

مقاله موردی

معرفی یک مورد بیماری ویلسون با یافته‌های غیر معمول

سید غلامرضا مرتضوی مقدم*

بیماری ویلسون یک بیماری ارثی اتوزومال مغلوب با اختلال در متابولیسم مس است که با شیوع یک در ۴۰۰۰۰ مشاهده می‌شود. در صورت عدم درمان به‌موقع، این بیماری کشنده است. علائم کبدی در این بیماری، مشابه هر بیماری کبدی دیگر می‌تواند باشد. یافته‌های بالینی و نتایج آزمایشات کلیدی نظیر سطح سرولوپلاسمین سرم، میزان دفع مس ادراری و تجمع مس در بافت کبد، در تشخیص این بیماری بکار می‌آید ولی هیچکدام اختصاصی و قابل اعتماد نمی‌باشند. در این گزارش، بیماری معرفی می‌شود که با علائم هپاتیت حاد مراجعه نموده و پس از بررسی‌های کامل، به دلیل دارا بودن سطح طبیعی سرولوپلاسمین، دفع مس ادراری و فقدان حلقه کیزر - فلیشر تا بروز علائم عصبی - روانی، تشخیص بیماری ویلسون به تأخیر افتاده است. بنابراین باید تشخیص این بیماری را در هر بیمار مبتلا به اختلال کبدی با علت ناشناخته در نظر داشته باشیم و از هیچ کوششی برای رسیدن به تشخیص کوتاهی نکنیم تا از عوارض ناتوان کننده ولی قابل پیشگیری آن بکاهیم.

واژه‌های کلیدی: بیماری ویلسون؛ سرولوپلاسمین سرم؛ هپاتیت.

* - کارشناس ارشد مامایی - عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

مقدمه

بیماری ویلسون یک بیماری اتوزومال مغلوب با نقص در متابولیسم مس است که گاهی اوقات به دلیل قابل اعتماد نبودن علائم اختصاصی، تشخیص آن به تأخیر می‌افتد و از ۶ ماه تا ۹ سال تأخیر در تشخیص گزارش شده است (۵ و ۸). این بیماری نادر با شیوع تقریباً یک در ۴۰۰۰۰ از معدود بیماری‌های متابولیک ارثی است که با تشخیص به موقع قابل درمان است (۲، ۳). در این گزارش یک بیمار مبتلا به هپاتیت حاد مورد بحث قرار خواهد گرفت که تشخیص بیماری ویلسون تا ظهور علائم عصبی - روانی به تأخیر افتاده است.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۳۸ ساله‌ای است که به دلیل یرقان و پررنگ شدن ادرار از یک ماه قبل مراجعه کرده است. ده سال قبل سابقه هپاتیت دارد که بهبودی کامل پیدا کرده است. در فامیل، سابقه مثبتی از نظر بیماری کبدی ندارد. در شرح حال و معاینه، اشتها نرمال است، بیمار تب ندارد، مخاطها و پوست + یکتريك و هوشیاری نرمال است. اختلال عصبی و روانی مشاهده نمی‌شود. لنفادنوپاتی و هپاتواسپلینومگالی ندارد و در لمس کبد حساس نیست. نتایج آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

HCT, HB, CBC, شمارش پلاکتی خون، اندکس‌های گلبولهای قرمز خون و مرفولوژی خون محیطی نرمال هستند، BUN=18, FBS=85 mg/dl و CREATININ=0.7 و ESR ساعت اول ۱۱ mm و CRP مثبت است. در تست‌های کبدی: LDH=290u/l, ALK.Ph=175u/l, SGOT=35u/l, SGPT=22u/l, Bil.T=3.7 mg/dl و PT=Bil.D=2.3, 26 و Bil.T=3.7 mg/dl, INR=3.7 و PTT=62 می‌باشد. آزمایش‌های سرولوژی شامل Anti.HCV Test ANA, Anti.HBC, HBsAg, HBeAg, AMA, RF منفی هستند. تست‌های آزمایشگاهی مربوط به اختلالات متابولیکی شامل: Alfa 1 Antitrypcih=219mg/dl, Serum ceruloplasmin=34mg/dl, AFP=9.1Iu/ml و میزان دفع مس ادرار 0.01 mg/lit می‌باشد که همگی در حد نرمال هستند. در الکتروفورز پروتئین‌های سرم باند "گاما" افزایش دارد. سونوگرافی کبد، ندولهای هیپراکو به قطر ۲۰-۱۵ میلی متر و بافت خشن را نشان می‌دهد. مجاری صفراوی نرمال و طحال کمی از حد عادی بزرگتر است. آسیت مشاهده نمی‌شود. اندوسکوپی، واریس GII در قسمت دیستال مری را نشان می‌دهد. معده واثنی عشر نرمال است. CXR طبیعی است. در معاینه چشم پزشکی حلقه "کیزر - فلیشر" مشاهده نشد. برای بیمار بیوپسی از کبد انجام شد که آسیب‌شناسی آن به نفع هپاتیت مزمن فعال و پیشرفت به سمت سیروز میکرونولار بود.

به دلیل نداشتن تشخیص قطعی برای بیمار، هپاتیت اتوایمیون مطرح و بیمار تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار گرفت. بدون بهبودی قابل قبول بعد از مدتی داروها قطع شد و بیمار یک سال بعد بتدریج با علائم روانی به صورت رفتارهای عجیب و غریب و علائم عصبی به صورت Drooling, Spasticity, Rigidity و چهره پارکینسونی مراجعه نمود. علامت دیگری که مورد توجه قرار گرفت "افتادگی مج" در دست راست بود. در سی‌تی‌اسکن مغز تغییرات زیر مشاهده شد: Generalized Cortical Sulci Atrophy in favor of early neurodegenerative change of Brain و در مشورت مجدد چشم پزشکی وجود حلقه "کیزر- فلیشر" تأیید شد.

بحث

از جمله موارد نادر، بیماری ویلسون می‌باشد. در این بیماری، سطح سرولوپلاسمین سرم و میزان دفع مس ادراری در مرحله هپاتیت حاد طبیعی بود و بیمار در این مرحله، حلقه کیزر - فلیشر را نداشت و همین امر باعث تأخیر در تشخیص تا ظهور علائم عصبی - روانی گردید که این عوارض ممکن است غیرقابل برگشت باشند. گفته می‌شود که ۵ درصد بیماران مبتلا به ویلسون در مرحله حاد بیماری کبدی، دارای سطح سرولوپلاسمین طبیعی در سرم هستند که علت آن را مربوط به افزایش سرولوپلاسمین به عنوان یک پروتئین واکنش فاز حاد می‌دانند (۷ و ۲). از طرفی، این پروتئین می‌تواند در بعضی بیماری‌های کبدی غیر مرتبط با ویلسون پایین باشد که علت آن کاهش سنتز آن در جریان هپاتیت حاد یا مزمن می‌باشد (۷). بنابراین، سرولوپلاسمین سرم، گرچه آزمایش ارزشمندی در تشخیص بیماری ویلسون است ولی قابل اعتماد نمی‌باشد. دفع مس ادراری در اکثر بیماران افزایش دارد ولی گاهی بیمارانی وجود دارند که دفع مس ادرار آنها طبیعی است. در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته باید نهایت دقت مبذول شود و از ظروف پلی‌اتیلنی دهانه گشاد استفاده گردد که مس در آنها آزاد نشود (۷ و ۶). در مواردی که دفع مس ادرار ۲۴ ساعته و سطح سرولوپلاسمین سرم طبیعی باشد، استفاده از سوابق فامیلی و اندازه‌گیری مس کبدی به تشخیص کمک می‌کند (۳). اما مس کبد هم ممکن است در بیماری‌های کبدی غیر مرتبط با ویلسون نظیر گلستاز طول کشیده و سیروز صفراوی اولیه بالا باشد که در چنین مواردی اندازه‌گیری توانایی برداشت مس ایزوتوپ توسط سرولوپلاسمین سرم بسیار کمک کننده است (۲ و ۶). در بیماران ویلسونی حتی با سطح طبیعی سرولوپلاسمین سرم، میزان مس ایزوتوپ برداشت شده توسط سرولوپلاسمی سرم کاهش دارد (۶). در نهایت استفاده از تست‌های تشخیصی مولکولی در خویشاوندان در معرض خطر بیمارانی که موتاسیون شناخته شده‌ای دارند ممکن است مفید باشد (۶). در مطالعه‌ای که در طی ۳۰ سال روی بیماران ویلسونی توسط Gow - PJ و همکارانش صورت گرفته است، در ۱۸ درصد بیماران مبتلا به فرم هپاتیت fulminant - non سطح سرولوپلاسمین سرم، طبیعی بوده و حلقه کیزر - فلیشر وجود نداشته است. گفته می‌شود حلقه کیزر - فلیشر در همه بیماران دارای علائم نرولوژیک وجود دارد ولی از آنجایی که تشکیل این حلقه با آزاد شدن مس از کبد و رسوب آن در بافت عصبی و قرنیه همراه است، ممکن است در جریان حمله حاد هپاتیت و قبل از آن مشاهده نشود (۲ و ۳ و ۷). نکته دیگر در رابطه با حلقه کیزر - فلیشر، وجود آن در بعضی بیماری‌های کبدی نظیر سیروز صفراوی اولیه، گلستاز طول کشیده و سیروز کریپتوزنیک می‌باشد (۶ و ۷). همچنین ممکن است کاتاراکت در لایه خلفی کپسول عدسی باعث تغییر رنگ آن شبیه به رسوب مس شود که با حلقه کیزر فلیشر اشتباه می‌شود (۷). هپاتیت حاد ممکن است بدون بجا گذاشتن عارضه‌ای خاص بهبود پیدا کند (۶). در شرح حال بیمار معرفی شده، این سابقه می‌توانست بسیار کمک‌کننده باشد (این بیمار سابقه ۱۰ سال قبل از هپاتیت حاد را داشت که بهبود پیدا کرده بود).

گاهی بیماران ویلسونی ممکن است تظاهرات نادری را نشان دهند که از آن جمله می‌توان آمنوره، سقط خودبخود و پرخوابی را نام برد (۴ و ۶). ولی تا بحال گزارشی از افتادگی مچ وجود ندارد در بیمار معرفی شده این پدیده در مرحله بروز علائم عصبی و روانی ظاهر شد و بعد از چند جلسه فیزیوتراپی بهبود پیدا کرد. اینکه آیا بروز آن یک همراهی اتفاقی است و یا ناشی از بیماری ویلسون، هنوز نمی‌توان نظری قطعی ارائه کرد.

نتیجه‌گیری

در تشخیص بیماری ویلسون باید تریاد کلاسیک تشخیصی شامل علائم کلینیکی، اختلالات بیوشیمیایی و بررسی‌های مولکولی مورد توجه قرار گیرد و هیچ یافته کلینیکی، بیوشیمیایی و حتی بررسی‌های مولکولی نمی‌تواند قابل اعتماد باشد. بنابراین، شک بالینی به این بیماری که با علائم کبدی و یا عصبی غیر قابل توجهی مراجعه کند می‌تواند اساس کار برای برنامه‌ریزی در جهت تشخیص را فراهم کند.

Abstract

A Case Report of Wilson's Disease with Unusual Findings

Wilson's disease , a hereditary defect of copper metabolism , is a rare and fatal , but treatable condition that often presents diagnostic dilemmas . Hepatic presentations mimics almost all kinds of liver disease and the diagnosis is based on clinical findings . Findings , family history , presence of Kayser-Flescher rings and results of key laboratory tests , such as low serum ceruloplasmin level , increased urinary copper excretion and Hepatic Copper content . The aim of this report is to consider normal serum ceruloplasmin level , normal urinary copper excretion and absence of kayser-Frescher ring in one patient with acute hepatitis whose diagnosis of Wilson's disease was delayed for one year until neuropsychiatry manifestations and kayser-Flescher ring appeared . So it is important to consider the diagnosis of Wilson's disease in all patients with hepatitis with unknown etiology .

Key words : *Wilson's disease ; Seruloplasmin ; Hepatitis .*

منابع

- 1 - Brewer - GJ, Recognition , diagnosis and management of wilson's disease. Proc-Soc-Exp-Biol - Med. 2000 jan ; 223 (1) : 39-46.
- 2 - Cecil Textbook of medicine , Lee Goldman , J. Claude benet Philadelphia, W.B. Saunders company , 2000 1130 -1131.
- 3 - Christopher G. Goetz , Eric J. Pappert; Textbook of clinical neurology , philadelphia W.B Saunderscompany, 1999 . 673-618 .
- 4 - Frneisz-G ; szalay - F; Halasz - P ; komoly -s , Hypersomnia in wilson's disease . an unusual symptom in an unusual case . Acta - Neurol - Scand . 2000 Apr ; 101 (4) ; 286 - 8 .
- 5 - Gow - p j ; Smallwood - RA; Angus - pw ; smith- Al; wall - AJ; Sewell-RR, diagnosis of wilson's disease : an experience over three decades. Gut . 2000 Mar ; 46(3) : 415 - 9 .
- 6 - Harris's principles of Internal Medicine, Vol 2 , Anthny S. Fauci , etall , USA McGraw-Hill Companies , Inc.1998 : 2166-2169 .
- 7 - Sheila sherlock ; Disease of the Liver and Biliary system , Oxford, Blackwell Science, 1997 ; 417 - 425 .
- 8 - Yuce - A; Kocak - N ; Ozen-H; Gurakan - f , wilson's disease patients with normal ceruloplasmin levels, Turk- j - pediatri. 1999 Jan - Mar ; 41 (1) : 99-102 .