الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

# دراسة الطفرات الجينية الشائعة عند الأطفال المشخص لهم داء ويلسون في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

# A study of genetic mutation in children with Wilson disease in Damascus university children hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الهضمية عند الأطفال

إشراف الأستاذ المساعد الدكتورة لينا خوري

رئاسة الأستاذ الدكتور سمير سرور

إعداد طالبة الدراسات العليا

د-علا معلا معلا

2016

# الإهداء

لأنكما تجيئان قبل البدء... وقبل الكل... وقبل القلب... وقبل القبل....

أبي وأمي الغاليين

إلى من أحببت وعشقت.. إلى الروح التي عانقت روحي... إلى من تحلو حياتي بقربه...

حبيبي إلياس

إلى بعضي... أو كلي... إلى ضحكة الدنيا ونعمة الرحمن....

ابني أحمد

إلى إخوة عطروا حياتي بشذا عبيرهم وكانوا لي خير سند

علي وعمار وعيسى

ألى أخوة لم تلدهم أمي....

حسين وحمزة وهيفاء ولمى وهلا

إلى رفاق الدرب بحلوه ومره.. إلى من شاركوني تفاصيل حياتي وكانوا عونا لي

أصدقائي

# كلمة شكر

تمضي الأيام سريعة وتمضي معها ، ولا يبقى سوى الذكريات

وفي نهاية كل مرحلة عمرية لا يسعنا إلا أن نشكر كل من وقف إلى جانبنا وأعطانا القوة لنتجاوز هذه المرحلة

وها نحن وقد أنهينا مرحلة الدراسات العليا بما بذلناه من جهد وتعب ، لا يسعنا إلا أن نتذكر أساتذتنا الكرام في كل شعب متفي الأطفال الذين أعطونا من وقتهم وعلمهم ما كان كفيلاً بنجاحنا وتميزنا

أخص بالشكر **الأستاذة الدكتورة لينا الخوري** التي أعطتنا الكثير من علمها وتفضلت بالإشراف على هذا البحث وأفاضت علي كل الدعم لإنجازه

وكذلك أشكر **الأستاذ الدكتور مازن حماد** الذي لم يبخل علينا بشيء من علمه

كل الشكر للأساتذة أعضاء لجنة الحكم الذين تفضلوا بمناقشة هذا البحث وإغنائه

# فهرس المحتويات

## أولاً الدراسة النظرية:

## داء ويلسون


| | |
|---|---|
| 1. مقدمة | 9 |
| 2. لمحة تاريخية | 9 |
| 3. الاستقلاب الطبيعي للنحاس واستتبابه بالجسم | 10 |
| 4. تعريف داء ويلسون | 12 |
| 5. الوبائيات | 13 |
| 6.الآلية الإمراضية | 13 |
| 7.التظاهرات السريرية لداء ويلسون | 14 |
| 8.التشخيص | 21 |
| 9.الموجودات التشريحية المرضية | 25 |
| 10.المسح العائلي | 27 |
| 11.العلاج | 27 |
| 12.المراقبة والمتابعة | 32 |
| 13.الإنذار | 32 |

## ثانياً الدراسة العملية:

## دراسة الطفرات الوراثية عند الأطفال المشخص لهم داء ويلسون في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق


1. أهداف الدراسة 34
2. مكان وزمان الدراسة 34
3. عينة الدراسة 35
4. طريقة إجراء الدراسة 35
5. سلامة الاعتبارات الأخلاقية 38
6. النتائج 38
7. المناقشة 50
8. الخلاصة 53
9. التوصيات 55


## المراجع

# داء ويلسون

# Wilson's Disease

---

## 1. مقدمة:

يعتبر النحاس عنصراَ أساسياَ في جسم الإنسان فهو يدخل في تركيب الكثير من الأنزيمات التي تقوم بدور هام في عمليات الجسم المختلفة مثل التنفس الخلوي والنضج العصبي واستقلاب الحديد وغيرها.[1]

داء ويلسون أو ما يسمى التنكس الكبدي العدسي هو مرض ناجم عن خلل في استقلاب النحاس مما يؤدي إلى تراكمه في الكبد والدماغ والكلى وغيرها من أنسجة الجسم .[1]

## 2. لمحة تاريخية:

أول وصف سريري لمرض يعتقد غالباَ أنه داء ويلسون كان من قبل Gowers عام 1888 ثم من قبل Strumpell عام 1889 ولكن تم تحديد المرض بشكل صريح ووصفه كداء ويلسون من قبل – Kinnier Wilsonوذلك عام 1912 وهو طبيب عصبية قام بوصف المرض والتغيرات التشريحية المرضية المرافقة له في الدماغ والكبد .[1]

عام 1956 اكتشف الطبيب البريطاني John Walshالبنسلامين كأول خالب فموي للنحاس .[1]

عام 1970 تم إدخال المعالجة بالزنك .[1]

عام 1980 اكتشف Walshe ال(Trientine) .[1]

أول ما تم البدء بالدراسة الجزيئية للمرض عام[1].1985

# 3-الاستقلاب الطبيعي للنحاس واستتبابه بالجسم :

يقدر محتوى الجسم الكلي من النحاس ب 50-100 ملغ ويقدر المدخول اليومي للجسم منه ب2-5 مغ وذلك حسب ما يتناوله الشخص من الأطعمة الغنية به .[10]

يعتبر الكبد والمحار والبقول الجافة والفطور والجوز والبندق والشوكولا أهم مصادر النحاس الغذائية .[10]

تقدر الحاجة اليومية من النحاس عند الطفل ب 50-80 مكغ /كغ /يوم .[10]

تقدر الحاجة اليومية من النحاس عند الكهل ب 30-60 مكغ/كغ/يوم.[10]

يدخل النحاس في تركيب الكثير من الأنزيمات الهامة للاستقلاب في الجسم

| الأنزيم | الدور الوظيفي |
|---|---|
| سيتوكرومأوكسيداز | التنفس الخلوي |
| سوبرأوكسيددیسموناز | إزالة سمية الجذور الحرة |
| ليزيل أوكسيداز | تركيب ألياف الغراء |
| تيروزيناز | إنتاج القتامين |
| دوبامين – بيتا-مونوكسيجناز | إنتاج الكاتيكولامين |
| سيروبلازمين | أكسدة الحديد – نقل النحاس |
| عامل التخثر الخامس والثامن | تخثر الدم |
| بيبتيدغليسينمونوأوكسيجيناز | وظيفة عصبية |

الجدول(1) الأنزيمات التي يدخل في تركيبها النحاس[1]

يدخل النحاس إلى الجسم عن طريق جهاز الهضم.[1]

حيث يتم امتصاصه في العفج والقسم القريب من الصائم , يقوم البروتين الناقل الغشائي للنحاسCMT1 الموجود في خلايا الأمعاء الدقيقة بنقل النحاس إلى داخل الخلية المعوية حيث يتم ربط بعضاَ منه إلى

الميتالونين والجزء الآخر ينقل عبر ATOX1إلى شبكة جهاز كولجي ثم يقوم أنزيم ATP7A بتحرير النحاس إلى داخل وريد الباب إلى الكبد .[1]

حوالي 50%-75%من النحاس المتناول يتم امتصاصه بالأمعاء وهذه المرحلة تكون سليمة في داء ويلسون[1]

عندما يصل النحاس إلى الكبد يدخل في تركيب الأنزيمات المحتوية على النحاس وقسم آخر يرتبط مع البروتينات Cupper Bending Proteins (cbps) مثلاالسيروبلازمينوالفيروكسيداز.

ضمن الكبد يكون تلوينcbps طبيعي عند الرضع بعمر أقل من ستة أشهر , أما بعد الستة أشهر الأولى من العمر فإن تلوين النحاس الموجود في هذه البروتينات يكون إيجابي عند الأطفال الذين يعانون من أمراض كبدية مزمنة مثل داء ويلسون , أمراض الطرق الصفراوية المزمنة , تليف الكبد , تشمع الكبد.[1]

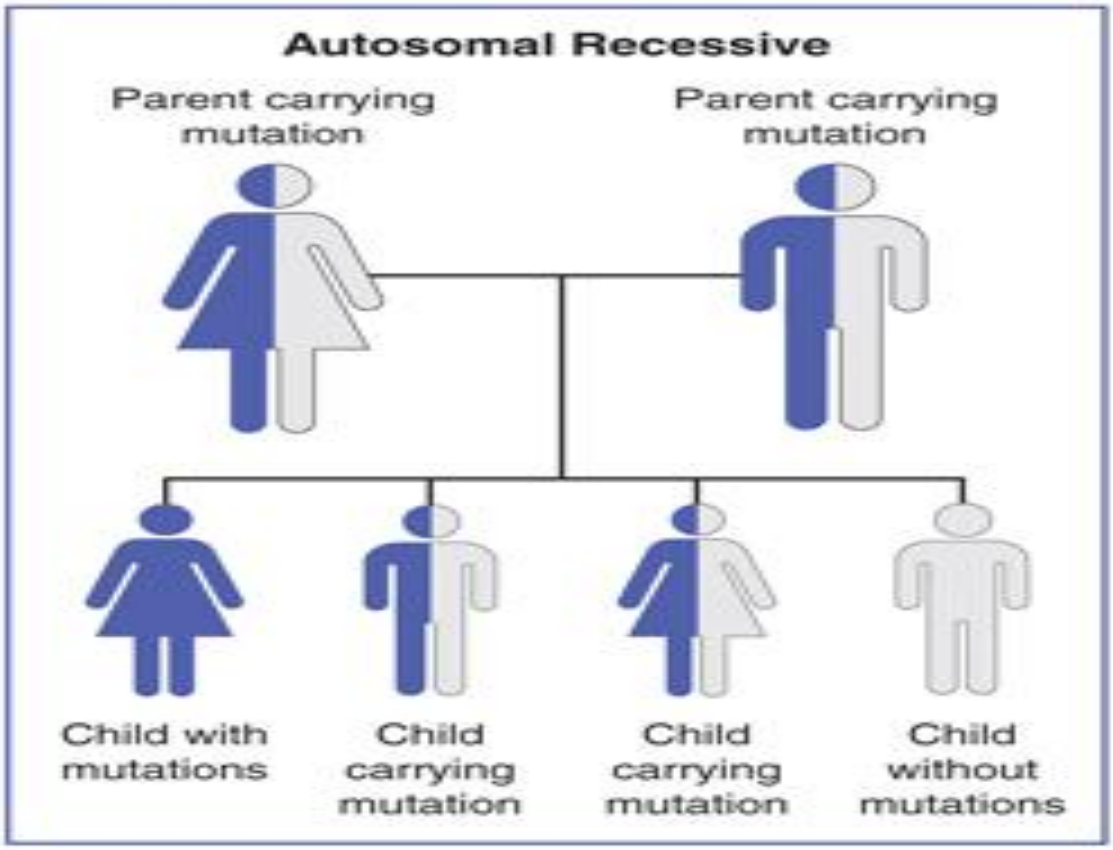
يقوم أنزيم الATP7B بربط النحاس إلى السيروبلازمين ثم تحريره إلى الدم بالإضافة إلى إزالة الفائض من النحاس بإفرازه عن طريق الصفراء.[10]

عند حدوث خلل في الATP7B كما في داء ويلسون يحدث تراكم للنحاس في النسيج الكبدي, يستمر إفراز السيروبلازمين لكن دون أن يرتبط بالنحاس ويتحطم بسرعة في الدم , يقوم الكبد أيضاً بتحرير النحاس إلى الدم لكن بشكل غير مرتبط بالسيروبلازمين مما يؤدي إلى ترسبه في أعضاء الجسم المختلفة .[4]

استتباب النحاس في الجسم يتم الحفاظ عليه عن طريق الإطراح أكثر منه عن طريق الامتصاص والجزء الأكبر منه حوالي 95% يتم عن طريق الإطراح الكبدي الصفراوي.[10]

# 4-تعريف داء ويلسون (التنكس الكبدي العدسي):

هو مرض استقلابي وراثي ينتقل بصفة جسمية مقهورة أي أنه يتطلب وجود الطفرة على كل من الصبغيين حتى تحدث التظاهرات السريرية للمرض والشكل رقم (1) يوضح نمط الانتقال في الوراثة الجسمية المقهورة.[4]




الشكل رقم (1) نمط الانتقال في الوراثة الجسمية المقهورة[4]

الطفرة تصيب المورثة ATP7B مما يؤدي إلى ضعف الإطراح الصفراوي للنحاس. في البداية يترسب النحاس في الكبد ومن ثم في باقي أنسجة الجسم مثل الدماغ والكليتينوالعينين وغيرها مما يؤدي إلى التظاهرات السريرية للمرض التي قد تكون كبدية ,عصبية, نفسية, وأعراض تنكسية أخرى .[4]

## 5-الوبائيات:

تبلغ نسبة الحدوث حوالي 1/30000-1/100000لكل ولادة حية .[2]

نسبة الحملة للمرض حوالي 1%من الناس. واختلاف النسبة بين البلدان يعود إلى ارتفاع معدل زواج الأقارب في بعضها أكثر من بعضها الآخر.[2]

أعلى نسبة انتشار هي في الصين واليابان .[2]

التظاهرات الشديدة والحادة تكون أشيع منها عند الإناث منها عند الذكور.[2]

عندما يتظاهر بعمر باكر يغلب أن تكون الإصابة كبدية ,أما التظاهرات المتأخرة والتي تحدث بعد عمر ال10 سنوات تترافق غالباً مع الإصابة العصبية , وبشكل عام فإن العمر الذي تظهر فيه الأعراض يتراوح بين3-40 سنة كحد أقصى.[2]

## 6-الآلية الإمراضية:

داء ويلسون هو مرض ناجم عن طفرة متماثلة الأمشاج أو طفرة مركبة متخالفة الأمشاج تصيب المورثة ATP7B وهي المورثة الوحيدة التي ثبت أنها على علاقة مع داء ويلسون.[4]

هذه المورثة تتوضع على الذراع الطويل للصبغي 13 في الموقع 14.3 (13q14.3).

وترمز المورثةالأنزيمP-type ATPase وهو أنزيم ناقل للهوابط أو الإيونات ( cation transport enzyme) مثل ($Cu^{+}$,$Ag^{+}$,$Zn^{+2}$,$K^{+}$,$Na^{+}$,$Ca^{+2}$,$Mg^{+2}$)عبر الغشاء الخلوي يتألف من 1464 حمض أميني يحوي على 6 مواقع تربط النحاس ومجال عمله هو جهاز كولجي في الخلية الكبدية ولكنه قد يعمل في أماكن أخرى مثل الدماغ والثدي والمشيمة.[4]

هذا الأنزيم يقوم بنقل النحاس الفائض إلى الصفراء أو ربطه بالسيروبلازمين وأي طفرة تصيب المورثة ATP7B تؤدي إلى خلل في عمل هذا الأنزيم وقد تم تحديد أكثر من 350 طفرة تصيب هذه المورثة مسؤولة عن داء ويلسون.[1]

## 7-التظاهرات السريرية لداء ويلسون:

تعود التظاهرات السريرية في داء ويلسون إلى تراكم النحاس في مختلف أجهزة الجسم مثل الكبد والجملة العصبية المركزية والكلى.[2]

وهناك عدة أشكال يمكن أن يتظاهرها هذا المرض موضحة بالجدول (2)

| | |
|---|---|
| لا عرضي | يكشف خلال مسح لأفراد العائلة |
| كبدي | ضخامة كبدية لا عرضية<br>ضخامة طحال معزولة<br>ارتفاع خمائر كبد معزول<br>التهاب كبد حاد<br>قصور كبد صاعق<br>فرط توتر وريد الباب(دوالي مري)<br>تشمع كبد غير معاوض |
| عصبية ونفسية | يتظاهر بالعقد الثاني من الحياة غالباً<br>اضطرابات بالكلام<br>تبدلات بالسلوك<br>عدم تناسق بالحركة |

| | |
|---|---|
| | رعاش قصدي –رعاش بالراحة<br>رتة –إلعاب<br>عسرة بلع –وجه القناع<br>نادراَ صدمة |
| عينية | حلقة كالزرفيشر<br>ساد |
| دموية | فقر دم انحلالي |
| كلوية | أذية أنبوبية –فانكوني<br>تكلس كلوي |
| هيكلية | خرع –تلين عظام<br>اعتلال مفاصل |
| أخرى | اعتلال عضلة قلبية – اضطرابات نظم<br>قصور جارات درق<br>عقم – إجهاضات متكررة |

الجدول (2) التظاهرات السريرية[1]

## التظاهرات الكبدية:

في 40–50%من الحالات تكون اضطرابات الوظيفة الكبدية هو التظاهر الأولي لداء ويلسون .[8]

متوسط العمر عند التشخيص هو عادة 11.4 سنة.[8]

نادراَ ما تظهر الأعراض قبل عمر 5 سنوات ,لكن هناك حالات قليلة جداَ شخصت بعمر السنتين .[1]

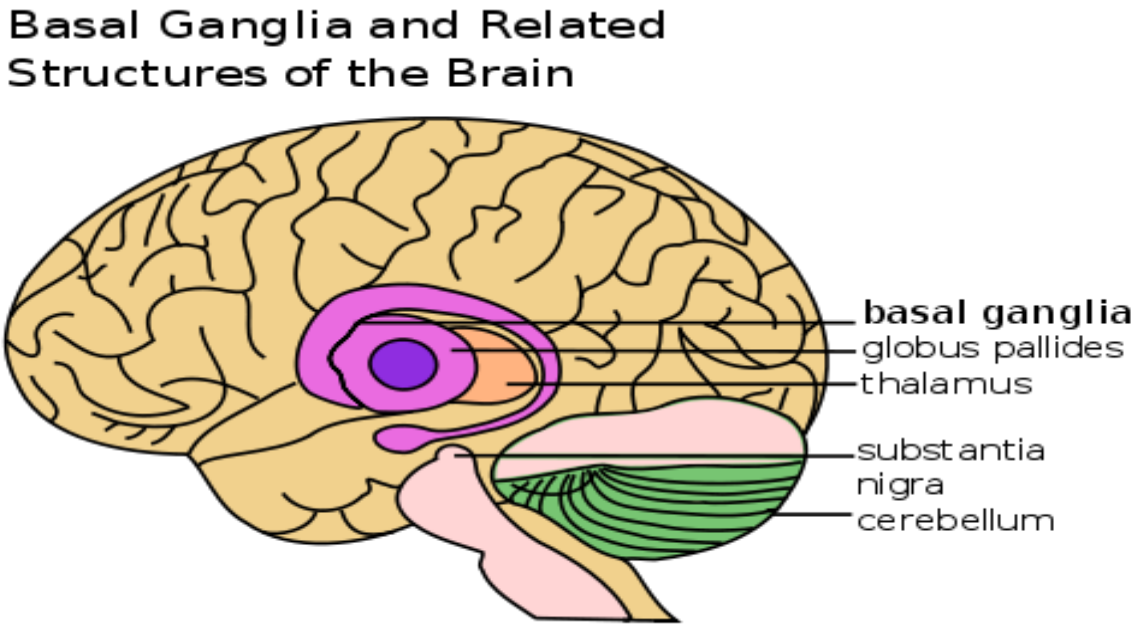
أيضاَ نادراَ ما تتظاهر الأعراض بعد عمر 40 سنة.[1]

اضطراب الوظيفة الكبدية له طيف واسع فقد يكون على شكل ضخامة لا عرضية في الكبد والطحال, أو ارتفاع خمائر كبد , أو التهاب كبد حاد عابر مشابه لسير التهاب الكبد الفيروسي , أو التهاب كبد مزمن فعال , قصور كبد حاد , فرط توتر وريد الباب .[1]

وبسبب الطيف الواسع من التظاهرات السريرية فإن التشخيص لداء ويلسون يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند أي شخص بعمر أقل من 50 سنة لديه أعراض كبدية مبهمة.[8]

## التظاهرات العصبية:

تنجم الأعراض العصبية عن توضع النحاس في النويات القاعدية كما هو موضح بالشكل (2).[14]




الشكل (2) توضع النحاس في النويات القاعدية[14]

قد تكون هي العرض الأول للمرض .[14]

العمر الوسطي لظهور الأعراض هو 18 سنة وقد يكون بدء الأعراض تدريجي أو حاد.[1]

الرعاش:

هو العرض الأكثر شيوعاً وقد يكون في حالة الراحة , رعاش الوضعة أو حركي.

الرعاش في الأطراف العلوية يكون عادة خشن ولكنه قد يتواجد أيضاً في الأطراف السفلية بشكل أقل شدة.[9]

الرتة:

أيضاَ عرض شائع في داء ويلسون حيث نجد صعوبة بالكلام وتركيب الجمل مع صوت متقطع .[9]

خلل التوتر:

الذي قد يصيب اللسان والوجه والبلعوم وقد يحدث أيضاَ إلعاب. وتصبح تعابير الوجه جامدة ويسمى وجه القناع .[9]

وهناك أعراض نادرة مثل الاختلاج , اضطراب المعصرات ,الشلول العينية , فالج شقي.

حلقة كايزرفيشر تكون دائماَ موجودة في حال ظهور الأعراض العصبية ولكنها قد تكون غائبة في التظاهرات الكبدية للمرض,وبشكل عام يمكن تصنيف التظاهرات العصبية إلى باكرة ومتأخرة .[9]

الباكرة وهي الأكثر تكرراَ وتتضمن: 1-صعوبات الكلام.

2-إلعاب.

3-رتة.

4-وجه القناع.

5-اضطرابات شخصية.[9]

المتأخرة وهي الأندر وتتضمن :1-خلل التوتر.

2-فرط التوتر التشنجي.

3-صمل.

4-اختلاج.[9]

## التظاهرات النفسية:

تحدث بمعدل 20% تقريباً حسب بعض التقارير.[14]

وهي تتضمن تبدلات في الشخصية وتغيرات المزاج وخاصة الكآبة , تراجع الأداء المدرسي وأحياناً سلوك عدواني و أهلاسات .[14]

## التظاهرات العينية:

وهي تشمل حلقة كايزرفليشر التي تتشكل نتيجة لتوضع النحاس في غشاء ديسمه , تشاهد في محيط االقرنية وهي عادة ثنائية الجانب لكنها قد تكون أحادية الجانب .[13]

لونها يتراوح من الذهبي إلى البني والأخضر وقد يكون من الصعب مشاهدتها عند الأشخاص ذوي العيون البنية.[13]

ويوضح الشكل رقم (3) حلقة كايزرفليشر.



الشكل(3) حلقة كايزيرفليشر[13]

قد تشاهد أحياناً في الحالات المتقدمة بالعين المجردة لكنهاعادة تحتاج إلى فحص تحت المصباح الشقي لرؤيتها.[13]

وتكون موجودة عند كل المرضى الذين يتظاهرون بأعراض عصبية لكنها قد تكون غائبة عند المرضى الذين يتظاهرون بأعراض أخرى كالأعراض الكبدية وغيرها.[13]

قد تشاهد حلقة كايزرفلبشر في حالات أخرى غير داء ويلسون مثل:

1 -التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.

2 -التشمع الصفراوي البدئي.

3 -الركودة الصفراوية المزمنة.[13]

من التظاهرات العينية الأخرى لداء ويلسون الساد على شكل الزهرة .[13]

## التظاهرات الدموية:

قد يكون انحلال الدم هو التظاهر البدئي لداء ويلسون يحدث بنسبة 10-15% من الحالات .وقد يسبق ذلك انتان أو تناول دواء.[10]

ينتج انحلال الدم عن التركيز العالي من النحاس والذي يؤدي إلى تخرب غشاء الكرية الحمراء وبالتالي حدوث الانحلال داخل الوعائي ويكون اختبار كومبس هنا سلبي.[10]

## التظاهرات الكلوية:

حيث يحدث خلل في الوظيفة الأنبوبية يؤدي إلى حدوث بيلة سكرية,بيلة حموض أمينية,حماض أنبوبي كلوي, فانكوني.[1]

ويحدث نقص كلس الدم ونقص فوسفور الدم وأحياناً يؤدي ذلك إلى كلاس كلوي.

كذلك نقص بوتاسيوم الدم مع ما يرافقه من الضعف العضلي ,وأحياناً يتظاهر على شكل حماض أنبوبي كلوي.[1]

الوظيفية الكبية أقل تأثراً لكن قد يحدث ضياع بروتين فيما بعد تحت تأثير الدي بنسلامين.[10]

## التظاهرات الهيكلية:

تلين عظام, ألم مفصلي,كسور عفوية,والتهاب مفاصل.[1]

هناك تظاهرات أخرى أقل شيوعاً مثل الإصابة القلبية التي تكون على شكل قصور قلب احتقاني أو اضطراب نظم .كذلك قد تحدث أعراض غدية مثل قصور جارات الدرق ,تأخر بلوغ . وتظاهرات جلدية مثل فرط التصنع في السطح الأمامي للأطراف السفلية.[1]

# 8- التشخيص:

إن الدراسة الجينية تعطي أفضل تشخيص للمرض لكنها حتى الآن غير متوفرة وهي مكلفة بشدة وفي المستقبل قد تحدث تطور كبير في تشخيص المرض.[1]

إن داء ويلسون يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند أي مريض لديه اضطراب في الوظيفة الكبدية حتى عند وجود سبب آخر للإصابة الكبدية مثل التهاب الكبدA أو أي إصابة فيروسية فيجب أن لا يستثنى وجود داء ويلسون بالتزامن معها .[8]

حلقة كايزرفيشر في حال وجودها فهي تعتبر التشخيص بشكل أكبر لكنها تكون غائبة عند الأطفال دون العشر سنوات وفي المراحل الباكرة لا يمكن رؤيتها إلا بالمصباح الشقي وقد يكون من الصعب رؤيتها عند الأشخاص ذوي العيون البنية .[8]

## التحاليل المخبرية:

الجدول (3) يوضح الشذوذات المخبرية التي تعتبر نموذجية لداء ويلسون في التشخيص.[11]

| | الطبيعي | داء ويلسون |
|---|---|---|
| سيروبلازمين المصل(مغ/دل) | أكثر من200 | أقل من200 |
| نحاس بول 24 ساعة قبل إعطاء بينسلامين (ميكرومول/24ساعة) | أقل من1.25 | أكثر من3 |
| نحاس بول 24ساعة بعد إعطاء بنسلامين(ميكرومول/24ساعة) | أقل من25 | أكثر من25 |
| النحاس بخزعة الكبد الوزن الجاف (ميكروغرام/غرام) | 15-50 | أكثر من250 |
| نحاس المصل(ميلي مول/دل) | 11-24 | منخفض-طبيعي-عالي |

الجدول(3)الشذوذات المخبرية النموذجية لداء ويلسون[11]

## السيروبلازمين:

هو بروتين يزن حوالي 132 KD يصنع في الكبد وهو من بروتينات الطور الحاد , القسم الأكبر منه يطرح إلى الدوران كبروتين حامل للنحاس حيث أن كل جزيء سيروبلازمين يحمل 6 ذرات نحاس.[15]

انخفاض سيروبلازمين المصل أقل من200(مغ / دل) يعتبر نموذجي لداء ويلسون لكن هناك حوالي 10% من الحالات يكون السيروبلازمين فيها أكبر من200(مغ / دل).[15]

يعتبر السيروبلازمين من بروتينات الطور الحاد لذلك يمكن أن يكون مرتفع في حالات الانتانات الحادة وكذلك في حال ارتفاع أستروجين الدم كما في حالة الحمل أو تناول مانعات الحمل الفموية.[8]

قد يشاهد انخفاض السيروبلازمين في كل الأمراض التي تؤدي إلى نقص اصطناع البروتين أو زيادة إطراحه كما في المراحل المتقدمة من قصور الكبد والتنذر النفروزي واعتلال الأمعاء المضيع للبروتين وسوء الامتصاص وسوء التغذية وكذلك في داءMenkes Disease.[1]

**نحاس المصل**:

العيار الروتيني لنحاس المصل والذي يشمل النحاس المرتبط وغير المرتبط ليس له قيمة كبيرة في تشخيص داء ويلسون.[11]

النحاس المرتبط بالسيروبلازمين يشكل حوالي 90%من نحاس المصل لذلك فإن انخفاض نحاس المصل الكلي يعكس انخفاض السيروبلازمين بالمقابل فإن تحديد مستوى النحاس الحر في المصل وهو الجزء من النحاس الذي يترسب في الأنسجة وله تأثير سمي وهذا الجزء من النحاس يكون مرتفع عادة في داء ويلسون ولكن من الصعب عياره مخبرياً حتى الآن ولكن يمكن أن نتغلب على هذه المشكلة بحسابه وذلك من خلال ضرب قيمة سيروبلازمين المصل مقدرة ب مغ / دل ب 3 ومن ثم نطرح الناتج الذي نحصل عليه من عيار النحاس الكلي مقدراَ ب مكغ /دل .[11]

القيمة الطبيعية للنحاس الحر يجب أن تتراوح بين 10-15مكغ/دل.[1]

**تركيز النحاس في بول** 24 **ساعة**:

يعتبر الإختبار الماسح الأفضل لداء ويلسون خاصة عند الأشخاص ذوي التظاهرات العصبية والنفسية.[11]

إن عيار النحاس بجمع بول 24 ساعة عند مرضى داء ويلسون العرضيين هو عادة أكثر من 100 مكغ/يوم.[15]

الأشخاص متخالفي اللواقح لديهم عادة ارتفاع معتدل في نحاس البول لكنه لا يزيد عن 100مكغ/يوم.[15]

نحاس البول يمكن أن يرتفع في حالات أخرى غير داء ويلسون مثل أمراض الكبد الإنسدادية .[15]

من المهم عند إجراء هذا الاختبار أن يتم جمع البول في أوعية خاصة خالية من النحاس لتجنب حدوث الارتفاع الكاذب للنحاس.[15]

**اختبار التحدي**:

يجرى هذا الاختبار في الحالات التي يكون لدينا ارتفاع معتدل لنحاس البول أي يكون النحاس بين 40-100مكغ /يوم.[8]

في هذه الحالات نعطي دي بنسلامين 500مغ بجرعتان بفاصل 12 ساعة بينهما ونعاير نحاس البول في 24 ساعة خلال ذلك وفي حال وجود داء ويلسون يجب أن يزيد النحاس في البول عن 1600مكغ/يوم.[8]

**عيار النحاس في خزعة الكبد**:

المعيار الذهبي في تشخيص داء ويلسون هو قياس مقدار النحاس الكمي في خزعة الكبد.[2]

حيث يكون عادة عند هؤلاء المرضى أكثر من 250مكغ لكل 1غرام من وزن الكبد الجاف في حين أن القيمة الطبيعية تتراوح عادة بين 15-55مكغ/غرام.[15]

ارتفاع النحاس في الكبد ليس واسم لداء ويلسون فقد نجده أيضاَ في أمراض كبدية أخرى مثل انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي والتهاب الكبد المناعي المزمن.[1]

**الدراسة العصبية**:

الدراسات الحديثة أثبتت وجود شذوذات في المرنان المجرى عند الأشخاص المصابين بداء ويلسون ولديهم تظاهرات عصبية بنسبة100%, وتتضمن هذه الشذوذات زيادة في شدة الإشارة في النويات القاعدية في الزمن T2 أيضاَ يمكن أن يشاهد ضمور دماغي معمم .[9]

هناك شذوذات أخرى مثل وجه الباندا الكبير في الدماغ المتوسط ووجه الباندا الصغير في الجسر وهي تشاهد عند نسبة قليلة من الأشخاص المصابين بداء ويلسون.[9]

## الدراسة بالنحاس المشع:

تجرى في مراكز متخصصة وذات خبرة عالية نستخدم فيها النحاس المشع $Cu^{64}$ أو النحاس المشع $Cu^{67}$ .[12]

يعطى النحاس المشع بجرعة 0.3 ميكروكوري عن طريق الفم ويفضل وريدياً ثم تسحب عينات البلازما وتدرس فيها الفعالية الشعاعية خلال 48 ساعة من إعطاء النظير المشع فنلاحظ :[12]

1. يرتفع النشاط الشعاعي للبلازما ليصل ذروته بعد1–2ساعة من إعطاء الجرعة الفموية ويتركز النشاط في منطقة الألبومين ويعكس ذلك ارتباط النحاس المشع بالألبومين يحدث هذا في الشخص الطبيعي وعند مرضى داء ويلسون والأمراض الكبدية الأخرى .[12]
2. يتلو ذلك انخفاض النشاط الشعاعي للبلازما بسبب اقتناص معقد الألبومين –النحاس من قبل الكبد يكون هذا الانخفاض سريعاً في الشخص الطبيعي بينما يكون بطيئاً في مرضى داء ويلسون ويستمر عدة أيام ويعزى إلى إشباع مراكز ارتباط النحاس في الكبد .[12]
3. تحدث عودة النشاط الشعاعي للبلازما ويتوضع عندئذ في منطقة الغلوبولين ويعبر عن النحاس الذي ارتبط بالسيروبلازمين بالكبد ويصل إلى الذروة خلال 48 ساعة في الشخص الطبيعي وفي أمراض الكبد غير داء ويلسون أما في مرضى داءويلسون فنجد تأخر النشاط الشعاعي لعدة أيام وذلك بسبب خلل اندماج النحاس بالسيروبلازمين.[12]

# 9- الموجودات التشريحية المرضية:

**الكبدية**:

## مرحلة ما قبل التشمع :

التغيرات التشريحية المرضية الباكرة تشمل زيادة توضع الغليكوجين في الخلايا الكبدية في المسافة حول البابية مع ارتشاح شحمي متوسط , تليف بابي مع توضع الكولاجين في اشباه الجيوب الكبدية .[10]

يتوضع النحاس بشكل أساسي في الخلايا الكبدية البابية.[10]

## مرحلة التشمع:

تليف واسع مع تشمع صغير أو كبير العقيدات .[10]

زيادة نسبة الارتشاح الشحمي , تكاثر في الأقنية الصفراوية.[10]

زيادة توضع النحاس في الخلايا الكبدية.[10]

**العصبية**:

لوحظ وجود تبدلات تشريحية مرضية عيانية تتضمن تنكس وتكهف يصيب النويات القاعدية ( الشاحبة- المذنبة –البطامة ) و المهاد.[14]

وقد وجد أن المنطقة المصابة من الدماغ لا تحوي كمية أكبر من النحاس من تلك الموجودة في المناطق السليمة.[14]

**الدراسة الجينية**:

أصبحت الاختبارات الجينية متاحة حالياً وهي تشمل دراسة الطفرات التي تصيب المورثة ATP7Bالمتوضعةعلى الصبغي 13 حيث تم تحديد أكثر من 350 طفرة فمثلاً تعتبر الطفرة H1096Q استبدال الهيستيدين بالغلوتامين الأكثر شيوعاً في أوروبا الشمالية والولايات المتحدة الأميريكية ,والطفرة R778L هي الأكثر شيوعاً في الصين, لكن التنوع الكبير في الطفرات وصعوبة التحري عنها يجعل من الصعب اعتمادها في التشخيص فهي عملية مكلفة جداً.[16]

# 10- المسح العائلي:

إن إجراء مسح لأفراد العائلة هو أمر إلزامي عند تشخيص أي حالة جديدة من هذا المرض.[16]

ويشمل المسح إجراء الفحص السريري.[1]

إجراء اختبار وظائف الكبد ,نحاس المصل , سيروبلازمين المصل, نحاس بول 24 ساعة , والاختبارات الجينية.[16]

عند الوليد في حال عدم القدرة على تحري الطفرة فيفضل تأخير الاختبارات الكيميائية حتى عمر 6 أشهر وذلك بسبب انخفاض سيروبلازمين المصل بشكل طبيعي عند الولدان.[16]

# 11- العلاج:

الركن الأساسي في العلاج هو الحفاظ على توازن النحاس في الجسم ومنع تراكمه في الأنسجة وذلك عن طرائق الحمية الغذائية والابتعاد عن الأطعمة الغنية بالنحاس ,وكذلك استخدام خالبات النحاس وهذه كلها تعتبر علاجات مخففة وملطفة للمرض ولكنها تحسن الإنذار بشكل كبير.[2]

أما العلاج الشافي الوحيد فهو زراعة الكبد.[2]

**الحمية**:

يجب على مرضى داء ويلسون الابتعاد عن الأطعمة الغنية بالنحاس مثل الشوكولا, المكسرات, المشروم, الأسماك, المحار, مياه الآبار والاستعاضة عنها بالماء النقي .[8]

**الزنك**:

يستخدم على شكل سلفات وغلوكونات أو أسيتات الزنك , ويعمل على تحفيز تشكيل الميتالوتيونين في الخلايا المعوية .[7]

الميتالوتيونين يرتبط مع النحاس والزنك ويحصرها في الظهارة المعوية التي تتخرب مع الوقت وتطرح بالبراز.[7]

يتميز سلفات الزنك بأنه الأرخص ثمناَ لكن طعمه غير مستساغ بينما يعتبر أسيتات الزنك الأفضل تحملاَ ولكنه الأغلى ثمناَ.[7]

الجرعة المنصوح بها هي 50 مغ من الزنك العنصري 3 مرات باليوم , وعند الأطفال بوزن أقل من 50 كغ يعطى بجرعة 75 مغ /يوم مقسمة على 3 جرعات ويجب أن يعطى قبل الطعام بنصف ساعة.[7]

قد يحدث ارتفاع بالأميلازواللياز بعد إعطاء الزنك دون وجود علامات سريرية أو شعاعية لالتهاب البنكرياس.[7]

**Ammonium Tetrathiomolydate**:

له استخدام قليل عند الأطفال وهو أيضاَ ينقص امتصاص النحاس ولكن أظهرت الدراسات أهميته عند المرضى المصابين بأعراض عصبية .[1]

من تأثيراته الجانبية : فقر دم , نقص الكريات البيض , ارتفاع خمائر الكبد.[1]

**D-pencillamine:**

البينسلامين هو مستقلب ثانوي من البينسلين يعمل على خلب النحاس .

تم طرحه كعلاج لداء ويلسون أول مرة عام 1956 من قبل Walshe وبعدها انتشر بسرعة كعلاج معتمد لهذا المرض.[1]

بعد البدء بالعلاج يبدأ النحاس بسرعة بالتحرك من الأنسجة ثم يطرح بالبول , التحسن الوظيفي قد يلاحظ بعد أسبوعين من البدء بالعلاج وقد يحتاج أحياناً فترة أطول من ذلك وعادة إن المظاهر النفسية تتحسن ببطء أكثر من المظاهر العصبية.[8]

يعطى البينسلامين بجرعة 20-25مغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين ويعطى على معدة فارغة , ويمكن رفع الجرعة تدريجياً للوصول إلى جرعة 1-1.5 غرام/ يوم.[8]

لكن الدي بينسلامين له تأثيرات جانبية تحدث عند 20-30% من المرضى وهي تشمل: البيلة البروتينية , وأحياناً تناذر نفروزي , تثبيط نقوي , طفح جلدي , حمى , نزف تحت الجلد , ونزوف شبكية.[8]

يمكن أن نحسن من تحمل الدي بنسلامين بأن نبدأ بجرعة صغيرة 250-500مغ/يوم ثم نزيد الجرعة بشكل تدريجي حوالي 250مغ كل 4-7 أيام .[8]

**Trientine(TriethyleneTetramine Hydrochloride):**

هو خالب للنحاس أيضاً وله آلية عمل مشابهة للدي بينسلامين ويتم حالياً التركيز عليه أكثر لأنه أقل تأثيرات جانبية من الدي بينسلامين وأكثر أماناً منه لذلك فهو يعطى في حالة عدم تحمل الدي بينسلامين.[6]

اكتشف أول مرة عام 1969م.[6]

من تأثيراته الجانبية القليلة الحدوث : فقر دم الأرومات الحديدية ,التهاب معدة نزفي.

يعطى بجرعة 750-2000 مغ /يوم,مقسمة على جرعتين أو 3جرعات باليوم ولكن المشكلة في عدم توفره إضافة لتكلفته العالية.[6]

ويوضح الجدول(4) الأدوية المستخدمة في علاج داء ويلسون.

| الدواء | الجرعة | ملاحظات |
|---|---|---|
| D-penicillamine | 20-35مغ/كغ/يوم | |
| مستحضرات Trientine<br>Syprine capsule 250mg | 500-700مغ /يوم<br>جرعتين أو ثلاث جرعات | تحفظ بالبراد<br>تعطى قبل الوجبة بساعتين |
| Univar capsule 300mg | 300-600مغ<br>مرتين باليوم | |
| Zinc acetate | حتى 5سنوات 5مغ/يوم مرتان<br>6-15سنة 25مغ/يوم ثلاث مرات<br>أكبر من 16سنةأو أكثر من57كغ<br>50مغ/يوم ثلاث مرات | بفاصل ساعتين من إعطاء الخالب |
| Ammonium thimolydate | 30مغ مرتان يومياً عند البالغين | جرعة الأطفال غير محددة حتى الآن |

الجدول (4) الأدوية المستخدمة في علاج داء ويلسون[7]

## مضادات الأكسدة:

مثل الفيتامين E يمكن أن يعطى كعلاج مساعد حيث وجد أن مستويات فيتامين Eالمصلية تكون منخفضة عند مرضى داء ويلسون .[5]

## فيتامين B6 :

يؤثر البينسلامين سلباً على استقلاب الفيتامين B6لذلك لا بد من التزود بكميات إضافية منه وينصح بإعطائه بجرعة 10-15مغ/يوم عن طريق الفم.[2]

**زراعة الكبد**:

هو العلاج الفعال عند المرضى الذين يتظاهرون بصفحة قصور كبدي صاعق حيث يكون معدل الوفيات عند هؤلاء المرضى 100%.[5]

المرضى بأعراض عصبية وكبدية لديهم فرصة أقل للشفاء من أولئك الذين يتظاهرون بأعراض كبدية فقط.[7]

## المرحلة اللاعرضية عند الأقارب والمرضى اللاعرضيين بعمر أكبر من 3 سنوات:

في حال تشخيص داء ويلسون عند هذه المجموعة من الأشخاص سواء بالفحوص المخبرية أو الاختبارات الجينية يجب البدء بالعلاج وذلك بسبب الخوف من تطور قصور كبدي حاد وغالباً ما نستخدم في هذه الحالات الزنك لأنه أقل سمية وأقل تأثيرات جانبية.[1]

## الولدان المشخص لهم داء ويلسون يالاختبارات الجينية:

في هذه المجموعة العمرية فإن العلاج بخالبات النحاس قد يكون له تأثير عكسي يؤدي إلى عوز النحاس , لذلك لا ينصح بالعلاج قبل عمر السنة وخاصة أن الأعراض السريرية نادراً ما تتظاهر قبل عمر 3 سنوات.[1]

## الحمل والإرضاع:

في حال الحمل يجب الاستمرار بعلاج المرأة الحامل المصابة بداء ويلسون باستخدام الزنك ويجب عدم الإفراط في العلاج خوفاً من حدوث عوز النحاس.

في دراسة أجريت على 26 إمرأة حامل مصابة بداء ويلسون ومعالجة بالزنك أظهرت ولادة مولود واحد بعيب خلقي في القلب وعند مولود آخر صغر بمحيط الرأس وباقي الولدان كانوا طبيعيين.[1]

يجب عدم إيقاف العلاج أيضاً خلال فترة الإرضاع.[1]

# 12- المراقبة والمتابعة:

الهدف من مراقبة العلاج هو إثبات وجود تحسن سريري ومخبري والتأكد من وجود استجابة للعلاج وتحديد الآثار الجانبية في حال حدوثها.[10]

المراقبة يجب أن تكون بفترات متقاربة في بداية العلاج ثم يمكن مباعدتها إلى مرتين سنوياً في حال استقرار وضع المريض.[10]

تشمل المراقبة الفحص السريري للمريض وكذلك الفحوص المخبرية التي تتضمن عيار النحاس والسيروبلازمين ونحاس البول 24 ساعة .[10]

يمكن التأكد من فعالية العلاج بعيار النحاس في بول 24 ساعة فنجد أنه يرتفع في الفترة التالية للبدء بالعلاج إلى حوالي 1000ميكرو مول/يوم وأحياناً يصل إلى 1600ميكرومول/يوم مع الاستمرار بالعلاج نجد أنه يتراجع ليصبح 200-500ميكرومول/يوم, إذا كانت القيمة أقل من200ميكرومول/يوم فهذا يدل على عدم الاستجابة للعلاج أو أن العلاج يعطى بجرعة زائدة من خالبات النحاس مما سبب نقص محتوى النحاس الكلي في الجسم.[5]

# 13- الإنذار:

يكون الإنذار جيد عادة إذا ما تم التشخيص للمرض بمرحلة باكرة والبدء بالعلاج فوراً.

في حال وجود اضطراب تخثري أو ارتفاع بخمائر الكبد فقد تستغرق وقت أطول لتعود للطبيعي.[1]

في حال وجود أذية عصبية أو نفسية فقد تتحسن أيضاً ولكن قد يبقى هناك بعض العقابيل[1]

قصور الكبد الصاعق يجعل الإنذار سيء وهو يتطلب إجراء زراعة كبد بشكل إسعافي.[1]

# ثانياَ الدراسة العملية

# دراسة الطفرات الوراثية عند الأطفال المشخص لهم داء ويلسون في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

# A study of genetic mutation in children with Wilson disease in Damascus university children hospital

## 1 - أهداف الدراسة :

تهدف دراستنا لاستقصاء الطفرات الجينية الشائعة عالمياً والمسؤولة عن حدوث داء ويلسون عند المرضى المشخص لهم هذا المرض في مشفانا ، ومقارنة النتائج التي سنحصل عليهامع أبحاث أخرى تستقصي الطفرات الشائعة في أماكن أخرى من العالم .

## 2 - مكان وزمان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة من 2014/1/1 ولغاية 2015/11/1.

# 3 - عينةالدراسة :

شملت دراستنا الأطفال المشخص لهم داء ويلسون في مشفى الأطفال والمتابعين لدينا وذلك خلال الفترة الممتدة من2014/1/1 ولغاية 2015/11/1.

# 4-طريقة اجراء الدراسة:

الدراسة هي دراسة مستقبلية تشمل المرضى المشخص لهم هذا المرض خلال الفترة الممتدة من 2014/1/1 ولغاية 11/1/ 2015 في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق .
تم متابعة المرضى المشخص لهم داء ويلسون في مشفانا خلال الفترة المحددة سابقا وقد تم اعتماد معايير محددة لتشخيص المرض وهي المعايير المعتمدة عالميا المذكورة بالجدول رقم (5).
بناء على الجدول السابق تم اختيار المرضى الذين يحققون أربع علامات أو أكثر كما قمنا بأخذ المعلومات المتعلقة بهم وتسجيلها باستمارة خاصة موضحة بالشكل رقم (4) ثم قمنا بسحب عينات دموية على أنبوب EDTAمع مراعاة وجود كمية 2 مل من الدم في الأنبوب , تم إرسال العينات إلى مخبر الطاقة الذرية بالتعاون معهم وعلى نفقتهم الخاصة حيث تم إجراء المسح الجيني بتقنية ARMS وبتقنية الRFLPوتقنية السلسلة لل DNA تم اختيار طفرات محددة وهي الطفرات الأشيع عالمياً والبحث عنها وعددها 10 طفرات مع العلم أن الطفرات المسؤولة عن هذا المرض يتجاوز عددها 350 طفرة وهذه الطفرات المشمولة في بحثنا هي:
P1273L , H1069Q , N1270S , Ala1003Thr , M769Hfsx26 , P.Arg778Trp , Gly710Ser , L776P , R778G , Ile1184Thr .

**Table 6 Diagnostic Score in Wilson's Disease, Agreed at a Consensus Meeting.[101]**

| Score | −1 | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| Kayser-Fleischer rings | | Absent | | Present | |
| Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI) | | Absent | | Present | |
| Coombs negative hemolytic anemia + high serum copper | | Absent | Present | | |
| Urinary copper (in the absence of acute hepatitis) | | Normal | 1–2 × ULN | >2 × ULN, or >5 × ULN 1 day after 2 ( 0.5 g D-penicillamine | |
| Liver copper quantitative | Normal | | <5 × ULN | >5 × ULN | |
| Rhodanine positive hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available | | Absent | Present | | |
| Serum ceruloplasmin | | >0.2 g/L | 0.1–0.2 g/L | <0.1 g/L | |
| Disease-causing mutations detected | | None | 1 | | 2 |
| *Assessment of the Wilson's Disease diagnostic score* | | | | | |
| 0–1: unlikely | 2–3: probable | | | 4 or more: highly likely | |

*Note*: In the EuroWilson Database,[103] cases scoring >4 are accepted as having WD.

الجدول(5)المعايير المحددة المجمع عليها لتشخيص داء ويلسون[1]

تم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها بالنتائج العالمية لمعرفة إن كانت الطفرات الأشيع عالميا هي الشائعة لدينا.

# استمارة خاصة بمرضى داء ويلسون

**إشراف : أ.م.د لينا خوري**

**اعداد: د. علا معلا**

❖ **معلومات شخصية** :

- اسم المريض : — العمر :
- الجنس : — السكن :
- رقم الإضبارة : — رقم الهاتف:

**القصة المرضية**:

- القرابة بين الوالدين:
- القصة العائلية: مشخصة: موجهة:
- الشكوى الرئيسية و الأعراض :
- العلامات السريرية:
- الكبدية: ضخامة كبد ضخامة طحال تشمع كبد
  فرط توتر وريد الباب ارتفاع خمائر الكبد
  قصور كبد ( حبنوذمات اضطراب عوامل التخثر نقص سكر الدم )

_ عصبية: رعاش قصدي رتة
رقص نقص تناسق حركي
تغيرات سلوكية تدهور أداء مدرسي

- حلقة كايزر فيشر:

_ نفسية: قلق ذهان اكتئاب

_ أخرى: فقردم انحلالي اعتلال عضلة قلبية قصور جارات الدرق اصابة أنبوبية كلوية

❖ **التشخيص** :

- **نحاس المصل:**
- **سيروبلازمين المصل:**
- **نحاس بول 24 ساعة:**
- **اختبار التحدي:**
- **حلقة كايزر فيش**
- **اسم الطبيب المتابع:**

الشكل رقم(4) استمارة البحث

## 5-سلامة الاعتبارات الأخلاقية في البحث :

تم أخذ موافقة المرضى الم شخص لهم هذا المرض ا ن امكن ذلك أو موافقة ذويهم على إجراء الدراسة مع الحفاظ على السرية التامة للمعلومات الموجودة في الأضابير للحصول على النتائج الإحصائية.

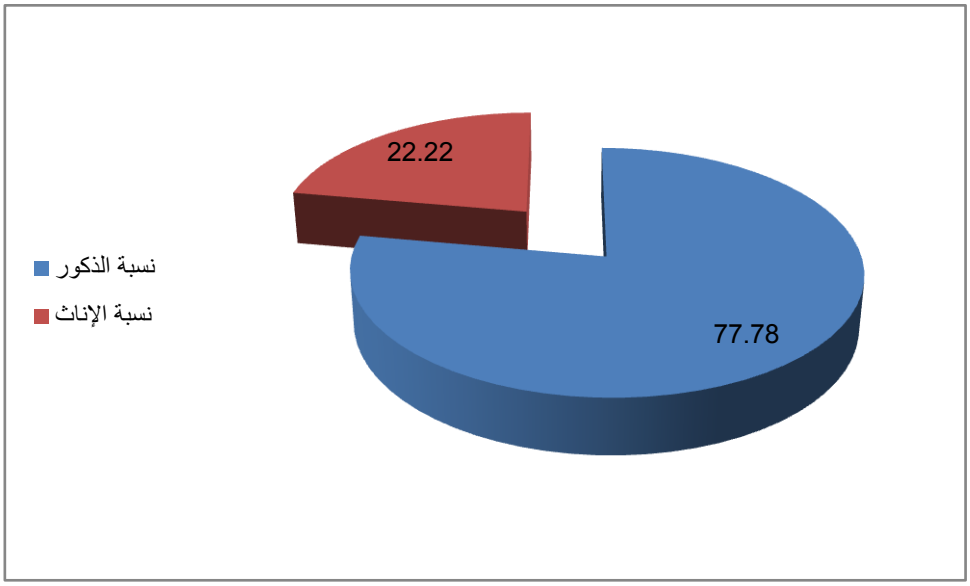
## 6-النتائج:

### حجم العينة:

شملت دراستنا 27 حالة وتم اختيار الحالات وفق المعايير المذكورة سابقاَ

### توزع الذكور والإناث:

من بين 27حالة مدروسة كان هناك21 ذكراَ بنسبة مئوية (77.78%) و6 حالات لمرضى إناث بنسبة مئوية (22.22%) ويوضح الشكل رقم(5) توزع الحالات بين الذكور والإناث.




الشكل رقم(5) توزع الحالات بين الذكور والإناث

## متوسط العمر:

بلغ متوسط العمر عند التشخيص في الحالات المدروسة 8 سنوات حيث أخذ العمر على أساس اكتشاف الإصابة سواء كان المرض ظاهر سريرياً أو اكتشف في سياق المسح العائلي للمرض.

وكان أصغر عمر للتشخيص 2 سنة واكتشف في سياق المسح العائلي بوجود قصة عائلية مثبتة للمرض.

## المسح العائلي(قرابة بين الوالدين):

انتمى أطفال الدراسة ال27 إلى 26 أسرة وقد تم دراسة وجود قرابة بين والدي هؤلاء الأطفال و كانت القرابة موجودة عند 19 حالة بنسبة(70.37%) وغير موجودة عند 8 حالات بنسبة (29.63%)ويوضح الجدول رقم(6)توزع نسبة درجة القرابة بين الأهل.

| | عدد الحالات | النسبة |
|---|---|---|
| وجود قرابة | 19 | %70.37 |
| لا توجد قرابة | 8 | %29.63 |

الجدول رقم(6)توزع درجة القرابة بين الأهل

## دراسة التظاهرات السريرية:

تنوعت التظاهرات السريرية عند القبول بين تظاهرات كبدية وتظاهرات عصبية بالإضافة لوجود مرضى لا عرضيين اكتشفوا في سياق مسح عائلي ويوضح الجدول رقم (7) توزع التظاهرات عند القبول.

| | عدد الحالات | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| تظاهرات كبدية | 21 | %77.77 |
| تظاهرات كبدية عصبية | 3 | %11.11 |
| تظاهراتعصبية | 1 | %3.7 |
| لا عرضي | 2 | %7.4 |

جدول رقم(7) توزع التظاهرات عند القبول

بالنسبة للتظاهرات الكبدية فقد كانت بالدرجة الأولى على شكل لون يرقاني مع ضخاماتحشوية (كبد-طحال) وكان هاك 7 مرضى جاؤوا بحالة قصور كبدي حاد (ارتفاع أمونيا-نقص سكر دم-اضطراب عوامل تخثر – نقص ألبومين وبالتالي حبن ووذمات) والجدول رقم(8) يوضح توزع التظاهرات الكبدية

| | عدد الحالات | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| لون يرقاني (مع/بدون)ضخاماتحشوية | 17 | %70.83 |
| قصور كبدي حاد | 7 | %29.16 |

الجدول رقم(8)توزع التظاهرات الكبدية

بالعودة لأعمار المرضى الذين كان لديهم التظاهر الأول على شكل قصور كبدي حاد كانت لدينا النتائج التالية الموضحة بالجدول رقم(9).

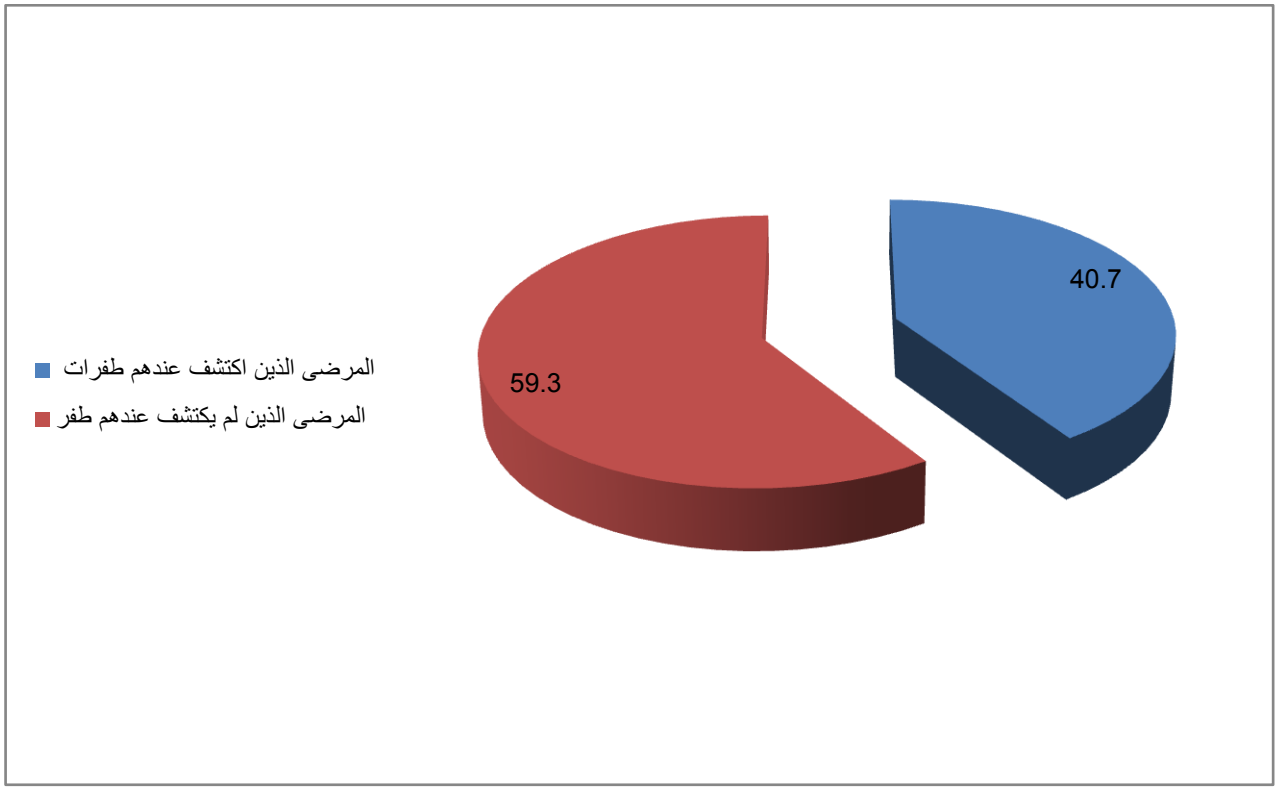
| رقم المريض (التظاهر الأول قصور كبدي حاد) | العمر |
|---|---|
| 1 | 11 |
| 6 | 10 |
| 10 | 9 |
| 11 | 11 |
| 17 | 9 |
| 21 | 9 |
| 24 | 11 |
| المجموع 7 مرضى | متوسط العمرلهم 10 سنوات |

الجدول رقم(9)توزع العمر لمرضى القصور الكبدي الحاد

بالنسبة للتظاهرات العصبية فقد تنوعت بين عدم تناسق حركي–رتة –رعاش قصدي .

## الدراسة الجينية:

من مجموع العينة المدروسة البالغ 27 مريض أي 54 أليل وجدت الطفرات الشائعة عالميا المذكورة سابقاً على 22أليل بنسبة (40.7%) ويوضح الشكل(6)نسبة المرضى المكتشف لديهم طفرات.




الشكل رقم (6) نسبة المرضى المكتشف عندهم طفرات

وكانت النتائج كما هي موضحة بالجدول رقم(10)

| المريض | Alelle Mutation | Genotype | Exon |
|---|---|---|---|
| 1 | ؟/P1273L | Heterozygous | ؟/18 |
| 2 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 3 | ؟/p.Arg778Trp | Heterozygous | ؟/8 |
| 4 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 5 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 6 | N1270S/N1270S | Homozygous | 18/18 |
| 7 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 8 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 9 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 10 | ؟/Ala1003Thr | Heterozygous | ؟/13 |
| 11 | H1069Q/ H1069Q | Homozygous | 14/14 |
| 12 | /M769HfsX26<br>M769HfsX26 | Homozygous | 8/8 |
| 13 | /M769HfsX26<br>Ala1003Thr | Heterozygous<br>Compound | /8<br>13 |
| 14 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 15 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 16 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 17 | L776P/ L776P | Homozygous | 8/8 |
| 18 | ؟/Ala1003Thr | Heterozygous | ؟/13 |
| 19 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 20 | /Gly710Ser<br>Gly710Ser | Homozygous | 8/8 |
| 21 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 22 | /R778G<br>R778G | Homozygous | 8/8 |
| 23 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 24 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |
| 25 | R778G/ R778G | Homozygous | 8/8 |
| 26 | /Ile1184Thr<br>Ile1184Thr | Homozygous | 16/16 |
| 27 | ؟/؟ | ؟ | ؟/؟ |

الجدول رقم(10) توزع الطفرات لدى العينة

وكانت أشيع طفرة من حيث التوارد لدينا في دراستنا هي الطفرة R778G

حيث وجدت عند 4 اليلات من أصل 54أليل بنسبة مئوية (7.4%).

تلتها الطفرة Ala1003Thr حيث وجدت على 3 أليلات بنسبة مئوية (5.5%).

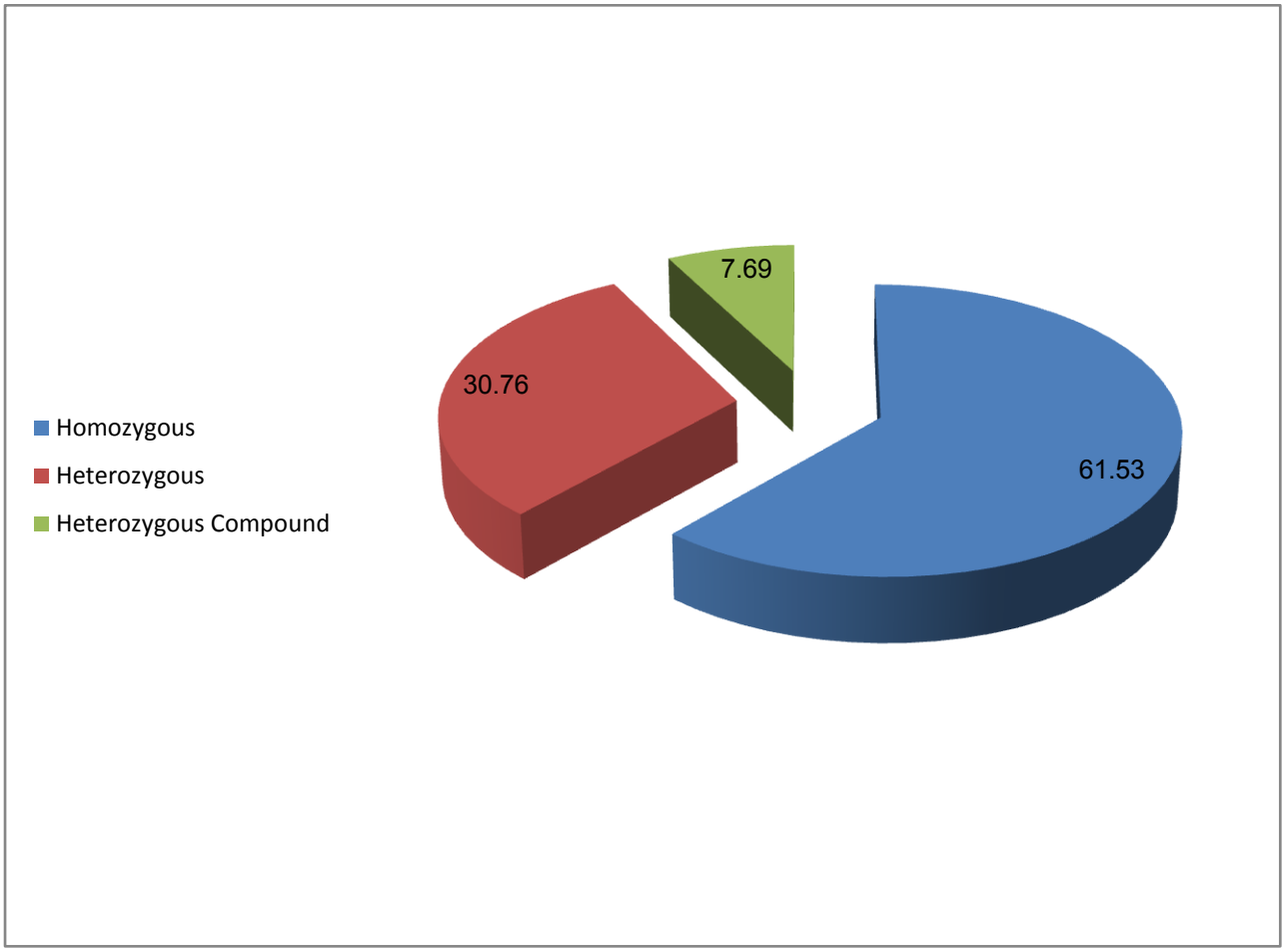
والطفرة M769HfsX26 كذلك كانت موجودة على 3 اليلات بنسبة مئوية (5.5%).

أما الطفرات (Ile1184Thr, Gly710Ser, L776P, H1069Q, N1270S, ) فقد وجد كل منها على أليلين فقط بنسبة مئوية (3.7%)لكل طفرة .

وباقي الطفرات(p.Arg778Trp,P1273L )فقد وجدت على أليل واحد بنسبة مئوية(1.7%)

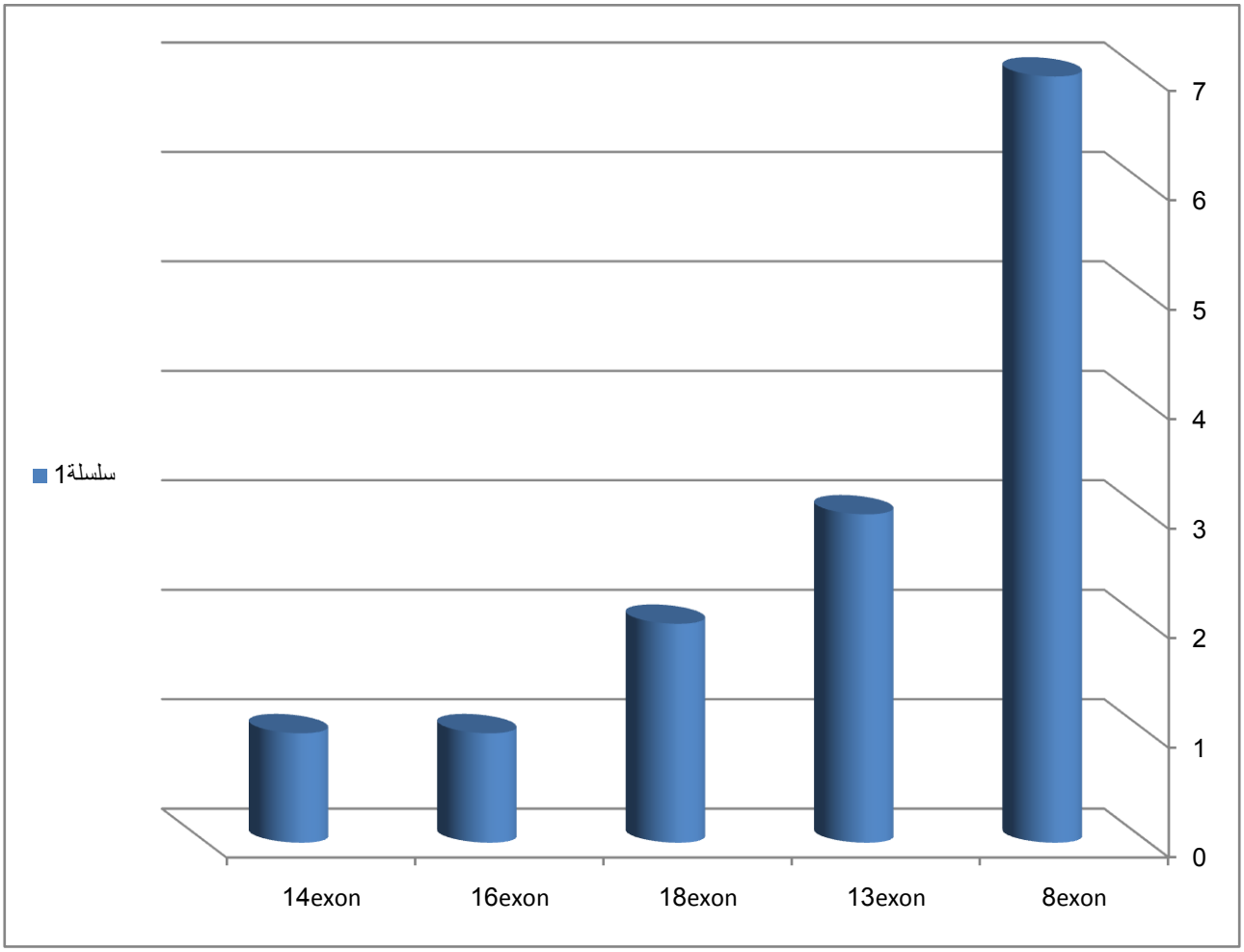
## دراسة النمط الجيني:

عند دراسة النمط الجيني للمرضى المكتشف لديهم طفرات إيجابية وعددهم (13حالة) كان هناك 8 مرضى لديهم طفرات متماثلة الأمشاج بنسبة مئوية (61.53%) وكان هناك 4 مرضى لديهم طفرة متخالفة الأمشاج على أحد الأليلين بنسبة مئوية (30.76%) وكان هناك مريض واحد لديه طفرة متخالفة الأمشاج مركبة ( كل أليل عليه طفرة مختلفة عن الطفرة الموجودة على الأليل الآخر) بنسبة مئوية (7.69%) ويوضح الشكل رقم (8) توزع أنماط الطفرات على المرضى المكتشف لديهم طفرات .




الشكل رقم(8) توزع أنماط الطفرات لدى المرضى المكتشف لديهم طفرات

وبدراسة الإيكسون (وهو المنطقة المرمزة للمورثة والتي تتحول إلى RNAmومن ثم إلى بروتين)كانت أغلب الطفرات متوضعة على الإيكسون 8 فقد كان موجود عند7 مرضى بنسبة مئوية (53.84%) تلاه من حيث التواتر الإيكسون 13 فقد كان موجود عند 3 مرضى بنسبة مئوية (23.07%) ثم الإيكسون 18 وكان موجود عند 2مريض بنسبة مئوية (15.38%) والإيكسونات التي تواردت لدى مريض واحد فقط بنسبة مئوية (7.69%) لكل منها هي الإيكسونات 16-14ويوضح الشكل رقم (9)تواتر الإيكسونات لدى المرضى المكتشف لديهم طفرات .




الشكل رقم(9)تواترالإيكسونات لدى المرضى المكتشف لديهم طفرات

# العلاقة بين الطفرات والتظاهرات السريرية:

عند العودة للتظاهرات السريرية للمرضى المكتشف لديهم طفرات وهم 13 مريض ولو حاولنا الربط بين الطفرة والتظاهرات السريرية للمريض لوجدنا النتائج التاليةالموضحة بالجدول رقم (11)

| الطفرة | عدد الأليلات الطافرة | التظاهرات السريرية |
|---|---|---|
| Ala1003Thr | 3<br>2<br>1 | كبدية<br>كبدية+عصبية |
| R778G | 4<br>2<br>2 | كبدية/<br>عصبية |
| M769HfsX26 | 3 | كبدية |
| p.Arg778Trp | 1 | كبدية |
| P1273L | 1 | كبدية |
| N1270S | 2 | كبدية |
| H1069Q | 2 | كبدية+عصبية |
| L776P | 2 | كبدية |
| Gly710Ser | 2 | كبدية |
| Ile1184Thr | 2 | كبدية |
| | | |

الجدول رقم(11) الربط بين النمط الجيني والتظاهرات السريرية

إن أغلب الطفرات المدروسة ترافقت مع أعراض كبدية عدا الطفرتين (H1069Qو Ala1003Thr ) فترافقت مع أعراض مشتركة كبدية وعصبية والطفرةR778G ترافقت مع أعراض عصبية .

لو عدنا إلى المرضى الذين كانت التظاهرات الكبدية لديهم على شكل قصور كبدي حاد وعددهم7 مرضى وحاولنا ربط ذلك بنوع الطفرات المكتشفة لديهم لكانت لدينا النتائج الموضحة بالجدول رقم(12)

| المريض (لديه قصور كبدي حاد) | الطفرة المكتشفة |
|---|---|
| 1 | P1273L |
| 6 | N1270S |
| 10 | Ala1003Thr |
| 11 | H1069Q |
| 17 | L776P |
| 21 | لا يوجد طفرة |
| 24 | لا يوجد طفرة |

الجدول رقم(12) الربط بين القصور الكبدي الحاد والطفرات المكتشفة

## العلاقة بين النمط الجيني والنتائج المخبرية:

قمنا ايضاً في هذا البحث بمحاولة الربط بين النمط الجيني والنتائج المخبرية الخاصة بتشخيص داء ويلسون وهي سيروبلازمين المصل وعيار النحاس في بول 24ساعة واستبعدنا عيار نحاس المصل من هذه الدراسة بسبب عدم توفره في المشفى خلال فترة الدراسة .

عند المرضى المكتشف لديهم طفرات وهم 13 مريض وبالرجوع إلى النمط الجيني (متماثلة الأمشاج أو متخالفة الأمشاج مفردة أو متخالفة الأمشاج مركبة)والموجودات المخبرية ويوضح الجدول رقم(13) قياس سيروبلازمين الدم عند هؤلاء المرضى

| النمط الجيني | سيروبلازمين أقل من 10مغ/دل | سيروبلازمين من10-20مغ/دل |
|---|---|---|
| Homozygous | 7 | 1 |
| Heterozygous | 0 | 4 |
| Heterozygous Compound | 1 | 0 |

الجدول رقم (13) توزع نتائج سيروبلازمين الدم عند المرضى المكتشف لديهم طفرات

يتضح من الجدول السابق أن كل المرضى المكتشف لديهم طفرات كانت قيمة سيروبلازمين الدم أقل من20 بنسبة 100% ففي تحت المجموعة متماثلي الأمشاج والتي تضم 8 مرضى كان لدينا 7 مرضى لديهم قيمة سيروبلازمين الدم أقل من10مغ/دل ومريض واحد لديه قيمة أكثر من10 ولكن أقل من20 أما في تحت المجموعة متخالفي الأمشاج المفردة والتي تضم 4 مرضى فكانوا كلهم لديهم قيمة سيروبلازمين الدم أقل من 20 وأعلى من 10 وفي تحت المجموعة متخالفي الأمشاج المركبة والتي تحوي مريض واحد فقط فقد كانت قيمة السيروبلازمين لديه أقل من10مغ/دل.\

أما بقياس قيمة النحاس المجموع في بول 24 ساعة كانت النتائج كما هي موضحة بالجدول رقم (14)

| النمط الجيني | نحاس بول 24 ساعة أقل من40مكغ/24ساعة | نحاس بول 24 ساعة بين40-100مكغ/24ساعة | نحاس بول 24 ساعةأكثر من100مكغ/24ساعة |
|---|---|---|---|
| Homozygous | 0 | 1 | 7 |
| Heterozygous | 2 | 1 | 1 |
| Heterozygous Compound | 0 | 0 | 1 |

الجدول رقم (14)توزع نتائج نحاس البول 24ساعة عند المرضى المكتشف لديهم طفرات

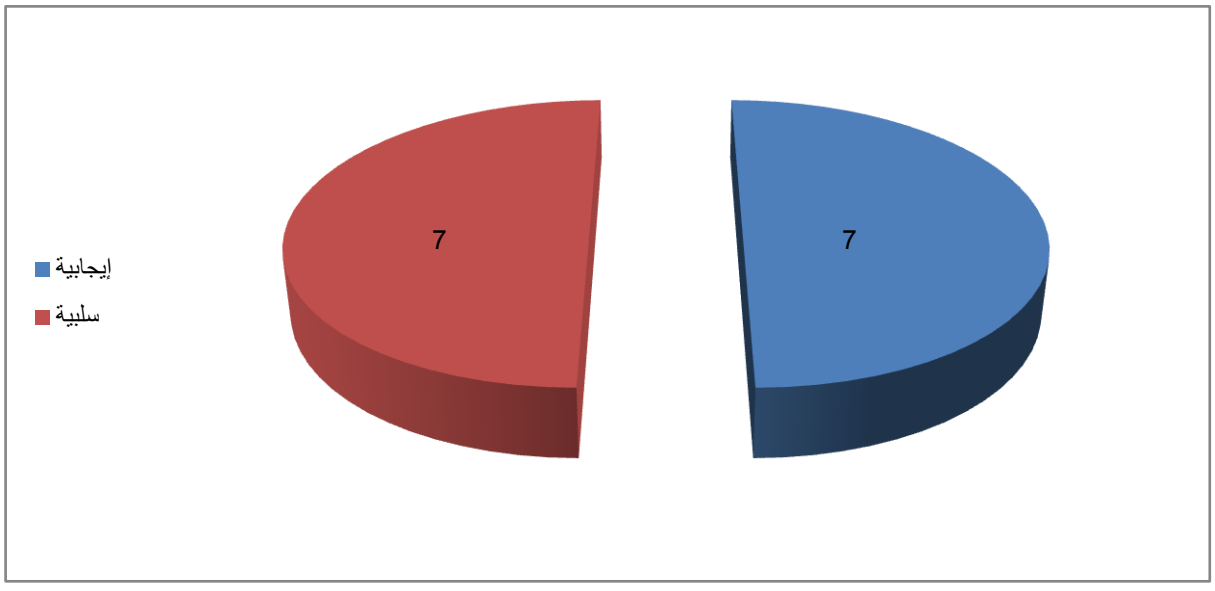
اذا عدنا إلى المرضى متماثلي الأمشاج وعددهم 8 مرضى نلاحظ أن 7 مرضى منهم لديهم قيمة نحاس بول 24ساعة أكثر من100مكغ /24ساعة ومريض واحد لديه قيمة نحاس أقل من 100 ولكن أكثر من40مكغ /24ساعة .أما المرضى الذين لديهم طفرة متخالفة الأمشاج مفردة وعددهم 4 مرضى فنلاحظ أن مريض واحد فقط لديه قيمة نحاس بول أعلى من 100مكغ/24ساعة ومريض واحد لديه قيمة نحاس بول أقل من 100ولكن أعلى من40مكغ/24ساعة ومريضان لديهم قيمة نحاس بول أقل من40مكغ/24ساعة.
والمريض الوحيد الذي كانت لديه طفرتان متخالفتي الأمشاج مركبة فكانت قيمة نحاس البول لديه أعلى من 100مكغ/24ساعة.

أما حلقة كايزرفليشر فكانت إيجابية عند كل المرضى المكتشف لديهم طفرات .

| النمط الجيني | عدد المرضى | كايزرفليشر |
|---|---|---|
| Homozygous | 8 | إيجابية |
| Heterozygous | 4 | إيجابية |
| Heterozygous Compound | 1 | إيجابية |

الجدول رقم(15)الربط بين النمط الجيني ووجود حلقة كايزرفليشر

أما المرضى الذين لم يكتشف لديهم طفرات وعددهم 14 مريض فكانت حلقة كايزيرفليشر إيجابية عند 7 مرضى(50%) وسلبية عند ال7 مرضى الباقيين(50%) ويوضح الشكل رقم(10)تةوزع وجود حلقة كايزيرفليشر عند المرضى الذين لم تكتشف عندهم طفرات .




الشكل رقم(10)توزع وجود حلقة كايزيرفليشر عند المرضى الذين لم يكتشف لديهم طفرات

# 7-المناقشة:

- كانت هناك أرجحية واضحة لإصابة الذكور (21 مريض ذكر) بالنسبة للإناث(6مرضى إناث) بنسبة مئوية 77.78% للذكور مقابل 21.22% للإناث .
- كان متوسط العمر عند التشخيص 8 سنوات وأقل عمر شخص فيه داء ويلسون بدراستنا سنتان وكان لمريض في سياق مسح عائلي .
- بدراسة المسح العائلي كان هناك صلة قرابة بين الوالدين في 19 حالة بنسبة مئوية70.37% وهي نسبة عالية .
- كانت التظاهرات السريرية عند التشخيص متنوعة أغلبها أعراض كبدية 21حالة (77.77%) كان هناك 3 مرضى لديهم أعراض مشتركة كبدية وعصبية (11.11%)وكان هناك مريضان لاعرضيان تم تشخيصهم في سياق مسح عائلي لإصابة أحد الأخوة (7.4%) ومريض واحد لديه أعراض عصبية فقط(3.7%) ولم يوجد لدينا أي مريض راجعنا بأعراض دموية أو كلوية أو هيكلية. وبالمقارنة بدراسة أجريت في الصينعام 2014 شملت 60 مريض كان هناك 30 مريض (50%)لديهم أعراض كبدية فقط و12 مريض لديهم أعراض كبدية وعصبية (20%) و7 مرضى لديهم أعراض عصبية فقط (11.66%) ومريض واحد لاعرضي (1.6%) و10 مرضى لديهم أعراض أخرى (16.66%).
- بالنسبة للتظاهرات الكبدية فكانت بأغلبها على شكل لون يرقاني مع أو بدون ضخاماتحشوية17 مريض بنسبة مئوية (70.83%) وكان هناك 7 مرضى جاؤوا بحالة قصور كبدي حاد بنسبة مئوية(29.16%) وكان متوسط العمر عند مرضى القصور الكبدي الحاد هو 10 سنوات وهو عمر كبير نسبياً ولربما هذا التأخير في تشخيص المرض هو ما يفسر أن يكون القصور الكبدي هو التظاهر الأولي للمرض.
ولم نلحظ في دراستنا أي مريض راجع بأعراض أخرى(كلوية-دموية-قلبية) قد يعود السبب لأن أغلب الحالات شخصت في الشعبة العامة قسم الأمراض الهضمية .

- وتم أخذ عينة دم من كل مريض مشخص له داء ويلسون وإرسالها لمخبر الطاقة الذرية لإجراء البحث الجيني عليها وكان البحث يتضمن تحري وجود أي من الطفرات الشائعة عالميا وفي البلدان المجاورة وعددها 10 طفرات دون إجراء مسح DNAكامل فوجدت هذه الطفرات لدى 13 مريض من مرضى دراستنا وعلى 22 أليل من أصل 54 وبناء عليه حددت نسبة التشخيص الجيني 40.7% وهذه النسبة أقل بكثير من النسب العالمية .
- كانت أشيع طفرة في دراستنا هي R778G وكانت موجودة على 4 أليلات بنسبة مئوية 7.4% . تليها من حيث الشيوع الطفرة Ala1003Thr وكانت موجودة عند مريضين وعلى 3 أليلات بنسبة مئوية 5.5%.

وكذلك الطفرة M769HfsX26كانت موجودة عند مريضين وعلى 3 أليلات بنسبة مئوية 5.5% أما الطفرات (Ile1184Thr, Gly710Ser, L776P, H1069Q, N1270S,) فقد وجد كل منها على أليلين فقط بنسبة مئوية (3.7%)لكل طفرة .

وباقي الطفرات(p.Arg778Trp,P1273L )فقد وجدت على أليل واحد بنسبة مئوية(1.7%). وهنا نعيد بأن دراستنا كانت مغايرة للنتائج العالمية فلا يوجد طفرة شائعة بتواتر كبير عند المرضى وما وجدناه عبارة عن طيف متنوع من الطفرات مع أن هناك 14 مريض لم تكتشف لديهم أي من الطفرات الشائعة ولم يجرى لديهم مسح DNAكامل ولو أننا أجرينا مسح كامل ال DNAلربما وجدنا طفرة أخرى قد تكون هي الأشيع في بلدنا أو بيئتنا الجغرافية وكان السبب بعدم إجراء المسح الكامل هو التكلفة العالية له وعدم توفر المواد والرصد المادي له ولربما كانت الأزمة التي تمر بها بلدنا هي العائق دون إتمام الدراسة بشكلها الكامل مع الإحتفاظ بالعينات كاملة لدى مخبر الطاقة الذرية وإجراء المسح الكامل للDNAمتى كان بالإمكان ذلك ولعل هذا يجعل من الضروري إكمال البحث الذي بدأناه بدراسة أخرى تالية .فمثلا نجد أنه في شرق أوربا تعتبر الطفرة H1069Q الأشيع عند المرضى المصابين بداء ويلسون ,وتعبر الطقرةN1270Sأشيع طفرة في إيطاليا وثاني أشيع طفرة في كوريا,وتعتبر الطفرة R778Gمن أشيع الطفرات في العراق وفق دراسة أجريت في جامعة واسط –كلية العلوم (هدى حسين و أحمد جبار).[18]

وبالرجوع لدراسة أجراها Loudianosوزملاؤه في إيطاليا عام 1998 لكشف الطفرات الشائعة لدى مرضى من حوض المتوسط (ايطاليا-تركيا-ألبانيا-سردينيا-اليونان)شملت دراستهم 59 مريض وجدوا 31 طفرة جديدة غير معروفة سابقا وأغلب هذه الطفرات كانت متخالفة الأمشاج مركبة وهذا يتماشى مع نتائجنا لأننا لو أجرينا مسح DNAكامل لربما اكتشفنا طفرات أخرى نادرة أو حتى جديدة .

- عند المرضى المكتشف لديهم طفرات وهم 13 مريض بالرجوع إلى النمط الجيني كان هناك 8 مرضى لديهم طفرات متماثلة الأمشاج بنسبة مئوية (61.53%) و4 مرضى لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مفردة بنسبة 30.67%ومريض واحد لديه طفرة متخالفة الأمشاج مركبة 7.69% وهذا مناقض للدراسات العالمية حيث كانت الطفرة متخالفة الأمشاج المركبة هي الأشيع
- بحثنا عن سبب التناقض لوجدنا أن 14 مريض أي أكثر من نصف مرضانا لم تكتشف لديهم طفرات ولو أجرينا المسح الشامل للDNAلربما وجدنا نتائج موافقة للدراسات العالمية.
- وفي هذه المجموعة المكتشف لديها طفرات بدراسة الإيكسون الذيتتوضع عليه الطفرة كان الأكثر تواترا هو الإيكسون 8 وجد عند 7 مرضى 53.84% تلاه الإيكسون 13 وجد عند 3 مرضى 23.07% وهذه الموجودات متقاربة مع الدراسات العالمية التي كان الإكسون الأشيع فيها هو الإيكسون 8 (P=0.18)ولا أهمية إحصائية لها.وبالمقارنة مع الدراسة الصينية المذكورة سابقا كان الإيكسون الأشيع هو الإيكسون 8 وخلصوا لنتيجة أن الطفرات المتوضعة على الإيكسون 8 تلعب الدور الأساسي في الألية الإمراضية في داء ويلسون.
- حاولنا أن نربط بين الطفرات المكتشفة لدينا والموجودات السريرية للمرضى فكانت متنوعة رغم التواتر الأكبر للتظاهرات الكبدية ولا وجود لصلة مهمة بينها . أيضاً لم نجد أي صلة بين الطفرات المكتشفة والقصور الكبدي الحاد .

في الدراسات العالمية نجد أن الطفرة H1069Qأكثر تواترا مع الأعراض العصبية وبدراستنا كانت موجودة لدى مريض واحد وكان لديه أعراض مشتركة كبدية-عصبية.

- بمحاولة الربط بين النمط الجيني والموجودات المخبرية وجدنا :
- في نتائج سيروبلازمين الدم كان كل المرضى المكتشف لديهم طفرات متماثلة الأمشاج لديهم سيروبلازمين منخفض أقل من20 و7 منهم (87.5%)لديهم سيروبلازمين منخفض بشدة أقل من10 مغ/دل.أما المرضى متخالفي الأمشاج المفردة كان لديهم سيروبلازمين الدم منخفض أقل من 20 مغ/دل ولكن أعلى من 10 مغ/دل(100%) وهذا مخالف للدراسات العالمية ففي دراسة أجراها Okadaوزملاؤه في اليابان في عام 2000 كان السيروبلازمين منخفض بنسبة 28.6% عند المرضى متخالفي الأمشاج المفردة . وبدراسات أخرى تتراوح النسبة بين10-20% .وقد يكون السبب في التناقض مع الدراسات العالمية أننا في دراستنا لم نكمل الدراسة الجينية ولربما كان هؤلاء المرضى الأربعة لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مركبة.
- في نتائج نحاس البول في 24 ساعة كان كل المرضى متماثلي الأمشاج ال8 لديهم قيمة نحاس24ساعة مرتفعة 7 منهم بشدة أكثر من 100مكغ/24ساعة ومريض واحد ارتفاع متوسط 40-100مكغ/24ساعة. أما المرضى المكتشف لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مفردة فكان هناك مريض واحد لديه ارتفاع شديد بنحاس بول 24 ساعة (25%) ومريض واحد لديه ارتفاع متوسط40-100 مكغ/24ساعةبنسبة(25%) ومريضان لديهم نحاس بول طبيعي أقل من40مكغ/24ساعة (50%). بالمقارنة مع دراسة أجريت عام 2001 في بوسطن في أمريكا وجدت أن المرضى المكتشف لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مفردة قد يكون لديهم نحاس بول 24 ساعة مرتفع بشكل متوسط ولا يتجاوز ال100مكغ/24ساعة.ولربما كان المريض الوحيد الذي لديه نحاس بول 24 ساعة أكثر من 100مكغ/24ساعة في دراستنا لديه طفرة متخالفة الأمشاج مركبة غير مكتشفة.
- كل المرضى المكتشف لديهم طفرات ال13 كانت حلقة كايزرفليشر لديهم إيجابية(100%). أما المرضى الذين لم يكتشف لديهم طفرات وعددهم 14 مريض فكان نصفهم 7مرضى (50%)لديهم حلقة كايزيرفليشر إيجابية والنصف الآخر كانت سلبية.

# 8-الخلاصة:

- داء ويلسون هو مرض وراثي، ينتقل بصفة جسمية مقهورة, وهو مرض خطير ، قد يكون مهدداً للحياة اذا لم يعالج وهذا المرض ناتج عن التأثير السمي لتراكم النحاس في أنسجة الجسم المختلفة خاصة الكبد والدماغ وبدرجة أقل في أنسجة الجسم الأخرى مثل الكليتين.
- إن المورثة(ATP 7 B) هي المورثة المسؤولة عن نقل النحاس ، وهي تتوضع على الذراع الطويل للصبغي 13 في الموقع 14.3.هذه المورثة مسؤولة عن طرح النحاس عبر الصفراء وكذلك ارتباطه بالسيربلازمين في المصلهناك أكثر من 350 طفرة معروفة ومسؤولة عن هذا المرض وهناك علاقة بين بعض هذه الطفرات و الأعراض السريرية التي تتواجد عند المرضى .
- و من الجدير بالذكر أهمية الدراسة الوراثية الباكرة وذلك لاستقصاء المرض عند الأشخاص اللاعرضيين والذين لديهم قصة عائلية للاصابة بهذا المرض لما لذلك من أهمية في البدء الباكر بالعلاج قبل ظهور الأعراض وما يترتب على ذلك في تحسين انذار هذا المرض الخطير.
- في دراستنا التي شملت 27 مريض مشخص لديهم داء ويلسون اعتمادا على المعايير العالمية كان متوسط عمر التشخيص 8 سنوات وكان هناك أرجحية واضحة لإصابة الذكوربمعدل 77.78% ووجدت صلة قربى عند 70.37% من الحالات .
- تنوعت التظاهرات السريرية عند التشخيص وكان أشيعها الأعراض الكبدية 77.77%.
- تحرينا وجود أي من الطفرات الشائعة عالميا وفي البلدان المجاورة وعددها 10 طفرات دون إجراء مسح DNAكامل فوجدت هذه الطفرات لدى 13 مريض من مرضى دراستنا بنسبة مئوية 40.7% فكانت أشيع طفرة في دراستنا هي R778G وكانت موجودة على 4 أليلات بنسبة مئوية 7.4%.
- عند المرضى المكتشف لديهم طفرات وهم 13 مريض بالرجوع إلى النمط الجيني كان هناك 8 مرضى لديهم طفرات متماثلة الأمشاج بنسبة مئوية (61.53%) و4 مرضى لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مفردة بنسبة 30.67%ومريض واحد لديه طفرة متخالفة الأمشاج مركبة 7.69%.
- وفي هذه المجموعة المكتشف لديها طفرات بدراسة الإيكسون الذيتتوضع عليه الطفرة كان الأكثر تواترا هو الإيكسون 8 وجد عند 7 مرضى 53.84% تلاه الإيكسون 13 وجد عند 3 مرضى 23.07%.
- بالربط بين الطفرات المكتشفة لدينا والتظاهرات السريرية للمرض لم نجد أي صلة مهمة بينها .وكذلك ام نجد أي صلة بين قصور الكبد الحاد والطفرات المكتشفة.
- كل المرضى المكتشف لديهم طفرات كان هناك انخفاض في سيروبلازمين الدم أقل من20 مغ/دل بنسبة 100% مع ملاحظة وجود انخفاض شديد أقل من 10مغ/دل عند 87.5% من المرضى الذين لديهم طفرات متماثلة الأمشاج.
- كل المرضى الذين لديهم طفرات متماثلة الأمشاج كان لديهم ارتفاع بنحاس البول 24ساعة 100% 7منهم كان لديهم ارتفاع واضح أكثر من100 ومريض واحد متوسط 40-100.

- أما المرضى المكتشف لديهم طفرات متخالفة الأمشاج مفردة فكان هناك مريض واحد لديه ارتفاع واضح بنحاس بول 24 ساعة (25%) أكثر من 100 ومريض واحد لديه ارتفاع متوسط40-100 بنسبة(25%) ومريضان لديهم نحاس بول طبيعي أقل من40 (50%).
- كل المرضى المكتشف لديهم طفرات ال13 كانت حلقة كايزرفليشر لديهم إيجابية(100%).
- دراستنا ألقت الضوء على جانب مظلم في بلدنا في تشخيص داء ويلسون وقدمت معلومات مهمة عن الدراسة الجينية للمرضى المصابين بهذا المرض حيث وجدت الطفرات الأشيع عالمياًعند أقل من نصف المرضى دون شيوع حقيقي لأي من هذه الطفرات في بلادنا وتشكل الدراسة اساس صلب مهم لدراسات أخرى لا بد من إجرائها لاحقا بإكمال المسح الجيني للDNAلمعرفة الطفرة الأشيع أو الطفرات الأشيع لإدراجها في مجموعة التحري والكشف خصوصا عند استخدام تقنية المسح الجيني لتشخيص ويلسون عند المرضى اللاعرضيين وفي سياق مسح عائلي خصوصا.

# 9-التوصيات:

- لا بد من التفكير بوجود داء ويلسون عند كل الأشخاص الذين يعانون من أعراض كبدية غير مفسرة , أو المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية وبعمر فوق 10سنوات.
- في حال عدم إمكانية إجراء الدراسة الجينية وتعذر إجراء عيار النحاس في خزعة الكبد يمكن الاعتماد على قيم سيروبلازمين المصل ونحاس بول 24 ساعة وتحري وجود حلقة كايزيرفيشر,في تشخيص المرض خاصة عندما تكون قيمة سيروبلازمين أقل من10مغ/دل ونحاس البول أعلى من100مكغ/24ساعة.
- إجراء المسح العائلي لأقرباء المرضى المشخص لهم هذا المرض,ويمكن اعتماد عيار سيروبلازمين المصل ونحاس بول 24 ساعة وحلقة كايزيرفليشر في الاستقصاء عند عدم امكانية إجراء دراسة وراثية.
- إكمال المسح الجيني للDNAلمعرفة الطفرة الأشيع أو الطفرات الأشيع لإدراجها في مجموعة التحري والكشف خصوصا عند استخدام تقنية المسح الجيني لتشخيص ويلسون عند المرضى اللاعرضيين وفي سياق مسح عائلي خصوصا.
- استمرار الدراسات الوراثية وتحسين تقنياتنا مما يساعد في البحث عن حلول علاجية إضافية كالعلاج الوراثي لداء ويلسون .

# المراجع


1. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. Fifth edition.(Ronalde. Kleinman, MD,Inar. Sanderson, MD, Frcp, Frcpch,OlivierGoulet, MD, PhD).(chapter 35.7-page1035-1045).
2. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. 2011. . (Chapte354-page1677-1678).(William F. Balistreri,Rebecca G. Carey.)
3. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease: The historical background. Quart J Med 1996;89:553–5.
4. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al. Assign-ment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus. ProcNatlAcadSci U S A 1985;82:1819–21.
5. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. Hepatology 2003;37:1475–92.
6. Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. Tohoku J Exp Med1991;164:29-35.
7. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing theeffects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N EnglJMed 1987;317:209-213.
8. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. AlimentPharmacolTher 2004;19:157-165.
9. Piga M, Murru A, Satta L, Serra A, Sias A, Loi G, et al. SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. EurJNucl Med MolImaging 2008;35:716–724.
10. Gitlin JD. Wilson disease. Gastroenterology 2003;125: 1868–77.
11. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson'sdisease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring.JClinPathol 2000;53:807-812.
12. Lyon TD, Fell GS, Gaffney D, McGaw BA, Russell RI, Park RH, et al.Use of a stable copper isotope (65Cu) in the differential diagnosis ofWilson's disease. ClinSci (Lond) 1995;88:727-732.
13. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologicmanifestations of Wilson's disease. Mayo ClinProc 1977;52:409-416.
14. Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease.Neurology2005;64:1726-1732.

15. Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JB. Laboratory measures ofcopper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis andWilson disease in children. J Pediatr 1979;94:564-568.
16. Loudianos G, Kostic V, Solinas P, et al. Characterization of the molecular defect in the ATP7B gene in Wilson disease patients from Yugoslavia. Genet Test 2003;7:107–12.
17. Okada T[1], Shiono Y, Hayashi H, Satoh H, Sawada T, Suzuki A, Takeda Y, Yano M, Michitaka K, Onji M, Mabuchi H. Mutational analysis of ATP7B and genotype-phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease. Hum Mutat.2000;15(5):454-62.
18. Wei Z[1], Huang Y, Liu A, Diao S, Yu Q, Peng Z, Hong M.Mutational characterization of ATP7B gene in 103 Wilson's disease patients from Southern China: identification of three novel mutations. Neuroreport. 2014 Oct 1;25(14):1075-80
19. Loudianos G[1], Dessì V, Lovicu M, Angius A, Nurchi A, Sturniolo GC, Marcellini M, Zancan L, Bragetti P, Akar N, Yagci R, Vegnente A, Cao APirastu M. Further delineation of the molecular pathology of Wilson disease in theMediterranean population.Hum Mutat. 1998;12(2):89-94

.