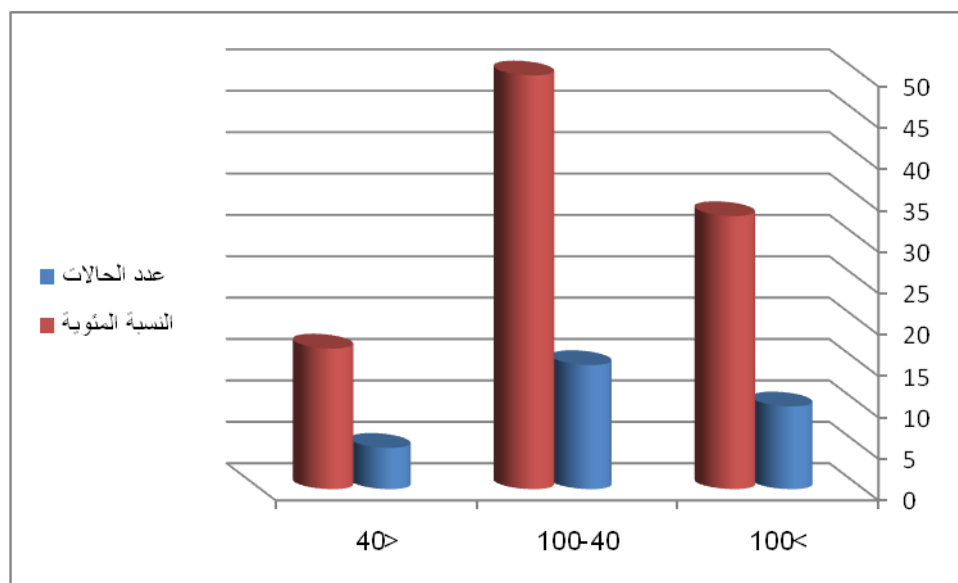
كذلك نرى أهمية المعايرة المخبرية للسيرولوجيا سميّن المصلي في سياق تشخيص داء ويلسون أو في المسح العائلي.

نحاس البول:

تم معايرة نحاس بول ٢٤ ساعة عند مرضى الدراسة وتبين بالدراسة توزيع القيم حسب الجدول (٧) التالي:

نحاس بول ٢٤ سا (مكغ)	عدد الحالات	النسبة المئوية
١٠٠<	١٠	٣٣%
١٠٠-٤٠	١٥	٥٠%
٤٠>	٥	١٧%

جدول (٧)



مخطط يوضح توزيع قيم نحاس بول ٢٤ ساعة

نلاحظ أن أغلبية المرضى بنسبة ٥٠% تراوحت قيم نحاس البول لديهم بين ٤٠-١٠٠مكغ وهم من يحتاجون لإجراء اختبار التحريض بالبنسلامين.

تم إجراء اختبار التحريض بالبنسلامين لدى عشر حالات وحدث ارتفاع واضح في نحاس بول ٢٤ ساعة (أكثر من ١٠٠٠مكغ) لدى معظم الحالات مما يبرز أهمية إجراء هذا الاختبار.

دراسة اختبارات الوظيفة الكبدية:

تم معايرة خمائر الكبد GOT - GPT عند مرضى الدراسة وتوزعت القيم حسب الجدول التالي:

GOT		GPT		العيار في المصل وحدة/ل
النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	
٦٠%	١٨	٤٠%	١٢	١٠٠<
٣٣%	١٠	٢٠%	٦	١٠٠-٥٠
٧%	٢	٤٠%	١٢	٥٠>

جدول (٨)

تم اعتبار القيمة أقل من ٥٠ وحدة / ل هي القيمة الطبيعية. نلاحظ من الجدول أن معايرة خميرة GOT أكثر دلالة من معايرة خميرة GPT حيث ترتفع بشكل واضح ، كذلك نلاحظ أهمية إجراء التقييم الكبدي عند مرضى داء ويلسون. تم معايرة TB (البيلروبين الكلي) في عشرين حالة وتبين ارتفاعه في خمسة عشرة حالة أي بنسبة ٧٥% وهذا يعود الى الأذية الكبدية في سياق المرض أو بسبب الأذية الانحلالية الدموية.

رحلان بروتينات الدم:

تم إجراء رحلان بروتينات الدم في عشرة حالات فقط وتوزعت النتائج حسب الجدول التالي:

بروتينات الدم		القيمة منخفضة		القيمة طبيعية		القيمة مرتفعة	
عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
٨	٨٠%	٢	٢٠%	—	—	—	—
٦	٦٠%	٤	٤٠%	—	—	—	—
٥	٥٠%	٤	٤٠%	١	١٠%	—	—
٣	٣٠%	٥	٥٠%	٢	٢٠%	—	—
—	—	١	١٠%	٩	٩٠%	—	—

جدول (٩)

نلاحظ من الجدول أن الألبومين وبيتا غلوبين منخفضان بنسبة ٨٠% و ٦٠% بالترتيب، وهذا مفسر في سياق الأذية الكبدية الناجمة عن المرض، كذلك نلاحظ ارتفاع غاما غلوبولين المصل في ٩٠% من الحالات كمشعر التهابي.

دراسة وظيفة الكلية:

تم دراسة وظيفة الكلية عند عشرين حالة من حالات الدراسة وتبين بالدراسة ما يلي:

وجود قيم طبيعية للبولية الدموية والكرياتينين في ١٨ حالة وارتفاعها في حالتين وذلك بسبب تطور قصور كلوي حاد تال لحدوث نوبة انحلالية دموية في سياق المرض. وجد انخفاض في عيار حمض البول في ١٥ حالة أي بنسبة ٧٥% مع عيار طبيعي في الحالات الأخرى وهذا يعود إلى زيادة طرحه في البول.

و بالاعتماد على مشعرات فحص البول تبين:

— انخفاض قدرة الكلية على التكثيف بنسبة ٣٠% من الحالات من خلال الاعتماد على مشعر كثافة البول.

— وجود بيلة دموية بنسبة ٢٥% من الحالات.

— وجود بيلة بروتينية في ٣٠% من الحالات.

- تفسر هذه الموجودات في سياق الأذية الأنبوبية التي تحدث في سياق المرض أو في سياق العلاج الدوائي.

الدراسة الشعاعية:

تم إجراء مرنان دماغ للحالات الثلاثة التي جاءت بصفحة الأعراض العصبية، وكانت النتيجة: وجود إشارة عالية بالنويات القاعدية بالجهتين في حالتين والحالة الثالثة كان المرنان سويًا. طبعاً لم تقم الحالات كلها بالتصوير الشعاعي للدماغ مع العلم بضرورة إجراء رنين مغناطيسي للدماغ في جميع حالات داء ويلسون.

الدراسة التشريحية المرضية :

ضمن الإمكانيات المتاحة في مستشفى الأطفال تم إجراء خزعات كبدية لعدد من حالات داء ويلسون، ولم تجر في حالات أخرى لأسباب إما تتعلق برفض الأهل لهذا الإجراء، أو في

الحالات التي جاءت بصفحة القصور الكبدي الصاعق حيث لم يتح لنا إجراء الخزعة إلا بعد وفاة الطفل وأحياناً يرفض الأهل هذا الإجراء.

تم إجراء خزعات كبدية لـ ٧ حالات من حالات الدراسة وكانت النتائج:

خزعة ١ : تشحم كبير الفجوات مع تشكل أجسام مالوري وكونسلمان، مع توسع المسافات البابية، مع وجود رشاحة التهابية مزمنة، وعقيدات تجديدية صغيرة وكبيرة مع ركودة صفراوية شديدة وتشكل صمات صفراوية.

خزعة ٢ : ركودة صفراوية داخل وخارج الخلايا الكبدية مع تشكل صمات صفراوية ، ورشاحة التهابية خفيفة من كثيرات النوى.

خزعة ٣ : ضمن الطبيعي.

خزعة ٤: ركودة صفراوية، مع رشاحة التهابية مزمنة من كثيرات النوى مع تليف وتكاثر أقبية صفراوية مع بداية تشمع كبدي.

خزعة ٥ : رشاحة التهابية مزمنة مع تليف واضح.

خزعة ٦: رشاحة التهابية شديدة لمفاوية مع التهاب كبد مزمن .

خزعة ٧: تليف واضح مع رشاحة التهابية مزمنة.

نلاحظ أن الموجودات التشريحية المرضية توزعت حسب الجدول التالي (١٠):

الموجودات التشريحية المرضية	دراستنا	دراسة إسبانية
تليف بابي مع نكس دهني	٣ (٤٣%)	٢٩%
تشمع كبدي	٢ (٢٧%)	٢١%
تغيرات طبيعية	١ (١٥%)	٢٦%
التهاب كبد مزمن فعال	١ (١٥%)	٢٥%

جدول (١٠)

نلاحظ من الجدول أنّ موجودات الخزعة الكبدية لا تفيد كثيرا في تشخيص داء ويلسون مما يستدعي البحث عن استقصاء آخر للتشخيص ومنه تم ادخال التلوينات الخاصة للنحاس في الخزعات الكبدية لمرضى داء ويلسون.

دراسة دور التلوينات الخاصة للنحاس:

تمّ تلوين الخزعات الكبدية السبعة لمرضى الدراسة بملون الرودانين (الذي أدخل حديثا في مشفانا)، وكان التلوين سلبيا في جميع الخزعات باستثناء الخزعة رقم (١) والتي أبدى تلوينها وجود إيجابية خفيفة للنحاس.

بنظرة راجعة إلى بقية الخزعات نجد أنها باستثناء الخزعة ١ و ٤ تتدرج تحت تصنيف المرحلة قبل التشمعية، والتي يكون دور التلوين الخاص للنحاس فيها محدوداً جداً.

وفي الحالتين تحت تصنيف المرحلة التشمعية وهي الحالتان ١ و ٤ كان التلوين إيجابياً في حالة واحدة منهما، وهي طفلة بعمر أكبر من ١٠ سنوات.

وكما ورد في كثير من الدراسات العالمية وبشكل مماثل في دراستنا نجد أن دور التلوين الخاص للنحاس محدود جداً في تشخيص داء ويلسون تحت عمر ١٠ سنوات، خاصة أن التلوين الخاص للنحاس يفيد في المراحل المتقدمة من الأذية الكبدية والتي لا تظهر بأعمار الأطفال المبكرة.

وهذا ما يبرز الدور الكبير لعيار النحاس في الخزعة الجافة، والذي يبقى المعيار الذهبي للتشخيص ومنه ضرورة إيجاد مراكز تقوم بهذه المعايير لتأكيد تشخيص داء ويلسون.

وبنظرة راجعة الى الاستقصاءات المجراة على مرضى الدراسة نلاحظ الجدول التالي:

الاستقصاء	عدد الحالات	النسبة المئوية
ايجابية حلقة كايزر فليشر	٢٠	٦٦%
انخفاض سيرولوبلاسمين المصل	٢٦	٨٧%
انخفاض نحاس المصل	١٨	٦٠%
ارتفاع نحاس بول ٢٤ ساعة	١٠	٣٣%
ارتفاع خمائر الكبد	١٨	٦٠%

جدول (١١)

يبلغ عدد المرضى الذين تجتمع فيهم الاستقصاءات السابقة معا ستة مرضى فقط أي بنسبة ٢٠% وهذا ما يشير الى صعوبة تشخيص داء ويلسون ، فالمرضى لا يأتون بصفحة سريرية ومخبرية متكاملة، ويبقى الشك السريري القوي مع القصة العائلية الايجابية هما الموجهان للتشخيص، ومما يؤكد أهمية توفر العيار الكمي للنحاس في الخزعة الكبدية الجافة.

المعالجة :

تم البدء بالعلاج في الحالات كلها بالدي بنسلامين بجرعة ٠,٥-١ غ / يوم مقسمة على جرعتين (تم زيادة الجرعة تدريجيا) مع إعطاء فيتامين B٦ وإضافة سلفات الزنك مع مراعاة تخفيض الوارد من النحاس الفموي.

تم متابعة الحالات لاحقا في العيادات الهضمية الثلاثة في المستشفى وتبين ما يلي:

- حدثت الوفاة في (٩) حالات أي بنسبة (٣٠%) بقصور كبدي صاعق منها حالتان من الحالات التي تظاهرت بصفحة القصور الكبدي الصاعق، والحالات السبعة الباقية تدهور الوضع السريري للطفل حتى مرحلة القصور الكبدي الصاعق.

- خمس حالات تخرجت على المسؤولية، ولم تراجع مشفانا وعند المتابعة مع أهل إحدى الحالات تبين متابعة علاجها في مشفى آخر مع استقرار الوضع حسب قولهم.
- ست عشرة حالة تراجع مشفانا بشكل دوري مع الاستمرار بالمعالجة.

والخطة المقترحة من أجل متابعة هؤلاء الأطفال:

- ١- مراقبة سريرية ومخبرية منتظمة.
- ٢- إجراء تعداد عام للكريات البيض والصفائح والخضاب كل شهر في بداية المعالجة.
- ٣- إجراء فحص بول وراسب كل شهرين لمراقبة وجود البيلة البروتينية.
- ٤- المراقبة الدورية لوظائف الكبد كل ٦ شهور لتقييم فعالية العلاج .
- ٥- تقييم دوري كل ٦ أشهر لنحاس وسيرولوبولاسمين المصل ومعايرة نحاس بول ٢٤ ساعة.

المسح العائلي:

انتمى أطفال الدراسة الـ ٣٠ إلى ٢٢ أسرة وقد تم دراسة وجود قرابة بين والدي هؤلاء الأطفال وكانت النتائج حسب الجدول:

النسبة	عدد الحالات	
٧٥%	٢٠	وجود قرابة
٢٥%	١٠	لا توجد قرابة

جدول (١٢)

نلاحظ توارد القرابة بنسبة ٧٥% وهذا ما يفسر بالانتقال الجسدي المقهور للمرض.
- تم إجراء المسح العائلي لأخوة الأطفال المشخص لهم داء ويلسون وتبين ما يلي:
بلغ عدد الأخوة تقريباً ٤٠ أخاً تم كشف إصابة ٥ حالات لا عرضية عندهم أي بنسبة ١٢% وهي نسبة مهمة.

كانت أصغر إصابة لاعرضية بعمر (٤) سنوات حيث تبين انخفاض سيرولوبلاسمين المصل مع ارتفاع بالخمائر الكبدية وأجريت خزعة كبدية لهذا الطفل وكانت نتيجتها طبيعية مع سلبية التلوين الخاص ، ولكن بوجود القصة العائلية والقيم المخبرية السابقة تم وضع الطفل على العلاج مع المراقبة الدورية.

إذاً كما هو واضح فإنه من المهم جداً إجراء المسح العائلي لأخوة المرضى المشكوك إصابتهم بداء ويلسون، ومنه البدء بالعلاج واكتساب فرصة النجاة من المرض ضمن الظروف المتاحة.

شمل المسح العائلي: الفحص السريري الكامل، فحص العينين لتحري حلقة كايزر فليشر، التقييم الكبدي الكامل، عيار النحاس والسيرولوبلاسمين بالمصل، ونحاس بول ٢٤ سا.

النتائج والمناقشة :

نلاحظ من خلال الدراسة توارد داء ويلسون في مشفانا بنسبة عالية مع تزايد الحدوث في السنوات الأخيرة، مع ملاحظة التواجد العائلي الواضح للمرض.

تلخصت النتائج الأساسية للدراسة بالنقاط التالية:

- _وجود رجحان خفيف لاصابة الذكور بداء ويلسون بنسبة ٦٠% مقابل ٤٠% للإناث.
- _أصغر عمر عند التشخيص في مرضى الدراسة هو ٤ سنوات.
- _أبرز الأعراض السريرية لداء ويلسون هي الأعراض الكبدية وأهمها اليرقان المتكرر و جاءت بنسبة ٧٠% من مرضى الدراسة، ومن ضمنها الحالات التي تظاهرت سريريا ومخبريا بالقصور الكبدي الصاعق.
- _تعتبر حلقة كايزر فليشر أهم علامة سريرية اذ تتواجد بنسبة ٦٦% في مرضى الدراسة مع العلم أن هذا الاجراء سهل ومتوفر.
- _وجود انخفاض واضح في نحاس المصل بنسبة ٦٠% من الحالات وارتفاعه بنسبة ١٦% من الحالات.
- _وجود انخفاض واضح في سيرولوبلاسمين المصل بنسبة ٨٧% من الحالات ومن بينها يوجد انخفاض شديد بنسبة ٤٧% ومنه فان عيار السيرولوبلاسمين المصلي أهم علامة مخبرية في استقصاء داء ويلسون.
- _وجود ارتفاع في نحاس بول ٢٤ ساعة أكثر من ١٠٠مكغ بنسبة ٣٣% فقط، وهذا يبرز أهمية اجراء اختبار التحريض بالبنسلامين.
- _وجود ارتفاع واضح في خمائر الكبد GOT و GPT عند مرضى الدراسة وخاصة الـ GOT التي تعتبر أكثر نوعية من الـ GPT .
- _نلاحظ انخفاض واضح في قيم الألبومين وبيتا غلوبولين المصل بنسبة ٨٠% و ٦٠% على الترتيب مع ارتفاع في غاما غلوبولين المصل مما يشير لتقدم الاصابة الكبدية.
- _تأذي وظيفة الكلية عند مرضى الدراسة بنسبة ٣٠% من خلال انخفاض قدرتها على التكثيف، أو وجود بيلة دموية أو بروتينية.

_وجود علامات شعاعية مرضية في الرنين المغناطيسي للدماغ لمرضى داء ويلسون المتظاهرين بأعراض عصبية ونفسية، وهي وجود الإشارة العالية في النويات القاعدية للدماغ.

_الموجودات التشريحية المرضية للخزعات الكبدية في مرضى الدراسة غير نوعية وغير موجهة لداء ويلسون.

_التلوينات الخاصة للنحاس للخزعات الكبدية مفيدة ، ولكن دورها محدود جدا في التشخيص خاصة في المرضى دون عمر ١٠ سنوات، حيث كانت هذه التلوينات ايجابية في خزعة واحدة من أصل ٧ خزعات في دراستنا.

_الحاجة لاجراء العيار الكمي للنحاس في الخزعة الكبدية الجافة لتأكيد التشخيص.

بالنسبة للامكانات المتوفرة في مشفانا تبقى القصة العائلية الايجابية للمرض مع وجود انخفاض واضح في سيرولوبلاسمين المصل ،وايجابية حلقة كايزر فليشر هي النقاط الأساسية في التشخيص والتي نعتمد عليها.

يتم تعزيز التشخيص بالاعتماد على قيم نحاس بول ٢٤ ساعة ،بالاضافة الى نفي الاحتمالات الاخرى للتشخيص .

التوصيات:

ان داء ويلسون مرض منتشر وهو مرض قاتل اذا لم يعالج، والعلاج الجيد والفعال متوفر لكن النقطة الأساسية تكمن في القدرة على الكشف المبكر للمرض والبدء بالعلاج.

يجب التفكير بداء ويلسون في كل الحالات التالية:

- كل طفل يشكو من مظاهر كبدية غير مفسرة، سواء، يرقان، أو ضخامة كبدية خاصة بوجود قصة عائلية لمثل هذه الأعراض أو اصابة كبدية.

- كل طفل أكبر من ١٠ سنوات لديه مظاهر عصبية غير مفسرة.

- كل طفل لديه فقر دم انحلاي مجهول السبب وخاصة بوجود أذية بالوظيفة الكبدية.

- قصة حصيات صفراوية تالية لانحلال الدم.

الزرعة الكبدية مهمة جداً في التشخيص ولكن ضمن عينة مرضانا والتي غالبيتهم بأعمار أقل من ١٠ سنوات فإن دورها قليل، وكذلك التلويينات الخاصة التي تحتاج إيجابيتها إلى وصول الأذية الكبدية إلى درجة التشمع وهذا ما يتطلب فترة زمنية كافية للمرض وأعمار متقدمة للمرضى، مما يبرز أهمية توفير العيار الكمي للنحاس في الزرعة الجافة والذي هو المعيار الذهبي للتشخيص وضرورة تأمين هذا الاستقصاء في بلدنا نظراً لأهمية تشخيص المرض وإتاحة الفرصة للعلاج المبكر ومنه الشفاء.

- ضرورة المراقبة الدورية للمرضى قيد العلاج وإجراء الاستقصاءات السريرية والمخبرية المناسبة التي تضمن حسن العلاج واستفادة المرضى مع تفادي الاختلاطات والتأثيرات الجانبية للعلاج.

- إتاحة فرصة لزرع الكبد للمرضى المتظاهرين بصفحة القصور الكبدي الصاعق، وعلى الأقل إجراء الديال الدموي لهم.

- نشر الوعي الصحي لهذا المرض وتوعية العائلات للإقلال من زواج الأقارب.

- التطلع مستقبلاً إلى تطوير الكشف الجيني لداء ويلسون مع إمكانية إدخال المعالجة الجينية للمرض.

مراجع البحث References

- ١- Bull, PC, Thomas, GR, Rommens, JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet ١٩٩٣; ٥:٣٢٧.
- ٢- Dubois, RS, Rodgerson, DO, Hambidge, KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). J Pediatr Gastroenterol Nutr ١٩٩٠; ١٠:٧٧.
- ٣- Frydman, M. Genetic aspects of Wilson's disease. J Gastroenterol Hepatol ١٩٩٠; ٥:٤٨٣.
- ٤- Hlubocka, Z, Marecek, Z, Linhart, A, Kejkova, E. Cardiac involvement in Wilson disease. J Inherit Metab Dis ٢٠٠٢; ٢٥:٢٦٩.
- ٥- Ivan Damyanov – Anderson's Pathology ١٠th edition ١٩٩٨
- ٦- Frommer, D, Morris, J, Sherlock, S, Abrams, J. Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. Gastroenterology ١٩٧٧; ٧٢:١٣٣١
- ٧- Gow, PJ, Smallwood, RA, Angus, PW, et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut ٢٠٠٠; ٤٦:٤١٥.
- ٨- L.Kalhleen Mahan – Sylvia Escott – Stump. Krause's. Food, Nutretion &Diet therapy. ١١th ٢٠٠٠.

- ٩- Martins da Costa, C, Baldwin, D, Portmann, B, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilsons disease. *Hepatology* ١٩٩٢; ١٥:٦٠٩.
- ١٠- Nelson textbook of pediatrics ١٨th edition ٢٠٠٨
- ١١- Roberts, EA, Schilsky, ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* ٢٠٠٣; ٣٧:١٤٧٥.
- ١٢- Steindl, P, Ferenci, P, Dienes, HP, et al. Wilsons disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* ١٩٩٧; ١١٣:٢١٢.
- ١٣- Stremmel, W, Meyerrose, KW, Niederau, C, et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* ١٩٩١; ١١٥:٧٢٠.
- ١٤- Schilsky, ML, Scheinberg, IH, Sternlieb, I. Liver transplantation for Wilsons disease: indications and outcome. *Hepatology* ١٩٩٤; ١٩:٥٨٣.
- ١٥- Sanchez-Albisua, I, Garde, T, Hierro, L, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* ١٩٩٩; ٢٨:١٨٦.
- ١٦- The Metabolic Basis Of Inherited Diseases six edition ١٩٨٩.
- ١٧- رسالة ماجستير - داء ويلسون عند الأطفال ١٩٩١م في مستشفى الأطفال / إعداد د. الياس عريش