

تازه‌هایی در باره بیماری ویلسون: ملاحظات ژنتیکی، تشخیصی و درمانی

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی*، دکتر صادق مسرت**، دکتر کقیباد فریداراکي***

ملاحظات ژنتیکی:

ژن بیماری ویلسون در همه نژادها ملاحظه شده است. میزان شیوع بیماری یک در هر سه هزار نوزاد زنده متولد شده و بروز آن بین ۱۵ تا ۳۰ نفر در هر میلیون جمعیت می باشد. فرکانس ژن بین ۰/۳ تا ۰/۷ است که میزان ناقلین هتروزیگوت را به کمی بیشتر از یک نفر در صد می‌رساند.

در سال ۱۹۸۶ متعاقب بررسی‌های ژنتیکی انجام شده در یک خانواده پرجمعیت عرب اسرائیلی به هم پیوستگی (linkage) کل ژن بیماری ویلسون و آنزیم استراز D گلیول‌های قرمز ثابت و در نتیجه محل (locus) این ژن در کروموزوم ۱۳ مقرر شد. در بررسی‌های بعدی محل دقیقتر ژن در 13q14-q21 قرار داده شد. در ۱۹۹۳ ژن بیماری ویلسون توسط گروه‌های مختلف پژوهندگان با استفاده از روش‌های مختلف تعیین شد. ژن بیماری ویلسون (WND) که ATP7B هم خوانده می‌شود حاوی ترانس کریپت ۷/۵ کیلوبازی است که بیشتر از هر جا در کبد، کلیه و پلاستنا (جفت) یافت می‌شود، ولی در قلب، مغز، ریه، ماهیچه و لوزالمعده هم به مقدار کمتری وجود دارد. با بررسی درازای کامل cDNA این ژن معلوم شد که این ژن پروتئینی تولید می‌کند با ۱۴۱۱ ملکول اسید آمینه که از اعضای زیرخانواده انتقال‌دهنده کاتیون، نوع P-type ATPase می‌باشد و مشابه محصول ژن Menkes disease و ATPase انتقال‌دهنده مس (cop A) که در سوش مقاوم به مس Enterococcus hirae یافت شده می‌باشد. به نظر می‌رسد پروتئین WND دارای یک دومن وصل‌کننده فلز (حاوی ۵ جای ویژه وصل‌کننده)، یک دومن وصل‌کننده ATP، یک کانال کاتیونی و ناحیه فسفوریلاسیون و یک دومن Transduction باشد که باعث انتقال انرژی حاصل از هیدرولیز ATP به سیستم کاتیونی می‌شود.

تاکنون بیش از ۴۰ موتاسیون (جهش) در ژن بیماری ویلسون کشف شده است که بیشتر آنها حاصل جابجائی (transversion) یا حذف یک باز (Base) است. شایع‌ترین جهش ژن (His 1069 Glu) در حدود ۴۰ درصد از بیماران وجود دارد ولی در هر جمعیت معین فقط ۵۰ درصد از جهش‌های فوق رخ می‌دهد. طیف گسترده علائم بالینی در بیماری ویلسون این سؤال را پیش می‌آورد که آیا این گستردگی دارای ما به ازای مولکولی هست یا نه؟ از آنجا که تاکنون این تغییرات ژنی فقط در کروموزوم ۱۳ متمرکز بوده است، می‌توان گفت که در همه بیماران ویلسونی فقط یک محل ژنی (genetic locus) مورد جهش قرار می‌گیرد ولی دیده شده است که تغییرات جهشی در همان یک محل باعث پیدایش تابلوهای بالینی متفاوت می‌شود. ولی این نظریه مورد قبول همه نیست. در حقیقت در پژوهش‌های انجام شده بر روی جانوران

دیده شده است که یک جهش ژنی واحد ممکن است باعث اختلال در انتقال مس در مواضع مختلفی در داخل سلول شود. در نتیجه جهش‌های متفاوت یافته شده در ژن بیماری ویلسون می‌تواند بالقوه سبب اختلال در انتقال سلولی مس به درجات مختلف و در مواضع مختلف سلول شود. از طرف دیگر بررسی‌های بالینی و آماری نشان می‌دهد که تنوع تظاهرات بالینی بیماری ناشی از اختلاف آللی (Allelic heterogeneity) تنها نمی‌باشد چون تفاوت زیادی در تظاهرات بالینی، سن بیمار در شروع بیماری و سیر بیماری حتی در خانواده‌ای که در دو جهش کاملاً مشابه در افراد خود داشته‌اند، دیده شده است.

روش‌های تشخیصی بر مبنای DNA

با روش‌های مبتنی بر بررسی DNA امکان کشف ناقلین ژن و تشخیص زودرس بیماری مسیر شده است. با بررسی هاپلوتایپی مارکرهای نزدیک به هم در افراد خانواده یک بیمار، افراد ناقل با درصد اشتباه ناچیز ۱ تا ۲ درصد تشخیص داده شده‌اند. و با بررسی پولی‌مورفیسم DNA در بیوپسی‌های کوریونی - ویلوسی جفت در نه هفتگی بارداری تشخیص جنین مبتلا به بیماری داده شده است. متأسفانه این روش‌ها فعلاً دارای محدودیت‌های بسیاری است. بررسی DNA فقط در داخل خانواده‌های دارای فرد مبتلا به بیماری ویلسون میسر است که تشخیص آن قبلاً با روش‌های دیگر داده شده باشد. DNA این بیمار در خانواده مورد بررسی آنگاه به عنوان شاخص برای آزمایش کروموزوم‌های دیگر افراد خانواده به کار می‌رود. مع‌هذا، دوباره‌آرایی خود به خود کروموزومی مارکرها ممکن است نتیجه‌گیری از این مطالعات را محدود سازد.

بدین ترتیب روش‌های بررسی بر مبنای مطالعات ژنتیکی DNA با اشکالات فراوانی رو به رو است زیرا بسیاری از بیماران دارای ال‌لهائی هستند که دچار دو جهش متفاوت ATP7B در ژن ویلسونی می‌باشند. بعلاوه این روش‌ها هنوز در مراکز معدودی انجام می‌شوند و معمولاً روزها و هفته‌ها طول می‌کشد تا جواب آزمایشگاه به دست پزشک برسد. با در نظر گرفتن این اشکالات و محدودیت‌های روش‌های ژنتیکی، فعلاً بررسی‌های تشخیصی باید بر مبنای روش‌های استاندارد در اغلب قریب به اتفاق بیماران انجام گیرد و روش‌های ژنتیکی فقط در مواردی به کار رود که با این روش‌های متداول تشخیص قطعی ممکن نباشد و یا به علت درمان بیمار پارامترهای آزمایشگاهی قابل تفسیر مورد قبولی نباشد. از طرف دیگر، غربالگری ژنتیکی در افراد جوان خانواده بیمار که علائم بالینی ندارند تشخیص زودرس را ممکن می‌سازد و سبب می‌شود درمان بیماری در مرحله‌ای زودتر شروع شود.

عوارض کبدی در بیماران مبتلا به بیماری ویلسون که اکثراً غیراختصاصی و مشابه سایر بیماری‌های مزمن و حاد کبدی هستند معمولاً در سنین پایین‌تری (۸ تا ۱۲ سال) نسبت به عوارض عصبی ظاهر می‌شوند. الگوهای بالینی اصلی که معمولاً در رابطه با بیماری‌های کبدی دیده می‌شوند عبارتند از سیروز، هپاتیت مزمن فعال، نارسائی فوق حاد کبد. در مراحل اولیه و بی‌علامت بیماری یا در مرحله سیروز غیرفعال آزمایش‌های کبدی ممکن است عادی یا تنها به مقدار اندکی بالا باشند. در اکثر موارد آسیب کبدی مخفیانه توسعه می‌یابد و اگر درمان نشود به دنبال یک سیر مزمن و بدون توقف منجر به سیروز می‌شود. به صورت تخمینی در ۵٪ تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به ویلسون نشانه‌های بالینی آزمایشگاهی و بافت‌شناسی مشابه هپاتیت مزمن فعال آشکار می‌گردد. از آنجایی که در بیشتر بیماران (حدود ۵۰٪ در یک گزارش) هیچ‌گونه عارضه عصبی در معاینات عصبی و حلقه K.F در معاینه چشم یافت نمی‌شود ممکن است تشخیص این بیماران دچار اشکال شود. در موارد التهاب شدید کبد، سطح سرولوپلاسمین خون ممکن است عادی باشد. تخمین زده می‌شود که بیماری ویلسون احتمالاً مسئول ۵٪ موارد هپاتیت مزمن فعال بدون علت در زیر سن ۳۵ سال باشد. تظاهرات ویژه مشخص‌کننده نوع هپاتیت مزمن فعال در بیماری ویلسون عبارتند از بالا رفتن متوسط آنزیم‌های کبدی در حضور نکرور شدید سلول‌های کبد و التهاب شدید. بیماری ویلسون گاهی به صورت نارسائی فوق حاد خود را نشان می‌دهد. این بیماران ممکن است از نکرورهای ایجاد شده به علت عفونت‌های ویروسی غیرقابل تشخیص باشند. از طرفی اکثر آزمایش‌هایی که برای تشخیص بیماری ویلسون انجام می‌شوند در مبتلایان به نارسائی فوق حاد به علل دیگر غیرعادی هستند. تظاهرات بالینی که بیشتر از همه مطرح‌کننده احتمال نارسائی فوق حاد به علت بیماری ویلسون هستند شامل همولیز داخل عروقی، بزرگی طحال و حلقه K.F است. نشانگرهای آزمایشگاهی مشخص‌کننده بیماری ویلسون شامل بالا بودن نسبتاً خفیف آنزیم‌های کبدی علی‌رغم نکرور وسیع کبد و بالا بودن بیلی‌روبین به همراه سطح نرمال یا پایین فسفاتاز قلیائی و سطح بالای کاملاً مشخص مس سرم است. به علت همراهی همولیز، سطح سرمی AST به صورت مشخص بالاتر از ALT است. حلقه K.F اگرچه به صورت غیرشایع در بیماران مبتلا به هپاتیت فوق حاد ناشی از بیماری ویلسون دیده می‌شود یافته‌ای تشخیصی نیست چرا که گاهی در سایر بیماران مبتلا به بیماری‌های کلستاتیک کبدی هم دیده می‌شود. وجود اختلال انعقادی شدید و مقادیر بالای سرم در ادرار در تشخیص نارسائی کبد ناشی از ویلسون از موارد غیرویلسونی کمک‌کننده نیست. نمونه‌برداری از کبد و اندازه‌گیری کمی میزان مس موجود در آن ممکن است کمک‌کننده باشد. اگرچه کارکرد مختل سیستم انعقادی ممکن است انجام بیوپسی را غیرممکن

به نظر می‌رسد که تأثیر مخرب مس به واسطه تشکیل رادیکال‌های آزاد باشد که باعث کاهش ذخایر سلولی گلوتاتیون، اکسیده شدن چربی‌های سلولی و کاهش آنزیم‌ها و پروتئین‌های سیستم سیتواسکلتی می‌شود. در حقیقت نشان داده شده است که تعدادی از سیستم‌های داخل سلولی شامل غشاهای اعضای داخل سلولی، DNA، و میکروتوبول‌ها و آنزیم‌ها و پروتئین‌های مختلف با بالا رفتن غلظت مس دچار اختلال می‌شوند. با این وجود محل اصلی تأثیر مسمومیت با مس در سلول مشخص نشده است. در اولین مراحل آسیب سلول‌های کبدی اختلالات فراساختاری (اولترااستراکچرال) که سیستم رتیگولوم اندوپلاسمیک، میتوکندری، پروکسی زوم و هسته را درگیر می‌کند تشخیص داده شده است. این تغییرات به همراه کاهش فعالیت آنزیم‌های داخل میتوکندری احتمالاً نقش مهمی در وقایع آسیب رسانی که منجر به پراکسید شدن چربی‌ها و تجمع تری‌گلیسرید در سلول‌های کبدی می‌شود دارد. بیماران مبتلا به بیماری ویلسون دچار اختلال در ترشح مس از طریق سیستم صفراوی می‌باشند که به نظر می‌رسد علت اصلی افزایش میزان مس باشد. بهبود فوری اختلال متابولیسم مس به دنبال پیوند ارتوتوپیک کبد تأیید کننده وجود اختلال اولیه در کبد است. این طور تصور می‌شود که محصول ژن عامل بیماری ویلسون مسئول ترشح مس از سلول‌های کبد است که از طریق غشاء کانالیکولار Apical سلول‌های کبدی یا به احتمال بیشتر به داخل یک قسمت تحت سلولی که مشخصاً با کانالیکول‌های صفراوی در ارتباط است این ترشح انجام می‌شود. این مسیر دوم در ارتباط با نقص سیستم شبکه گلژی است که باعث اختلال ترشح در سیستم صفراوی و تجمع سیستمیک مس در بدن می‌شود که در بیماران مبتلا به ویلسون دیده می‌شود.

مشخصه‌های کلینیکی

نقص بیوشیمیک که منجر به تجمع مس در بیماری ویلسون می‌شود از بدو تولد وجود دارد. با این وجود علائم کلینیکی به ندرت قبل از سن ۵ سالگی بروز می‌کند. علائم اولیه بیماری ویلسون عموماً در اطفال با سن بالاتر، نوجوانان و جوانان دیده می‌شود. بیماران معمولاً با عوارض کبدی و یا عصبی مراجعه می‌کنند. در یک گروه از بیماران علائم کلینیکی اولیه در ۴۳٪ موارد کبدی، ۳۴٪ موارد عصبی، ۱۰٪ روانی، ۱۲٪ خونی و ۱٪ کلیوی بودند. به میزان کمتری بیماران با علائم اسکلتی، قلبی، چشمی، غددی یا پوستی مراجعه می‌کنند. تقریباً ۲۵٪ بیماران در بررسی اولیه درگیری دو یا بیشتر از سیستم‌های بدن را به صورت همزمان دارند و اگرچه با ابداع آزمایش‌های دقیق غربالگری افزایش قابل ملاحظه‌ای در تعداد بیماران تشخیص داده شده بدون علامت دیده می‌شود.

کند یا پزشک را مجبور به انجام آن از طریق ورید وداجی (ژوگولر) کند. در نمونه به دست آمده شواهد بافت‌شناسی سیروز (به معمولاً نوع میکروندولر) و بالا بودن مقادیر مس در بیماران جوان با هیپاتیت فوق حاد مطرح‌کننده بیماری ویلسون است. بیماران مبتلا به بیماری ویلسون و نارسائی حاد کبد معمولاً جوان هستند و سیر بیماری در آنها بسیار سریع است. به طوری که طول عمر آنها در صورت عدم انجام پیوند کبد از چند روز تا چند هفته بیشتر نیست. درمان‌های دارویی معمولاً ناموفق است. بخصوص اگر همراه بیماری همولیز و نارسائی کلیوی هم وجود داشته باشد. با این وجود بایستی ذکر شود که گزارش‌هایی دال بر بهبود بیماران ویلسونی مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال با نارسائی حاد کبد که تنها تحت درمان دارویی قرار گرفته بودند وجود دارد. حتی وقتی پیوند کبد در دسترس نباشد. تشخیص بیماری ویلسون برای شروع درمان دارویی شدید و غربالگری اعضای خانواده از اهمیت خاصی برخوردار است.

پاتولوژی کبدی:

نمونه‌های کبدی به دست آمده از بیماران بدون علامت مبتلا به بیماری ویلسون در اولین دهه زندگی ساختار غیرطبیعی دارند. اولین تغییرات قابل مشاهده با میکروسکوپ نوری تجمع گلیکوژن در سلول‌های کبدی اطراف فضای باب به همراه تجمع متوسط چربی در سلول‌های کبدی است. قطرات چربی که از تری‌گلیسیریدها تشکیل شده است به صورت مداوم از لحاظ اندازه و تعداد بزرگ می‌شوند. در بعضی موارد حالتی مشابه استئاتوزیس که در افراد الکلی دیده می‌شود به وجود می‌آید. اختلال‌های فوق ساختاری (اولترااسترکچرال) در سلول‌های کبدی ممکن است حتی قبل از ضایعات قابل تشخیص با میکروسکوپ نوری هم دیده شوند.

میتوکندری‌های سلول‌های کبدی به صورت مشخص یک عدم تقارن در شکل و تعداد، افزایش چگالی ماتریکس، جدا شدن لایه‌های داخلی و خارجی میتوکندری (که در حالت عادی روی هم قرار دارند)، پهن شدن فضای داخلی و یک تجمع‌ات واکوئوله و کریستالی در داخل ماتریکس را نشان می‌دهند. اگرچه چنین اختلالاتی به صورت تک تک در سایر بیماری‌های کبدی هم دیده می‌شود ولی وجود همزمان تعدادی از آنها در یک میتوکندری احتمالاً برای مشخص کردن بیماران در مراحل اولیه بیماری ویلسون اختصاصی است. تغییرات میتوکندری‌ها معمولاً بعد از چند سال درمان با دی‌پنی‌سیلین آمین کمتر شده یا حتی از بین می‌روند. این امر به صورت غیرمستقیم تأییدی است بر این نکته که مجموعه اختلالات احتمالاً متعاقب مسمومیت با مس ایجاد می‌شوند. در طول زمان اختلالات فوق ساختاری که در مراحل اولیه بیماری دیده می‌شوند، معمولاً با پیشرفت بیماری کبدی به سمت فیروز کبد و نهایتاً به سیروز متحول می‌شود.

رنگ‌آمیزی شیمیایی بافتی نمونه‌های کبدی برای تعیین مس در

بیماران مبتلا به ویلسون از ارزش کمی برای تشخیص، بیماری برخوردار است. علت این است که در اولین مراحل تجمع مس فلز به صورت منتشر در سیتوپلاسم پخش می‌شود و غالباً با رنگ‌آمیزی رودامین یا اسید رویانیک قابل تشخیص نیست. اورسین (Orcein) که به نظر می‌رسد متالوتینین‌های پلی‌مریزه شده در داخل لیزوزوم‌ها را مشخص می‌کند یک الگوی گرانولار مشخص را در تنها ۵۰٪ بیماران مبتلا به بیماری در مراحل اولیه آن نشان می‌دهد. با پیشرفت بیماری، مس در داخل لیزوزوم سلول‌های کبدی تجمع می‌یابد و با تکنیک‌های معمول شیمیایی بافتی، قابل تشخیص می‌گردد. حتی اگر تراکم بافتی مس در این مراحل حقیقتاً از مراحل اولیه بیماری کمتر باشد. علاوه بر بیماری ویلسون در بیماری‌های دیگری هم میزان مس کبد افزایش می‌یابد. (مانند سیروز اولیه کبد، کلانژیت اسکروزان، آنرزی صفراوی، کلستاز داخل کبدی کودکان، سیروز کودکان هندی، مسمومیت مسی ایدیوپاتیک در نوزادان سالم) ولی در این موارد مس قابل رنگ‌آمیزی رؤیت می‌شود. به علت عدم حساسیت روش‌های رنگ‌آمیزی مس، تغییرات وابسته به زمان در توزیع مس در سلول‌های کبد و در تجمع ناهمگون مس در داخل کبد و اختصاصی نبودن گرانول‌های حاوی مس در سلول‌های کبدی، رنگ‌آمیزی شیمیایی بافتی مس در کبد جهت تشخیص بیماری ویلسون غیرقابل اعتماد است.

سرعت پیشرفت عارضه کبدی از تجمع چربی تا سیروز در بیماران مختلف متفاوت است. اگرچه معمولاً به یکی از دو صورت کلی همراه با، یا بدون التهاب خود را نشان می‌دهد. در بعضی بیماران تصویر بافت‌شناسی مشابه هیپاتیت مزمن فعال دیده می‌شود. تصاویر آسیب‌شناسی شامل ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای (با اکثریت لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها)، نکروز قطعه‌ای (Piecemeal necrosis) که فراتر از صفحه محدود کننده فضاهای باب گسترش یافته است، به هم ریختگی پارانشیم کبدی، نکروز وسیع‌تر به صورت پل زنده و فیروز کبدی است. در صورت عدم درمان بیماری می‌تواند به صورت سیروز ماکروندولر یا با پیشرفت سریع به سوی هیپاتیت فوق حاد خود را نشان دهد. سیروز ممکن است حتی در نبود ارتشاح التهابی قابل توجه یا نکروز هم دیده شود. قابل ذکر است که اکثریت قابل توجهی از بیماران ویلسونی علی‌رغم تفاوت وسیع در شدت و گستردگی التهاب و آسیب در بیوپسی کبد خود دچار فیروز کبدی هستند.

بر خلاف بیماری هموکروماتوز، کارسینوم هیپاتوسلولر در ارتباط با ویلسون نادر است. این طور فرض شده است که کاهش ریسک ابتلا به سرطان شاید به علت کمی نسبی التهاب نسجی در سیروز کبدی ویلسونی باشد. علاوه بر طور تجربی در جانوران دیده شده است که مس دارای خاصیت ضدسرطانی است، مع‌هذا در نمونه بیماری مشابه بیماری ویلسون در موش (LEC Rat) که دچار تجمع مس در کبد شود هیپاتوما به مقدار زیاد دیده شده است ولی می‌توان از بروز این عارضه با درمان دارویی D-Penicillamine به کلی جلوگیری کرد. بنابراین قلت نسبی

بروز هپاتوم در بیماری ویلسون احتمالاً به درمان مؤثر دارویی و یا مرگ زودرس بیماران درمان نشده مربوط می‌باشد.

تشخیص بیماری ویلسون

ساده‌ترین رویکرد انجام آزمایش‌های غربالگری شامل معاینه چشم‌ها به کمک slit lamp و اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین سرم و ترانسفرازها (AST, ALT) است. وجود حلقه K.F در معاینه چشم پزشکی و سطح سرولوپلاسمین سرم کمتر از ۲۰ mg/dl در یک بیمار دچار علائم یا نشانه‌های عصبی تشخیص ویلسون را مسجل می‌کند.

در بیمار بدون علامت یا دچار عارضه منفرد کبدی و بدون حلقه K.F. وجود غلظت بالای مس (۲۵۰ microgr/g) در بافت خشک کبد و سطح پایین سرولوپلاسمین سرم برای تشخیص کافی است.

سرولوپلاسمین سرم:

غلظت عادی سرولوپلاسمین سرم بین ۴۰ - ۲۰ mg/dl است. سطح سرمی در نوزادان پایین است اگرچه در طول دو سال اول زندگی سطح آن به آرامی بالا می‌رود و به همراه آن غلظت مس کبد کاهش می‌یابد. با آن که پایین بودن سطح سرولوپلاسمین به تنهایی نشان‌دهنده وجود بیماری ویلسون نیست تقریباً در ۹۰٪ تمام بیماران (۸۵٪ افرادی که با علائم کبدی بیماری مراجعه می‌کنند) سطوح سرمی سرولوپلاسمین پایین‌تر از میزان عادی است. کم بودن مقدار سرولوپلاسمین گاهی ممکن است در بعضی بیماری‌های کبدی دیگر (مثل هپاتیت فوق حاد غیرویلسونی) به علت کاهش کارکرد کبد دیده شود. در بیماران دچار سندرم نفروتیک، انتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین، سوءجذب یا سوءتغذیه شدید هم ممکن است سطوح پایین سرولوپلاسمین خون دیده شود. اگرچه در این موارد مشکلی در تشخیص بیماری وجود ندارد. اشتباه تشخیصی ممکن است در ۱۰٪ افراد هتروزیگوت که سطوح پایین سرولوپلاسمین سرم دارند ولی هیچوقت علائم بالینی پیدا نمی‌کنند پیش آید. این افراد که حدود ۱ نفر از هر ۲۰۰۰ نفر افراد عادی جامعه را شامل می‌شوند در صورت ابتلا به سیروز یا هپاتیت مزمن فعال به عللی غیر از بیماری ویلسون ممکن است پزشک را در تشخیص دچار مشکل عمده کند. در این حالت بیماران دارای علائم کلینیکی، شیمیایی و بافت‌شناسی کاملاً مشابه بیماری ویلسون خواهند بود.

در ۱۵٪ افراد مبتلا به بیماری ویلسون و بیماری فعال کبدی سطح سرولوپلاسمین سرم عادی است. این احتمالاً به علت افزایش ساخت کبدی سرولوپلاسمین و آزاد شدن آن به علت التهاب کبد است چرا که سرولوپلاسمین یک عامل واکنشی در فاز حاد بیماری‌ها (Acute Phase Reactant) به شمار می‌آید. غلظت سرولوپلاسمین به صورت مشخص با کاهش یافتن واکنش‌های التهابی در کبد به سطح پایین‌تر از عادی و متناسب با بیماری ویلسون کاهش می‌یابد. سطح سرولوپلاسمین به دنبال شروع درمان دارویی با داروهای Chelating دچار کاهش بیشتری

می‌شود. سطح پلاسمای سرولوپلاسمین همچنین در تعامل با تعدادی از عوامل هورمونی و هومورال مختلف از جمله سطح بالای استروژن ثانویه به حاملگی یا به دنبال تجویز آن تحت تأثیر قرار می‌گیرد و گاهی سطح قبلاً پایین سرولوپلاسمین به حدود طبیعی می‌رسد.

دفع ادراری مس بیشتر از ۱۰۰ microgr/24h (عادی آن ۴۰ microgr/24h <) در اکثر بیماران ویلسونی علامت‌دار بیانگر سطوح بالای مس غیرمتصل به سرولوپلاسمین و قابل عبور از کلیه است. در بیماران دچار نکروز فوق حاد کبد متعاقب بیماری ویلسون به علت آزاد شدن ذخایر مس کبد، درون سیستم عروقی دفع ادراری مس می‌تواند به بیش از ۱۰۰۰ microgr/24h هم برسد.

متأسفانه اندازه‌گیری مس ادرار غالباً به علت عدم دقت در جمع‌آوری و بررسی آزمایشگاهی و حساسیتی که بایستی در استفاده نکردن از ظروف حاوی مس برای نگهداری ادرار به کار برد قابل اطمینان نیست. قابل ذکر است که بیماران ویلسونی بدون علامت لزوماً دارای سطوح بالای مس دفعی در ادرار نیستند. به علاوه سطح ادراری مس در بعضی دیگر از بیماری‌های کبدی شامل سیروز، هپاتیت مزمن فعال، اختلالات کلساتییک (مانند سیروز اولیه صفراوی) بالا می‌رود. تجویز D پنی‌سیلامین برای افزایش دادن سطح ادراری مس ارزش تشخیصی محدودی دارد چرا که نمی‌تواند به دقت ویلسون را از سایر بیماری‌های کبدی افتراق دهد. به همین دلیل تعیین مقادیر مس ادرار به عنوان آزمایش غربالگری برای تشخیص بیماری ویلسون از ارزش کمی برخوردار است. اگرچه برای تأیید تشخیص بیماری و بررسی مصرف دارو مطابق دستور پزشک و پاسخ بیماران به درمان کمک‌کننده است.

غلظت کبدی مس

اگر حلقه K.F. یا علائم عصبی وجود نداشته باشد، نمونه‌برداری از کبد برای تعیین مقدار مس آن جهت تشخیص بیماری ویلسون ضروری است. باید دقت شود که سوزن نمونه‌برداری و ظرف حاوی نمونه فاقد هرگونه آلودگی با مس باشد. پیشنهاد می‌شود از یک سوزن یکبار مصرف که کاملاً از جنس فولاد باشد یا یک سوزن کلاتسکین (Klatskin) یا منگینی (Menghini) که در محلول ۰/۱ M EDTA قرار گرفته شده و سپس با آب مقطر شستشو داده شده باشد استفاده شود. بعلاوه سرنگ باید به جای نرمال‌سالین حاوی محلول دکستروز ۵٪ باشد و برای آزمایشگاه یک نمونه کافی (حداقل ۲cm) فرستاده شود. غلظت عادی مس در بافت خشک کبد بین ۱۵ تا ۵۵ میکروگرم در هر گرم وزن خشک کبد است.

حقیقتاً همه بیماران مبتلا به ویلسون که مورد درمان قرار نگرفته‌اند دارای سطوح بالای مس بین ۲۵۰ تا بیش از ۳۰۰۰ میکروگرم در هر گرم بافت خشک کبد هستند. مقادیر کمتر از ۲۵۰ معمولاً به علت توزیع نامنظم مس در بافت کبد، وقتی نمونه‌های گرفته شده کوچک یا تکه تکه باشند بخصوص در حضور یک کبد سیروتیک، دیده می‌شود.

غربالگری تشخیصی

رویکرد تشخیصی به بیماری ویلسون باستی با توجه به علائم و شواهد بالینی طرح‌ریزی شود. بایستی تأکید شود که به علت نبود روش آنالیتیک دقیق برای تعیین هاپلوتایپ DNA تشخیص این بیماری نباید بر اساس تنها یک آزمایش گذاشته شود. و تنها باید بر اساس مجموع اطلاعات بالینی و بیوشیمیایی به تشخیص رسید. چشم‌های بیماران دارای علائم عصبی و روانی بایستی تحت آزمایش با slit-lamp قرار گیرد. و در عین حال سطح سرولوپلاسمین سرم آنها اندازه‌گیری شود. مورد تأیید قرار گرفتن وجود حلقه K.F. به همراه سطح پائین سرولوپلاسمین سرم برای تشخیص کافی است.

افزایش میزان ۲۴ ساعته مس ادرار می‌تواند به عنوان تأیید تشخیص به کار رود. در صورت عدم وجود حلقه K.F. (برای رد کردن امکان هتروزایگوت بودن ژن بیماری) یا عادی بودن سطح سرمی سرولوپلاسمین (در ۱۵٪ موارد دیده می‌شود) انجام یک نمونه‌برداری از کبد و تعیین میزان مس کبد ضروری است.

در بیمارانی که به طور اولیه با اختلال کارکرد کبد مراجعه می‌کنند. تشخیص ممکن است مشکل باشد چرا که سطح سرولوپلاسمین خون ممکن است مشکل باشد چرا که سطح سرولوپلاسمین خون ممکن است به طور کاذب بالا باشد و یافته‌های چشمی هم وجود نداشته باشد. انجام آزمایش‌های غربالگری بیماری ویلسون در هر بیمار جوانتر از ۴۰ سال که با علائم و شواهد بافت‌شناسی یا بالینی دال بر وجود بیماری فعال و مزمن کبد مراجعه می‌کنند و در افرادی که در آنها هیپاتیت ویرال و اتوایمیون رد شده است بسیار مفید است. در بیمارانی با شک بالای ابتلا به ویلسون باید سطح سرولوپلاسمین سرم و میزان دفع مس در ادرار اندازه‌گیری شود (در صورت نبودن هیچ معنی) و یک نمونه‌برداری از کبد انجام شود. در بعضی موارد نادر که امکان تشخیص مورد شک است انجام آزمایش با کمک مس نشاندار ممکن است تأیید کننده باشد و در صورت امکان و موجود بودن باید آزمایش تعیین هاپلوتایپ انجام پذیرد.

انجام آزمایش‌های غربالگری کلیه بستگان درجه اول بسیار ضروری است. بخصوص برادران و خواهران بیمار. بیماری ویلسون ممکن است حتی علی‌رغم وجود ضایعات مشخص کبدی از لحاظ بالینی بدون علامت باشد. از این رو تأخیر در تشخیص و شروع درمان ممکن است منجر به بروز ضایعات غیرقابل برگشت کبدی و عصبی شود. غربالگری در کودکان نباید قبل از سن ۳ یا ۴ سالگی انجام گردد. بررسی باید شامل یک تاریخچه و شرح حال بالینی دقیق، آزمایش‌های سرمی کارکرد کبد، معاینه چشم‌ها با Slit-lamp و تعیین سطح سرمی سرولوپلاسمین باشد. بیوپسی کبد و تعیین کمی مس بافت کبد بدون و یا بررسی از نظر هاپلوتایپ DNA بایستی در موارد مشکوک انجام گیرند. وقتی تشخیص بیماری ویلسون قبل از بروز علائم بالینی ثابت شد درمان مادام‌العمر با داروهای Chelating باید فوراً شروع شود.

عادی بودن غلظت مس کبد در یک بیمار که درمان نگرفته است به صورت مؤثری تشخیص ویلسون را رد می‌کند. با این وجود غلظت بالای مس کبد به تنهایی برای تشخیص بیماری کافی نیست، چرا که غلظت‌های بالای ۲۵۰ می‌تواند در سایر بیماری‌های مزمن کبدی (بخصوص بیماری‌های کلستاتیک) شامل سیروز اولیه صفراوی، کلانژیست اسکلروزان اولیه، انسداد یا آترزی خارج کبدی مجاری صفراوی، کلستاز داخل کبدی دوره کودکی، هیپاتیت فعال مزمن، سیروز کودکی هندیان، مسمومیت ایدیوپاتیک با مس، استنشاق نمک‌های مس موجود در اسپری‌هایی که برای آفت‌زدایی در باغ‌های انگور به کار می‌رود وجود داشته باشد. این بیمارانی معمولاً با توجه به تاریخچه بیماریشان و یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تشخیص داده می‌شوند. بعلاوه در اکثریت غالب افراد دچار کلستاز درازمدت غلظت سرولوپلاسمین سرم نرمال یا افزایش‌یافته است.

آزمون مس رادیواکتیو (اتصال مس ایزوتوپ داده شده از راه دهان به سرولوپلاسمین سرم)

به ندرت وقتی شکی در تشخیص باقی بماند یا انجام بیوپسی کبد به علت اختلال انعقادی شدید ممنوع باشد آزمون تجویز مس رادیواکتیو ممکن است مفید باشد. فعالیت رادیواکتیویته سرم ۱، ۲، ۴، و ۴۸ ساعت بعد از تجویز ماده رادیواکتیو (دو میلی‌گرم استات مس حاوی ۰/۳ تا ۰/۵ میلی‌کوری مس ۶۴ که با ۱۰۰cc تا ۱۵۰cc آب میوه یا لیموناد gingeral مخلوط شده است) اندازه‌گیری می‌شود. در افراد سالم و بیمارانی دچار بیماری کبدی مشابه بیماری ویلسون، غلظت سرمی مس رادیواکتیو به سرعت بالا می‌رود و طی ۱ تا ۲ ساعت به حداکثر می‌رسد. سپس افت می‌کند و طی ۴۸ ساعت بعد بار دیگر دچار افزایش و کاهش می‌شود. چرا که مس رادیواکتیو متصل شده به پروتئین‌های غیراز سرولوپلاسمین وارد ساختمان سرولوپلاسمینی که اخیراً توسط کبد ساخته شده می‌شود و سپس وارد خون می‌شود. از طرف دیگر بیمارانی دچار ویلسونی حتی در صورت وجود سطح عادی سرولوپلاسمین یا اصلاً مس رادیواکتیو را به سرولوپلاسمین متصل نمی‌کنند یا مقادیر آن بسیار ناچیز است. بیمارانی هتروزایگوت الگوئی حد واسط بیمارانی مبتلا به ویلسون و افراد عادی را نشان می‌دهند.

تصویربرداری از شکم

علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در CT و MRI این ابزار تصویربرداری ارزش کمی در تشخیص و بررسی درگیری‌های کبدی بیمارانی دچار ویلسون دارند. هرچند شواهدی از بیماری مزمن کبدی (اسپلنومگالی، پارانشیم ناهمگون کبد و واریس) در افراد دچار بیماری پیشرفته قابل تشخیص است، ولی این یافته‌ها برای تشخیص بیماری ویلسون از حساسیت و اختصاصی بودن لازم برخوردار نیستند.

درمان:

دارو را در افراد بدون علامت پائین انتخاب کرد و هیچگاه آنرا قطع نکرد، رویهمرفته پنی سیلامین داروی مطمئن و مؤثری است که در ابتدای تشخیص بیماری باید انتخاب گردد. در یک بررسی که در درمان با پنی سیلامین در ۲۰ بیمار انجام شد، دو بیمار پس از ۱/۵ و ۴ سال درمان مبتلا به ضایعات شبیه Lupus شدند که مجبور به درمان با Trientine شدند. در ۱۰ نفر از ۲۰ بیمار تجمع آب در بدن مشاهده شد که با پرهیز از نمک به مرور زمان از بین رفت (Schilsky) در ۳۰ بیماری که از راه بررسی اقوام بیماران ویلسونی هنوز علائمی نداشتند، درمان پنی سیلامین به مدت ۲ تا ۲۷ سال بدون قطع دارو انجام شد، فقط دو نفر در این مدت گاهی علامت بیماری را نشان دادند، یک بیمار مبتلا به نفریت اتوایمون شد که درمان پنی سیلامین قطع و تری انتین جایگزین آن شد (Walshe)

تری انتین (Trientine):

داروی تری اتیلن تترآمین (هیدروکلرید Triethylene tetramine dihydrochloride) در سال ۱۹۶۹ به عنوان داروی جایگزین در مواردی که بیماران عوارض ناراحت کننده در قبال پنی سیلامین نشان دهند انتخاب گردید. مقدار این دارو یک تا دو گرم در سه نوبت در روز می باشد. مکانیسم اثر آن هم مانند پنی سیلامین نامشخص است، در هر حال میزان دفع مس به وسیله ادرار افزایش یافته و جذب مس هم از طریق روده کم می گردد، از آنجائی که این دارو بر خلاف پنی سیلامین میزان مس سرم را با وجود دفع آن از راه ادرار بالا می برد، بایستی تصور کرد که تری انتین اثری اختصاصی در آزادسازی مس از منابع دیگر بدن باید داشته باشد که با نوع اثر پنی سیلامین فرق می کند، با شروع درمان با این دارو بیشتر عوارض ناشی از پنی سیلامین غیر از عارضه پوستی به نام Elastosis Perforans Serpiginosa کم کم ناپدید شده و وضع بیمار بهبود می یابد. تنها عارضه ناراحت کننده این دارو آنمی سیدروپلاستیک است، در مقایسه با داروی پنی سیلامین تری انتین میزان کمتری مس را از بدن دفع می کند و به همین جهت به عنوان داروی رده دوم به کار می رود.

روی (Zinc):

روی با احتمال زیاد با افزایش سنتز متالوتیونین (Metallothionein) در سلول های مخاط روده باعث توقف مس در این سلول ها و در نتیجه کاهش جذب مس توسط روده و افزایش دفع آن از راه مدفوع می گردد. همچنین دفع مس را از راه ادرار تشدید می کند. همچنین با افزایش سنتز این پروتئین در سلول های کبد باعث محافظت کبد می شود. میزان دارو ۷۵ میلی گرم در دو نوبت در روز بین غذاها است. نوع سولفات یا استات روی ممکن است تجویز شود، تا به حال عارضه وخیمی از مصرف روی گزارش نشده است. از آنجائی که اثر آن ضعیف است نباید این دارو را از ابتدا برای بیمار تجویز کرد. این دارو را

نقش پرهیز غذایی: از آنجائی که در خیلی از غذاها مس وجود دارد، پرهیز غذایی به طور کلی غیر عملی است. ولی باید از مصرف غذاهائی که مس آنها بالا است مانند جگر، شکلات، تنقلات، قارچ، سبزیجات و صدف ماهی (Shellfish) اجتناب شود، برخی از محققین معتقدند که در ابتدای درمان، اگر میزان مس آب آشامیدنی بیش از ۰/۲ppm باشد باید آب مقطر و یا بدون ید به کار رود.

پنی سیلامین:

این دارو اساس درمان مرض ویلسون را در سه دهه گذشته تشکیل داده است و قادر به بهبود عوارض روانی، عصبی و کبدی در اغلب بیماران است، و میزان موفقیت آن هم بستگی به درمان هرچه زودتر بیماران در مراحل اولیه و حتی بدون علامت در افراد خانواده بیماران مبتلا به این بیماری را دارد. درمان باید به صورت مادام العمر باشد در بعضی ها با چند هفته درمان با این دارو بهبود چشم گیری مشاهده می شود، در صورتی که در نمونه های دیگر بهبود در ابتدای محسوس نیست و حتی ممکن است با وخامت علائم عصبی برای مدت کوتاهی همراه باشد، مکانیسم اثر دارو روشن نیست ولی استنباط بر این است که مس از شکل سمی خود در داخل سلول به شکل غیرسمی با ایجاد یک کمپلکس (complex) و یا افزایش سنتز متالوتیونین تبدیل می شود. میزان دارو یک تا دو گرم در چهار بار در روز، نیم ساعت قبل از غذا است و حداکثر تا ۴ گرم در بیماران بدحال برای مدتی کوتاه می تواند تجویز شود. جذب دارو به صورت ناشتا و در فواصل بین غذا بهتر صورت می گیرد. در سال اول درمان، مقدار زیادی مس از بدن (حدود یک تا پنج میلی گرم در روز از راه ادرار) خارج می شود. پس از چند ماه درمان و بهبودی علائم دوز نگهدارنده پنی سیلامین به یک گرم در روز کاهش می یابد. با وجود بهبود تست های کبدی ممکن است بعد از یک سال درمان و یا حتی بیشتر از آن غیرعادی باقی بماند. همزمان، بهبود تغییرات بافتی و اولتراساختاری کبد ظاهر می شود ولی برگشت فیبروز و هیپرتانسیون باب کمتر چشمگیر خواهد بود.

همان طوری که در بالا اشاره شد ممکن است وخامت علائم عصبی به صورت حاد پس از شروع درمان در چهار هفته اولیه با پنی سیلامین در ۲۰ درصد از بیماران که با علائم عصبی مراجعه کنند ظاهر شود. ولی این عارضه گرچه در بیماران بدون علامت هم دیده شده است علت این پدیده مشخص نیست ولی تنها این عارضه همراه با پنی سیلامین نبوده بلکه در درمان با تری انتین (Trientine) هم مشاهده شود. در این صورت دارو نباید قطع شود ولی باید به ۲۵۰ میلی گرم در روز پائین آورده شود و سپس هر چهار تا هفت روز مقدار آن افزایش یابد تا مس دفع شده در ادرار به حد یک تا ۲ میلی گرم در روز برسد. نکته مهم این است که باید تا جایی که ممکن است میزان دوز این

دارو در آنها قطع شده بود ۸ نفرشان به علت بروز هیپاتیت برق آسا ظرف ۲/۶ سال پس از قطع دارو فوت شدند لذا کاملاً باید توجه داشت که در صورت عدم تحمل پنی سیلامین، درمان با داروی جایگزین آن بلادرنگ شروع شود.

پیوند کبد:

با وجود تأثیر درمان دارویی در بیشتر بیماران، در تعدادی از بیماران مبتلا به بیماری ویلسون مرگ و میر قابل ملاحظه‌ای مشاهده می‌شود که پیوند کبد در آنها تنها درمان امیدبخش محسوب می‌شود. پیوند کبد مخصوص در بیماران زیر موفقیت‌آمیز بوده است: بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد برق آسا (fulminant) همراه با همولیز و ازدیاد فوق‌العاده مس در خون (یا به صورت اولیه و یا به علت عدم مصرف دارو به مقدار لازم) و بیماران با سیروز پیشرفته و نارسائی کبدی که به درمان دارویی مناسب جواب نداده‌اند. در غیاب سیروز پیشرفته، پیوند کبد تنها برای درمان علائم عصبی اکستراپیرامیدال نباید به کار رود. در یک سری از ۵۵ بیمار مبتلا به ویلسون که در آنها پیوند کبدی انجام گرفت، ۷۹ درصد آنها پس از یک سال و ۷۲ درصد آنها بین سه ماه تا ۲۰ سال در قید حیات بودند. تمام بیماران پیوند شده ناهنجارهای ناشی از تجمع مس را از دست دادند و بهبود اغلب علائم بالینی را در درازمدت نشان دادند.

* - مؤسسه پزشکی ایرانیان

** - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعی

*** - پزشک عمومی - بخش ویرایش و ترجمه مجله گوارش

Reference:

Gollan GL and Gollan TJ. "Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects", Journal of Hepatology 1998; 28: 28-36

بخصوص برای بیماران فاقد علائم و در آستانه توصیه می‌کنند و علاوه بر آن برای درمان درازمدت در بیمارانی که مس اضافی بدن را از دست داده‌اند جهت جلوگیری از عود بیماری تجویز می‌کنند ولی گزارش شده که در بعضی از بیمارانی که با روی درمان شده‌اند میزان مس بدن همچنان افزایش یافته است، هنوز باید در این رابطه تحقیقات ادامه یابد. در هر صورت مصرف روی فقط در بیمارانی جایز است که به علت عوارض نتوانسته‌اند دو داروی پنی سیلامین و تری‌انتین، را تحمل کنند.

تیومولیبیدات (Thiomolybdate):

با چسبیدن به مس موجود در لومن روده مانع جذب آن و کاهش مس در بدن می‌شود. بعلاوه مقداری از دارو که پس از جذب وارد خون شده می‌تواند مس سرور را به خود بچسباند و مانع از ورود آن به داخل سلول‌ها شود و بدین ترتیب در نهایت باعث حرکت مس از داخل سلول‌ها به خون و حذف آن از بدن گردد. بعلاوه در مقایسه با پنی سیلامین و تری‌انتین این دارو در Invitro، تمایل (affinity) بیشتری به مس تا به متالوتینین دارد و بنابراین ممکن است بتواند به طور مؤثرتری مس را از سلول به خارج براند. بعضی مطالعات درمان با آمونیوم تتراتیومولیبیدات (۶۰ تا ۱۰۰ میلی گرم روزانه در دو نوبت) در بیمارانی که به پنی سیلامین یا تری‌انتین جواب نداده یا خوب آنها را تحمل نکرده بودند نشان داده که مقدار مس بدن بیماران به مقدار قابل توجهی کاهش یافته است. مطالعات دیگر مؤثر و بدون خطر بودن دارو را در درمان اولیه بیماران ویلسونی مشخص کرد. بعلاوه نشان داده شده که این دارو در مقایسه با داروهای دیگر به ندرت باعث وقوع تشدید علائم عصبی می‌گردد. با وجود این نتایج مطلوب، درمان با تیومولیبیدات بدون عارضه نیست و باعث اختلال در کار مغز استخوان شده است. بنابراین برای آن که بتوان این دارو به راحتی و به عنوان داروی اولیه استفاده کرد باید منتظر مطالعات بیشتری ماند که بدون خطر بودن آن را ثابت کند.

درمان درازمدت بیماری ویلسون:

بیماران مبتلا به بیماری ویلسون می‌بایست در ماه‌های اولیه شروع درمان با دقت بیشتری مراقبت شوند تا از مصرف دارو توسط بیمار و احتمال بروز عوارض جانبی اطمینان حاصل شود. بهتر است که معاینه بالینی، اندازه‌گیری مس ۲۴ ساعته ادرار، فرمول‌شماری خون، آزمایش ادرار و تست‌های عملکرد کبد و کلیه هفته‌ای یک بار در ۴ تا ۶ هفته اول پس از شروع درمان انجام شود. بعد از آن در سال اول ارزیابی دو بار در ماه توصیه می‌شود و پس از آن حداقل بررسی سالی یک بار لازم است. دارو نباید هیچوقت قطع شود و باید تا آخر عمر ادامه یابد. با قطع دارو بیماری به سرعت عود می‌کند و علائم عصبی و کبدی ظاهر می‌شوند که درمان مجدد آنها بسیار مشکل خواهد بود. در ۱۱ بیمار که