

د يوسف جرّاد

أفان الكبد الاسفلاية الوراثة

## 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 **Wilson's disease** (التنكس الكبدي العدسي **Hepatolenticular** (degradation).

✓ داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (الهيموكروماتوز) **Hereditary hemochromatosis**.

✓ عوز ألفا-1 أنتي تريبسين:  **$\alpha$ -1- antitrypsin deficiency**.

✓ البورفيريا الحادة المتقطعة: **Hepatic Porphyria**.



## داء ويلسون Wilson's disease

❁ مرض وراثي، الجين المسؤول عنه جسدي أي لا علاقة له بالجنس فهو يصيب الذكور والإناث بنفس النسبة، مفهور فهو موجود بتواتر قليل (مرض نادر انتشاره عالمياً 1/30000) <sup>ارشييف</sup>.

❁ 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 الإطارح الصفراوي للنحاس ونقص في اصطناع السيروتوبلازمين.

## الفيزيولوجيا المرضية :

♡ يتناول الفرد 4 ملغ من النحاس يومياً؛ بصورة طبيعية ← 2 ملغ منها تُمتص و2 ← ملغ لا يتم امتصاصها أصلاً وتطرح مع البراز، و يقوم الكبد وفق آلية معقدة بطرح ← 2 ملغ مع الصفراء [يعني للي يفوت قد للي يبطله].

♡ (المورث) (ATP7B) المرمزة للخميرة "الناقلة" للنحاس على مستوى جهاز غولجي هي الممهدة لربطه مع السيروبيلازمين و المسؤولة عن إطراحه الصفراوي و إعادة امتصاصه من الأنابيب الكلوية <sup>أرشف</sup>.

♡ في داء ويلسون يحدث خلل في الكبد وهو 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 سريريا ب : **التهاب كبد حاد - التهاب كبد مزمن - وأحيانا نشوء كبد.**  
⊗ وعند تحرب الخلية الكبدية بسبب هذا التراكم سينتحرر النحاس منها إلى الدم متسبباً في أعضاء أخرى.

الجدير بالذكر في **داء ويلسون** أنه لا يمكن حصول أذية في عضو آخر دون وجود إصابة كبدية حتى وإن كانت غير عرضية سريريا أو حتى مخبرياً لأن نقطة البدء هي الكبد.

## ميزة داء ويلسون هو أنه داء وراثي ولكن يمكن علاجه بصورة فعالة إذا ما كشف باكراً معاكسة الألية المرضية قبل حدوث الأذيات غير العكوسة.

① 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 جداً وغير عملية.

② غير أننا بالأصل ليس لدينا مسح مورثي لكل هذه الـ 200 طفرة، (يعني منعرف عدد  
من هالطفرات والباقي لسا ما منعرفو).

③ ولكن إذا عرفنا المورثة الموجودة لدى عائلة ما فيمكن اللجوء لتحريها عند الأشقاء  
لكشف إصابتهم.

👉 لا نعلم على الفحص المورثي لتشخيص المرض نهائياً

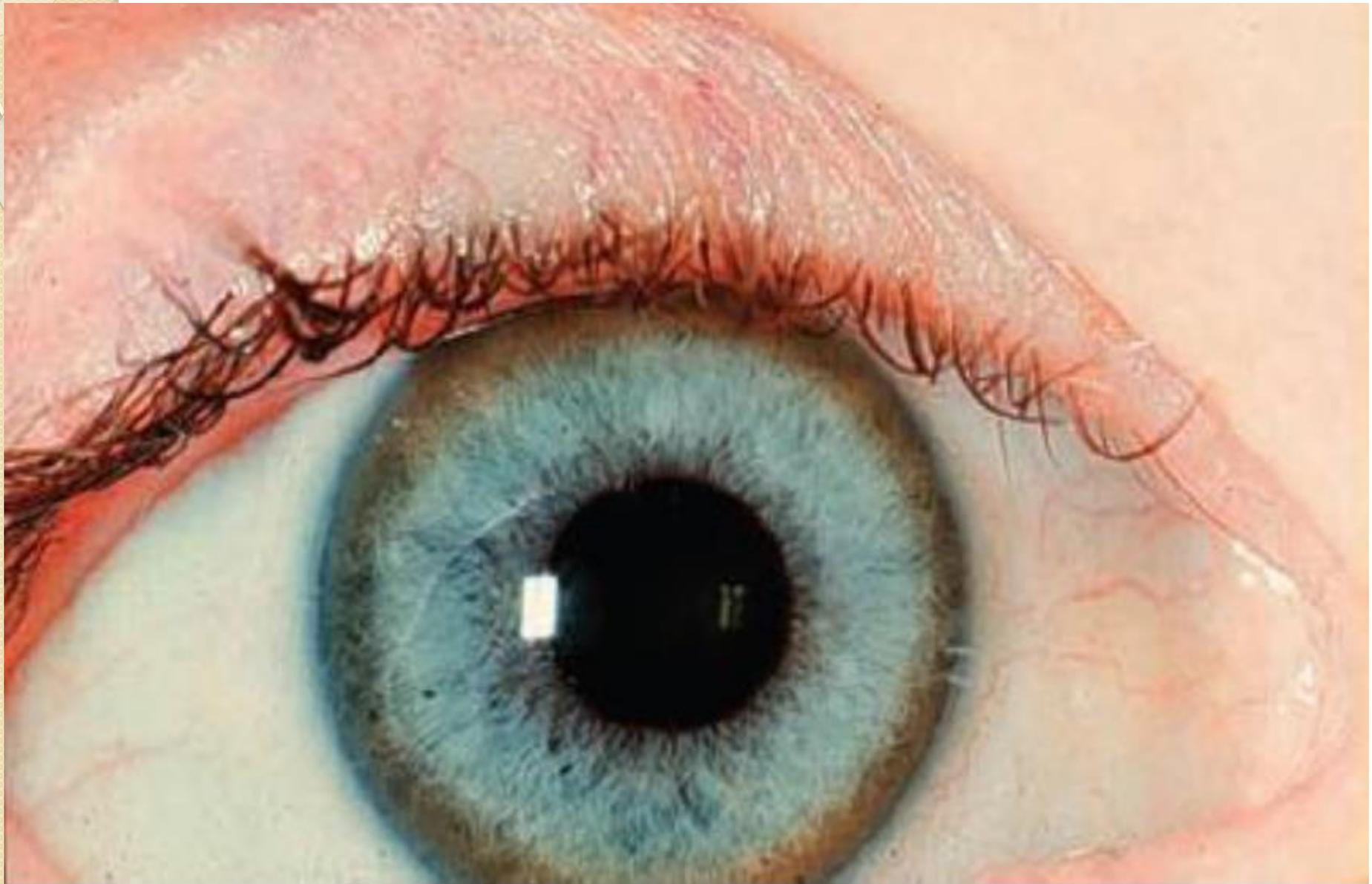
## المظاهر السريرية لـ، ويلسون

- **منوعة** حسب عمر المريض و **غالباً** ما تظهر في عمر 5-30 سنة لا يوجد حالات مشخصة قبل عمر الخمس سنوات وذلك بسبب **الفترة اللازمة لتراكم الحد الأدنى** من النحاس اللازم لإحداث المرض وبعد عمر الـ30 يقل احتمال له 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** و كلما تقدم المريض بالعمر تظهر الأعراض العصبية.

### 1. التظاهرات العينية:



- ❁ تضم تظاهرة هامة يجب **تحريها دائماً** وذلك كونها **غير عرضية** ولا يعاني فيها المريض من تشويش رؤية أو غيرها، هي **حلقة كايزر فليشر** **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 تُرى بالعين المجردة (إلا بالمراحل المتقدمة أو لون العيون الفاتحة).



✿ ينتج هذا التلون عن ترسب النحاس في محيط القرنية، تحتاج هذه العملية لوقت طويل وغالباً تترافق مع **نظواهر عصبية متعددة**.

## 2. التظاهرات الكبدية :

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

✿ **قصور كبد حاد**: حيث نشاهد أعراض التهاب الكبد الحاد عند الأطفال:

✿ ويكون مترافق مع انحلال الكريات الحمراء غالباً وفق الآلية التالية:

- بعد أن يُتخم الكبد بال Cu يحدث قصور كبدي حاد ← تنحل الخلايا الكبدية على إثره مطلقة Cu إلى الدم ← مسبباً انحلال الكريات الحمراء.
- ترتفع الـ LDH والشبكيات في الدم.

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

- ☞ **التهاب كبد مزمن**: تتراوح أعمار المرضى بين 10 و 30 سنة أي في العقد الثاني والثالث من العمر: (وهو الأشيع مشاهدةً خلال الممارسة الطبية ونادراً ما يترافق مع انحلال دم).
- ☞ **لا عرضي**: أو يتظاهر بأعراض عامة كالتعب و الوهن، ويكتشف صدفة من خلال فحص روتيني بارتفاع الـ ALT و AST (وهو الأكثر نوعية).
- ☞ **تشمع كبد**: حيث لا يتم كشف المرض إلا عند وصول المريض لهذه المرحلة.

✓ إذا أي مريض صغير بالسن + عنده إصابة كبد وخاطة مزمنة = ضرورة التفكير بداء ويلسون ويزداد هذا التفكير بوجود قطة عائلية لتشمع كبد.

✓ وأي 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.

### 3. التظاهرات العصبية النفسية:

- ☉ تترافق مع أذية كبدية سواء عرضية أو غير عرضية.
- ☉ يميل النحاس للترسب في النوى القاعدية ← بالتالي مسبباً أعراض خارج هرمية: رجفان باركنسون، صلابة، اضطراب في المشية، واضطراب في الكلام.

⊙ **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).

#### 4. التظاهرات الكلوية:

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

#### 5. تظاهرات أخرى:

← الدموية:

⊙ نوب انحلال دم متكرر قد تسبب حصيات صفراوية بيليروبينية.

← العظمية العيكية:

⊙ نقص تمعدن العظام (ترقق العظام)، و التهاب مفاصل تنكسي باكرو.

أهم الإصابات هي الإصابات العينية - الكبدية - العصبية، وباقي الإصابات غالباً ما تكون مرافقة لها ونادراً ما تكون أول عرض يعاني منه المريض.

## التشخيص:

### 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 الكلي: **منخفض** (سواء المرتبط بالسيروبولازمين 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 إطراحه مع البول.

**نذكر: بأن 90% من النحاس يرتبط مع السيرولوبلازمين و 10% فقط يكون حراً في الدم (النحاس الحر هو النحاس الذي يطرح مع البول وهو النحاس الذي يترسب بالأعضاء).**  
إنّ نحاس الهصل الكلي الهحاس في ويلسون يكون **ينخفض** وهو يعبر عن انخفاض ← النحاس المرتبط بالسيروبللازمين **من جهة** (نقص تصنيع السيروبللازمين)  
← وانخفاض النحاس الحر من جهة أخرى، حيث لا يبقى النحاس الحر في الدم بل يُطرح عن طريق الكلية (لذا يرتفع في بول 24 ساعة) أو يترسب في أعضاء الجسم.

★ **إطراح النحاس الحر في بول 24 ساعة:** يكون مرتفعاً.

★ **ارتفاع ناقلات الأمين:** ويكون لدينا  $AST < ALT$ .

**ملاحظة هامة:** في آفات الكبد يُفترض ارتفاع الـ ALT (الأكثر نوعية للخلية الكبدية) أكثر من ارتفاع الـ AST إلا في ثلاثة حالات:

✎ **التهاب الكبد الكحولي.**

✎ **التهاب الكبد السمي الدوائي.**

✎ **داء ويلسون** ولكل من هذه الأمراض سبب مختلف يجعل الـ AST الأكثر ارتفاعاً.

وفي داء ويلسون السبب هو نوب انطال 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 **عيار النحاس في خزعة الكبد ذو**

**النوعية العالية** ← حيث يكون أكبر من 250 ملغ/غ من الوزن الجاف للخزعة.

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 فلايشر.

2. عيار كل من:

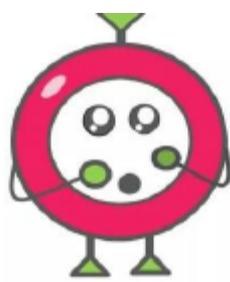
على الهامش ;)

داء ويلسون هو تحدي تشخيصي،

فنادراً ما نرى مريض نُنطبق عليه

العلامات التشخيصية السابقة

جميعها.



منخفض

مرتفع

سيرولوبلازمين المصل.

نحاس المصل.

نحاس بول 24 ساعة.

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

1 + 2 غالباً تكفي للتشخيص.

## 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:

مبادئ العلاج الأساسي:

1. تخليص الأنسجة من النحاس المترسب فيها (المرحلة أولى).
2. 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 نحاس:**

- هو دواء خالب للنحاس و يعد الأهم و الأكثر استخداماً على الرغم من تأثيراته الجانبية الكثيرة (مما يجعله غير مرغوب من قبل المرضى) والتي تشمل:
  - يسبب ارتكاسات تحسسية  بييلة بروتينية قد تصل لمرحلة التناذر النفروزي.
  - ذئبة دوائية (شبيهة بالذئبة الحمامية) SLE. 

• يؤخذ بشكل تدريجي 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 مشبط للنقي.<sup>أرشيف</sup>

• **Trientine مخلب نحاس:**

• غير متوفر لدينا، فهو دواء جديد له آثار جانبية أقل ولكن فعاليته أقل.



• دوره منع امتصاص النحاس من الأمعاء (ينافسه على الامتصاص)، غير مخلب للنحاس و

بالتالي فعاليته أقل وآثاره الجانبية أقل، وغير مؤهل للاستخدام بالمرحلة الأولى إلا :

1. عند المرضى الإعرضين لكثرة الآثار الجانبية للبنسيلامين (مثل أشقاء المرضى الذين أكد لديهم تشخيص داء ويلسون بدون ظهور الأعراض لأنّ مفعول الزنك قليل ومناسب للسيطرة على كمية النحاس القليلة التي لديهم).

2. عند الحوامل بسبب إشكالات البنسيلامين بفترة الحمل.

3. عند مريض ويلسون حاله مستقرة ويرفض الاستمرار على الـ 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

**ملاحظة:** يستطيع المريض متابعة حياته الطبيعية إن داور على العلاج ما لم ← يتطور لديه أحد الأعراض الجانبية الدوائية، ← وقد تتراجع بعض الأعراض إن كان العلاج هيكراً 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 يهكن عودتها كالسابق. أرشيف



## هل يرافق الشعر الفولاذي مع داء ويلسون؟! (للغائدة)

في الحقيقة متلازمة الشعر الفولاذي *menkes kinky hair syndrome* حالة وراثية قاتلة يكون الخلل فيها أيضاً على مستوى استقلاب النحاس لكن هنا المورثة *ATP7A* المسؤولة عنها مرتبطة بالصبغي X. وتتجلى التظاهرات السريرية بـ الشعر الفولاذي (كما في الصورة المقابلة) و نقص مقوية و نوبات صرعية، وتأخر في النمو. ← يعني أعراض عوز نحاس 😊

# داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي: Genetic haemochromatosis

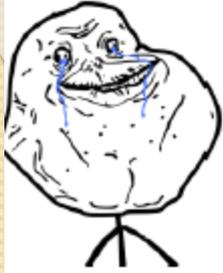
بداية ثقافية 😊 :

يُقال أنّ الكاتب الأمريكي "Anthony Quinn" مؤلف الرواية العالمية العجوز والبحر (وهي رواية محفزة تدعو للتفاؤل) انتحرَ بسبب إصابته بالهيموكروماتوز 😞 حيث عانى كثيراً من آلامه لصعوبة علاجه في ذلك الوقت.

## الهيموكروماتوز الوراثي:

🌸 حسب المعجم الطبي الموحد يسمى بـ داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي وهو جزء من حالات فرط حمل الحديد في الجسم يعني حديد زائد في الجسم.

🌸 داء وراثي جسدي مقهور ينجم عن خلل في الآليات المنظمة لامتصاص الحديد من الأمعاء نتيجة طفرة تصيب الطورثة HFE على الصبغي 6، ← وعدد هذه الطفرات قليل (مما يجعل الفحص المورثي مفيد بكشف وتشخيص المرض) ← وأشيع هذه الطفرات على الصبغي 6 هي الطفرة C282Y (تشير هذه الأرقام والحروف لمكان النيكلوتيدات المبدلة).



🌸 ونتيجة لهذا الخلل الوراثي يحدث امتصاص أكثر للحديد وبالتالي فرط تحمل الحديد في الدم و **نرسبه** في مختلف الأنسجة وأهمها **الكبد والبنكرياس والنخامس** 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. ← "إذا لدينا نمطين لفرط تحمل الحديد: بدئي (الهيموكروماتوز الوراثي) وثانوي (ناجم عن نقل الدم المتكرر)"

## الفيزيولوجيا المرضية

■ الامتصاص المعوي يتغير زيادةً أو نقصاناً حسب حاجة الجسم بآلية تنظيم معقدة (يعني نحنأ نأكل خضار دائماً وما يترفع 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) ويسبب هذا الخلل تُرسل إشارة خاطئة للأمعاء فتمتص الحديد (عاطلة والنازلة 😞) دون مراعاة حاجة الجسم وهنا يبدأ الحديد بالتراكم في الأعضاء.

■ الحديد أقل أذية من النحاس وبالتالي يحتاج وقت أطول بكثير ليصل لدرجة التراكم الضرورية لإحداث الأذية ← إذاً لا يمكن مشاهدة أعراض قبل العقد الخامس أو السادس من العمر ← ولا ينظاها عند الأطفال إطلاقاً حتى لو كان عندهم الطفرة (لأنو لسا ما حصل التراكم الكافي لحدوث الأذية...).

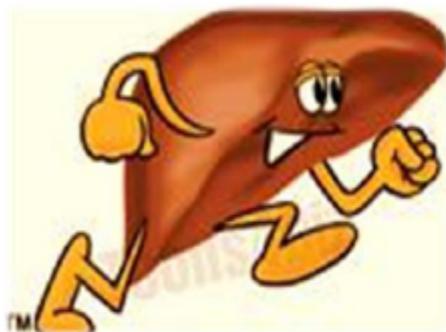
## سير المرض:

منذ الولادة تبدأ عملية زيادة الامتصاص و تراكم الحديد تدريجياً على مر السنوات في

الكبد والأنسجة الأخرى:

⊙ خلال العقد الأول يزداد تركيز حديد المصل.

⊙ في العقدين الثاني والثالث يزداد تركيز الحديد الكبد.



② في العقد الرابع تبدأ الأذية النسيجية.

② في العقد الخامس يبدأ نَشْمَع الكبد وقصور الأعضاء الأخرى.

### المظاهر السريرية:

★ تظهر متأخرةً بعمر الـ 40-60 سنة.

★ الإصابة عند الرجال أكثر من النساء (بسبب الدورة الشهرية والحمول المتكررة التي تسبب

فقدان الحديد الزائد)، لكن تتساوى النسبة بعد سن اليأس.

★ يؤدي المرض إلى تظاهرات عديدة: جلدية، كبدية، غدية، قلبية، مفصلية.

### 1. التظاهرات الجلدية:

☞ تحدث **نُصبغات مُعددة** (بسبب ترسب الحديد و أحياناً الميلائين) 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.

### 2. التظاهرات الكبدية:



لاحظ اللون البرونزي في يد رجل مصاب مقارنةً بيد آخر سليم

⊙ **ضخامة كبدية ممضة:** نتيجة ائخام الخلايا الكبدية بالحديد.

⊙ **آلم بطني مراقي أيمذ:** يتمثل بحس ثقل.

⊙ **نشمة كبد واخذلاطائه:** (دوالي مري، اعتلال دماغي كبدي، حبن .. الخ) .

⊙ **سرطان خلية كبدية.**

B قد يكون تشمع الكبد أو سرطانة الكبد هي **النظاهرة الأولى** التي يكشف في سياقها المرض.

B **القصة الوصفية** لمرضى الهيموكروماتوز الوراثي: هي غالباً **حس ثقل** في المراق الأيمن

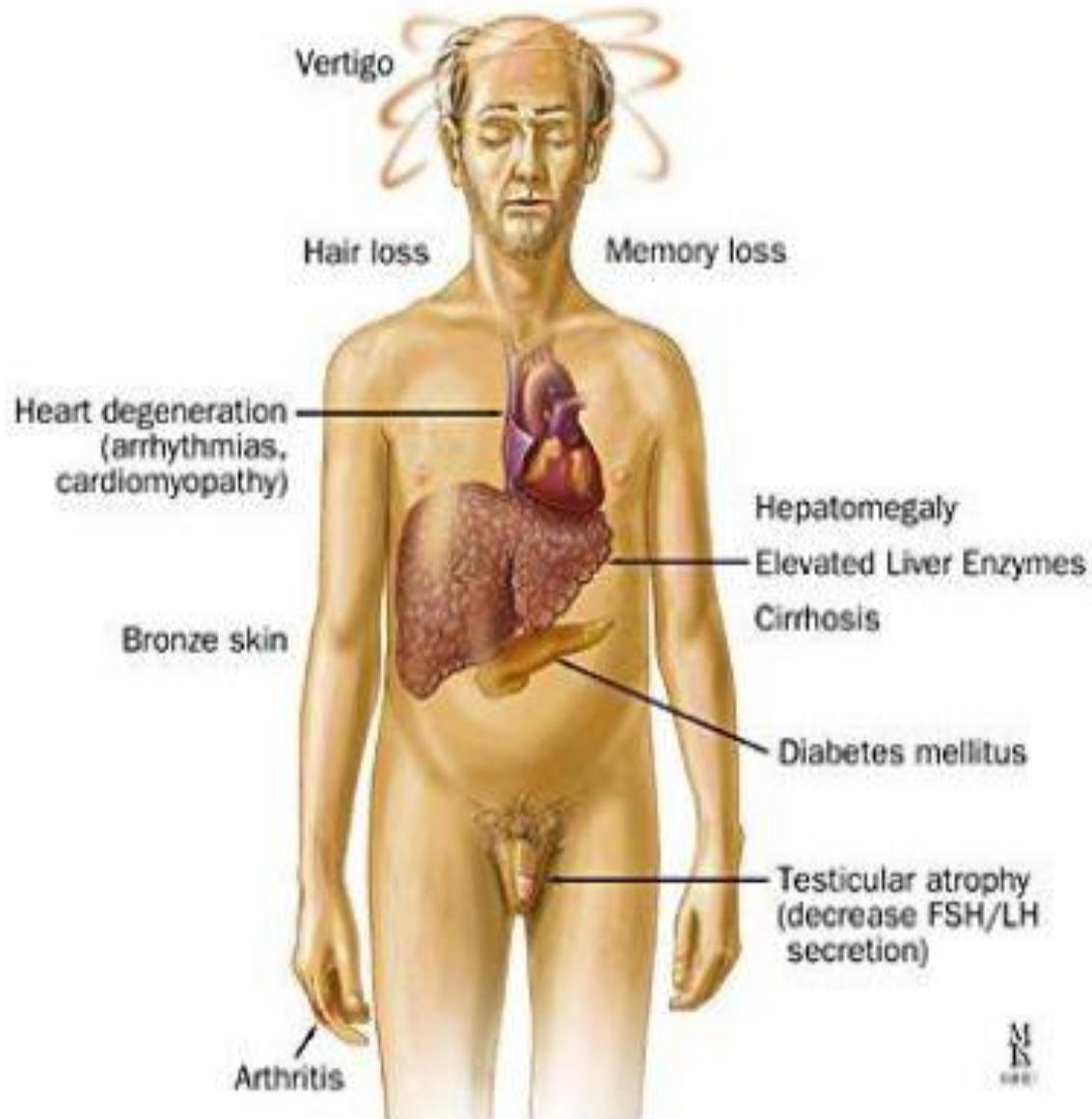
← في الفحص السريري نجد **ضخامة كبد** ← وبالفحوص المخبرية نشخص

الهيموكروماتوز.

### ملاحظة:

- عادةً يتأخر قصور الخلية الكبدية لمرحلة متقدمة جداً ولا يكون صارخ و يكون الحبن نادر الحدوث.

- إذا الأذية الكبدية المسببة بتراكم الحديد ليست شديدة وهذه ميزة المرض.



### 3. التظاهرات الفدية:

داء السكري و اختلاطاته 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).

داء قصور نخامى أمامية أيضاً بسبب ← ترسب النحاس فيها مما يؤدي لنقص إفراز كل موجات الغدد التناسلية وبالتالي قصور الغدد التناسلية.

⤵ عانة، فقد الرغبة الجنسية، ضمور الخصيتين، فقد الأشعار الجنسية الثانوية.

داء تعتبر إصابة البنكرياس والنخامى الشاملة أهم نظاهرتين غديتين تظهران في حال التأخر بكشف المرض.

Vertigo



### 4. التظاهرات القلبية:

▪ اعتلال عضلة قلبية: نتيجة اندخال الحديد ضمن العضلة القلبية.

▪ اضطراب نظم: بعض الأحيان يتدخل الحديد ضمن الجهاز الناظم.

### 5. التظاهرات العصبية:

▪ يؤدي ترسب الحديد في المفاصل إلى إصابة وصفية

نوعية للمرض وهي اعتلال مفاصل سنية سلامة ثاني وثالث (فلا يوجد مرض آخر يسبب

نفس الإصابة)، ويصاب أيضاً الرسغ والورك.

■ قد لا تتحسن الأعراض المفصالية بعلاج المرض.

■ فالآلام المفصالية تكون معندة على العلاج وتضطرنا لاستخدام المسكنات (NSAIDs).

## الفصوص المفصالية

× اضطراب طفيف في اختبارات وظائف الكبد إلى أن يحدث التشمع.

× ارتفاع حديد المصل.

× ارتفاع إشباع الزانسفيرين وهو البروتين الناقل للحديد أي يعبر عن قدرة المصل على

حمل الحديد.

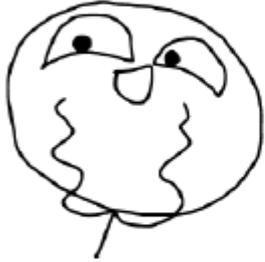
⤴ (إشباع الترانسفيرين = حديد المصل / السعة الكلية الرابطة للحديد) ← فإذا كان

الإشباع فوق الـ 45 % نطلب تحليل طفرة HFE (حيث لا يمكن أن نطلب

تحليل مورثي عالطالعة والنازلة إذا ما كنا شاكين بالمرض بقوة).

× ارتفاع الفيريتين وهو الشكل الخازن للحديد.

← التحاليل السابقة هي مشعرات الحديد في الجسم.



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

## فُرْعَةُ الكَبِد

✿ في الحقيقة إنَّ خزعة الكبد لم تعد أبداً ذات أهمية بسبب وجود فحص الطفرة الطورثي

المشخص والدقيق، كما أن التبدلات المشاهدة في الخزعة هي **تبدلات غير نوعية**، فالفائدة

الوحيدة للخزعة هي **تقدير إنذار المرض وهي مهمة علاجياً**.

✿ قد نرى في التشريح المرضي لخزعة الكبد: **تليف بابي**، **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].

Ⓒ إذا يدخل مع المرض في التشخيص التفريقي ما يلي:

✍ حالات فرط حمل الحديد الأخرى.

✍ أمراض الكبد المزمنة الأخرى.

## المعالجة

### التشخيص والعلاج المبكّر أساسيّ جداً جداً في تحسّس الإنذار بشكل كبير

#### ① الفصادة :

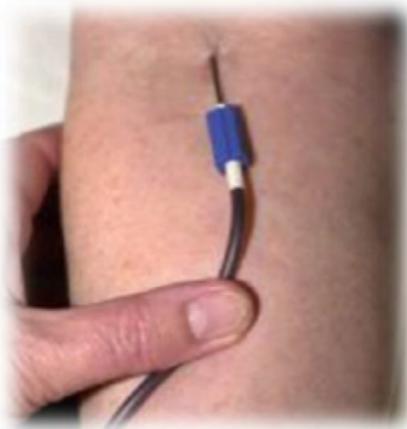
\* وهو علاج سهل بسيط وفعال جداً وقليل التأثيرات الجانبية وجيد التحمل حسب الدراسات المجراة .

\* 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 بالفضادة إلا ونحن آخذين بالاعتبار خضاب المريض وحالته (يعني مو منزل نسحب منو دم ليصير خضابو 5 ☹️ لازم نعطي الجسم فترة زمنية كافية لتعوض الخضاب وبعدا منكمل فصد وهكذا).

\* كما أن الأعراض المفصلية قد لا تتحسن بالفضادة.

## ② خالبات الحديد مثل Desferoxamine :

فعاليتها ليست كبيرة في الهيموكروماتوز، ويمكن أن يقتصر استعمالها على المرضى الذين لديهم:

👉 **نظاهرات قلبية** لأنهم مرضى غير مستقرين هيموديناميكياً.

👉 أو **عدم تحمل للفضادة** مثل مرضى فقر الدم.

👉 **مرضى الثلاسيميا** بسبب نقل الدم المتكرر. أرشيف

☞ فليس من العملي أبداً وصف حماية عن الحديد (لأنو الحديد موجود بكل شي ولا

يمكن منع المريض من الأكل).

## فصوص الأقرابا،:

- 📖 اختبارات كيميائية حيوية لفرط حمل الحديد. (يعني قياس كل من حديد المصل وإشباع الترانسفيرين والفيريتين).
- 📖 تحليل الطفرة ( تنميط وراثي).<sup>2</sup>
- 📖 ومن واجبنا كأطباء أن نقول لأشقاء وأهل المصاب أن هذا المرض وراثي ويمكن أن يكونوا مصابين، كما أن 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 حدثية 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.

<b>الهيموكرومانوز</b>	<b>داء ويلسون</b>	
الحديد	النحاس	<b>المعدن المترسب</b>
زيادة الامتصاص المعوي	نقص الإفراج الصفراوي	<b>الآلية المرضية</b>
أخف من داء ويلسون وتتاخر الأعراض بالظهور	شديدة و باكرة	<b>الأذية النسيجية</b>
الأذية الكبدية لكنها تكون أشد في داء ويلسون		<b>العرض المشترك</b>
تحليل و إثبات وجود الطفرة	خزعة كبد مع عيار كمي للنحاس	<b>الفحص المشخص</b>

والآن ننتقل للحديث بصورة وجيزة عن:

## عوز الفا 1 أنتي تريپسين Alpha-1- antitrypsin deficiency

مرض سيمر معنا بالصدريّة ☺

نعلم بأنّ كل شيء في جسمنا مضبوط بصورة متوازنة: مثلاً على مستوى التخثر ومضادات التخثر وكذلك على مستوى الالتهاب ومضادات الالتهاب ← ويمكن حقيقةً تفسير أي مرض التهابي على أنّه إما فرط نشاط في العناصر المهدضة للالتهاب أو نقص في فعالية العناصر المثبطة للالتهاب.



## ال ألفا 1 أنتي تريبسين ويسمى أيضا بـ Serine protease inhibitor :(serpine)

هو عبارة عن أنزيم موجود في عدة أعضاء وظيفته الأساسية تخريب الإيلاستاز المفترزة من العدلات وبالتالي الحد من الحدثية الالتهابية (يعني مضاد التهاب).

عوز ألفا 1 أنتي تريبسين داء وراثي جسمي مقهور تم توصيفه لأول مرة في ستينيات القرن العشرين عند مرضى انتفاخ الرئة الشديد.

المورثة الطافرة serpinai1 تقع على الذراع الطويل للصبغي 14 و تم تمييز أكثر من 100 أليل لنفس المرض. (لهيك لا يمكن القيام بفحص مورثي لتشخيص المرض لكثرة أشكال الطفرة).



☞ حالة نادرة نسبة حدوثها : 1600\1 - 2000\1 ولادة.

☞ **10%** فقط من هؤلاء المرضى يصابون بمرض كبدي هام سريرياً.

☞ تتساوى فيه الإصابة عند الجنسين.

☞ 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.



التهاب السبلة الشحمية  
panniculitis

الرضع	الطفولة الباكرة	الطفولة المتأخرة والبلوغ
يرقان انسدادى مطول	ارتفاع ناقلات الأمين	التهاب كبد مزمن فعال
ارتفاع ناقلات الأمين	ضخامة كبدية لاعرضية	تشمع كبد مجهول السبب
أعراض ركودة صفراوية	سوء وظيفة كبدية شديد	فرط توتر بابي ، HCC

وهكذا نخصر نطاق التغير بالإصابة الكبدية للولدان في مرضين هما:

عوز ألفا-1- أنتي تريبسين، داء ويلسون.

✚ كما أنّ آلية الإصابة الكبدية تختلف تماماً عن الإصابة الرئوية حيث يكون سببها في الرئة النهائي مزمن أما في الكبد فالسبب هو حبيبات ألفا 1 أنتي تريبسين المكوثره ضمن هيولى الخلايا الكبدية بعد تصنيعها ويعد تراكمها بطيء ← وبهذا تحتاج الإصابة الكبدية لفترة زمنية طويلة مما يجعل فقط 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 المطسويات المصلية لا أنتي تريبسين AAT (10- 15% من الطبيعي) ← وهذا أهم فحص لأنه يعتبر نقطة البدء.

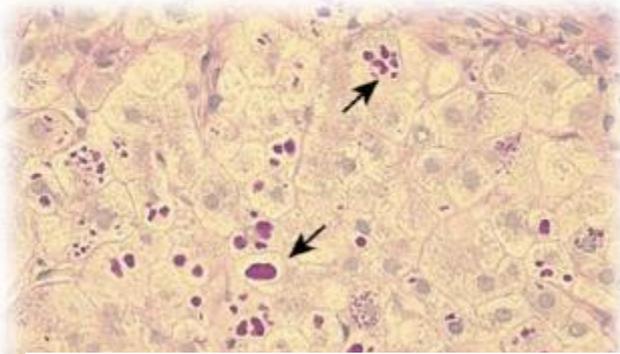
③ تحديد النمط الشكلي PHENOTYPE للبروتين. (PIMM-PIMZ-PIZZ)<sup>3</sup>

③ تحديد النمط الجيني MOLECULAR GENOTYPE.

③ حبيبات إيجابية ال PAS مقاومة للدياستاز في الخلايا

الكبدية (يعني منعمل خزعة ومنطلب من المشرح المرضي

تلوينها ب PAS). (الأسهم في الشكل المجاور)



## التدبير:

❁ لا توجد معالجة نوعية للمرض الكبدية.

❁ إيقاف التدخين لأنه يحد ذاته يؤهب لحدوث انتفاخ رئة.

❁ إيقاف الكحول، أيضاً يعتبر مؤهب للمرض.

❁ زرع الكبد: يُحسن البقاء بنسبة 92% خلال 5 سنوات، ويُلجأ إليه في حالة إصابة

كبدية شديدة ومتقدمة.

- عوز ألفا 1 أنتي تريسين: يوضع في التشخيص التفريقي لارتفاع ناقلات الأمين أو لمرض

كبدية مزمن مجهول السبب.

- وعند الشك به نطلب العيار المطلقي لا AAT كفحص مبدئي.

✚ قد تكون الإصابة الكبدية هي الظاهرة الوحيدة لعوز AAT أي لا ترافق مع انتفاخ رئة

وذلك يعود لاختلاف الآلية المرضية لكليهما.

# البورفيريا الكبدية (الحادة المتقطعة) Hepatic :porphyria

ولنبداً بقصتين ظريفتين عن هذا المرض ^\_^:



املك 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 والأوروبية 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 ويسرف 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.



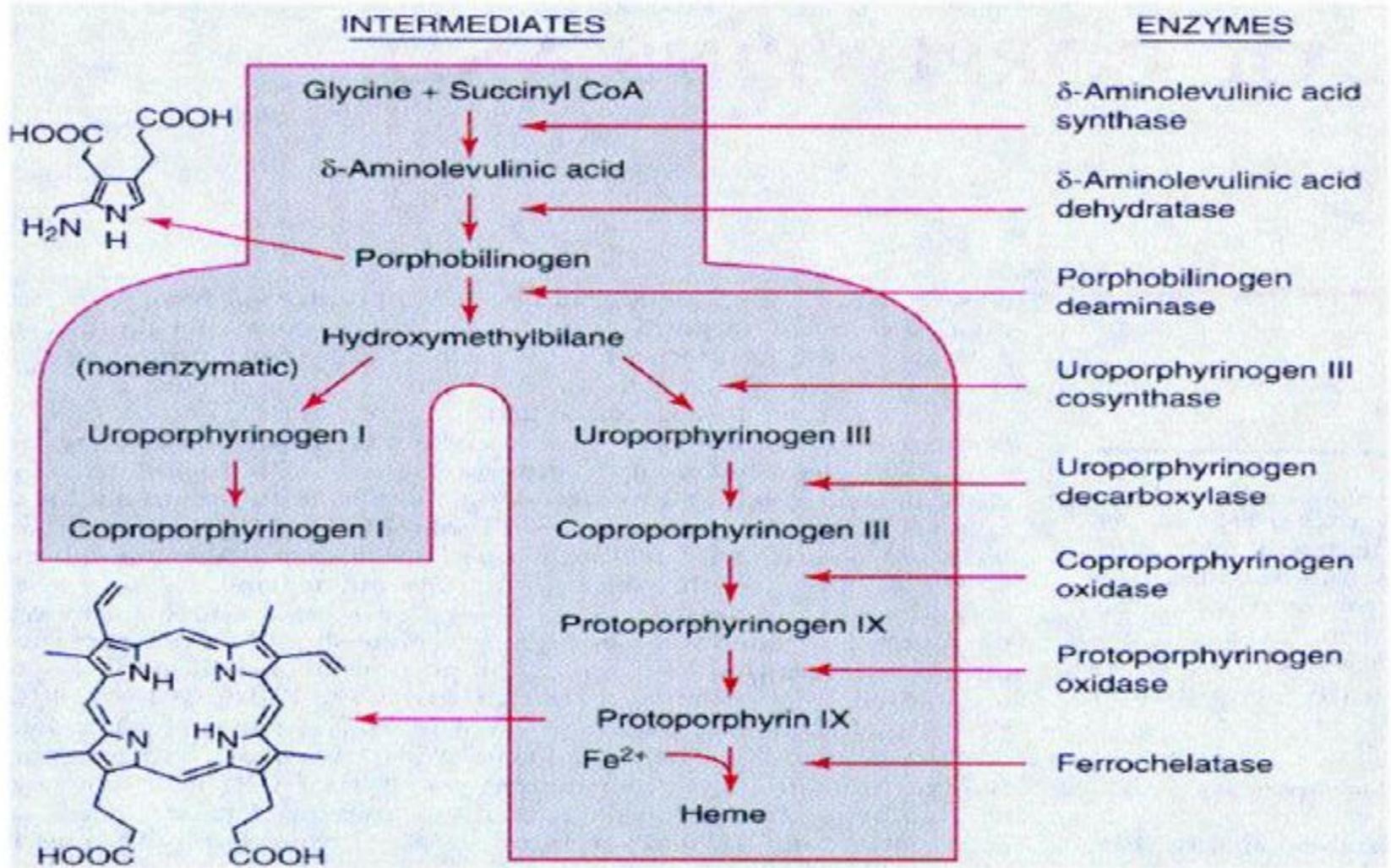
## البورفيريا:

- الاسم مشتق من الإغريقية ويعني أرجواني.
- تتميز بفرط إنتاج وإفراز 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 لاصطناع الهيموغلوبين، الميوغلوبين، الكاتالاز

والسيتوكرومات P-450 , b5.

# المخطط التالي يوضح الاصطناع الحيوي للهيم



## 1- تصنيف البورفيريات:

- ✓ بحسب موقع الآفة: بورفيريات كبدية أو بورفيريات كريات حمراء.
- ✓ بحسب النّظاهر السريري: (جلدي فقط أم عصبي حشوي).

## 2- التظاهرات السريرية:

متنوعة للغاية:

✦ بورفيريا حادة: نوب ألم بطني (فهي نوبية) بسبب

اعتلال الأعصاب الحشوية (لا تترافق بأعراض جلدية).

✦ بورفيريا حادة: آفات جلدية مؤلمة فيزيولوجيتها

المرضية الحساسية الضوئية للبورفيرين المتراكم في

الجلد أو في الدم في الأدمة.



اليوم لدينا الطعم هو عن البورفيريا الحادة المتقطعة التي تتميز بعدم وجود تظاهرات جلدية.

## البورفيريا الحادة المتقطعة (AIP) Acute Intermittent :porphyria

👉 AIP الشكل الأكثر شيوعاً و شدة من البورفيريات الكبدية الوراثية.

👉 اضطراب جسدي قاهر نسبة حدوثه 1-2 \ 100000 شخص.

👉 90% 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 و هو الغالب، بالمقابل وجود أعراض تشير بوضوح له يجعل تشخيصه سهلاً).

👉 تحدث نتيجة عوز جزئي في فعالية PORPHILINOGEN (PBGD) و ينتشر العوز في

جميع الأنسجة.

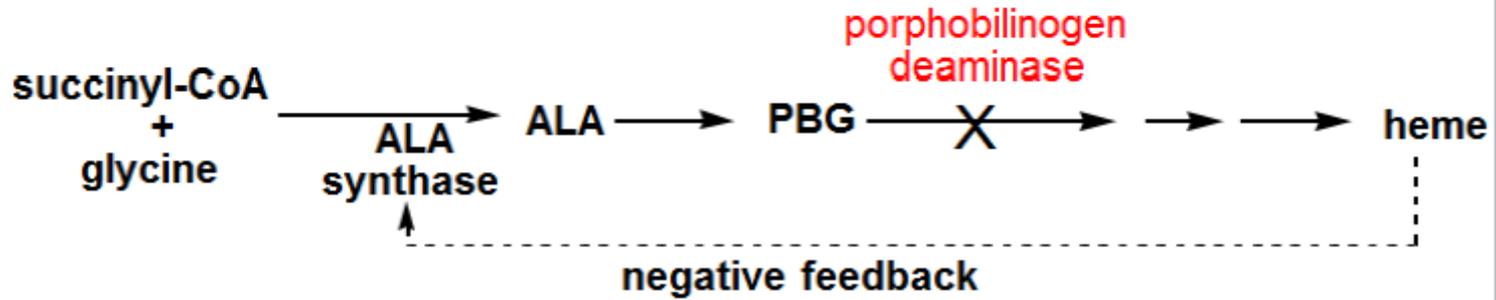
### الفيزيولوجيا المرضية :

وجود عوز في الخميرة PBGD يؤدي لنوقف تحول الـ PBG إلى جزيئات الهيم فينخفض

مستوى الهيم (وهذا يسبب اضطراب في التلقيح الراجع السلبي) حيث يرسل إشارة لتنفيذ

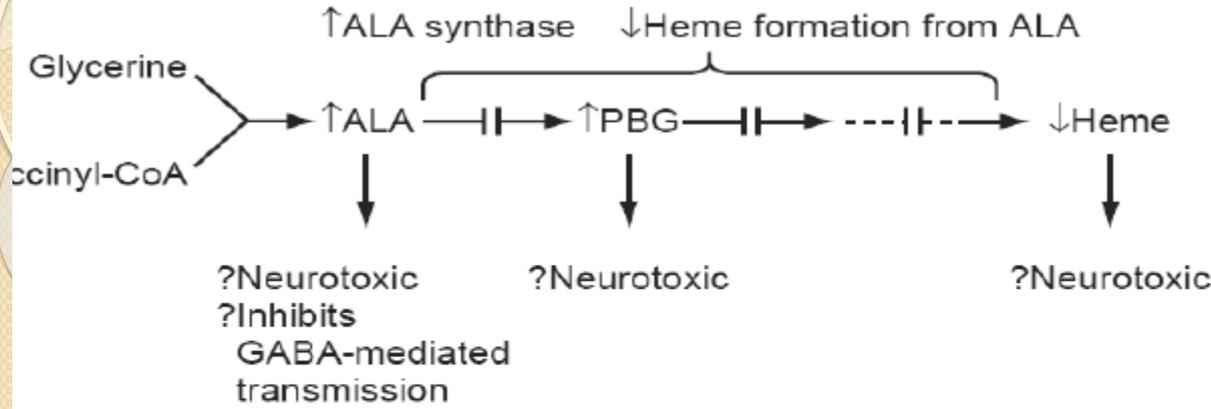
الإنزيم  $^4\text{ALA synathase}$  و بالتالي: ← يزداد اصطناع المركب ALA أمينو

ليفولينيك أسيد ← ويتراكم كل من ALA و PBG وهذان المركبان هما المسؤولان عن الإصابة بالبورفيريا الحادة المتقطعة ولهما تأثير سمي كبير على الأعصاب الذاتية.



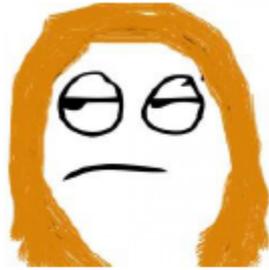
← يسبب ذلك الخلل :

- ♫ اضطراب الوظيفة العصبية **Neurologic dysfunction**.
- ♫ إصابة الأعصاب الذاتية المحيطة و / أو الجهاز العصبي المركزي.
- ♫ اضطرابات عصبية حشوية: وهي المسؤولة عن الألم البطني.<sup>5</sup>
- ♫ البورفيريا قد تترافق أو لا تترافق مع نقص في الهيم



**المخطط المجاور  
يمثل الفيزيولوجيا  
المرضية للتظاهرات  
العصبية**

### 3-التظاهرات السريرية:



- دائماً بعد سن البلوغ و أكثر شيوعاً لدى النساء.
- تكون على شكل نوب أيام - أشهر.<sup>6</sup>
- لا توجد تظاهرات جلدية.
- والأهم هو الأعراض الثلاثة التالية:

#### ① الألم البطني:

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

## ② اعتلال أعصاب محيطية:

ضعف عضلي\_أعصاب قحفية، شلل بصلي، توقف تنفس، اختلاجات، (كما يحدث نقص صوديوم، متلازمة الإفراز الغير سوي للهرمون المضاد للإدرار<sup>7</sup> SIADH) أرشيف

## ③ مظاهر نفسية:

قلق، كآبة، نفاس، مخاوف، هذيان.

**قاعدة مهمة:** ألم بطني + اضطراب نفسي = البورفيريا الحادة ← ويجب دائما التفكير بهذا

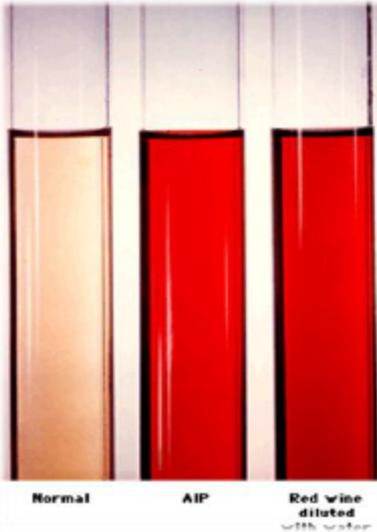
المريض قبل أن نقول أن المريض مهستّر أو مريض نفسي.

\* في الحالات الشديدة يطرح ALA & PBG في البول وبعد فترة يتحول لون البول للأحمر.

\* في الشكل المجاور عينتا بول: اليسرى طبيعية، والوسطى تعود لمريض

AIP في حالة شديدة لون البول أحمر كالنبيد (في الأنبوب الأيمن)

لوجود ALA & PBG .



## 4-العوامل المؤهبة :

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

## 5-التشخيص:

٧ اختبار المسح: اختبار واتسون- شفارتز < في الحالات الإسعافية وهو معايرة & ALA

PBG في البول<sup>8</sup>. أرشيف

٧ التشخيص المؤكد:

b عيار أمينوليفولينيك أسيد ALA في بول 24 ساعة.

b عيار بورفوبيلينوجين في بول 24 ساعة.

b المعايير الإنزيمية للـ PBGD في الكريات الحمر.

## 6. المعالجة:

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

▪ إيقاف جميع الأدوية التي يمكن أن تثير البورفيريا الكبدية.

▪ إيقاف التدخين و الكحول، وتجنب الشدات.

▪ معالجة الإنذانات المرافقة.

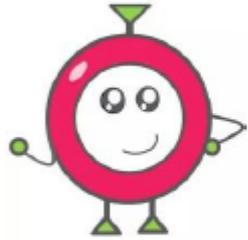
▪ علاج داعم: ألم (بإعطاء مسكنات) \_ اضطرابات الشوارد والذي سببه الإقياءات

والإسهالات \_ نقص الصوديوم.

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

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

▪ تطبيق الهيم وريدياً (ما يزال تجريبياً).



نعود ونكرر ونؤكد بأنه:

يجب أن توضع الورفيريا الحادة الهتقطعة في التشخيص التفريقي لألم بطني متكرر مترافق بمظاهر نفسية و/أو اعتلال أعصاب.

## 7. الوقاية من النوب

- 1- المحافظة على وارد غذائي كافي.
- 2- تجنب الأدوية المحرصة.
- 3- معالجة الأمراض الانتانية بسرعة.
- 4- تطبيق أنفي أو تحت الجلد لـ LHRH ( luteinizing hormone releasing hormone ) في الحالات المرتبطة بالدورة الشهرية.
- 5- تجريبياً: مستحضرات الهيم وريدياً مرة أسبوعياً.

شكرا لإصغائكم