الفصل السادس والخمسون

داء الكبد النحاسي

Wilson's Disease

- إن داء الكبد النحاسي (Wilson's disease) (WD) هو اضطراب صبغي جسدي لاستقلاب النحاس. يرمز الجين ATP7B لحامل النحاس والذي يقوم بتصدير النحاس من الخلية الكبدية إلى الصفراء ويمكن تصنيع السيرولوبلازمين.
- يحدث داء الكبد النحاسي (WD) على مستوى العالم مع الإبلاغ عن حدوثه بنسبة تتراوح من ٥ إلى ٣٠ لكل مليون من السكان. وقد يظهر داء الكبد النحاسي مع أي نوع من أمراض الكبد تقريبًا في العمر الذي يتراوح من ٣ إلى ١٢ عاماً، مع وجود مرض نفسي و/أو عصبي في مرحلة المراهقة أو في البالغين صغار السن، مع وجود مشاكل عصبية وكبدية متحدة أو مع انحلال خلايا الدم أو مع التهاب المفاصل بشكل أقل شيوعًا.
- يشير انخفاض نسبة السيرولوبلازمين في البلازما واختبار تحدي البنسيلامين (Penicillamine) الإيجابي وارتفاع تركيز النحاس في الكبد إلى التشخيص. يوجد العديد من الأخطاء التشخيصية.

- إذا تم التشخيص مبكرًا، تتم المعالجة بالفعل باستخدام الزنك أو الخالبات ويكون له نذير جيد طويل المدى.
- يكون للمرض الكبدي المتفاقم نتائج سيئة إذا لم يتم إجراء زراعة كبد. وتعمل الطرق الجزيئية على المساعدة في التشخيص الآن، ولكنها تطرح مشاكل جديدة متعلقة بالتدبير العلاجي.

الأعراض السريرية
(Clinical features)

يتجلى داء الكبد النحاسي (Wilson's disease) في أعراض سريرية متقلبة. ٤٠٪ تقريبًا من المرضى يوجد لديهم مرض كبدي، وتتراوح أعمارهم عادة ما بين ٣ إلى ١٢ عاماً. بينما ٥٠٪ من المرضى في سن المراهقة أو بداية فترة البلوغ يوجد لديهم أعراض نفسية أو عصبية. يتجلى لدى نصف هذه المجموعة تقريبًا أحد الأمراض الكبدية التي من الممكن اكتشافها سريريًا. بينما النسبة المتبقية تعاني من مرض هيكلي أو كلوي أو من تحلل خلايا الدم وقد تظهر هذه العلامات أيضًا في الفئات السريرية الأخرى. يجب فحص الأشقاء الأصغر سنًا عن طريق الفحص المخبري.

مرض الكبد في داء الكبد النحاسي (Liver disease in Wilson's disease)

قد يكون الفشل الكبدي الحاد أو الالتهاب الكبدي الحاد أو الالتهاب الكبدي المزمن أو تضخم الكبد غير المصحوب بأعراض أو النتائج الاتفاقية لاختبارات وظيفة الكبد المضطربة أو النزف دوالي المنشأ الناتج من فرط ضغط الدم البابي (Portal hypertension) غير المتوقع أو علامات المرض الكبدي المزمن اللامعاوض هي العلامة الأولى من علامات مرض الكبد في داء الكبد النحاسي. وبالتالي، نظرًا لأن داء الكبد النحاسي قد يظهر مع أي نوع من أنواع الاضطراب الكبدي في الغالب فإن الرسالة

الهامة تكمن في توقع وجود داء الكبد النحاسي في أي طفل يوجد لديه مرض بالكبد غير مشخص. يتم اكتشاف مرضى آخرين يعانون من مرض كبدي مع مشاكل عصبية أو عينية أو انحلال للدم أو هيكلية أو كلوية. وبالتالي يعد الوعي السريري بداء الكبد النحاسي أمرًا في غاية الأهمية.

وفي كافة هذه المظاهر الخاصة بالكبد فإن غياب حلقات كايزر- فلايشر تعني أن تشخيص داء الكبد النحاسي سيرتكز على الاختبارات المخبرية.

التشخيص
(Diagnosis)

إن الأمر الأول الهام لإجراء تشخيص داء الكبد النحاسي هو التفكر فيه.

يتم التشخيص الكيميائي الحيوي بالعثور على اثنين من الاضطرابات الثلاث التالية:

- انخفاض مستوى السيرولوبلازمين في البلازما، أقل من ٢٠٠ ملليجرام/لتر
- ارتفاع نسبة النحاس في البول، أكثر من ٢٥ ميكرومول/٢٤ ساعة عقب تناول دواء البنسيلامين (Penicillamine)- تحدي البنسيلامين (Penicillamine challenge).
- ارتفاع مستوى النحاس في الكبد، أكثر من ٢٥٠ ملي جرام/جرام من الوزن الجاف.

ويمكن إجراء التشخيص بشكل بديل على أحد الأسس الجزيئية التالية:

- التماثل النموذجي البسيط مع الأشقاء الذين تم تشخيصهم بشكل كيميائي حيوي.
- الطفرات C في داء ويلسون 2WD Mutation.

obeikandl.com

قد توضح الدراسات التشخيص في مرضى يعانون من حالات متعسرة.

تحدي البنسيلامين (Penicillamine challenge)

لا يعد النحاس البولي القاعدي مقياساً موثوقاً به، مما يوضح حساسية ضعيفة ونوعية ضعيفة على الرغم من أن القيم الأكبر من ٥ مكرومول/٢٤ ساعة تكون قيماً دالة إلى حد كبير. ويقدم اختبار تحدي البنسيلامين تميزًا كبيرًا. وبمتابعة إعطاء البنسيلامين (Penicillamine) بنسبة ٠,٥ جرام كل ١٢ ساعة مرتين، تكون نسبة النحاس في البول أكبر من ٢٥ مكرومول/٢٤ ساعة في ٨٨٪ من المرضى الذين يعانون من داء الكبد النحاسي و٢٪ في المرضى الآخرين الذين يعانون من أمراض أخرى بالكبد.

التدبير العلاجي
(Management)

النظام الغذائي

لا يوجد دليل سريري يشير إلى أن محتوى النحاس في النظام الغذائي يؤثر على عمر بدء داء الكبد النحاسي (Wilson's disease) أو شدته، ولكن هناك بعض الدلائل بالقرينة تشير إلى أنه يؤثر على شدة مرض الكبد في نماذج الحيوانات التي تعاني من داء الكبد النحاسي. وبالتالي يكون من الملائم تجنب الاستخدام المفرط للأغذية التي تحتوي على نسبة عالية من النحاس مثل الشوكولا والمحار والكبد.

العقاقير

هناك ثلاثة عقاقير متوفرة لعلاج داء الكبد النحاسي وهي: بنسيلامين (Penicillamine) – د والترابنتين والزنك. قد يتسبب كل من البنسيلامين والترابنتين في التدهور الأولي للوظيفة العصبية عند بدء العلاج. بينما يظل العامل الرابع، رباعي ثيموليدات الأمونيوم، تحت الفحص السريري.

البنسيلامين (Penicillamine)

إن البنسيلامين يعمل على "التخلص من السموم" التي يسببها النحاس ربما عن طريق تحفيز الميتالوثيونين عن طريق مضاعفة تجمعات الصفراء أو عن طريق العمل المباشر المضاد للالتهاب. تتضمن التأثيرات السامة ما يلي: طفح جلدي، والذي يكون عادة شروي يحدث مباشرة بعد بدء العلاج ويستجيب توقف العلاج؛ بول بروتيني، والتي تكون في معظم الحالات بسيطة ولا تتطلب توقف العلاج ولكنها تتقدم في عدد صغير من المرضى لتصل إلى متلازمة كلائية معقدة مناعية وحدوث نشاط في نقي العظم. يعد نقص البيريدكسين أحد عوامل الخطر النظرية في فترة الطفولة. وتعد الذئبة الحمراء المجموعية أحد الآثار الجانبية النادرة والأكثر خطورة.

الترابنتين

يتم إعطاء الترابنتين بشكل أولي كعلاج ثانوي للمرضى الذين لا يتحملون د-البنسيلامين (Penicillamine). يعد فقر الدم الحديدي الأرومات من الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا في هذه الحالة.

الزنك

- يعمل الزنك، عن طريق تحفيز الميتالوثيونين في الخلايا المعوية، على خفض الامتصاص وعن طريق تحفيز الميتالوثيونين في الخلايا الكبدية على إعاقة النحاس. يتمتع بنسبة سمية منخفضة وقليلة، ولكن يعد مذاقه السيئ أحد مساوئه الرئيسية.
- يجب إعداد التدبير العلاجي الأولي لداء ويلسون وفقًا للعرض السريري.
- يعتبر المستقبل الخاص بالمرضى الذين يعانون من فشل كبدي متفاقم (مرضى الاعتلال الدماغي) مستقبلاً سيئًا ويجب تحويلهم إلى أحد المراكز حيث يمكن إجراء عملية زرع كبد لهم. وقد يساعد السجل التكهني في التنبؤ بالحاجة إلى

إجراء عملية زرع كبد عاجلة في المرضى الذين يعانون من مرض كبدي لامعاوض (انظر الجدول ٥٦,١).

- يتم تحديد علاج الأطفال صغار السن بناءً على الفحص المخبري. لا يوجد اتفاق حول أفضل علاج أو السن الذي يتم فيه إجراء العلاج. نقوم بعلاج الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن عامين باستخدام أسيتات الزنك فقط.

دواعي إجراء زراعة كبد
(Indications for liver transplantation)

يوصى بإجراء زراعة كبد للمرضى الذين يعانون من فشل كبدي خاطف مع درجات إنذارة عكسية (جدول ٥٦,١) وللمرضى الذين لا يستجيبون للعلاج أو المصابين بفشل كبدي متقدم و/أو فرط ضغط الدم البابي المقاوم للشفاء (Portal hypertension).

الجدول رقم (٥٦,١). دالة داء الكبد النحاسي (Wilson's disease) بمستشفى كنجز المنقحة للتنبؤ بمعدل الوفيات (تم إعادة الطباعة بتصريح من هيئة زراعة الكبد).

العدد	البليروبين (مكروموول/لتر)	مقياس مدى سيولة الدم	ناقلة أمين الأسبارتات (SU/L)	wcc (109/l)	الالبيومين (جرام/لتر)
٠	١٠٠-٠	١,٢٩ -٠	١٠٠ -٠	٦,٧	٤٥<
١	١٥٠ -١٠١	١,٦ -١,٣	١٥٠ -١٠١	٨,٣ -٦,٨	٤٤-٣٤
٢	٢٠٠ -١٥١	١,٩ -١,٧	٣٠٠ -١٥١	١٠,٣ -٨٤	٣٣-٢٥
٣	٣٠٠ -٢٠١	٢,٤- ٢,٠	٤٠٠ -٣٠١	١٥,٣ -١٠,٤	٢٤-٢١
٤	٣٠١ <	٢,٥ <	٤٠١ <	١٥,٤ <	٢٠ >

يشير الرقم ١١ أو أكثر إلى ارتفاع نسبة الوفيات والحاجة لإجراء زراعة كبد.

obeikandl.com