

سندرم ویلسون Wilson Syndrome

رنگ در اطراف چشم فرد (حلقه کایزر فلاشر) ایجاد می شود. این علائم بالینی و سایکونورولوژیک در قبل ۱۰ سالگی در فرد ظاهر شده و رسوب مس از بدو تولد آغاز می شود. این بیماری توسط پزشک بریتانیایی که متخصص مغز و اعصاب بود در سال ۱۹۱۲ معرفی شد که به احترام ساموئل الکساندر ویلسون نام این سندرم را ویلسون گذاشتند. در سال ۱۸۸۳ متخصص مغز و اعصاب آلمانی به نام کارول وستفال نام این بیماری را مالتیپل اسکروز نامید. در سال ۱۸۸۶ نرولوژیست هایی به نام های ویلیام کورس و آدلف استرامپل به سیروز کبدی این سندرم اشاره کردند. در سال ۱۹۴۹ جان ناتائیل کامینگر به تجمع مس در کبد و مغز و وقوع همولیز در این بیماری اشاره کرد.

فرآیند ژنتیک مولکولی ویلسون

ژن پروتئین بیماری ویلسون (ATB7B) است که نام آن برگرفته از متابولیسم Cu^{++} و پلی پپتید بتاست که کد ژن برای P-Type ATPase مس را به صفرا و برای ترکیب با سروپلاسمین منتقل می کند. افزایش تجمع مس که ناشی از نقص لیروزوم های کبدی در دفع مس از طریق صفرا است، که نتیجه آن تجمع مس در حد توکسیک در کبد، مغز، کلیه و چشم است. مقدار مس موجود در کبد در افراد سالم و بیمار، بسته به میزان مس موجود در مواد غذایی، فرایند های زیستی و عوامل ژنتیکی افراد، متفاوت است. این میزان مس در کبد افراد سالم < 50 میکروگرم و در افراد بیمار > 250 میکروگرم است که مقدار آن می تواند به 3000 میکروگرم نیز برسد. مس از طریق دستگاه گوارش وارد بدن انسان می شود. پروتئین انتقال دهنده مس در روده کوچک CMT1 است. سلول های کبدی حامل پروتئین CMT1، متالوسیتوتین، ATOX1 متصل به CMT1 است که با افزایش و کاهش غلظت مس در این

مس یک عنصر اساسی برای زنده ماندن به شمار می رود و به عنوان یون اصلی در تنفس سلولی و به عنوان آنتی اکسیدان و متابولیسم آهن و... نقش دارد اما تجمع آن در کبد و سایر ارگان ها باعث آسیب رساندن به این ارگان و ایجاد بیماری می شود. بیماری ویلسون یکی از این بیماری ها است. ویلسون که یک اختلال ارثی اتوزومی مغلوب در متابولیسم مس است که ژن معیوب آن (ATB7B) روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۳ قرار دارد.

در این بیماری فرد دچار اختلالات عصبی، سیروز کبدی، هپاتیت، هیپرتانسیون پورت، آنزیم های کبدی و سنگ کیسه صفرا شده و حلقه ای قهوه ای

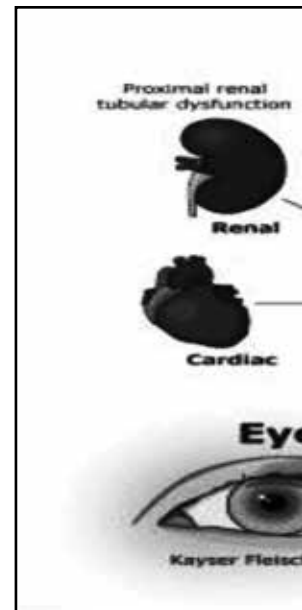
بیماری کبد

بیماری کبد به صورت خستگی و یا پریشانی در فرد نمایان می شود، و گرایش بدن به خونریزی را افزایش داده (به علت انسفالیت کبدی) و باعث فشار خون پورتال می شود. واریس مری، عروق خونی در مری که بزرگی طحال (اسپلنومگالی) و انباشتگی مایع در حفره شکمی (آسیت) موجب می شود، باعث افزایش فشار در ورید پورتال به صورت نشاندار است. در یک تست علامت بیماری کبدی حاد: مانند اسپایدر ناوی *spider naevi* عروق خونی متسع کوچک معمولاً در قفسه سینه ممکن است مشاهده شود. هپاتیت فعال حاد موجب سیروز کبدی می شود، که بیشتر در طول زمان علامت دار می شود. افراد مبتلا به سیروز کبدی با خطر تومور بدخیم هپاتو سلولار کارسینوما مواجه اند، که این خطر در

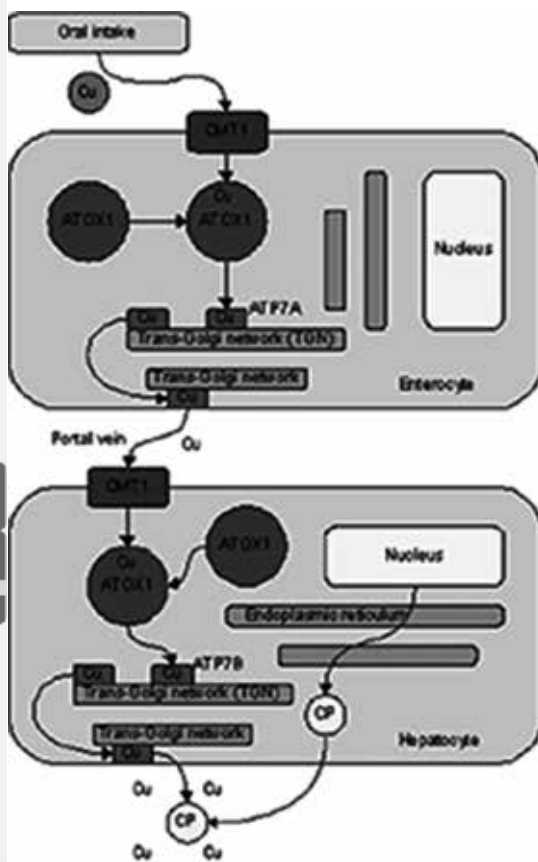
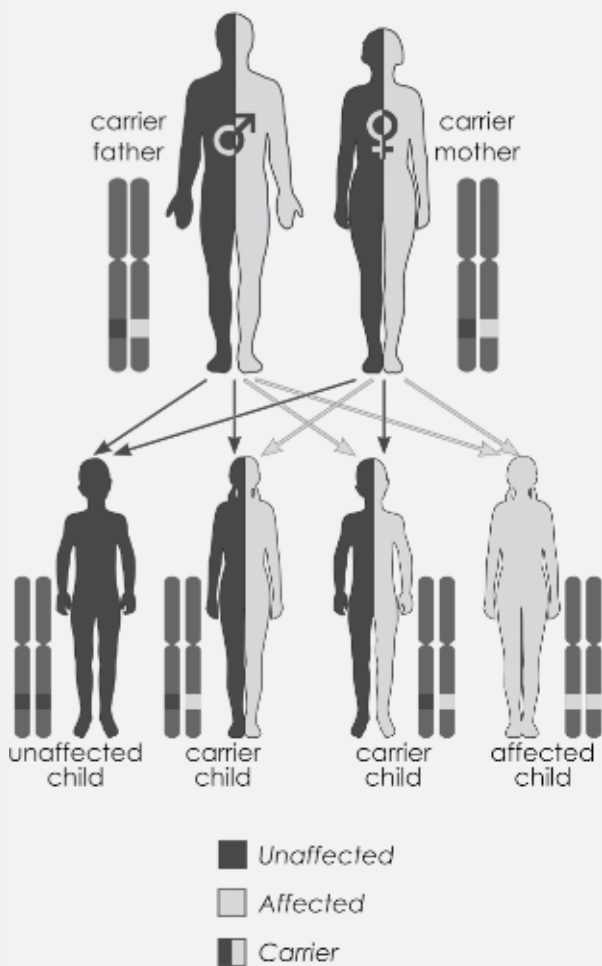
حاملان موجب حساسیت **ATP7A** و **ATP7B** می شوند. **ATP7A** عملکرد مشابه با **ATP7B** را دارد ولی بیان ژن آن ها متفاوت است، **ATP7B** در مغز، ریه، کلیه، قلب، غدد پستانی، جفت و بیشتر در کبد بیان می شود. حدود ۹۵٪ مس موجود در خون با سروپلاسمین همراه است و ۵٪ دیگر به صورت مس آزاد وجود دارد. سروپلاسمین پروتئینی از نوع آلفا دو گلوبین و یک گلیکوپروتئین است که ۷،۵٪ آن کربوهیدرات بوده و وزن مولکولی آن حدود ۰۰۱۵۱۰ دالتون است. هر مولکول سروپلاسمین شامل ۸ اتم مس است. سروپلاسمین یکی از پروتئین های مهم پلاسما است که وظیفه انتقال مس را بر عهده دارد. این آنزیم فروکسیداز در متابولیسم آهن نقش داشته و کمبود آن بیماری ویلسون را به همراه دارد. اندازه سروپلاسمین در ۹۵٪ نمونه ها کم است ولی به دلیل فاز پروتئین حاد در التهاب، این سطح در افراد نرمال می نماید. سروپلاسمین کم با بیماری منکیز و آسروپلاسمینمیا دارای پیوند است، ولی با بیماری ویلسون به ندرت در ارتباط است.

پیوستتر **APO** - سروپلاسمین در بیماران ویلسون میزان آن را نرمال نشان داده ولی این بیماران با کاهش اندازه ی **HOLO** - سروپلاسمین همراهند. مجموع میزان سروپلاسمین ها (**HOLO** و **APO**) در افراد، با توجه به تغذیه دوران بارداری، التهاب حاد و عفونت متفاوت است. **ATP7B** نقش دوگانه در بدن ایفا میکند: یکی ارائه مس برای پیوستن به **APO** - سروپلاسمین در شبکه گلژی و دیگری انتقال مس اضافی از سلول به کانال صفراوی جهت دفع مس از صفر است. همان طور که اشاره شد، کارکرد **ATP7B** و **A** مشابه است. با این تفاوت که حرکت

ATP7A از شبکه گلژی به غشای پلاسمایی است که به دنبال تحریک توسط افزایش و کاهش غلظت مس است. وقتی غلظت مس در سلول کاهش یابد باعث رهاسازی مس در گردش خون می شود و **ATP7B** مس را در ورید پورت آزاد می کند که در هر حال ویلسون معیوب به شمار می آید.



Autosomal recessive inheritance





ارتباط با بیماری ویلسون کم است و تنها ۵٪ دچار شدگان، زمانی که مردم نارسایی حاد کبدی دارند این تومور تشخیص داده می شود.

بیماری چشم

حلقه کایزر فلیشر که یک علامت شاخص است، و ممکن است در قرنيه چشم دیده شود، به علت رسوب مس در غشای دسمت (descemet) است که در همه بیماران ویلسونی مشاهده نمی شود. همچنین این بیماری با کاتاراکت سان فلاور در ارتباط است که پیگمان های قهوای و سبز در جلو و عقب لنز چشم ایجاد کرده و کاهش دید را موجب می شود.

بیماری کلیوی

اسیدوز توبولار کلیوی یک ناهنجاری است که با از دست دادن، بی کربنات توسط لوله توبول پروکزیمال منجر به نفروکلستینوزیس (تجمع کلسیم در کلیه ها)، تضعیف استخوان ها (به علت از دست دادن کلسیم و فسفات)، گاهی اوقات آمینواسیدوریا (از دست دادن اسید امینه های ضروری مورد نیاز برای سنتز پروتئین) می شود.

بیماری عصبی

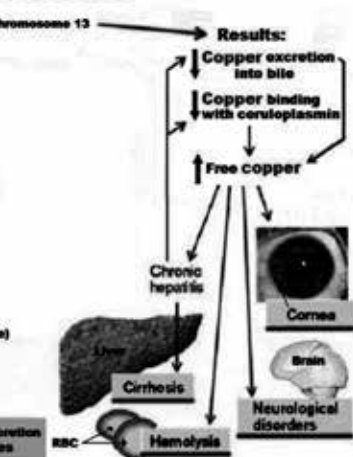
مس در گانگلی های بازال به ویژه در بخش های گلوپوس پالیدوس و پوتامن که بخش های مهمی در انتقال پیام عصبی اند، رسوب کرده و موجب ناهنجاری مغزی به صورت دیستونی، پارکینسون، اختلال در نوشتن و تکلم (دیسارتري)، آبریزش دهان، اختلال روانی و کاهش حافظه می شود.

بیماری خونی

مس آزاد شده با ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن، غشای گلبول قرمز را سوراخ کرده باعث نارسایی آنزیم های گلیکولیتیک مانند هگزوکیناز می شود. فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان مانند گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، گلوستان



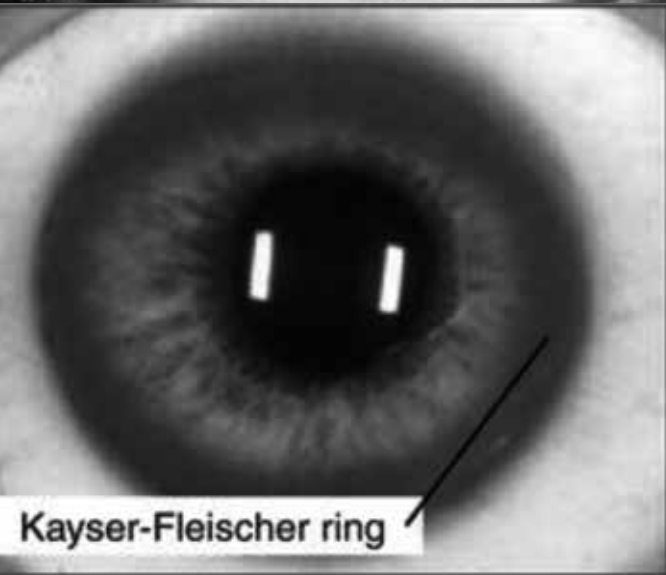
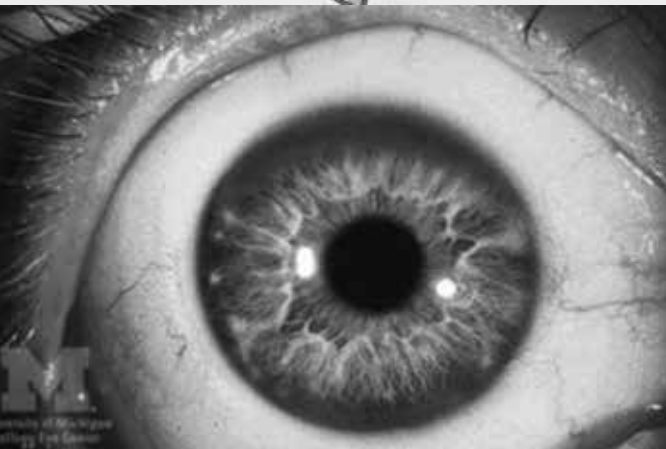
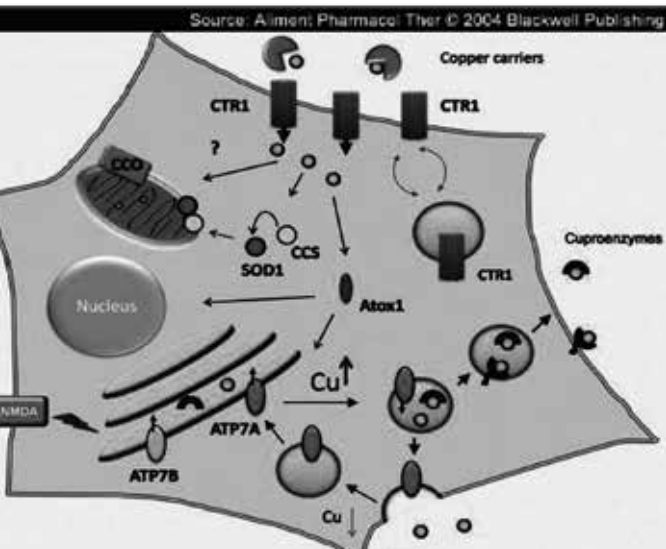
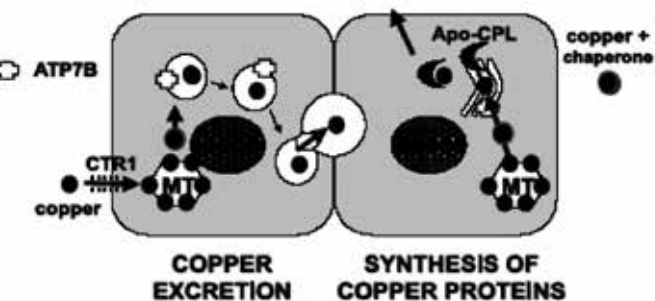
Wilson Disease



ردوکتاز، کاتالاز، سوپر اکسیداز دسموتاز متوقف می شود. توقف این مجموعه سبب آسیب اکسیداتیو گلبول قرمز و رسوب احتمالی اجسام هاینز در آن شده و تغییر شکل گلبول قرمز را سبب شده که در نهایت لیز گلبول قرمز اتفاق می افتد.

راه های تشخیص

اندازه گیری ایمونولوژیکال میزان سرولوپلاسمین سرم که توسط فعالیت آنزیم اکسیداز انجام می شود اولین مارکر بیوشیمیایی برای تشخیص این بیماری است. یکی دیگر بررسی ارادر فرد بیمار با کوپر-فری متری است که مقدار بالای مس 100 mg در 24 ساعت نشان دهنده بیماری ویلسون است. مس بالاتر ارادر، تنها

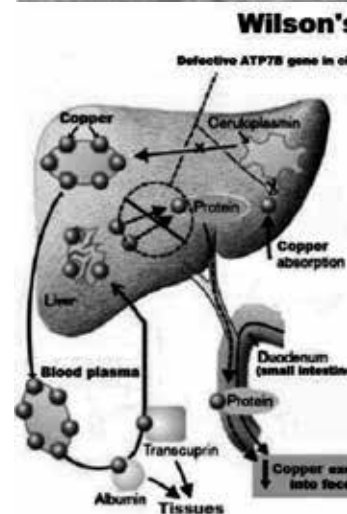


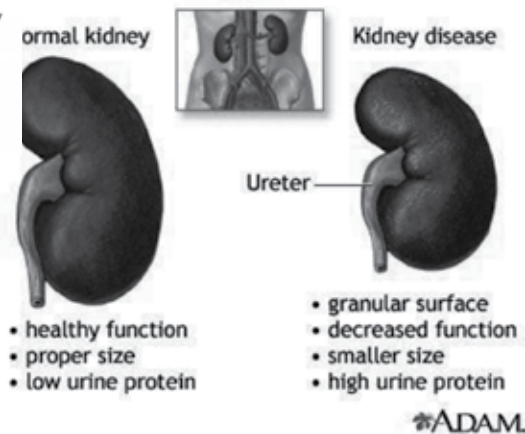
Kayser-Fleischer ring

از آن بیماری ویلسون نیست، بلکه در هیپاتیت خودایمنی و کولستازیس نیز روی می دهد. تست پنسیلامین در کودکان یکی دیگر از روش های تشخیصی است که ۵۰۰ mg دوز پنسیلامین به کودک داده می شود و ۲۴ ساعت بعد ادرار کودک مورد آزمایش قرار می گیرد که اگر مقدار مس بیشتر از ۱۶۰ mg باشد مطمئناً نشان دهنده ویلسون است. این تست برای بزرگسالان در دسترس نیست. نمونه برداری از کبد که توسط برداشتن مقدار کمی از بافت کبد صورت می گیرد، است. این ارزیابی برای بررسی سیروز و استیتوسیس است و شیمی بافتی و معرف مس برای اندازه گیری سختی ذخیره مس استفاده می شود که مقدار ۲۵۰ mg مس در بافت کبد نشانگر ویلسون است. البته روش های شیمی بافتی روشی متناقض و غیر قابل اعتماد برای تشخیص این بیماری است و باید به همراه تست های دیگر باشد تا اطمینان از این بیماری حاصل شود.

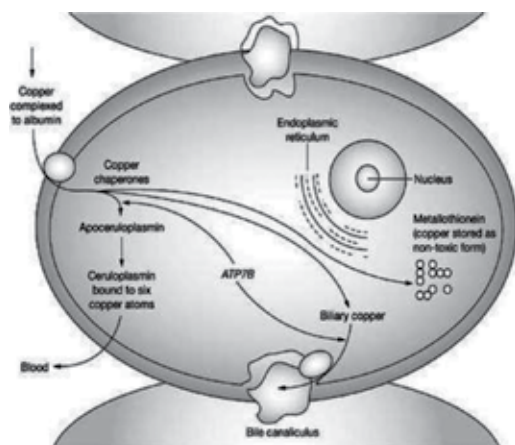
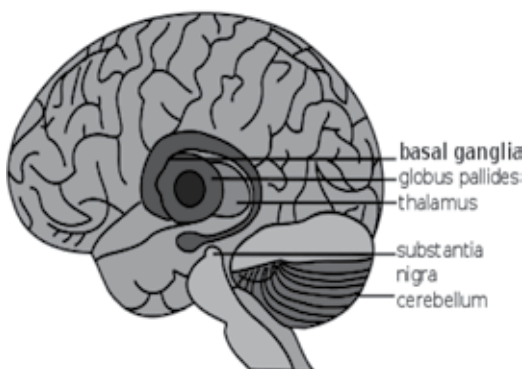
راه های درمان

اولین راه برای درمان این بیماری پیشنهاد تغذیه مناسب است، که مقدار اندک مس در مواد خوراکی باشد یا اصلاً وجود نداشته باشد. بنابراین بیمار باید از مصرف موادی مانند جگر، صدف دریایی، قارچ، آجیل، شکلات و میوه های خشک شده پرهیز کند. دارو درمانی برای ویلسون در دسترس است. بعضی داروها مس بدن را کاهش داده و بعضی دیگر از جذب مس در بدن جلوگیری می کنند. پنسیلامین نخستین دارویی است که به مس متصل شده و باعث دفع آن از طریق ادرار می شود. در بعضی افراد این دارو عوارض جانبی مانند سل جلدی، درد مفاصل، جوش پوستی و یا میاستینا و علائم نورولوژیکی ایجاد می کند و به جای این دارو در گام بعد برای این چنین بیمارانی تراینیتن هیدروکلراید تجویز می شود، ولی تاثیر پنسیلامین گسترده تر است. تتراتیومولایدیت (tetrathiomolybdate) اثرات سودمندی از خود نشان داده است. روی استات ممکن است از پایداری سطح مس در بدن حمایت کند. روی، محرک متالوتیونین (metallothionein) که یک پروتئین در سلول های روده است می شود تا به مس متصل شده و از جذب و انتقال آن در کبد جلوگیری کند. یکی دیگر از راه های درمان دایمرکاپرول (dimercaprol) است که به صورت تزریق عضلانی است که در هفته صورت می گیرد و اثرات ناخوشایند مثل درد را به همراه دارد. درمان بیماران ویلسون باید در سراسر زندگی شان ادامه یابد. اگر این بیماری درمان نشود به مرگ می انجامد.





Basal Ganglia and Related Structures of the Brain

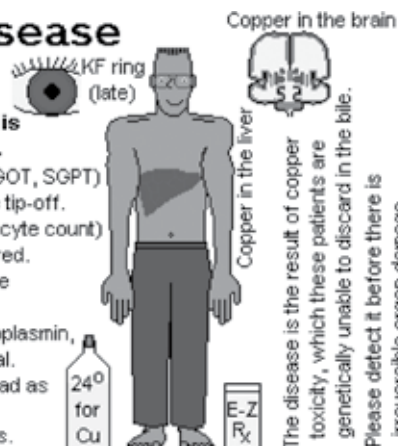


Wilson's Disease

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

Missing Wilson's is easy and deadly.

Elevated transaminases (SGOT, SGPT) on screening are often the tip-off. Mild hemolysis (high reticulocyte count) can be overlooked or ignored. Mental changes can simulate the turmoil of youth. Serum copper and/or ceruloplasmin, usually low, may be normal. A liver biopsy may be misread as "nonspecific hepatitis." No one checks for Fanconi's.



منابع:

[1] McIntyre N, Clink HM, Levi AJ, Cumings JN, Sherlock S (February ۱۹۶۷). "Hemolytic anemia in Wilson's disease". *N. Engl. J. Med.* ۲۷۶ (۸): ۴۴-۴۳۹.

[2] Denny-Brown D, Porter H (December ۱۹۵۱). "The effect of BAL (۲,۳-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)". *N. Engl. J. Med.* ۲۴۵ (۲۴): ۲۵-۹۱۷.

[3] Vilensky JA, Robertson WM, Gilman S (September ۲۰۰۲). "Denny-Brown, Wilson's disease, and BAL (British antilewisite [۲,۳-dimercaptopropanol])". *Neurology* ۵۹ (۶): ۶-۹۱۴.

[4] Harper PL, Walshe JM (December ۱۹۸۶). "Reversible pancytopenia secondary to treatment with tetrathiomolybdate". *Br. J. Haematol.* ۶۴ (۴): ۳-۸۵۱.

[5] Grubenbecher S, Stüve O, Hefter H, Korth C (۲۰۰۶). "Prion protein gene codon ۱۲۹ modulates clinical course of neurological Wilson disease". *Neuroreport* ۱۷ (۵): ۵۲-۵۴۹.

[6] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW (۱۹۹۳). "The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene". *Nat. Genet.* ۵ (۴): ۳۷-۳۲۷.

[7] Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. (۱۹۹۳). "The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene". *Nat. Genet.* ۵ (۴): ۵۰-۳۴۴.

[8] Müller T, van de Sluis B, Zhernakova A et al. (۲۰۰۳). "The canine copper toxicosis gene MURR1 does not cause non-Wilsonian hepatic copper toxicosis". *J. Hepatol.* ۳۸ (۲): ۸-۱۶۴.

[9] Cumings JN (March ۱۹۵۱). "The effects of B.A.L. in hepatolenticular degeneration". *Brain* ۷۴ (۱): ۲۲-۱۰.

[10] Pagonabarraga, J; Goetz, C (۲۰۱۲). Biller, J, ed. *Practical neurology* (۴th ed. ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Heath. p. ۲۸۲.