

عسر الهضم وأفات الكبد الاستقلابية

د. يوسف جراد 02

30/11/2019

RB Medicine

Gastroenterology | الباطنة الهضمية

السلام عليكم

نتحدث في هذه المحاضرة عن احدى الشكايات الهضمية الهامة ألا وهي عسر الهضم بصنفيته، كما سنتطرق أيضاً الى عدة أمراض استقلابية في الكبد. نأمل أن نوفق في إيصال المعلومة بالأسلوب الأبسط والدقة العلمية المثلى

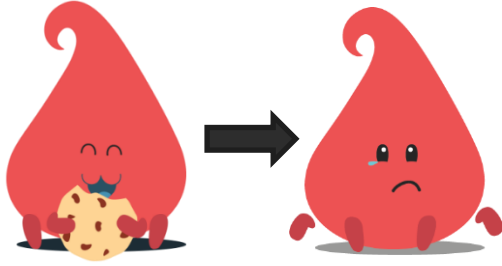


مخطّط المحاضرة

الصفحة	الموضوع
2	عسر الهضم
2	عسر الهضم العضوي
3	عسر الهضم الوظيفي
4	إمراضية عسر الهضم
5	تشخيص عسر الهضم
7	الاستقصاءات والعلاج
9	آفات الكبد الاستقلابية
9	أولاً: داء ويلسون Wilson's disease
18	ثانياً: داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي Genetic haemochromatosis
24	ثالثاً: عوز ألفا-1 أنتي ترپسين α -1-antitrypsin deficiency
27	رابعاً: البورفيريا الكبدية (الحادة المتقطعة) Hepatic porphyria

عسر الهضم

هو مفهوم سريري يعني كل عرض يجعل الطبيب يفكر بالأنبوب الهضمي العلوي عدا اليرقان والنزف. في الفترة الأخيرة أصبح يعرف: الألم الشرسوفي غير المنتظم (أو عدم الراحة في القسم العلوي من البطن) مستمر أو متكرر (دائم- متقطع- لمدة 4 أسابيع- لسنة).
يتظاهر سريريا:



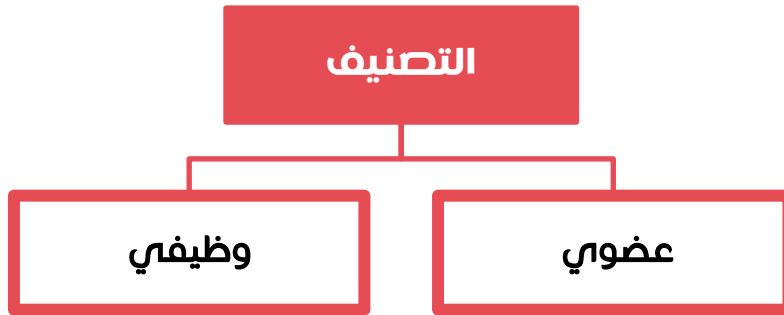
- الألم الشرسوفي أو الانزعاج في القسم العلوي من البطن
- و/ أو حس امتلاء البطن بعد الطعام
- و/ أو انتفاخ البطن
- و/ أو القهم، الغثيان، الإقياء
- و/ أو حرقة الفؤاد، القلس، التجشؤ، الشبع المبكر.

الوبائيات:

يصعب القيام بالدراسات وتحديد النسب بسبب التفاوت في فهم عسر الهضم و الاختلاف حول مدة الأعراض (4 أسابيع – 1 سنة) لكن بشكل عام يشكل:

- 2-3% من استشارات الطب العام
- 20-40% من استشارات الهضم
- 9-76% من قبولات الشعب الهضمية في أوروبا ... وهلاً منعرف السبب

التصنيف



عسر الهضم العضوي

عندما يكون تظاهرة لإحدى الآفات العضوية (يعني في مشكلة بأحد الأعضاء)، وقد تفسر الآلية المرضية ظهور الأعراض **لكن العلاقة (سبب- نتيجة) تظل غير أكيدة.**

الأمراض العضوية التي تترافق غالباً بعسر الهضم هي:

آفات المريء والمعدة والأمعاء: الداء القرصي الهضمي، الجزر المعدي المريئي، التهاب المعدة والعفج، سرطان المعدة وبعض الآفات المعدية الارتشاحية، ومتلازمة سوء الامتصاص آفات الجهاز الصفراوي البنكرياسي (نسبة القبول الكبيرة بسبب الشك بواحد من هذين)	آفات عضوية في الجهاز الهضمي
NSAIDs- و منها الأوغمنتين- المسبب لعسر هضم- الديجتال- التيوفيلين- البوتاسيوم- الحديد- الكحول.	تناول بعض الأدوية
الداء السكري- قصور أو فرط نشاط جارت الدرف- اضطرابات الشوارد.	أمراض استقلابية
أعراض نقص التروية القلبية الوعائية- <u>أمراض الكولاجين</u> (هذه الأمراض وأدويتها قد تكون السبب في عسر الهضم)	متفرقات

عسر الهضم الوظيفي

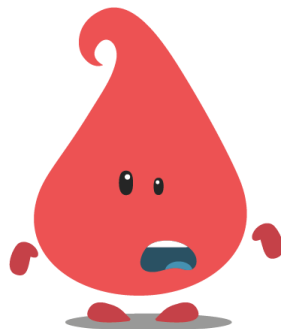
- عندما **لا نجد آفة مسببة للأعراض** وذلك بعد إجراء الاستقصاءات الهضمية المعتادة والتي تشمل:
 - الفحوص المخبرية الروتينية (سكر+ شحوم و كوليسترول + خمائر الكبد + بولة و كرياتينين + CBC - أما فحص الشوارد و عوامل التخثر فهي غير روتينية)
 - التصوير الشعاعي والتصوير بالأمواج فوق الصوتية
 - التنظير الهضمي العلوي
- ويقسم بدوره إلى فئات:

1. عسر الهضم قرصي¹ الشكل *ulcer like dyspepsia*:

لديهم أعراض قرصية خاصة الألم الشرسوفي، **يبدأ عالطعام ويوقظ في النصف الثاني من الليل** لكن التنظير لا يظهر القرحة.

2. عسر الهضم قلسي² الشكل *Reflux like dyspepsia*:

أعراضها اللذع والقلس والتجشؤ.



¹ يعني أعراض قرصية بدون قرحة
² أعراض قلسية بدون قلس

3. عسر الهضم بسوء الحركة (*Dysmotility like dyspepsia*):

(حركي المنشأ) الأعراض الأشيع هي الألم الخفيف في الشرسوف بعد الطعام، النفخة، الحس بامتلاء البطن بعد الطعام، **توسع البطن، القرقة، الشبع المبكر.**

يميز هؤلاء المرضى عن مرضى تهيج الكولون بعدم اضطراب عادات التغوط.

دراسات يابانية	دراسات أوروبية	
7-10%	14-15%	عسر الهضم قرحي الشكل
2-63%	33-44%	عسر الهضم الشبيه بسوء الحركة
5-11%	4-54%	عسر الهضم جزري الشكل

جدول يبين نسب الانتشار حسب مختلف الدراسات

4. فئة المرضى ذوي الأعراض المتداخلة بين الفئات الثلاثة المذكورة

وهي تشكل أكثر من نصف الحالات (رايح جاي كل يوم عرض، نقوم بإعطائهم نفس الدواء بأسماء مختلفة، لأنو المرض نفسو *-*)

RBO Clinical

ملاحظة

يمكن لأعراض عسر الهضم أن تظهر بعد الشدة أو الكحول أو الأدوية أو بدون أي سبب ويمكن لصفات الأعراض أن تتبدل مع الزمن عند 30% من الحالات.

الإمراض

لا يمكن لأي سبب من الأسباب أو الآليات الإمراضية أن تسبب دوماً العرض نفسه ويتورط في عسر الهضم كل من العوامل التالية:

1. حموضة المعدة (تضائل ذكرها)
2. اضطراب حركية الأنبوب الهضمي العلوي:

- عند 30-82% من الحالات تأخير في إفراغ المعدة.
- يمكن أن نجد اضطرابات أخرى في التقلص وحساسية غير طبيعية لبعض التنبهات.
- عادة هؤلاء المرضى حساسين أكثر من غيرهم (يعني بزل العامل الشخصي)

3. التهاب المعدة المزمن والحلزونية البوابية:

● **العلاقة بين HP وعسر الهضم غير مثبتة** والملاحظ هو أن الأعراض تشتد وتكثر بوجود HP. وبالرغم من عدم إثبات مرافقة HP بالأعراض وباضطراب الحركة قد تتراجع بعض الاضطرابات عند استئصال الـ HP.

4. الشدة النفسية:

- أن الشدة تستطيع أن تحدث تغيرات في **الافراز والحركية وفي حجم الدم الوارد إلى المخاطية** لذلك يفترض أن تتدخل العوامل العاطفية في ظهور تناذر عسر الهضم، وبالرغم من عدم وجود سمة نفسية حقيقية لمرضى عسر الهضم نجد عندهم القلق والعصبية والاكتئاب أكثر ما نجده عند مرضى عسر الهضم العلوي.
- وأوضحت الدراسات أن الأعراض النفسية أخطر وأن الهجمات أكثر عند كبار السن الرجال وخاصة المطلقين والأرامل وذوي المشاكل الاجتماعية.
- وأثبتت أيضاً أن **الشدة العاطفية تؤدي إلى نقص الحركة** الذي يمكن أن يتماشى مع المستوى المرتفع للكاتيكولامينات الحرة.

التشخيص

معايير التشخيص سريرية لذلك فالتشخيص سهل لكن المشكلة الحقيقية تكمن في تفريق عسر الهضم العضوي عن الوظيفي. و السؤال الدائم هو هل نجري استقصاءات و متى نجريها و كيف نجريها؟

الجواب يعتمد على مجموعتين من الحقائق:

- **أولاً: الدراسات الوبائية:** التي أظهرت أن عسر الهضم العضوي أشيع عند الرجال فوق 45 سنة وأن عسر الهضم الوظيفي أكثر عند النساء والشباب.
- **ثانياً: الدراسات الاقتصادية والمالية:** والتي توجهت بشكل خاص نحو العلاقة بين الكلفة والنتيجة وأظهرت أن:

- استشارة الطبيب العام اقتصادية أكثر (أجرة أقل - لا يسرع في الاستقصاءات - يعالج تجريبياً)
- أما استشارة الاختصاصي بالأمراض الهضمية غير اقتصادية (أجر أعلى - يباشر في الاستقصاءات المعقدة)

التفريق بين عسر الهضم الوظيفي والعضوي لا يتم إلا بالاستقصاءات لذلك نقسم المرض إلى فئات:

يتطلب الاستقصاء فوراً:

1. **المرضى ذوي الأعراض الطارئة:** ألم، نقص وزن، شحوب، كتلة مجسوسة، يرقان ← الاحتمال أكبر لعسر هضم عضوي (يعني مشكلة حقيقية ولا بد من كشفها)
2. **المرضى ذوي الأعراض الوصفية لمرض عضوي:** مثل أعراض وصفية لقرحة و لا بد من التنظير و أخذ خزعات و المراقبة المستمرة بلا تنظير.
3. **المرضى أكبر من 45 سنة** بغض النظر عن الجنس³ (احتمال لعسر هضم عضوي)

فئة الشباب تحت 45 سنة بدون أعراض طارئة:

عند هؤلاء يمكن أن **نبدأ بالعلاج التجريبي** بشرط أن يكون الاستجواب دقيقاً والفحص السريري صحيحاً وأن **يعاد فحص المريض بعد 2 أسابيع لتقييم النتائج** وإذا لم يتحسن نزيد فترة **العلاج لأسبوعين آخرين**.

- في حال تراجعت الأعراض كلياً تترك المريض.
- في حال تراجعت الأعراض جزئياً نمدد فترة العلاج **4 أسابيع أخرى**، يعني صاروا 8 أسابيع و بعدا صار لازم نستقصي إذا بقيت.
- في حال تراجع الأعراض يحول المريض إلى الاختصاصي أو إلى الاستقصاء فوراً.

وتبقى المشكلة في اختيار الطبيب العام أو الاختصاصي وقبول المعالجة التجريبية والشروع بالاستقصاءات قائمة بلا حل نهائي.

حالة سريرية

مريض قدم للعيادة يشكو من انزعاج بطني (حسب قوله معدته لايشة) بدون أي أعراض أخرى، المريض ذكر عمره 34 سنة، ما العمل؟



- ← كالعادة، قصة سريرية وفحص سريري دقيقين.
- ← بعدها ببلش علاج تجريبي لأسبوعين مع إعادة تقييم.
- ← في حال بقيت الأعراض فبمدد لأسبوعين مع إعادة التقييم
- ← في حال بقيت بمدد لـ 4 أسابيع مع إعادة التقييم
- ← في حال بقيت لازم استقصي هون

³ من القسم اللي عملوا دراسات عليهم وطلع أتو السبب العضوي عندهم أكبر.

الاستقصاءات

- 😊 **مخبرية روتينية:** تعداد و صيغة- سرعة تثفل- سكر- بولة- فحص بول- فحص براز-
- 😊 **البحث عن HP** بالوسائل غير الباضعة.
- 😊 **تنظير هضمي علوي.**
- 😊 **تصوير بالأموح فوق الصوتية.**
- 😊 **تقنيات أخرى** لازمة لتشخيص حالات نادرة أو نادرة جداً
- 😊 **الكشف عن الاضطرابات الوظيفية:** الاختبارات التي يمكن أن تكشف عن اضطراب الحركية وأهمها زمن تفريغ المعدة بعد إعطاء الوجبة الموسومة شعاعياً.

ملاحظات:

- ✍ إن وجود اضطراب في عادات التغوط يوحي بوجود مرض معوي آخر غير عسر الهضم أو إلى جانب عسر الهضم.
- ✍ في حال عسر الهضم العضوي يجب أن يذكر في الفحص السريري والاستقصاءات إذا كان المرض العضوي ضمن أو خارج الجهاز الهضمي.

سير المرض



العلاج

- يصعب تقدير الاستجابة على المعالجة لأن عسر الهضم يتميز بفترات هدوء عفوية (متعدد) وتنوع الأعراض فهو شخصي جداً.

كما أن الاستجابة للأدوية الغفل تصل لـ 60٪ أحياناً ومن الأدوية الموصوفة:

A. **داعمات الحركية (المحركة) Prokinetic**: تزيد الحركية وترفع الضغط في LES:

METOCLOPRAMID نتائج جيدة- تأثيرات جانبية 15٪

DOMPERIDONE: لا تزيد فعالية عن الميتوكلوبراميد **لكن بدون التأثيرات الجانبية**- نتائج جيدة.

CISAPRID: نتائج جيدة جداً في 60-90٪ من الحالات خاصة عند عسر الهضم القرصي الشكل.

B. **مضادات الإفراز الحمضي PPI**: تخفف الأعراض في 50٪ من الحالات خاصة عند عسر الهضم قرصي الشكل.

C. **مضادات الاكتئاب**: فعالية غير مثبتة جيداً ونتائج جيدة في بعض الحالات.

خطة العلاج

- علاج عسر الهضم (العضوي) هو علاج (المرض الأساسي (سكري- قرحة- مشكلة غذية...)) وغياب الأعراض يثبت صحة التشخيص.
- لا يوجد استطباب أكيد لعلاج معين في شكل معين من أشكال عسر الهضم (الوظيفي)
- مثلاً في عسر الهضم حركي الشكل لا تثبت الأعراض وحدها وجود اضطرابات في الحركية، مع ذلك نبدأ العلاج هنا بداعمات الحركية وإذا كانت النتائج غير كافية يضاف إليها مضاد إفراز حمضي.
- أما في الشكلين الآخرين (القرصي والجزري) نبدأ العلاج بمضادات الإفراز.
- عملياً نعطي الدوائين معاً كما في الفئة الرابعة (النسبة الأعم من عسر الهضم الوظيفي).
- ويشمل العلاج أيضاً:

■ إبعاد عوامل النكس

■ فهم وتوضيح المشكلة النفسية (منقلو لا تعصب ولا تتخانق مع حدا)

■ الابتعاد عن الNSAIDs قدر الأمكان.

■ الإجراءات المعتادة ضد الجزر (تخفيف الوزن، ابتعاد عن التدخين والقهوة والشاي و الدهون و الكحول، وجبات صغيرة متعددة).



آفات الكبد الوراثية الاستقلابية

وهي واسعة جداً ولكن سنتناول منها أشيعها، وإنها أمراض نصادفها كثيراً عند الأطفال كونها تبدأ بعمر صغير فهي وراثية كما أسلفنا وسنتناول منها:

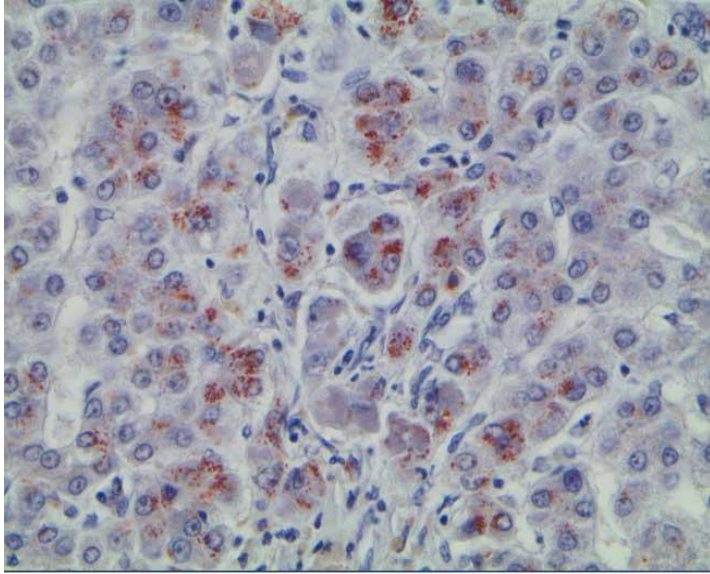
داء ويلسون (التنكس الكبدي العدسي Hepatolenticular degradation Wilson's disease)

داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (الهيموكروماتوز) hereditary hemochromatosis
الأشيع عند البالغين

عوز ألفا-1 أنتي ترسيين α -1-antitrypsin deficiency: الأشيع عند الولدان

البورفيريا الحادة المتقطعة Hepatic Porphyria

داء ويلسون Wilson's disease



- ✓ مرض وراثي، الجين المسؤول عنه **جسمي** أي لا علاقة له بالجنس فهو **يصيب الذكور والإناث**
- ✓ **بنفس** النسبة، **مقهور** 🐱 فهو موجود بتواتر قليل (مرض نادر انتشاره عالمياً 1/03333)
- ✓ الخلل في **الخميرة الناقلة للنحاس** في الخلايا الكبدية.
- ✓ وذلك الخلل سببه طفرة في المورثة المسؤولة عن هذه الخميرة والموجودة على **الصبغي 13** حيث هنالك 200 شكل لهذه الطفرة.
- ✓ بالنتيجة يحدث نقص في الإطراح الصفراوي للنحاس ونقص في اصطناع السيرولوبلازمين.

Medscape:

Wilson disease is a rare autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism that is characterized by excessive deposition of copper in the liver, brain, and other tissues (see the image below). Wilson disease is often fatal if not recognized and treated when symptomatic.

الفيزيولوجيا المرضية:

- يتناول الفرد 4⁴ ملغ من النحاس يومياً؛ بصورة طبيعية ← 2ملغ منها تمتص و ← 2 ملغ لا يتم امتصاصها أصلاً و تطرح مع البراز، و يقوم الكبد وفق آلية معقدة بطرح ← 2ملغ مع الصفراء (يعني الي بفتوت قد الي بيطلع *-*)
- المورثة ATP7B المرزمة للخميرة "الناقلة" للنحاس على مستوى جهاز غولجي هي الممهدة لربطه مع السيروبلازمين والمسؤولة عن إطراره الصفراوي وإعادة امتصاصه من الأنابيب الكلوية.
- في داء ويلسون يحدث خلل الخميرة الناقلة للنحاس وبالتالي:

لا يتم طرح أكثر من 0.2-0.4 ملغ من النحاس مع الصفراء مؤدياً لتراكم النحاس تقريباً 1.6 ملغ في الكبد مبدئياً (العضو الذي استقبل ما امتص منه)

- وعلى ما يبدو أنّ تراكم النحاس في الكبد مع الوقت له مفعول مؤذي للخلية الكبدية:
 - ↳ هذه الأذية تتظاهر سريرياً بـ:

أحياناً تشمع كبد

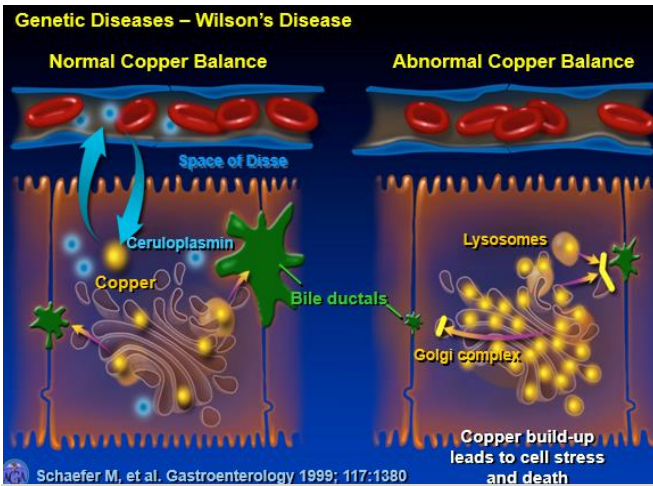
التهاب كبد مزمن

التهاب كبد حاد

- ↳ و عند تخرب الخلية الكبدية بسبب هذا التراكم سيتحرر النحاس منها إلى الدم مترسباً في أعضاء أخرى.

You should know 🧐

لا يمكن حصول أذية في عضو آخر دون وجود إصابة كبدية حتى وإن كانت غير عرضية سريرياً أو حتى مخبرياً لأن نقطة البدء هي الكبد.



نلاحظ الخلل الحاصل في نقل النحاس من الخلية الكبدية

- ميزة داء ويلسون هو أنه داء وراثي ولكن يمكن علاجه بصورة فعالة إذا ما كشف باكراً بمعاكسة الآلية المرضية قبل حدوث الأذيات غير العكوسة.

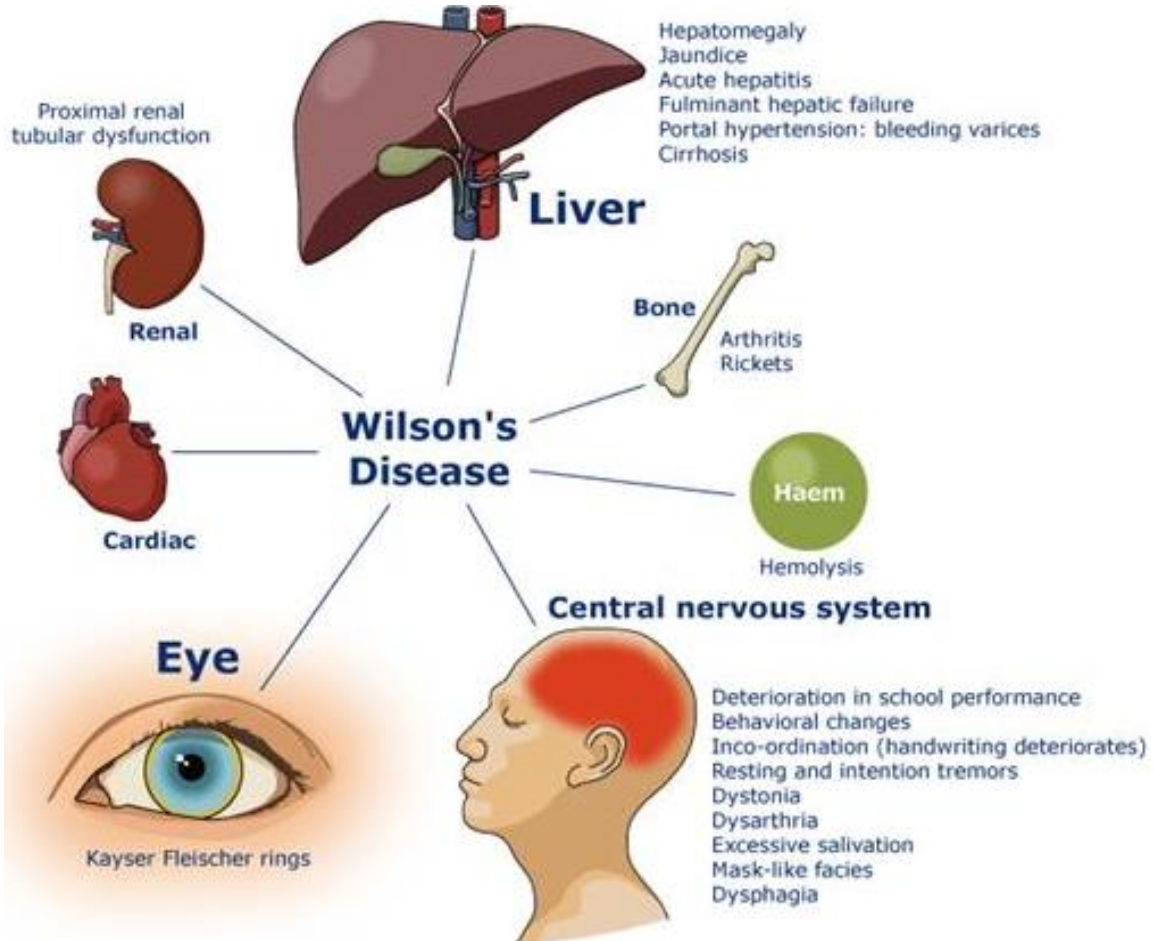
4 من 2 ل 5 ملغ ووسطياً 4 ملغ

- الطب الحديث يتوجه كثيراً نحو الهندسة الوراثية في التشخيص والعلاج ولكن وجود 200 شكل مختلف لطفرة المورثة المسؤولة عن المرض يجعل تكلفة الفحص وتحليل الطفرات مرتفعة جداً وغير عملية.
- غير أننا بالأصل ليس لدينا مسح مورثي لكل هذه الـ 200 طفرة (يعني منعرف عدد من هالطفرات والباقي لسا ما منعرفو).
- ولكن إذا عرفنا المورثة الموجودة لدى عائلة ما فيمكن اللجوء لتحريها عند الأشقاء لكشف إصابتهم.

علماً أننا لا نعتمد على الفحص المورثي لتشخيص المرض نهائياً

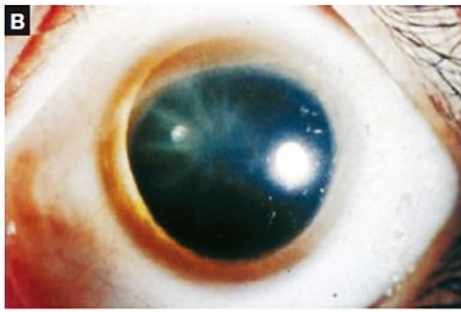
المظاهر السريرية لداء ويلسون:

- متنوعة حسب عمر المريض وغالباً ما تظهر **في عمر 5-30 سنة** ولا يوجد حالات مشخصة قبل عمر الخمس سنوات وذلك بسبب الفترة اللازمة لتراكم الحد الأدنى من النحاس اللازم لإحداث المرض وبعد عمر الـ 30 يقل احتمالته كثيراً.
- غالباً الإصابات (وسببها تراكم النحاس في الأعضاء): عينية، كبدية، عصبية (النوى القاعدية) دموية (الكريات الحمر) كلوية (الأنابيب الكلوية) عظمية.
- **عند الأطفال:** تكون التظاهرات الكبدية هي المسيطرة وكلما تقدم المريض بالعمر تظهر الأعراض العصبية.



التظاهرات العينية:

- تضم تظاهرة هامة يجب تحريها دائماً وذلك كونها غير عرضية ولا يعاني فيها المريض من تشويش رؤية أو غيرها هي **حلقة كايزر فلايشر kayser-fleicher ring** وهي عبارة عن تلون بمحيط القرنية بلون بني مخضر، تكشف أثناء الفحص بالمصباح الشقي split light (عند طبيب العيون بعد طلبنا لاستشارة عينية) نادراً ما ترى بالعين المجردة (إلا بالمراحل المتقدمة أو لون العيون الفاتحة).
- نتج هذا التلون عن ترسب النحاس في محيط القرنية، تحتاج هذه العملية لوقت طويل وغالباً تترافق مع تظاهرات عصبية متعددة.
- في أرسيف 2017 ذُكرت حالة أخرى مرتبطة بداء ويلسون وهي **ساد عبّاد الشَّمس Sunflower cataract**.



Kaiser Fleischer Rings

Sunflower Cataract



التظاهرات الكبدية:

كما قلنا أنّ الأذية الكبدية ترافق داء ويلسون في جميع الأحوال سواء كانت عرضية أم لا، لكنها تختلف بحسب العمر كما يلي:

7. قصور كبد حاد (خطف): حيث نشاهد أعراض (التهاب الكبد الحاد عند الأطفال):

← ويكون مترافق مع **انحلال الكريات الحمر** غالباً وفق الآلية التالية:

ترتفع ↑ LDH والشبكيات في الدم من أجل المعاوضة.

مسبباً انحلال الكريات الحمر

تنحل الخلايا الكبدية على إثره مطلقة الـ Cu على الدم

بعد أن يتخم الكبد بالـ Cu يحدث قصور كبدي حاد

← يكون قصور الكبد عند هؤلاء المرضى **معند على العلاج الطبي** وينتهي بهم المطاف في مراكز زرع الكبد بشكل إسعافي وإلا **فالإنذار سيء (الوفاة)**.

2. التهاب كبد مزمن:

تتراوح أعمار المرضى بين 10-30 سنة أي في العقد الثاني والثالث من العمر (وهو الأشيع مشاهدةً خلال الممارسة الطبية ونادراً ما يترافق مع انحلال دم).

3. لا عرضي:

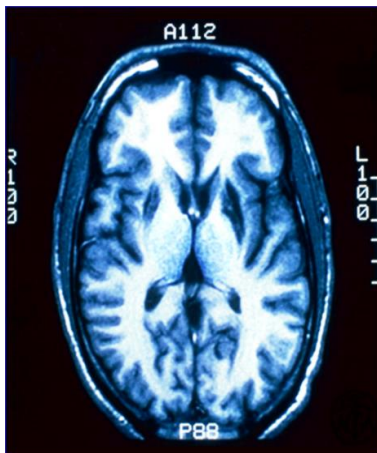
أو يتظاهر بأعراض عامة كالتعب والوهن، ويُكتشف صدفة من خلال فحص روتيني **بارتفاع ALT** و**AST** (و هو الأكثر نوعية).

4. تشمع الكبد: حيث لا يتم كشف المرض إلا عند وصول المريض لهذه المرحلة، وهي الأشيع.**توظيف لما سبق**

- ① أي مريض صغير بالسن + عنده إصابة كبد وخاصة مزمنة = ضرورة التفكير بداء ويلسون ويزداد هذا التفكير بوجود قصة عائلية لتشمع كبد.
- ② أي مريض عنده إصابة كبدية + دلائل مخبرية على انحلال دم = ضرورة التفكير بداء ويلسون (يدخل معه بالتشخيص التفريقي التهاب كبد مناعي ذاتي مع انحلال دم (مناعي ذاتي) ولكن يبقى التفكير بداء ويلسون إلزامي عند صغار السن.

التظاهرات العصبية النفسية:

- ✦ تترافق مع أذية كبدية سواء عرضية أو غير عرضية.
- ✦ يميل النحاس للترسب في **النوى القاعدية** ← بالتالي مسبباً **أعراض خارج هرمية:** اضطراب في الكلام ، اضطراب في المشية ، صلابة ، رجفان باركنسون.
- ✦ **تغيرات في الشخصية:** وتدني الأداء المدرسي وقد يكون هذا السبب هو الشكوى الرئيسية عند الأطفال وطبعاً يترافق بإصابة كبدية تكشف مخبرياً، رغم أنه من النادر أن يترسب النحاس في قشر الدماغ (الأماكن المسؤولة عن التفكير والشخصية).



مريض صغير بالسن مع أعراض باركنسونية ← قد يكون السبب داء ويلسون.



التظاهرات الكلوية:

ترسب النحاس في الأنابيب القريبة يسبب أذية كلوية تتظاهر ب: بيلة حموض أمينية، سكرية، فوسفاتية، حمض البول، وقد يأتي المريض بهذه الشكوى لأول مرة.

دعيت هذه الحالة بمتلازمة فانكوني في أرشيف 2017

تظاهرات أخرى:

← **الدموية**: نوب انحلال دم متكرر قد تسبب حصيات صفراوية بيليروبينية.

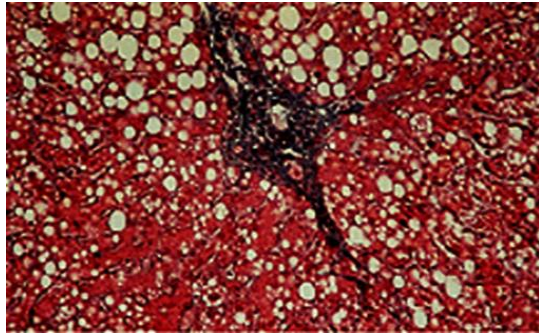
← **العظمية الهيكلية**: نقص تمعدن العظام (ترقق العظام) ، و التهاب مفاصل تنكسي باكر.

أهم الإصابات هي الإصابات العينية- الكبدية- العصبية، و باقي الإصابات غالباً ما تكون مرافقة و نادراً ما تكون أول عرض يعاني منه المريض.

التشخيص:

🔍 **الفحص السريري العيني + المخبريات**: وظائف الكبد، سيريلوبلازمين، نحاس دم، ونحاس بول هي اختبارات كافية
🔍 الاختبار النوعي لويلسون هو معايرة النحاس في خزعة الكبد.

التشريح المرضي:



- التبدلات النسيجية المرافقة لداء ويلسون ليست نوعية و غير مشخصة، إذاً **دور الخزعة ثانوي جداً للأسف.**
- وقد نجد بالترتيب حسب مرحلة الأذية: تليف بابي، تشحم كبدي، نخر خلوي كبدي، تشمع.

الفحوص المخبرية:

- (السيرولوبلازمين) : **ينخفض** ↓ في المصل نتيجة نقص اصطناعه
- نحاس (المصل (الكلبي): **منخفض** ↓ (سواء المرتبط بالسيرولوبلازمين أو الحر)، إلا عند حدوث قصور كبد حاد ← عندها يكون نحاس المصل مرتفعاً (تحديداً النحاس الحر) بسبب انحلال الخلايا الكبدية وتحرر محتواها من النحاس وهي مرحلة عابرة قبل ترسبه في مختلف الأعضاء أو إطراره مع البول.

تذكر:

- بأن 90% من النحاس يرتبط مع السيرولوبلازمين و 10% فقط يكون حراً في الدم (النحاس الحر هو النحاس الذي يطرح مع البول و هو النحاس الذي يتربب بالأعضاء).
- إن نحاس المصل الكلي المقاس في ويلسون يكون منخفض و هو يعبر عن:
 - ← انخفاض النحاس المرتبط بالسيرولوبلازمين من جهة (نقص تصنيع السيرولوبلازمين)
 - ← انخفاض النحاس الحر من جهة أخرى حيث لا يبقى النحاس الحر في الدم بل يطرح عن طريق الكلية (لذا يرتفع في بول 24 ساعة) أو يترسب في أعضاء الجسم.



- C. إطراح النحاس الحر في بول 24 ساعة: يكون مرتفعاً ↑
- D. ارتفاع ناقلات (الأمين): ويكون لدينا $ALT < AST$

ملاحظة هامة:

في آفات الكبد يُفترض ارتفاع الـ ALT (الأكثر نوعية للخلية الكبدية) أكثر من ارتفاع الـ AST إلا في ثلاث حالات:

داء ويلسون

التهاب الكبد السمي
الدوائي

التهاب الكبد الكحولي

ولكل من هذه الأمراض سبب مختلف يجعل الـ AST أكثر ارتفاعاً. في داء ويلسون السبب هو نوب انحلال الدم فيكون مصدر الـ AST المرتفع هو الكريات الحمر وليس خلايا الكبد.

- هذه الفحوص وخصوصاً أول ثلاثة معايير تشخص لنا داء ويلسون ولكن المعيار الذهبي للتشخيص Golden Standard هو:

حيث يكون أكبر من 250 ملغ/غ
من الوزن الجاف للزعةعيار النحاس في خزعة الكبد ذو
النوعية العالية

- لكن هذا الاختبار غير متوفر حالياً في سوريا (ذكر الدكتور بأننا لما كنا نشك كثير بمريض أنو عندو ويلسون كنا نبعت عينة للجامعة الأمريكية ورغم هالشي ماكانت النتائج جيدة وكان في تناقضات لهيك لا يُعول عليه كثير سريراً).
- وتأتي أهميته عند القيام بالدراسات الواسعة والأبحاث المتعلقة بداء ويلسون فهو المعيار الذهبي ويتم بمراكز مختصة بأمراض الكبد.

التشخيص:

1. فحص عيني بالمصباح الشقي لتحري حلقة كايزر فلايشير.
2. عيار كل من:

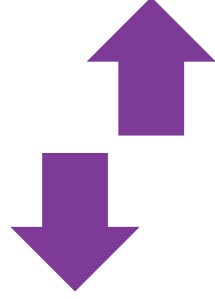


نحاس بول ٢٤ ساعة

مرتفع

سيرولوبلازمين المصل + نحاس المصل

منخفض



3. خزعة الكبد مع عيار كمي للنحاس عند الوصول لطريق مسدود.

مسح أشقاء المرضى:

- فحص سريري كامل: (كون المرض مرض وراثي فالفرصة ذهبية بكشف المرض بمرحلته اللاعرضية عند أفراد عائلة المصاب، طبعاً ليس من السهل إقناع مريض سليم ليس لديه أي شكوى بإجراء هذه الفحوص ولكن عند تنبيهه وتنبيه أهله لأهمية الكشف المبكر ونجاعة العلاج في هذه المرحلة رح تكون الأمور علينا أسهل).
- فحص عيني بالمصباح الشقي.
- اختبارات وظائف الكبد.
- عيار نحاس المصل - سيرولوبلازمين المصل - نحاس بول 24 ساعة.
- وجود أي خلل فيما سبق أو إذا لم تكن هذه الفحوصات كافية للتشخيص يمكن طلب خزعة كبد مع عيار كمي للنحاس.

العلاج:

✓ مبدئي العلاج الأساسي:

👍 تخليص الأنسجة من النحاس المترسب فيها (المرحلة أولى)

👍 منع تراكمه مجدداً (مرحلة ثانية)

✓ وكونه داء وراثي والخلل سيبقى موجود ولا قدرة لنا على إصلاحه فلا بد من أن يكون العلاج مدى الحياة

✓ مهما كانت الظروف.

✓ ونستخدم في العلاج:



D-penicillamine مخلب النحاس:

- ✓ هو دواء خالب للنحاس **ويعد الأهم والأكثر استخداماً** على الرغم من تأثيراته الجانبية الكثيرة (مما يجعله غير مرغوب من قبل المرضى) والتي تشمل:
 - ⚠ يسبب ارتكاسات تحسسية
 - ⚠ بيلة بروتينية قد تصل لمرحلة التناذر النفروزي
 - ⚠ ذئبة دوائية (شبيهة بالذئبة الحمامية) SLE
- ✓ **يؤخذ بشكل تدريجي** (فبعض الأطباء يفضلون البدء بجرعة منخفضة وزيادتها عموماً، في حين ذكر الدكتور بأنه يبدأ بجرعة عالية 1.5 غ وعند تحسن المريض وعندما يقل النحاس المطروح مع البول يخفض الجرعة تدريجياً لتصل الى 750 ملغ مقسمة على ثلاث جرعات يومياً) ويستمر ذلك مدى الحياة.
- ✓ لذا فالمريض يحتاج إلى مراقبة دائمة وفحوصات دورية (فحص بول-CBC) نظراً لكون الدواء مثبط للنقي.

Trientine مخلب النحاس:

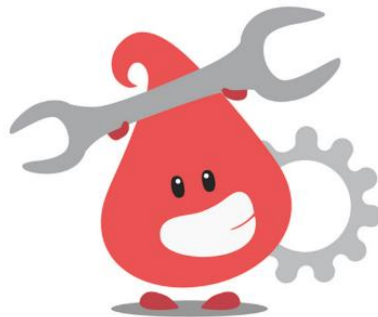
- ✓ غير متوفر لدينا، فهو دواء جديد له آثار جانبية أقل و لكن فعاليته أقل.

Zinc الزنك:

- ✓ دوره منع **امتصاص النحاس من الأمعاء** (ينافسه على الامتصاص) **غير مخلب للنحاس** وبالتالي **فعاليته أقل و آثاره الجانبية أقل و غير مؤهل للاستخدام بالمرحلة الأولى إلا:**
 - ⊕ **عند المرضى اللاعرضيين** لكثرة الآثار الجانبية للبنسيلامين (مثل أشقاء المرضى الذين أكد لديهم تشخيص داء ويلسون بدون ظهور الأعراض لأن مفعول الزنك قليل ومناسب للسيطرة على كمية النحاس القليلة التي لديهم).
 - ⊕ **عند الدوامل** بسبب إشكالات البنسيلامين بفترة الحمل
 - ⊕ **عند مريض ويلسون حالته مستقرة ويرفض الاستمرار على ال-D-penicillamine.**

ولكن بكل هذه الحالات إذا كان ثمن تغيير الدواء للزنك هو تهيج الأعراض فيجب البقاء على البنسيلامين.

- ✓ يجب التأكيد على تناول المستمر والمنتظم للدواء "مدى الحياة" لأن إيقافه يسبب آفات عصبية غير عكوسة.



سؤال: هل يمكن استعادة البنسلايين بالزنك؟ (تأثيراته الجانبية أقل) في المرحلة الأولى عند المرضى العرضيين؟

الجواب: لا يجوز ذلك فما يهمنا في هذه المرحلة هو تخليص المريض من النحاس المتراكم (أي تخليص النحاس) والزنك ليس خالب وإنما فقط يمنع امتصاص المزيد من النحاس لذا فهو يفيد في منع تقدم المرض.

يستطيع المريض متابعة حياته الطبيعية إن داوم على العلاج ← ما لم يتطور لديه أحد الأعراض الجانبية الدوائية ← و قد تتراجع بعض الأعراض إن كان العلاج مبكراً مثل حلقة كايزر فلايشر ← أو قبل حدوث التشمع حيث يتم إيقاف الأذية الكبدية عند حد معين (يبقى التليف لكن لا تحصل أذية كبدية جديدة) ← أما التظاهرات العصبية فقد تتحسن لكن لا يمكن عودتها كالسابق (١٤).

داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي Genetic haemochromatosis

+Fe

بداية ثقافية 🤖

يقال أن الكاتب الأمريكي Anthony Quinn مؤلف الرواية العالمية العجوز و البحر (و هي رواية محفزة تدعو للتفاؤل 😊) انتحر بسبب إصابته بالهيموكروماتوز 😞 حيث عانى كثيراً من آلامه لصعوبة علاجه في ذلك الوقت.⁵

الهيموكروماتوز الوراثي

- حسب المعجم الطبي الموحد يسمى ب **داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي** وهو جزء من حالات فرط تحمل الحديد في الجسم يعني حديد زائد في الجسم.
- داء وراثي جسيمي مقهور** 🐱 ينجم عن خلل في الآليات المنظمة لامتصاص الحديد من الأمعاء نتيجة طفرة تصيب المورثة **HFE على الصبغي 6** ← وعدد هذه الطفرات قليل (مما يجعل الفحص المورثي مفيد بكشف وتشخيص المرض) ← وأشيع هذه الطفرات على الصبغي 6 هي C282Y (تشير هذه الأرقام والحروف لمكان النيكلوتيدات المبدلة)
- ونتيجة لهذا الخلل الوراثي **يحدث امتصاص أكثر للحديد** وبالتالي فرط تحمل الحديد في الدم و ترسبه في مختلف الأنسجة وأهمها **الكبد والبنكرياس والنخامي** وبالتالي اختلال الوظائف الحيوية.
- هنالك حالة نجدها كثيراً في الأطفال (عند مرضى التلاسيميا مثلاً) هي **الهيموكروماتوز الثانوي** ناتجة عن نقل الدم المتكرر بسبب دخول الخضاب وبالتالي حديد بصورة قسرية للجسم وتراكمه.

⁵ Anthony Quinn died of respiratory failure on June 3, 2001, in Boston, Massachusetts

إذا لدينا نمطين لفرط تحمل الحديد:

بدئي

الهيموكروماتوز الوراثي

ثانوي

ناجم عن نقل الدم المتكرر

الفيزيولوجيا المرضية:

- الامتصاص المعوي يتغير زيادةً أو نقصاناً حسب حاجة الجسم بآلية تنظيم معقدة (يعني نحننا مناكل خضار دائماً وما بيرتفع تركيز الحديد بجسمنا لأنو أمعائنا ما بتمتص من الحديد إلا اللي محتاجو جسمنا والباقي يطرح مع البراز أما مريض فقر دم بعوز الحديد فجسمه رح يمتص كلشي حديد موجود بالأكل). (٥)
- في هذا المرض يحدث **خلل في البروتين HFE** (المسؤول عن الإشارة التي تأتي من مخازن الحديد والتي تجعل الأمعاء تمتص الحديد حسب حاجة الجسم) وبسبب هذا الخلل تُرسل إشارة خاطئة للأمعاء فتمتص الحديد (عالطالعة والنازلة) دون مراعاة حاجة الجسم وهنا يبدأ الحديد بالتراكم في الأعضاء.

طفرة جين HFE

خلل في وظيفة البروتين HFE

إشارة خاطئة للخلايا المعوية

زيادة امتصاص الحديد

ترسب الحديد والأذية النسيجية

- الحديد أقل أذية من النحاس **وبالتالي يحتاج وقت أطول بكثير** ليصل لدرجة التراكم الضرورية لإحداث الأذية لذا:

❌ لا يمكن مشاهدة أعراض قبل العقد الخامس أو السادس من العمر.

❌ لا يتظاهر عند الأطفال إطلاقاً حتى لو كان عندهم الطفرة (لأنو لسا ما حصل التراكم الكافي لحدوث الأذية).

سير المرض:

منذ الولادة تبدأ عملية زيادة الامتصاص و تراكم الحديد تدريجياً على مر السنوات في الكبد والأنسجة الأخرى.

في العقد الخامس

تشمع الكبد وقصور
الأعضاء الأخرى

في العقد الرابع

تبدأ الأذية النسيجية

في العقدين
الثاني والثالثيزداد تركيز الحديد
الكبدى

في العقد الأول

يزداد تركيز حديد المصل

تصنيف أرشيف 2017 للمراحل:

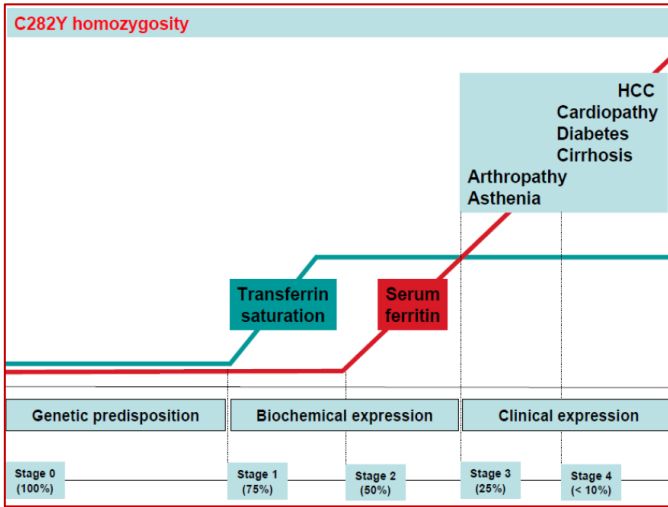
المرحلة 0: وهي موجودة عند 100٪ من المرضى حيث تتضمن الاستعداد الوراثي

المرحلة 1: موجودة عن 75٪ من المرضى وتتضمن زيادة امتصاص الحديد وارتفاع إشباع الترانسفيرين.

المرحلة 2: موجودة عند 50٪ من المرضى وتتضمن ارتفاع الفيريتين.

المرحلة 3: تتضمن ارتفاع الفيريتين وبداية الأعراض منها التعب والألم العضلي والمفصلي.

المرحلة 4: يرتفع الفيريتين بشكل مهدد للحياة وتبدأ الاختلالات الكبرى بالظهور: التشمع والسرطان الكبدى.



المظاهر السريرية:

- تظهر متأخرة بعمر الـ 40-60 سنة.
- الإصابة **عند الرجال أكثر من النساء**⁶ لكن تتساوى النسبة بعد سن اليأس
- يؤدي المرض إلى تظاهرات عديدة: جلدية، كبدية، غدية، قلبية، مفصليّة.

أولاً: التظاهرات الجلدية:

- × تحدث تصبغات متعددة (بسبب ترسب الحديد وأحياناً الميلانين) غالباً في منطقة الإبطين، المغبن، والأعضاء التناسلية، وأحياناً الندبات.
- × تضي على المريض لوناً برونزياً أو رمادياً.
- × هذه التظاهرات أصبحت نادرة جداً وربما من تاريخ الطب لأنّ المرض بات يُكشف ويُعالج باكراً قبل الوصول لهذه المرحلة من الأعراض.

⁶ (بسبب الدورة الشهرية والحمول المتكررة التي تسبب فقدان الحديد الزائد)

ثانياً: التظاهرات الكبدية:

- **ضخامة كبدية ممضة:** نتيجة أضرار الخلايا الكبدية بالحديد.
- **ألم بطني مراقي أيمن:** يتمثل بحس ثقل.
- **تشمع كبد واختلاطاته:** (دوالي مري، اعتلال دماغي كبدي، حبن .. الخ.)
- **سرطان خلية كبدية**

① قد يكون تشمع الكبد أو سرطان الكبد هي التظاهرة الأولى التي يكشف في سياقها المرض.
 ② القصة الوصفية لمريض الهيموكروماتوز الوراثي: هي غالباً حس ثقل في المراق الأيمن ← في الفحص السريري نجد ضخامة كبد ← و بالفحوص المخبرية نشخص الهيموكروماتوز.

ملاحظة:

- عادةً يتأخر قصور الخلية الكبدية لمرحلة متقدمة جداً ولا يكون صارخاً و يكون الحبن نادر الحدوث.
- إذا الأذية الكبدية المسببة بتراكم الحديد ليست شديدة وهذه ميزة المرض.

ثالثاً: التظاهرات الغدية:

- **داء السكري** واختلاطاته نتيجة ترسب الحديد في البنكرياس.
- ويذكر تاريخ الطب بأن الهيموكروماتوز الوراثي كان يسمى **بالسكري البرونزي** لوجود السكري مترافقاً مع التصبغات البرونزية (حيث لم يكن معروف الآلية ولا العلاج في ذلك الوقت)
- **قصور نخامى أمامية** بسبب ترسب النحاس فيها مما يؤدي لنقص إفراز كموجات الغدد التناسلية وبالتالي قصور الغدة التناسلية.
- **عنانة، فقد الرغبة الجنسية، ضمور الخصيتين، فقد الأشعار الجنسية الثانوية.**

تعتبر إصابة البنكرياس و النخامى الشاملة أهم تظاهرتين غديتين تظهران في حال التأخر بكشف المرض.

رابعاً: التظاهرات القلبية:

- ♥ **اعتلال عضلة قلبية:** نتيجة اندخال الحديد ضمن العضلة القلبية.
- ♥ **اضطراب نظم:** بعض الأحيان يندخل الحديد ضمن الجهاز الناظم.

خامساً: التظاهرات المفصالية:

- ☠ يؤدي ترسب الحديد في المفاصل إلى إصابة وصفية نوعية للمرض وهي **اعتلال مفاصل سنية**
- ☠ **سلامية ثاني وثالث** (فلا يوجد مرض آخر يسبب نفس الإصابة)، ويصاب أيضاً الرسغ والورك.
- ☠ قد لا تتحسن الأعراض المفصالية بعلاج المرض.

✠ فالآلام المفصليّة تكون معنّدة على العلاج و تضطربنا لاستخدام المسكّنات (NSAIDs)



الفحوص المخبرية:

- اضطراب طفيف في اختبارات وظائف الكبد إلى أن يحدث التشمع.
- ارتفاع حديد المصل ↑.
- ارتفاع إشباع الترانسفيرين ↑ وهو البروتين الناقل للحديد أي يعبر عن قدرة المصل على حمل الحديد.

(إشباع الترانسفيرين = حديد المصل / السعة الكلية الرابطة للحديد) ← فإذا كان الإشباع فوق الـ 45٪ نطلب تحليل HFE (حيث لا يمكن أن نطلب تحليل مورثي عالطالعة و النازلة إذا ما كنا شاكين بالمرض بقوة).

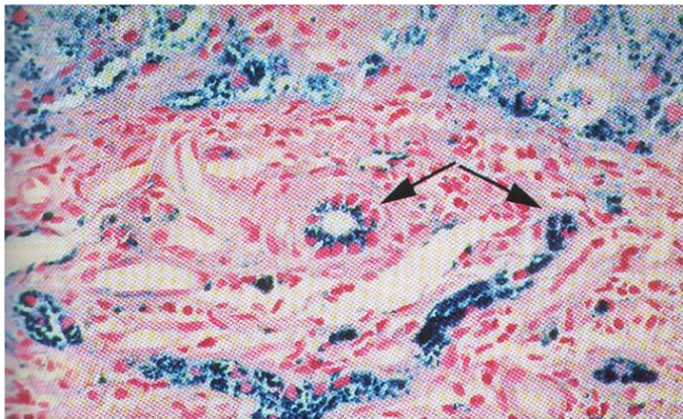
- ارتفاع الفيريتين ↑ وهو الشكل الخازن للحديد.

التحاليل السابقة هي مشعرات الحديد في الجسم *-*.

تذكّر: إشباع الترانسفيرين عند مريض فقر دم بعوز الحديد يكون منخفض بسبب نقص حديد المصل.

● خزعة الكبد:

← في الحقيقة إنّ خزعة الكبد لم تعد أبداً ذات أهمية بسبب وجود فحص الطفرة المورثي المشخص



والدقيق، كما أن التبدلات المشاهدة في الخزعة هي تبدلات غير نوعية، فالفائدة الوحيدة للخزعة هي تقدير إنذار المرض.

← قد نرى في التشريح المرضي لخزعة الكبد:

تشمع كبد كبير العقيدات - ترسب حديد (وحتى الترسب ليس نوعي للهيموكروماتوز لأن أي مرض كبدي مزمن سيسبب ترسب حديد في الكبد و لكن بنسب متفاوتة).



حالات فرط الحديد الأخرى

أمراض الكبد المزمنة الأخرى.

إذاً يدخل مع المرض في التشخيص التفريقي ما يلي:

المعالجة:

أولاً: الفصادة: وهي الأساس

- وهو علاج سهل بسيط ومفعال جداً وقليل التأثيرات الجانبية وجيد التحمل حسب الدراسات المجراة.
- ويقوم على مبدأ **تخليص الجسم من الحديد المتراكم فيه**.
- يتم بنقل وحدة دم مرة أو مرتين أسبوعياً حتى ينقص الحديد وإشباع الترانسفيرين وفيرتين المصل.
- ثم مرة كل 3-6 أشهر مدى الحياة.
- طبعاً نحن لا نقوم بالفصادة إلا ونحن آخذين بالاعتبار خضاب المريض وحالته (يعني مو منضل نسحب منو دم ليصير خضابو 5 ☹️ لازم نعطي الجسم فترة زمنية كافية لتعوض الخضاب وبعدا منكمل فصد وهكذا).
- كما أنّ الأعراض المفصلية قد لا تتحسن بالفصادة.

ثانياً: خالبات الحديد مثل Deferoxamine:

- فعاليتها ليست كبيرة في الهيموكروماتوز، ويمكن أن يقتصر استعمالها على المرضى الذين لديهم:
 - ☞ تظاهرات قليلة لأنهم مرضى غير مستقرين هيموديناميكياً
 - ☞ أو عدم تحمل للفصادة مثل مرضى فقر الدم.
 - ☞ مرضى التلاسيميا بسبب نقل الدم المتكرر.
- فليس من العملي أبداً وصف حماية عن الحديد (لأنو الحديد موجود بكل شي ولا يمكن منع المريض من الأكل)

فحوص الأقرباء:

- ✦ اختبارات كيميائية حيوية لفرط حمل الحديد (يعني قياس كل من حديد المصل وإشباع الترانسفيرين والفيريتين).
- ✦ تحليل الطفرة (تنميط وراثي)
- ✦ ومن واجبنا كأطباء أن نقول لأشقاء وأهل المصاب أنّ هذا المرض وراثي ويمكن أن يكونوا مصابين، كما أنّ الفحوص التي توجه نحوه أبداً غير مكلفة وغير مجهدة للمريض.

- ✍ الإصابة المفصلية في سياق الهيموكروماتوز غير معروفة الآلية تماماً وقد يكون ترسب الحديد قد أطلق حديثة معينة (التهابية مثلاً) سببت هذه الأعراض.
- ✍ وجود هذا المرض أشيع في نصف الكرة الشمالي (أوروبا وأمريكا الشمالية) وقد يكون السبب هو عدم وجود الطفرة عندنا أو وجودها بشكل غير نافذ تماماً.

أهم الاختلافات بين ويلسون والهيموكروماتوز:

الهيموكروماتوز	داء ويلسون	المعدن المترسب
الحديد	النحاس	الألية الإمرضية
زيادة الامتصاص	نقص الإطراح الصفراوي	الأذية النسيجية
بأعمار متوسطة-متأخرة	شديدة وبكرة	العرض المشترك
الأذية الكبدية لكنها تكزن أشد في داء ويلسون		الفحص المشخص
تحليل و إثبات وجود الطفرة	خزعة كبد مع عيار كمي للنحاس	

عوز ألفا-1 أنتي ترپسين⁷ α -1-antitrypsin deficiency

نعلم بأن كل شيء في جسمنا مضبوط بصورة متوازنة: مثلاً على مستوى التخثر ومضادات التخثر وكذلك على مستوى الالتهاب ومضادات الالتهاب ويمكن حقيقة تفسير أي مرض التهابي على أنه إما فرط نشاط في العناصر المحرزة للالتهاب أو نقص في فعالية العناصر المثبطة للالتهاب.

ال ألفا-1 أنتي ترپسين α -1-antitrypsin deficiency:

- هو عبارة عن أنزيم موجود في عدة أعضاء وظيفته الأساسية تخریب الإيلاستاز المفترزة من العدلات وبالتالي الحد من الحدثة الالتهابية (يعني مضاد التهاب).
- عوز ألفا 1 أنتي ترپسين **داء وراثي جسمي مقهور** تم توصيفه لأول مرة في ستينيات القرن العشرين عند مرضى انتفاخ الرئة الشديد.
- المورثة الطافرة α 1-antitrypsin تقع على **الذراع الطويل للصبغي 14** و تم تمييز أكثر من 100 أليل لنفس المرض. (لهيك لا يمكن القيام بفحص مورثي لتشخيص المرض 611 من لكثرة أشكال الطفرة).
- **حالة نادرة نادرة** نسبة حدوثها 1/1600 – 1/2000 ولادة.

10% فقط من هؤلاء المرضى يصابون بمرض كبدي هام سريرياً

- تتساوى فيه الإصابة عند الجنسين

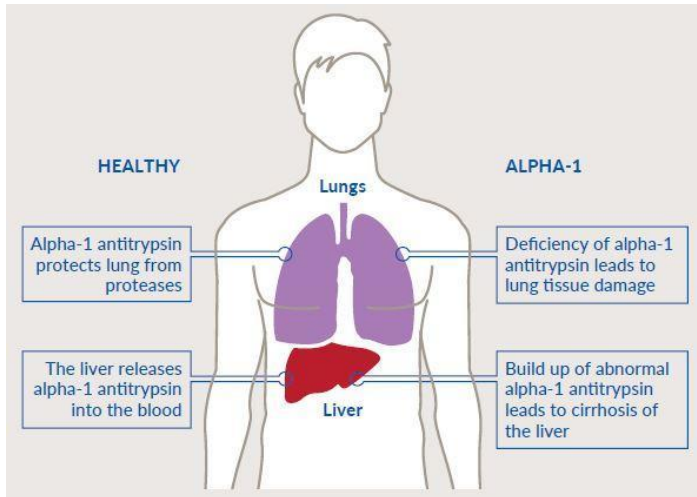
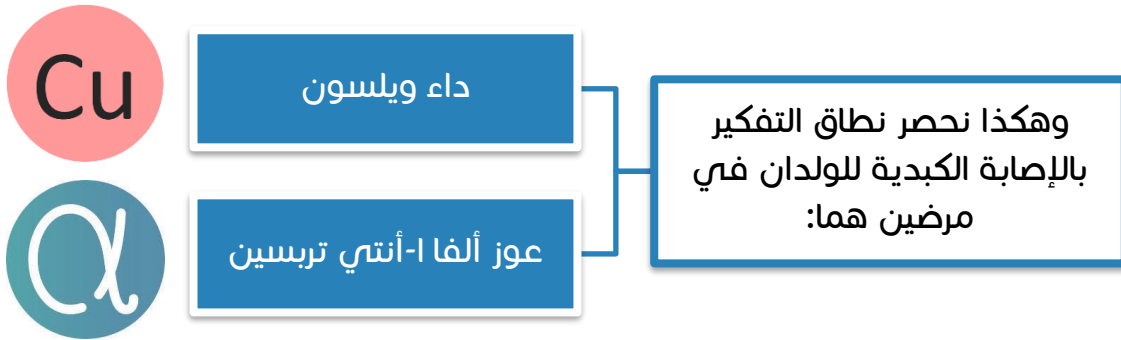
⁷ مرض سيبر معنا بالصدرية

- يعد السبب الوراثي الرئيسي لأمراض الكبد عند الولدان
- يسبب طيف واسع من الأمراض الكبدية عند البالغين.

التظاهرات السريرية:

- إصابة رئوية: انتفاخ رئة
- إصابة جلدية: وهي التهاب السبلة الشحمية. panniculitis
- إصابة كبدية: وهي كما نرى في الجدول تشمل طيف واسع من التظاهرات الكبدية يعني لا شيء نوعي مميز له سوى أنه يكون عند مريض صغير بالسن.

الطفولة المتأخرة والبلوغ	الطفولة المبكرة	الرضع
التهاب كبد مزمن فعال	ارتفاع ناقلات الأمين	يرقان انسدادى مطول
تشمع كبد مجهول السبب	ضخامة كبدية لا عرضية	ارتفاع ناقلات الأمين
فرط توتر بابي	سوء وظيفة كبدية شديدة	أعراض ركودة صفراوية



كما أنّ آلية الإصابة الكبدية تختلف تماماً عن الإصابة الرئوية حيث يكون **سببها في الرئة التهابي مزمن** أما في الكبد فالسبب هو **حبيبات ألفا أنتي تريبسين المكوثره ضمن هيولى الخلايا الكبدية** بعد تصنيعها ويعد تراكمها بطيء ← وبهذا تحتاج الإصابة الكبدية لفترة زمنية طويلة مما يجعل 10% من المرضى يعانون من إصابة كبدية.

المظاهر المشخصة

هنالك أكثر من طريقة للتشخيص فعندما يكون لدى المريض إصابة رئوية مترافقة مع الإصابة الكبدية يكون الشك قوي جداً بعوز ألفا 1- أنتي تريبسين ويؤكد التشخيص بـ :

✍️ نقص المستويات المصلية للـ أنتي تريبسين AAT (10-15% من الطبيعي) ← و هذا أهم فحص لأنه يعتبر نقطة البدء.

✍️ تحديد النمط الشكلي PHENOTYPE للبروتين (PIMM-PIMZ-PIZZ)

✍️ تحديد النمط المورثي MOLECULAR GENOTYPE

✍️ حبيبات إيجابية الـ PAS مقاومة للدياستاز في الخلايا الكبدية (يعني منعمل خزعة ومنطلب من المشرح المرضي تلوينها بـ PAS)

التدبير

- لا توجد معالجة نوعية للمرض الكبدي.
- إيقاف التدخين لأنه بحد ذاته يذهب لحدوث انتفاخ رئة
- إيقاف الكحول لأنه أيضاً يعتبر عامل مؤهب.
- زرع الكبد: يحسن البقيا بنسبة 92% خلال 5 سنوات ويلجأ إليه في حالة إصابة كبدية شديدة ومتقدمة.

ملاحظات

- عوز ألفا 1- أنتي تريبسين يوضع في التشخيص التفريقي لارتفاع ناقلات الأمين أو لمرض كبدي مزمن مجهول السبب.
- وعند الشك به نطلب العيار المصلي للـ AAT كفحص مبدئي
- قد تكون الإصابة الكبدية هي التظاهرة الوحيدة لعوز AAT أي لا تترافق مع انتفاخ رئة وذلك يعود لاختلاف الآلية المرضية لكل منهما.

ALPHA 1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Clinical, Education, Research

Genetic disorder characterized by liver & lung disease

About 10% infants develop liver disease & jaundice

15% adults develop liver damage due to scarring

Affects about 1 in 1,500 to 3,500 individuals

Peak age of incidence is 20 to 50 years

Risk increases with exposure to tobacco smoke, chemicals & dust

Cause is genetic

Symptoms are respiratory difficulty, weight loss, wheezing, & fatigue

Diagnosed by genetic testing

Treatment is supportive

Complications are emphysema, liver cancer & obstructive pulmonary disease

البورفيريا الكبدية (الحادة المتقطعة) Hepatic prophyria

ولنبداً بقصتين ظريفتين عن هذا المرض ^_^:

👉 الملك جورج الثالث:

ملك انكلترا الملقب بالملك جورج المجنون كان يصاب بنوبات من الألم البطني والهذيان لشهرين ثم يعود طبيعياً فظنه الناس حينها أنه مجنون.

👉 دراكول: (مصاص الدماء)



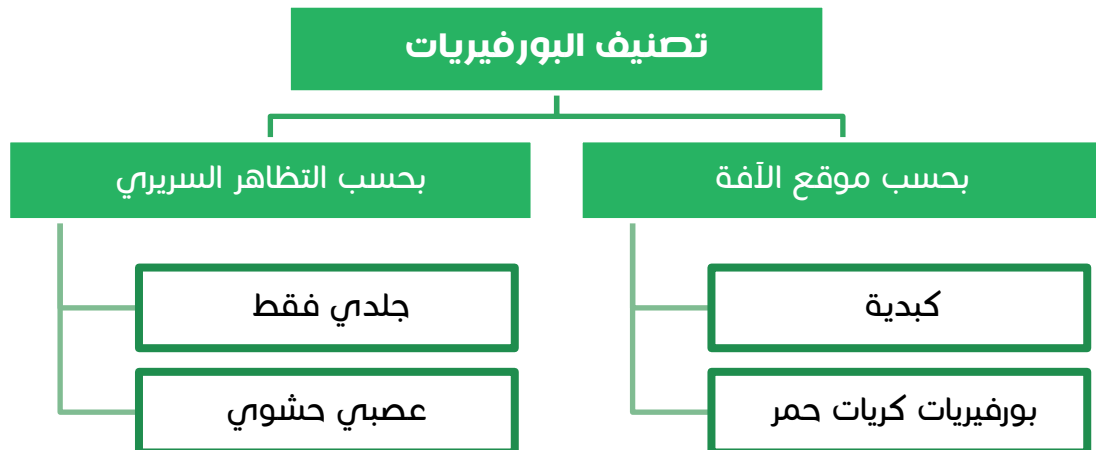
تروي الأسطورة أنه في إحدى نقاط التماس بين الجيوش العثمانية والأوربية في مدينة (ترانس سلفانيا) حصلت العديد من المجازر، وسفكت الكثير من الدماء، وعُرف دراكول آنذاك كأحد الأمراء الرومانيين بشدة بطشه وجبروته، يختفي عن الأنظار نهاراً و يسرف في القتل ليلاً ويُعتقد أن السبب وراء ظهوره ليلاً هو حساسية جسمه للضوء وإصابته بالبورفيريا الجلدية.

القصة قديمة ولكن قام أحد الكتاب بنبشها وتبهيرها حتى أصبحت حقيقة عند البعض.

البورفيريا

- ⊙ الاسم مشتق من الإغريقية ويعني أرجواني.
- ⊙ تتميز بفرط إنتاج و إفراز البورفيرين ذو اللون الأحمر الغامق أو الأرجواني
- ⊙ وهي عبارة عن مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية التي تنجم عن خلل في الطريق الطبيعي للاصطناع الحيوي للهيم.

كما نعلم: الهيم أساسي للاصطناع الكاتالاز ، الميوغلوبين، الهيموغلوبين والسيتوكرومات b5, p-450.



التظاهرات السريرية

متنوعة للغاية:

- ⊙ **بورفيريا حادة:** نوب ألم بطني (فهي نوبية) بسبب اعتلال الأعصاب الحشوية (لا تترافق بأعراض جلدية).
 - ⊙ **بورفيريا جلدية:** آفات جلدية مؤلمة فيزيولوجيتها المرضية **الحساسية الضوئية للبورفيرين** المتراكم في الجلد أو في الدم في الأدمة.
- اليوم حديثنا المهم هو عن البورفيريا الحادة المتقطعة التي تتميز بعدم وجود تظاهرات جلدية.

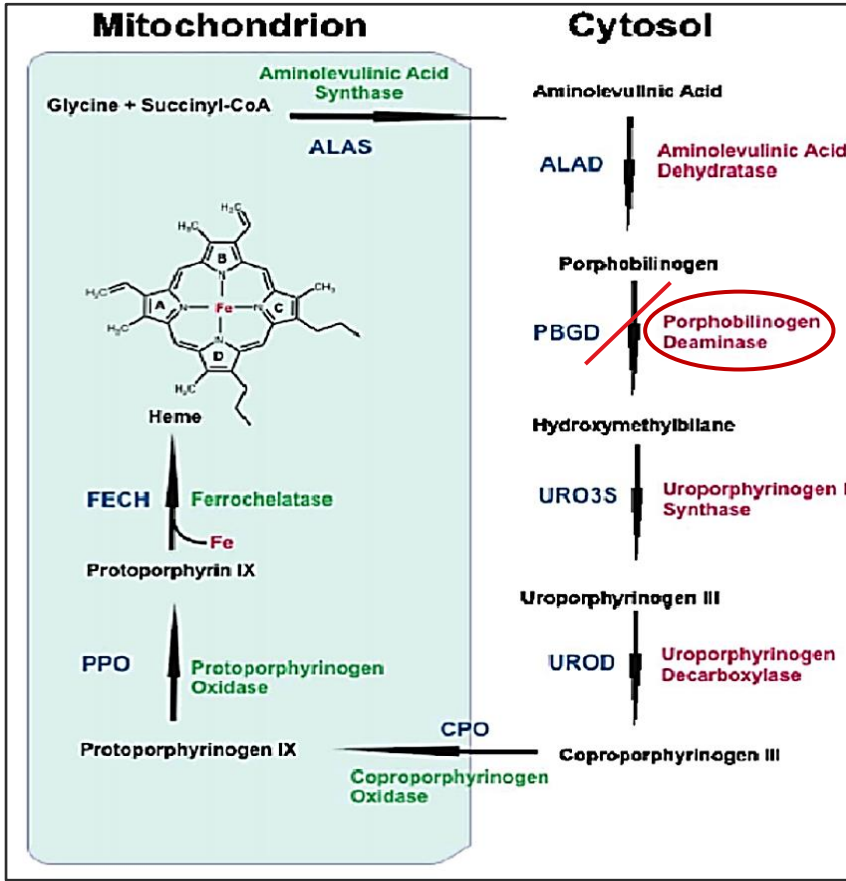
البورفيريا الحادة المتقطعة (AIP) Acute Intermittent Porphyria (AIP)

- AIP **الشكل الأكثر شيوعاً و شدة** من البورفيريات الكبدية الوراثية.
- **اضطراب جسمي قاهر** 🐾 نسبة حدوثه 1-2 / 100000 شخص
- 99% من المصابين يبقون طبيعيين مخبرياً و سريرياً خلال حياتهم ← يعني بس 10% من الحاملين للمورثة يتظاهر لديهم المرض وذلك **بسبب النفوذية غير الكاملة لها**.
- (لهيك إجراء مسح للبحث عن هذا المرض غير مفيد لأنو ممكن نلاقي المورثة بس ما تكون ظاهرة وهو الغالب، بالمقابل وجود أعراض تشير بوضوح له يجعل تشخيصه سهل).
- تحدث نتيجة **عوز جزئي في فعالية (PBGD) PORPHILINOGEN Deaminase** وينتشر العوز في جميع الأنسجة.

الفيزيولوجيا المرضية:

- وجود عوز في الخميرة PBGD يؤدي لتوقف تحول الـ PBG إلى جزيئات الهيم فينخفض مستوى الهيم (وهذا يسبب اضطراب في التلقيح الراجع السلبي) حيث يرسل إشارة لتفعيل الأنزيم ALA synathase و بالتالي يزداد اصطناع المركب ALA أمينو لينولينك أسيد و يتراكم كل من ALA, PBG و هذان المركبان هما المسؤولان عن الإصابة بالبورفيريا الحادة المتقطعة و لهما **تأثير سمي كبير على الأعصاب الذاتية**.





(سبيل اصطناع الهيم)

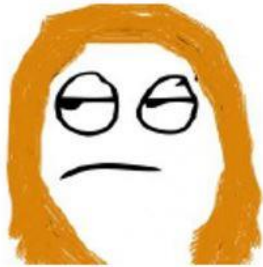
لاحظ في المخطط المجاور موقع الخلل الأنزيمي المتورط في تراكم PBG و ALA والذي يسبب بالنتيجة Acute Intermittent Porphyrria



يسبب ذلك الخلل :

- اضطراب الوظيفة العصبية Neurologic dysfunction
- إصابة الأعصاب الذاتية المحيطية و / أو الجهاز العصبي المركزي
- اضطرابات عصبية حشوية: وهي المسؤولة عن الألم البطني.
- البورفيريا قد تترافق أو لا تترافق مع نقص في الهيم (وعند سؤال الدكتور قال أنه لا يتأثر ولا ينقص في هذه الحالة)

التظاهرات السريرية



- ☞ دائماً بعد سن البلوغ وأكثر شيوعاً لدى النساء
- ☞ تكون على شكل نوب أيام- أشهر
- ☞ لا توجد تظاهرات جلدية
- ☞ والأهم هو الأعراض الثلاثة التالية:

أولاً: الألم البطني:

موضع أو معمم، تسرع قلب، إسهال، إمساك، إقياء، غثيان، ارتفاع ضغط كل هذه الأعراض سببها اضطراب الأعصاب الذاتية.

ثانياً: اعتلال أعصاب محيطية:

ضعف عضلي- أعصاب قحفية، توقف تنفس، شلل بصلي، اختلاجات (كما يحدث نقص صوديوم، متلازمة الإفراز الغير سوي للهرمون المضاد للإدرار SIADH).

ثالثاً: مظاهر نفسية:

قلق، كآبة، نفاس، مخاوف، هذيان.

قاعدة مهمة: ألم بطني + اضطراب نفسي = البورفيريا الحادة ← و يجب دائماً التفكير بهذا المرض قبل أن نقول أن المريض مهستر أو مريض نفسي 😊.



- ① في الحالات الشديدة يطرح ALA & PBG في البول و بعد فترة يتحول لون البول **للأحمر**.
- ① في الشكل المجاور عينتا بول: اليسرى طبيعية والوسطى تعود لمريض بورفيريا في حالة تنديدة لون البول أحمر كالنبيذ لوجود ALA و PBG.

العوامل المؤهبة

- ☑ عوامل غذية: الدورة الشهرية عند النساء.
- ☑ الأدوية، الصيام.
- ☑ الشدات النفسية والفيزيائية.
- ☑ الكحول، التدخين
- ☑ هذه العوامل مهمة لنجاح العلاج حيث يجب إيقافها عند المريض.

التشخيص

- ✓ اختبار المسح: اختبار واتسون- شفارتز ← في الحالات الإسعافية و هو معايرة ALA & PBG في البول.
- ✓ التشخيص المؤكد:

■ عيار أمينوليفولينك أسيد ALA في بول 24 ساعة

■ عيار بورفوبيلينوجين في بول 24 ساعة

■ المعايرة الأنزيمية للـ PBGD في الكريات الحمر.

المعالجة

نقوم بمعالجة النوبة الحادة والعمل على الوقاية من النوب المستقبلية من خلال:

✓ إيقاف جميع الأدوية التي يمكن أن تثير البورفيريا الكبدية.

✓ تجنب الشدات، إيقاف التدخين والكحول

✓ معالجة الإنتانات المرافقة.

✓ علاج داعم: ألم (بإعطاء مسكنات) -اضطرابات الشوارد والذي سببه الإقياءات والإسهالات-نقص الصوديوم

✓ الكاربوهيدرات وريدياً دكستروز (10%) 400غ يومياً على الأقل ← (على ما يبدو إعطاء

الدكستروز يفعل آلية التلقيح الراجع السلبي و يقلل من إنتاج المواد السامة).

✓ تطبيق الهيم وريدياً (مايزال تجريبياً)

نعود ونكرر ونؤكد بأنه: يجب أن توضع البورفيريا الحادة المتقطعة في التشخيص التفريقي لألم بطني متكرر مترافق بمظاهر نفسية و/أو اعتلال أعصاب.

الوقاية من النوب:

المحافظة على وارد غذائي كافي.

تجنب الأدوية المحرزة.

معالجة الأمراض الإنتانية بسرعة.

تطبيق أنفي أو تحت الجلد لـ (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) في الحالات المرتبطة بالدورة الشهرية.

تجريبياً: مستحضرات الهيم وريدياً مرة أسبوعياً.



دَوْن ملاحظاتك

