

Wilson disease: Case presentation and review

Dr. Hala said*

(Received 8 / 3 / 2022. Accepted 10 / 4 / 2022)

□ ABSTRACT □

Wilson's disease: introduction / definition:

Wilson disease (WD) by definition is a rare, serendipitous, autosomal recessive disease caused by genetic mutations in the level of the ATP7B gene located on chromosome 13, characterized by the accumulation of free copper primarily within the liver, brain, and pericornea, which justifies the description Its subtlety and aesthetics: a state of copper intoxication.

Its nervous form is considered one of its main forms, which is distinguished by being treatable, but it has dangerous manifestations that persist despite treatment in some patients, in addition to the possibility of neurological deterioration in others even after starting treatment.

*Assistant Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University- lattakia- Syria.
Halasaid196@gmail.com

داء ويلسون: حالة سريرية و قراءة شاملة للمرض

د. هاله سعيد*

(تاريخ الإيداع 8 / 3 / 2022. قُبِلَ للنشر في 10 / 4 / 2022)

□ ملخص □

داء ويلسون: مدخل / تعريف:

داء ويلسون (WD) Wilson disease بالتعريف مرض نادر المصادفة، وراثي من النمط الجسدي المقهور، ينجم عن طفرات وراثية على مستوى ATP7B Gene الموجود على الصبغي 13، يتميز بتراكم النحاس الحر بشكل أساسي داخل الكبد و الدماغ و ما حول القرنية، مما يبرر الوصف الأكثر دقة و جمالية له: حالة من الانسمام بالنحاس. يعتبر شكله العصبي واحداً من أشكاله الرئيسية، و المتميز بكونه قابل للعلاج، إلا أنه ذو تظاهرات خطيرة تستمر رغم العلاج لدى بعض المرضى، أضف لإمكانية حدوث تدهور عصبي لدى آخرين حتى بعد البدء بالعلاج.

* مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية Halasaid196@gmail.com

الحالة: Case presentation:

قبلت مريضة شابة تبلغ من العمر 14 عاما" للدراسة في الشعبة العصبية لمشفى تشرين الجامعي، و ذلك إثر شكاية الأسرة من اضطراب المشي لديها: مشية مترنحة، دامت لعدة أشهر خلال صيف 2017، تلاها اضطرابا" ملحوظا" في السلوك: الضحك بطريقة غير مناسبة و غير منسجمة مع تقاليد الوسط المحيط بها، بالإضافة لدرجة من العدوانية المترقية مع مرور الوقت، تظهر في تعاملها مع ذاتها و الآخرين أيضا": عض أصابع الوالدة (الصورة 3) و الصراخ المنكرر بصوت مرتفع، مما سبب معاناة لدى الكادر الطبي و التمريضي بالإضافة للمرضى المتواجدين في الشعبة.

فرضت حالة الهياج و فرط الاستثارة هذه السؤال عن حالتها خلال الفترة السابقة للاستشفاء لمعرفة تواجد أعراض أخرى آنذاك، و تبين تراجع أدائها للكفاءات المدرسية و تبدل سويتها العلمية من طالبة متفوقة تأخذ المرتبة الثالثة في صفها إلى عدم القدرة على الاكتساب المعرفي و التغيير الملحوظ في نموذج الخط لديها: الكتابة الصغرى و الدقيقة (Micrography)، كما ذكرت الأسرة ملاحظتها لرجفان على مستوى اليدين أثناء العمل (الكتابة و ارتداء الملابس و تناول الطعام) و تثبيت الوضعة، مترقي تدريجيا" من حيث التواتر و السعة، مؤديا" إلى اعتمادها على والدتها في كثير من الفعاليات و ذلك لعدة أشهر قبل الاستشفاء و أثناءه.

لم يذكر الوالدين وجود ما هو ملفت للانتباه في سوابقها المرضية الشخصية و كذلك الحال فيما يخص السوابق المرضية العائلية آنذاك.

أظهر الفحص العصبي للمريضة عند القبول ملامحا" و جهية متميزة بفقد التعابير و الفم نصف المفتوح (الابتسامة الساردونية: الصورة 1) و الإلحاح، بالإضافة لصوت منخفض اللحن و لغة يصعب فهمها، مع سيطرة للحركات اللاإرادية من نمطين اثنين:

أولاً" الرجفان: من النمط المرتبط بالعمل، ذو السعة العالية، و الشبيه بخفقان الجناحين عند تثبيت الطرفين العلويين و هما ممدودين أمام الجسد.

ثانياً" سوء الوتار المحوري Axonal Dystonia: الملفت للانتباه سواء و هي متواجدة في سريرها بوضعية الاستلقاء أو أثناء المشي (الصورتان 1 و 2)، مما أثر على استقلاليتها الذاتية، بالإضافة إلى سوء الوتار الوظيفي أو المرتبط بالعمل على مستوى اليدين أثناء أداء عمل ما.



الصورة (1): سوء الوتار المحوري و المريضة بوضعية الوقوف، و الابتسامة الساردونية



الصورة (2): الوجه الفاقد للتعبير و سوء الوتار المحوري و المريضة في سريرها



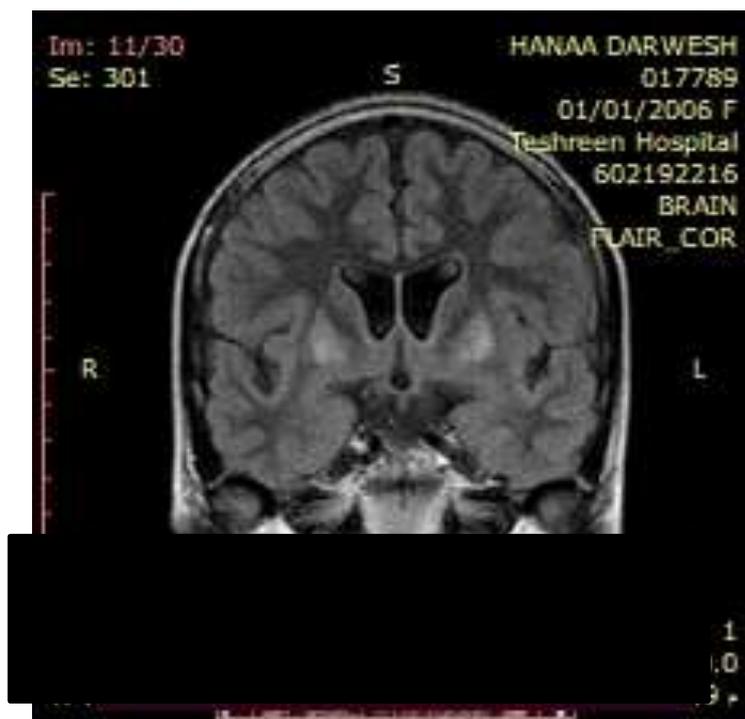
الصورة (3): اضطراب السلوك لدى المريضة (عض أصابع الوالدة)

لم يظهر الفحص العصبي اضطراباً على مستوى الأعصاب القحفية أو المنعكسات الوترية أو الحس، و كانت المريضة واعية، متجاوبة، متوجهة بشكل سليم في الزمان و المكان و معرفة الأشخاص (معطيات التقييم هذه بعيداً عن فترات صراخها و فرط الاستثارة و العدوانية)، بالإضافة إلى سلامة العلامات الحيوية (الضغط الشرياني: 110/70 mm/hg، النبض المحيطي: 80/m، درجة الحرارة: 37.5°، SPO2=96%).

لم تظهر الفحوص المخبرية اضطراباً في التعداد العام و الصيغة (لا يوجد فقر دم) أو وظائف الكلية (سلامة الوظيفة الكلوية و كذلك فحص البول و الراسب) أو تلك المرتبطة بالكبد (الخمائر الكبدية طبيعية، زمن البروثرومبين طبيعي). تطرح مقارنة حالة المريضة الشابة المذكورة آنفاً تشخيص داء ويلسون، نظراً لكلاسيكية اللوحة السريرية لديها و المتميزة بحركات لاإرادية (يسيطر عليها الرجفان و سوء الوتار) مترافقة مع تراجع معرفي و اضطراب نفسي انفعالي و هزج.

يملك التشخيص الباكر لداء ويلسون أهمية خاصة، و ذلك أملاً بتراجع أعراضه ذات الثقل الهام على حياة المريضة و الوسط المحيط بها.

أظهرت الدراسة العينية إيجابية حلقة Kayser–Fleischer، و بينت دراسة الأحشاء البطنية وجود ضخامة كبدية خفيفة معزولة، و كان الرنين المغناطيسي للدماغ إيجابياً إذ أظهر المناطق عالية الإشارة على مستوى Pallidum في الزمن T2 بالإضافة إلى وجه دب الباندا العملاق على مستوى Mesencephale (الصور الشعاعية 1 و 2).



الصورة الشعاعية (1): المناطق عالية الإشارة المتناظرة على مستوى النويات القاعدية المركزية لدى المريضة/ زمن الـFLAIR.



الصورة الشعاعية (2): مظهر دب الباندا على مستوى الـ Mesencephale/ زمن الـFLAIR.

بينت الفحوص المصلية المجراة ارتفاعاً في معدل النحاس المطروح في بول 24 ساعة (297 ميكروغرام) و انخفاضاً في سيربولوبلازمين المصل (3.37 ملغ / دل): اكتمال المعايير التشخيصية، و بالتالي البدء بالعلاج بخالب النحاس

الـ D-penicillamin بجرعة صغيرة، رفعت تدريجياً حتى تم الوصول إلى 250 ملغ ثلاث مرات يومياً، لتعود المريضة من جديد إلى قسم الإسعاف، بسبب تطويرها اندفاعات جلدية تحسسية مما أدى لإيقاف الدواء المتهم و البدء بالستيروئيدات القشرية حتى تمام السيطرة على الإصابة الجلدية، ثم أعيد الـ D-penicillamin من جديد مترافقاً مع الـ Zinc بمعدل 50 ملغ ثلاث مرات يومياً و الـ Pyridoxin بمعدل 25 ملغ يومياً، أضيف لابتعاد المريضة عن كافة الأطعمة الغنية بالنحاس و تنبيهها حول تجنب الصحون و الملاعق النحاسية و صنابير المياه النحاسية - إن وجدت -.

لم تقتصر المعالجة على ما سبق، إذ أضيف الـ Clonazepam بجرعة صغرى 0.5 ملغ مرتان يومياً لتخفيف معاناتها من الرجفان، و ظهر التحسن لدى المريضة بعد ستة أشهر من بدء العلاج، على مستوى سوء الوتار المحوري والرجفان بنمطه المرتبط بالوضعية في البدء و من ثم القصدي أي المرتبط بالعمل، كما طرأ تحسناً على خطها أو طريقة كتابتها، أضيف لتراجع تدريجي و ملموس لاضطراب السلوك، و لكنها ما تزال تحافظ على ظاهرة الضحك بطريقة غير مناسبة، كما تمكنت من اجتياز امتحان الشهادة الثانوية الإعدادية حاصلة على معدل عام قدره 210/290.

خضع أفراد الأسرة (الوالدان و الإخوة) لاستشارة عينية فقط، بهدف التوعية أولاً حول تواجد مرض وراثي، و إمكانية وجود حالات غير عرضية ثانياً، و سجلت سلبيتها لديهم جميعاً، و لكن تبين فيما بعد بفضل متابعتنا لعدد من المرضى تواجد داء ويلسون لدى اثنين من أولاد عم الوالدة: أحدهم يملك تظاهرات عصبية فقط و الآخر عصبية وكبدية، و هذا بحد ذاته يحمل المتعة العلمية من جهة، و يفسر بتقاليد المجتمع الشرقي و عاداته من جهة أخرى، إذ تعزى الأمراض المتصفة باضطراب سلوكي إلى نوع من الجنون، أو ربما كانت الوالدة على غير دراية بإصابة أقربائها خاصة إن تم اعتبارهم مصابين بمرض نفسي صرف.

نورد فيما يلي Review لداء ويلسون.

داء ويلسون: مدخل / تعريف:

داء ويلسون (WD) Wilson disease بالتعريف مرض نادر المصادفة، وراثي من النمط الجسدي المقهور، ينجم عن طفرات وراثية على مستوى ATP7B Gene الموجود على الصبغي 13، يتميز بتراكم النحاس الحر بشكل أساسي داخل الكبد و الدماغ و ما حول القرنية، مما يبرر الوصف الأكثر دقة و جمالية له: حالة من الانسمام بالنحاس.

يعتبر شكله العصبي واحداً من أشكاله الرئيسية، و المتميز بكونه قابل للعلاج، إلا أنه ذو تظاهرات خطيرة تستمر رغم العلاج لدى بعض المرضى، أضيف لإمكانية حدوث تدهور عصبي لدى آخرين حتى بعد البدء بالعلاج.

تقرض المقاربة المثلى لداء ويلسون ضرورة الانتباه إلى معطيات عديدة منها ما هو إيجابي و الآخر سلبي، فنحن أمام مرض خطير رغم ندرة مصادفته، و ذلك بسبب احتمال تطور التهاب الكبد الصاعق، أو التشمع الكبدي أو الاختلاطات العصبية للمرض، أضيف لشيوع التأخر في التشخيص، و تميزه بتغايرات شديدة من ناحية الأنماط الجينية و الظاهرية.

شهد الأدب الطبي تطوراً في مقارنته من الناحية الجينية و البيولوجيا الجزيئية، و يفرض تشخيص حالة واحدة في الأسرة ضرورة حتمية لفحص باقي أفرادها دون أن يكون ذلك مقتصرًا على الإخوة فقط، و ننوه أخيراً لوجود علاج نوعي فعال للمرض إن تم البدء به باكراً، أضيف إلى الدور الهام لازدراع الكبد في علاجه.

تاريخ الأدب الطبي لداء ويلسون:

ذكر المرض للمرة الأولى في الأدب الطبي من قبل (1861) Frerichs في كتيبه المتحدث عن الأمراض الكبدية، ثم وصفه (1883) Westphal كاضطراب عصبي مترقي مترافق مع رتة و رجفان قصدي و صمل و هزج و إلعاب و عدم ثباتية انفعالية و أطلق عليه اسم التصلب الكاذب Pseudosclerosis. ذكر ترافقه مع التشمع الكبدي من قبل (1898) Strumpell، و وصفت الحلقة الخضراء ما حول القرنية من قبل Kayser، و فيما بعد (1902-1903) Fleischer. اقترح الطبيب البريطاني الشاب (1912) Samuel Alexander Kinnear Wilson مصطلح التشمع الكبدي العدسي المترقي لوصف مرض عائلي نادر المصادفة، مميت، منتصف بالتشمع الكبدي المترافق مع إصابة عصبية متميزة بسوء الوتار و الرتة و عسرة الحركية لدى المرضى من فئة الشباب. (انظر الوصف المذكور من قبل Wilson في الأسفل).

What Wilson actually said



Dr. Kinnear Wilson

What must be considered, as it seems to me, the most curious and the most remarkable feature of this familial nervous disease is the constant presence of a profound degree of cirrhosis of the liver. This hepatic cirrhosis does not reveal itself by any symptoms during life, nevertheless it is always found after death. It is mixed in type, as will be subsequently shown. Syphilis and alcohol, as possible morbid agents in connexion with this cirrhosis, can, I believe, be entirely excluded. This association, in young people, of cirrhosis of the liver with bilateral symmetrical softening of the lenticular nucleus constitutes the disease from the pathological standpoint; clinically, the symptoms are exclusively nervous.

Wilson Brain 1912:34:295

افترض (1913) Rumpel فيما بعد أنه مرض تال لاضطراب استقلاب النحاس، ليوضح (1921) Hall صفته الوراثية (نمط جسدي مقهور)، أما (1948) Cumings فهو الذي بين دور تراكم النحاس في حدوث التظاهرات السريرية، و أثبت Laurel في العام ذاته اضطراب الـ Ceruloplasmin.

يعتبر التطور الجيني الحدث الأكثر أهمية في تاريخ الأدب الطبي للمرض، بدءاً من (1985) Frydman الذي اكتشف الجين المضطرب على مستوى الكروموزوم 13، يتلوه فيما بعد تحديد الـ 7B Gene من قبل ثلاث دراسات طبية و بشكل مستقل (Bull, Tanzi, Yamagushi; 1993-1995)، و تم التعرف على ما يزيد عن 600 طفرة جينية حتى تاريخه.

سجل الأدب الطبي أيضاً "تطوراً" تصاعدياً فيما يخص اكتشاف العلاجات الدوائية الحديثة التي يمكن اعتبارها بمثابة تغيير هام في حياة مرضى WD:

(1) - اقترح (1951) Cumings العلاج بـ (British Anti-Lewisite B.A.L (2-3 Dimercaptoprol)، و هو مستحضر معروف خلال الحرب العالمية الأولى كـ Antagoniste de Gaz de Combat، و يعتبر المركب الدوائي

- الأول الخالب للنحاس بشكل نوعي و يعطى حقنا عضليا"، و لكنه ذو آثار جانبية عديدة: الآلام في مواقع الحقن، ارتفاع درجة الحرارة، نقص الكريات البيض، الخراجات، البيلة الدموية.
- (2) - اقترح (1956) Walshe العلاج المناسب للخالب للنحاس فمويا: "D-Penicillamin.
- (3) - استخدم (1961) Schouwink الزنك محققا "نجاحا".
- (4) - طور (1969) Walshe استخدام مركب دوائي جديد كحل بديل لعدم تحمل الـ D-penicillamin و هو ne "TriéthylèTétramine".
- (5) - طرح (1977) Hoogenraad الزنك كعلاج للمرض.
- (6) - أثبت (1983) Brewer فائدة الزنك في علاج المرض.
- وبائيات داء ويلسون:**

تختلف نسبة انتشار المرض وفقا للعرق، و تقدر بـ 12-25 حالة / مليون مواطن، و يصيب كلي الجنسين، و ذو تواتر مرتفع لدى متغايري اللواقح، و يتواجد في كافة أنحاء العالم، و لكن يعتقد البعض أنه أكثر شيوعا في البلدان التي يكثر فيها الزواج بين الأقارب من الدرجة الأولى، كما بينت الإحصائيات الأوروبية أن التواتر الأكثر ارتفاعا لتشخيصه هو في أستراليا (3/100.000 مواطن) و ألمانيا (2.5/100.000 مواطن)، و شوهدت نسبة الحدوث الأعلى في العالم لدى سكان Costa Rica {4.9/100.000 مواطن} مترافقة مع طفرة {Asn1270Ser} و Sardinia {1/10.000} مترافقة مع طفرة {427del/_441}.

الفيزيولوجيا المرضية لداء ويلسون:

يعتبر النحاس عنصرا غذائيا رئيسيا، يساهم في كثير من التفاعلات: التنفس الميتوكوندري، اصطناع الميلانين، استقرار الحديد، وسائل الدفاع المضادة للأكسدة Défenses antioxydantes.

تغيرات النحاس و تجمعها لدى الإنسان الطبيعي: Normal copper fluxes and pools

يحوي جسم الإنسان الطبيعي 110 ملغ من النحاس المتوضع بصورة أساسية على مستوى العضلات (28 ملغ) و العظام (46 ملغ) و النسيج الضامة، هذا من جهة و من جهة أخرى فهو مادة أساسية لا غنى عنها من أجل تحقيق التطور الطبيعي للجملة العصبية المركزية و سلامة وظيفتها، و يقدر تركيزه في دماغ الإنسان البالغ بـ 10-7% من النحاس الكلي الموجود في الجسم، و هذا معادل تماما لما هو في الكبد الذي يعتبر العضو الرئيس المنظم لنحاس الجسم، علما أن هنالك تبايرات في تراكيزه الدماغية من منطقة لأخرى، و هذا ما يعبر عن تنوع و تباير الحاجات الاستقلابية له خلال تطور الدماغ.

يقدر محتوى البلازما من النحاس بما يقارب 1 ميكروغرام / ليتر: 60-95% من هذا المحتوى يتواجد بشكل مرتبط مع السيربولوبلازمين، المتصف بكونه المصدر المزود للأعضاء المحيطة بالنحاس الذي يعتبر Essential cofactor للعديد من الأنزيمات.

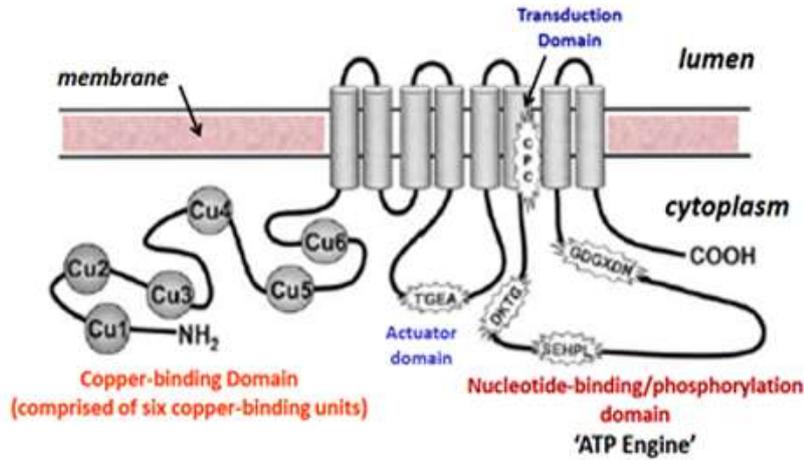
يقدم النظام الغذائي الطبيعي للإنسان 5-1.5 ملغ من النحاس خلال اليوم الواحد، و 50-60% منه لا يمتص إذ يطرح في البراز، و 25-40% منه يمتص من قبل العفج حيث يتم تخزينه و ارتباطه بشكل غير سمي مع Metallothioneins، و انطلاقا من هذا التجمع المعوي سيتجه 75% منه نحو الدوران الباي مرتبطين بالألبومين أو Transcuprein ليتم قنصه من قبل الكبد، و ما تبقى أي 25% سيرتبط مع الألبومين داخل الدوران.

يعيد الكبد من جديد طرح 20% من النحاس نحو السبيل المعدي - المعوي و ذلك عبر الصفراء، و ينقل 80% منه نحو المحيط بشكل مرتبط مع السيريلوبلازمين: ننوه هنا لكونه -أي السيريلوبلازمين- أوكسيداز حديدي Ferroxidase مسؤول عن استقرار الحديد، و أنه لا يلعب دورا "رئيسيا" في استقلاب النحاس. يقدر إطراح الصفراء للنحاس يوميا" بمقدار 2.5 ملغ، و تطرح مقادير مماثلة عن طريق اللعاب و المعدة و البنكرياس و الأمعاء: هذه هي المصادر الداخلية التي تزود الإنسان بالنحاس، أضف لإعادة امتصاص المخاطية المعوية لنسبة كبرى منه (80% تقريبا)".

تغيرات النحاس لدى مريض داء ويلسون:

يقوم ATP7B بنقل النحاس نحو شبكة Trans-Golgi و إطراحه من قبل الصفراء، و يساعد مضاد الأكسدة Protein 1 المترجم للنحاس Copper Chaperone في نقله إلى مواقع الارتباط 6 copper-binding domains ضمن الـATP7B، و يؤدي هذا الارتباط بدوره إلى حلمة "Hydrolysis" الـATP، و هذا ما يزيد بالطاقة الضرورية لنقل النحاس نحو الليوزوم بهدف الاندماج داخل السيريلوبلازمين الذي سيقوم بتحريره فيما بعد إلى الدوران. (الشكل 1).

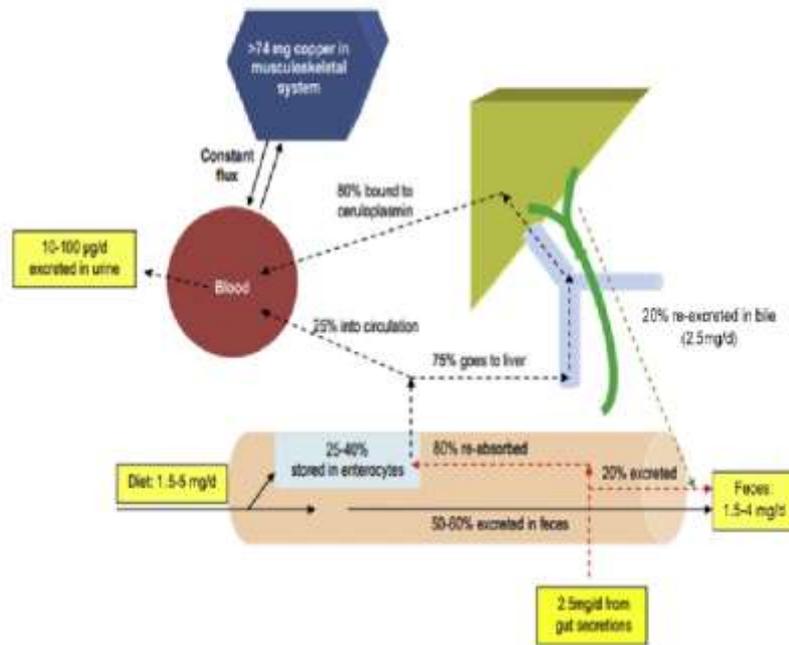
Wilson ATPase (P_{1B}-type ATPase)



الشكل (1): نموذج ATPase لدى مريضى داء ويلسون

تنظم مستويات النحاس داخل الخلايا الكبدية توزعه داخل الخلوئ من جهة و وظيفة الـATP7B من جهة أخرى: إذ يساعد باصطناع كوبروبروتينات Cuproproteins كـCeruloplasmin عندما تكون مستويات النحاس طبيعية، علما أن الـApo-ceruloplasmin و هو (Copper-free ceruloplasmin) أقل استقرارا في الدوران من الـHolo-ceruloplasmin و هو (Copper-bound ceruloplasmin). يسهل الـATP7B إطراح النحاس داخل الصفراء عندما يتواجد بكميات زائدة داخل الخلايا و ذلك بآلية الطرد الخلوئ "Exocytosis"، و بالتالي ستؤدي إصابته بالظفرات إلى إعاقة إطراح النحاس من قبل الصفراء و تراكمه داخل الكبد إما بشكله الحر أو مرتبطا بالـMetallothioneines، و يتوقف اندماجه داخل الـApo-ceruloplasmin، و هذا بدوره سيحدث تناقصا في

الـ Copper-bound ceruloplasmin/Holo-ceruloplasmin / الجوال في الدوران لتكون النتيجة النهائية تحرر النحاس بشكله الحر داخل الدوران و زيادة مستوياته داخل النويات و الميتوكوندريا و العصارة الخلوية.



الشكل (2): دوران النحاس في الجسم

الوراثة و داء ويلسون:

ينجم هذا المرض الوراثي، من النمط الجسدي المقهور، عن طفرات عديدة على مستوى الصبغي (13q14-13) (q219)، و التبدلات الوراثية المحرصة للمرض عديدة، و يبدو أن معظم المرضى متغايري اللواقح، أي أنهم حملة لطفرة مختلفة على كل من أليلي المورثة، مما يجعل الاختبارات الوراثية معقدة، و تقدر خطورة امتلاك الطفرة لدى الإخوة بمقدار 25%، بينما تكون صغرى لدى أطفال المرضى، فتقدر بـ 1:175.

تحدث هذه الطفرة الوراثية فقدان لوظيفة عديد الببتيد (Adénosin triphosphatase (ATP7B)، مما يؤدي إلى تناقص أو غياب نقل النحاس من قبل الصفراء، و تراكمه ضمن أنسجة و أعضاء مختلفة: الكبد و الجملة العصبية المركزية على وجه التحديد: حالة من الانسمام بالنحاس.

اللوحة السريرية:

تبدأ تظاهراته عادة أو بصورة عامة ما بين الـ 11 و الـ 25 سنة، و في حالات استثنائية ما قبل العام الثالث من العمر، و لكنه يصبح عرضياً في معظم الحالات ما بين الـ 5 و الـ 35 سنة. ذكر الأدب الطبي حالات شخصت منذ العام الثاني من العمر و حالات أخرى بعمر الـ 72 سنة تلو تشخيص حلقة (Starosta- Kayser-Flischer Rubinstein et al., 1987; Stremmel et al., 1991; Walshe and Yealland, 1992; Ferenci et al., 2007).

يتظاهر داء ويلسون بمجموعة متنوعة من الأعراض المعبرة عن الانسمام بالنحاس و يعتبر شكله الكيدي النمط الأكثر شيوعاً لدى الأطفال (10 إلى 13 سنة بشكل وسطي)، بينما تتأخر الأشكال العصبية بالظهور (بعد مرور 10 سنوات

من بدء الشكل الكبدي)، كما ذكر تشخيصه لدى نسوة تلو انقطاع الطمث أو إجهادات عفوية متكررة، أو صدفة لدى مرضى يعانون من شذوذات بيولوجية (اضطراب الخمائر الكبدية، نقص الصفائح، فقر الدم الانحلالي) أو ضخامة معزولة سواء كانت كبدية أو طحالية، كما نلاحظ فالتغيرات السريرية من صفات المرض دون القدرة على معرفة السبب باستثناء العامل الوحيد الذي تم تحديده: البدء المتأخر لدى حملة النمط الجيني Apo E epsilon 3/3 بالمقارنة مع أنماط Apo E الجينية الأخرى (Schiefermeier et al., 2000).

تمثل الإصابة الكبدية المظهر الأكثر شيوعاً للمرض (50% من المرضى)، بينما تشغل تظاهراته العصبية المرتبة الثانية، و قد تكون سابقة أو مرافقة أو تالية للتظاهرات الكبدية، و وفقاً للمعطيات السريرية فغالبا ما يحدث WD العصبي لدى مرضى ذوي تظاهرات كبدية، و يؤدي ذلك إلى ضبابية التشخيص و بالتالي تأخير البدء بالعلاج. يتطور المرض نحو الموت خلال بضعة أعوام في حال عدم العلاج و يعود السبب عندئذ إلى اختلاطات المرض الكبدي أو الإصابة العصبية بالغة الشدة.

التظاهرات العصبية لداء ويلسون و آليتها المرضية:

تتضمن التظاهرات العصبية الرئيسية لداء ويلسون ما يلي: الرتة، سوء الوتار، التناذر الباركنسوني، الرجفان، الاضطراب المعرفي، الحركات الرقصية - الكنعية (انظر الصورة 4).
بينت دراسة (Mashado et al., 2006) تواتر التظاهرات آنفة الذكر على النحو التالي:

- 1- الرتة (91%)،
- 2- سوء الوتار (69%)،
- 3- أعراض باركنسونية: الصمل (66%)، الرجفان في زمن الراحة الفيزيولوجية (5%)، البطء الحركي Bradykinesia (58%)،
- 4- الاضطرابات المخيخية (28%)،
- 5- الحركات الرقصية (16%)،
- 6- الكنع (14%)،
- 7- الاضطراب المعرفي: يتصف بكونه نادر الحدوث (4.2%).

Typical patient from Wilson's own paper



الصورة (4): المريضان الموصوفان من قبل Wilson

نستعرض فيما يلي الصفات الخاصة بكل عرض عصبي و الآلية المرضية لحدوثه:

1- التناذر الباركنسوني:

يتميز التناذر الباركنسوني في سياق WD بالبطء الحركي و اضطراب التوازن و صمل أنبوب الرصاص المتصف بالسيطرة المحورية أي على مستوى الوجه و العنق و الجذع، بينما يكون خفياً" على مستوى الأطراف، و يكون نقص الملامح الوجهية شائعاً، و تتصف علاماته هذه بكونها متناظرة بين شقي الجسم، مما يجعله مختلفاً" عن الموصوف لدى مرضى داء باركنسون مجهول السبب، كما أن ترافقه مع الأعراض المخيخية و عسرة البلع يلعب دوراً هاماً" في تمييزه عنه.

ينجم التناذر الباركنسوني في WD عن اضطراب الطريق الدوبامينيرجي "المخطط - المادة السوداء"، و هو غير مستجيب لـ Levodopa (الذي يعمل على المستقبلات ما قبل التشابك) لأنه تال لاضطراب متوضع على مستوى المستقبلات الدوبامينيرجية قبل و بعد التشابك في آن واحد، إلا أن العلاقة بين المرضين / أي WD و داء باركنسون مجهول السبب / حرجة نظراً" للمستويات المنخفضة للسيروتولوبلازمين لدى مرضى داء باركنسون، التي تؤدي بدورها إلى تراكم الحديد و النحاس، أضف إلى دور الاضطراب الكبدي في تراكم المنغنيز، و يؤدي تراكم هذه المعادن إلى التتسك العصبي و هذا بدوره سيحدث التناذر الباركنسوني و أعراض عصبية أخرى كنتيجة لتتسك البنى تحت القشرية.

شاهد لدى مرضى التناذر الباركنسوني في سياق WD مناطق عالية الإشارة على مستوى النويات القاعدية مما يؤدي إلى نقص قنص الغلوكوز من قبل الجسم المخطط، و يؤدي استخدام D-penicillamin إلى تراجع هذه الاضطرابات الشعاعية، كما بينت دراسة أخرى Schlaug et al., 1994 العلاقة بين التناذر الباركنسوني في سياق WD و المناطق عالية الإشارة / T2 و تلك منخفضة الإشارة / T1 على الرنين المغناطيسي للدماغ.

2- الهزع:

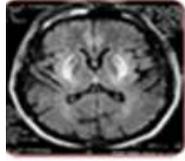
يعبر الهزع عن مجموعة من الأعراض و العلامات التالية لاضطراب وظيفة المخيخ و اتصالاته، و يتصف باضطراب كل مما يلي: الوضعة و المشي و اللغة و الحركات العينية و التناسق الحركي، و ظهور عسرة القياس و نقص المقوية و الرجفان.

يتراكم النحاس في كافة مناطق الدماغ بطريقة غير انتقائية، و اشتمال النواة المسننة المخيخية بهذا التراكم يفسر لنا معاناة المرضى من الهزع، و يعتقد باحثون آخرون بوجود علاقة سببية ما بين الرجفان و الهزع من جهة و إصابة الجسم الشاحب بالانسام النحاسي من جهة أخرى.

يعتقد أن الفرضية الأساسية و الجوهرية لتفسير الفيزيولوجيا المرضية للإصابة المخيخية في سياق WD هي زوال النخاعين الهام و الشديد الناجم عن الانسمام النحاسي، و تربط دراسات أخرى ما بين الهزع و الآفات الشعاعية التي يظهرها MRI على مستوى جذع الدماغ و المخيخ و القشر الدماغي.

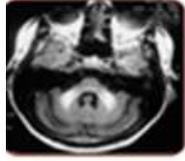
تعتبر المناطق منخفضة الإشارة / T2 على مستوى النواة المسننة المخيخية مظهراً" وصفياً" للمرض و كذلك هو الحال بالنسبة للضمور المخيخي، كما يترافق الهزع مع آفات مهادية، بالإضافة لظهور تبدلات شعاعية غير نوعية على مستوى المادة البيضاء.

نذكر أخيراً أن التوازن و التناسق الحركي مرتبطان بالعديد من المواقع التشريحية الهامة: النويات القاعدية المركزية و المخيخ و القشر الدماغي و الطرق المحيطة الحسية و الحركية، و أن أي اضطراب على مستوى هذه البنى المرتبطة ببعضها سيؤدي إلى الهزج.



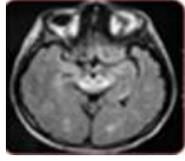
Syndrom dystonique

- par atteinte des ganglions de la base



Tremblement

- par atteinte des voies cérébello-thalamiques



Syndrom parkinsonien

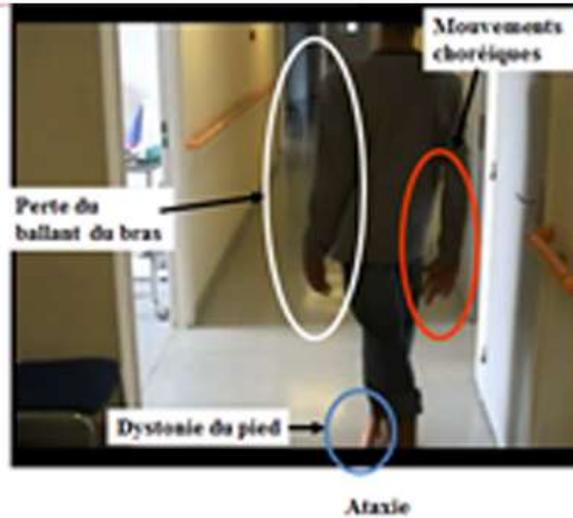
- par atteinte des voies nigro-striatales

الصورة الشعاعية (3): التظاهرات العصبية الثلاثة الوصفية لداء ويلسون

الرنين الأول: سوء الوتار التالي لإصابة النويات القاعدية.

الرنين الثاني: الرجفان التالي لإصابة الطرق المخيخية - المهادية.

الرنين الثالث: التناذر الباركنسوني التالي لإصابة الطريق المخطط - المادة السوداء.



الصور (5-6-7): نماذج الحركات اللاإرادية لدى مرضى داء ويلسون

الحالة الأولى (5-6) : سوء الوتار المحوري (اليسرى و اليمينى)، وذاك على مستوى اليدين (الصورة اليمينى).
الحالة الثانية: الحركات الرقصية (اليدين اليمينى)، سوء الوتار (القدم اليسرى)، المشية الهزعية، فقدان مروحة الذراع الأيسر.

3- الرجفان:

يعرف الرجفان بكونه حركات لاإرادية نظمية و اهتزازية على مستوى الجزء المصاب، و يتميز في سياق التتسك الكبدى - العدسي بكونه مرئي لعين الطبيب الفاحص و مستمر، و ذو تواتر قدره 4-8 / ثانية، بالإضافة لامتلاكه سعة متغايرة.

أظهرت بعض الدراسات أن الرجفان هو المظهر العصبي الأكثر شيوعاً لدى مرضى WD، و ذلك بأنماطه الثلاثة (مرتبط بالوضعة، خفقان الجناحين / النواة الحمراء /، مرتبط بزمان الراحة الفيزيولوجية)، و يعتبر نموذجاً على مستوى الأجزاء القريبة للطرفين العلويين ذو السعة العالية Wing-beating tremor أي الشبيه بخفقان الجناحين مظهراً وصفيًا للمرض، و يشاهد ذلك المرتبط بالوضعة عند أداء المريض الإرادي لحركة ما أو وضعية معينة، بينما يمتلك المرتبط بزمان الراحة الفيزيولوجية صفة مغايرة لما هو عليه لدى مرضى داء باركنسون مجهول السبب، إذ يزداد عند المحافظة الفعالة على وضعية ما، و يطلق مصطلح التصلب الكاذب عند ترافقه مع الهزج و الرتة.

يبدأ الرجفان عادة على مستوى الجزء البعيد للطرف العلوي، و يكون أحادي الجانب، و مع تطور المرض يمتد ليصيب الرأس و الساقين و كافة أجزاء الجسد و هذا ما يتوافق مع كون التناسق الحركي لعمل العضلات البعيدة مرتبط بالمنطقة الوسطى لنصفي الكرتين المخيخيتين المتواجد على تماس مع الدودة المخيخية.

ينجم الرجفان المرتبط بزمن الراحة الفيزيولوجية لدى مرضى WD عن آلية مرضية شبيهة بتلك الخاصة بداء باركنسون، أما المرتبط بالعمل فيعزى إلى توضع النحاس على مستوى المخيخ بشكل أساسي، و غالبا ما يتظاهر التراكم على مستوى الدودة و نصفي الكرتين المخيخيتين بالمشية الهزعية و اللاتناسق الحركي و اضطراب أداء الحركات الدقيقة على مستوى اليدين.

يتراكم النحاس بكميات كبيرة على مستوى قشر الدودة المخيخية مما يحدث اضطرابا في حركات العنق و الكتفين و الجذع و البطن و الوركين و تناسقها، و تتوافق هذه التظاهرات السريرية عادة مع ظهور مناطق ناقصة الإشارة في البنى أنفة الذكر و يمكن أن تكون مترافقة مع ضمور مخيخي في المراحل المتأخرة من المرض.

يتواجد الرجفان الأساسي لدى مرضى WD و يعزى إلى التنكس العصبي على مستوى النواة المسننة المخيخية، المحدث لاضطراب GABA على مستوى الحلقة المخيخية - المهادية - القشرية، و هذه الحقيقة العلمية منسجمة مع وجود مناطق ناقصة الإشارة على الرنين المغناطيسي على مستوى النواة المسننة المخيخية و جذع الدماغ.

أظهرت دراسة وحيدة (Kim TJ et al., 2006) ترافقا ما بين الرجفان و الضمور المخيخي و الهزع من جهة و ظهور آفات على مستوى جذع الدماغ و المخيخ و القشر الدماغي، و وجدت أن المرضى الذين بدأ مرضهم ما بين 11 و 20 سنة ذوي خطورة عالية لتطوير آفات مهادية، بالمقابل ظهرت الآفات المخيخية لدى المرضى ما بين 21 و 31 سنة.

4- سوء الوتار:

ينصف سوء الوتار بحركات لاإرادية مستمرة، على شكل تقلصات عضلية متكررة و مؤلمة و محدثة لوضعية شاذة، و تظاهراتها السريرية واسعة الطيف لدى مرضى WD: خفيفة الشدة إلى شديدة منهكة، ذات نماذج عديدة: موضعية أو قطعية أو مرتبطة بالعمل أو عديدة البؤر أو معممة.

يتضمن النموذج الموضع Focal dystonia الإجل التنجسي و الBlepharospasme و الابتسامة الساردونية Risus Sardonius و هذه الأخيرة هي المظهر الأكثر وصفية و تتصف بالابتسامة الثابتة التالية لاضطراب وظيفة الRisorius muscle نتيجة لإصابتها بفرط المقوية و هكذا يملك الوجه لدى مرضى داء ويلسون صفات خاصة (فقدان التعابير و الفم نصف المفتوح)، و بصورة مشابهة يؤدي سوء الوتار الموضع على مستوى الحبال الصوتية وعضلات التصويت إلى عسرة التصويت Dysphonia و الرتة و عسرة البلع التي تشكل سببا "هاما" لحدوث ذات الرئة الاستنشاقية و ظاهرة الإلحاح.

يتميز سوء الوتار في WD بمراحله الباكرة بكونه أحادي الجانب، ليصبح ثنائي الجانب و معمم مع تطور المرض. يرتبط سوء الوتار مع اضطراب إشارة الPutamen شعاعيا على الMRI، إذ تؤدي أدوية الحلقات الحركية القشرية - المهادية - النويات القاعدية المركزية إلى الإخفاق في توليد إشارة مثبطة للعصبونات القشرية مما يؤدي إلى النتاج الحركي المفرط و فعالية عالية للطريق المباشر للنويات القاعدية.

أخيرا: من الضروري التنويه لكون سوء الوتار غير معبر عن اضطراب محصور فقط على مستوى النويات القاعدية المركزية، إذ يمكن أن يتلو اضطرابا "مخيخيا" أو قشرياً.

5- الحركات الرقصية - الكنعية:

تتصف الحركات الرقصية بكونها فوضوية و غير هادفة و سريعة، تتوضع على مستوى الأجزاء البعيدة للأطراف، ولكن يمكن أن تصيب الأجزاء القريبة منها و كذلك الوجه و الجذع، بالمقابل تتصف الحركات الكنعية بكونها بطيئة و تصيب الأجزاء البعيدة للأطراف و أجزاء أخرى من الجسد كالوجه على سبيل المثال. يبدو أن النويات القاعدية المركزية هي البنى الرئيسية المسؤولة عن الفيزيولوجيا المرضية لهذه الحركات، إذ يؤدي تراكم النحاس بمستويات عالية إلى اضطراب الحاجز الوعائي الدماغي و توضع على مستوى الجسم المخطط و الشاحب و الـ *Locus coeruleus* و المادة السوداء و القشر الدماغي مما يؤدي إلى ظهور الحركات الرقصية - الكنعية، و ذلك بسبب الأذية التأكسدية المحدثة بالجذور الحرة و الـ *Lipid peroxidation* كنتيجة لتراكم النحاس، و المسؤولة عن تطور التنخر و التدبق المفرط والموات العصبوني. تؤدي كافة التبدلات المذكورة أعلاه إلى تثبيط وظيفة الجسم الشاحب التي يمارسها على الطريق المهادي - القشري - جذع الدماغ، فيصبح الطريق المباشر مصاباً، لتكون النتيجة النهائية فرط استثارة متظاهرة بحركات رقصية - كنعية، مترافقة مع تبدلات على مستوى الرنين المغناطيسي للدماغ الذي يبدو أنه ليس وسيلة تشخيصية فقط و إنما يلعب دوراً في تحديد الإنذار، إذ يظهر التبدلات البنوية على مستوى النويات القاعدية المركزية و المهاد و جذع الدماغ، و من المفضل دائماً الربط بين السريريات و موجودات الـ *MRI*: المناطق عالية الإشارة / T_2 على الـ *MRI* ذات الشدة الخفيفة قابلة للتراجع إثر العلاج، بينما تلك ناقصة الإشارة / T_1 و الضمور و المناطق ناقصة الإشارة / T_2 (المعبرة عن تراكم الحديد) جميعها غير عكوسة و معبرة عن سوء الإنذار.

6- الاضطراب المعرفي:

يتصف الاضطراب المعرفي لدى مرضى *WD* أولاً بتناذر جبهى، تال لآلية تنكسية، مما يؤدي إلى اضطراب الوظائف التنفيذية و تبدلات سلوكية، و ثانياً بعناهة تحت قشرية، متميزة بتدهور الذاكرة و تبدلات الشخصية و اضطرابات السلوك و بطء الأداء الذهني، و يصعب رؤية مريض يعاني من اضطراب في مجال وحيد، و قد نجد لدى بعض المرضى كافة التظاهرات أنفة الذكر.

يؤدي تراكم النحاس إلى تبدلات باثولوجية رئيسية: فرط نمو الخلايا النجمية و وذمة دماغية و تبدلات كيميائية و زوال نخاعين.

تتصف الآفات شعاعياً بكونها ثنائية الجانب و متناظرة، علماً أن الآفات القشرية أكثر شيوعاً في الفصين الجبهيين، مما يفسر لنا التناذر الجبهى، كما توجد آفات على مستوى المادة البيضاء و الرمادية، و تفسر العناهة تحت القشرية بالآفات الموجودة على مستوى النويات القاعدية و الدماغ المتوسط و الجسر.

7- الرتبة:

تتصف الرتبة بكونها اضطراب لغوي، متصف بحديث غير دقيق و بطيء و منخفض اللحن و غير متناسق، و تتجم عموماً عن إصابة بنى التحكم الحركي باللغة متضمنة آفات العصبون الحركي السفلي للأعصاب القحفية (IX و X و XII)، و اضطرابات المخيخ و النويات القاعدية المركزية.

تصاب كافة آليات الحديث و بأوجه عديدة منها على سبيل المثال: كيفية التلفظ اللغوي و التصويت و صفات التكرار الكلامي و صدها، و كما ذكر أعلاه فالرتبة ناجمة عن إصابة مناطق دماغية عديدة، و لم يحدد الباحثون آلية باثولوجية نوعية مفسرة لها.

8- النوب الصرعية:

وجدت النوب الصرعية لدى 16 مريضاً (14.5%) مصاباً بـ WD بشكله العصبي في دراسة شاملة لـ 110 مريض، مع غلبة النوب الموضعة أو الجزئية (68.7%) مقابل النوب المعممة (31.3%)، كما وصفت النوب الرمعية و الحالة الصرعية أيضاً و التي تستجيب بشكل سيء للأدوية المضادة للصرع، و كان الـ EEG مضطرباً لدى 10 مرضى فقط، و احتاج 7 مرضى لدواء وحيد مضاد للصرع، و 7 آخرون لدواعين اثنين، و مريضين اثنين لثلاثة أدوية معاً. تذكر دراسة أخرى (Kalita et al., 2019) حدوث النوب الصرعية لدى 4% من المرضى المدروسين عقب العلاج بالـ D-Penicillamin، علماً أن متوسط سويات النحاس أكثر ارتفاعاً لدى المرضى المصابين بالصرع (35.87) مقارنة مع أولئك غير المصابين (31.72)، كما أن الآفات الشعاعية التي يظورها الرنين المغناطيسي للدماغ على مستوى القشر الدماغي و ما تحت القشر و المخيخ أكثر شيوعاً لدى المرضى المصابين بالصرع مقارنة مع غير المصابين به، و توجد أربع فرضيات فيزيولوجية مفسرة للصرع لدى مرضى WD:

الأولى: تنص على عوز الـ Pyridoxine التالي لاستخدام الـ D-Penicillamin، إذ يؤدي انخفاضه إلى نقص سويات الـ GABA و يخفض هذا بدوره العتبة المولدة للنوب الصرعية.

الثانية: تعزوه إلى التأثير السمي المباشر للنحاس نظراً لتنشيطه الـ ATPase الغشائية.

الثالثة: تركز على الشدة التأكسدية التالية لتراكم النحاس و المحررة للـ Glutamate و الـ Pro-inflammatory cytokines.

الرابعة: نوهت إلى الشبوع المرتفع للآفات الجبهية لدى هؤلاء المرضى، و لكنها تفترض عدم القدرة على تحديد منطقة معينة مسؤولة عن حدوث الصرع نظراً للعدد الهام للآفات المشاهدة شعاعياً لدى هؤلاء المرضى. أخيراً: يمكن تصنيف WD العصبي اعتماداً على التظاهرات العصبية الأكثر حدوثاً إلى أربع تناذرات سريرية:

1- تناذر شبيه بداء باركنسون Parkinson-like syndrome:

يصادف لدى 45% من الحالات، و يتصف بالوجه الجامد و اضطرابات الحديث و الحركات اللاإرادية و الصمل، مما يدعو للتفكير بكونه داء باركنسون بشكله الشبابي، و هذا يفرض على الطبيب الفاحص التفكير بـ WD.

2- تناذر شبيه بالتصلب اللويحي (Pseudosclerosis) Multiple sclerosis-like syndrome: يصادف لدى 24% من الحالات، و يتميز بسيطرة الرجفان.

3- تناذر هزعي Ataxic syndrome:

يصادف لدى 15% من الحالات، متصف بتوتر عضلي زائد مترافق مع سيطرة الحركات اللاإرادية على مستوى الأطراف.

4- تناذر شبيه بالرقص Chorea-like syndrome:

يصادف لدى 11% من الحالات، مترافقاً مع سيطرة الحركات اللاإرادية و سوء الوتار.

SYMPTOMATOLOGIE TRES POLYMORPHE Adolescents 10-35 ans



- Syndrome dystonique
- Syndrome ataxique
- Syndrome parkinsonien
- Dysarthrie
- Syndrome frontal
- Neuro-psychiatriques 10%

T. Personnalité
T. Comportement
Dépression
Anxiété
Délire / hallucination

الصورة (8): التظاهرات العصبية عديدة الأشكال لدى مرضى WD

يشاهد لدى عدد كبير من المرضى أكثر من نمط واحد للاضطراب العصبي، مما يشكل صعوبة في تصنيفهم ضمن التناذرات آفة الذكر، أضف لذلك فمن الضروري لفت الانتباه إلى حدوث التظاهرات السريرية لاعتلال الدماغ الكبدي لدى المرضى المصابين بالشكل الكبدي في مراحله النهائية. الاضطرابات النفسية لداء ويلسون:

تصادف التظاهرات النفسية لدى 10-20% من المرضى بصورة متزامنة مع التشخيص، و نذكر منها: عدم الاهتمام بالفعاليات المدرسية و المهنية و تغير أدائها، و هذا من العلامات الأولى الموحية بالمرض (Dening and Berrios, 1989; Dening 1991; Akil and Brewer, 1995)، بالإضافة إلى اضطرابات السلوك (عدائية تجاه الآخر أو أذيتهم لأنفسهم أو اندفاعهم المفرط)، و فرط الاستثارة و عدم الثباتية الانفعالية و تبدلات الشخصية و المزاج و الاستثارة الجنسية.

يمكن للأطفال المصابين بـ WD أن تكون التظاهرات النفسية هي الأعراض الأولى الفاتحة للتشخيص مما يجعلها تلتبس خطأً مع الاضطرابات المرافقة لمرحلة البلوغ، و هنا يجب توخي الحذر و إجراء المقاربة الجيدة قبل التشخيص النهائي. تصنف الاضطرابات النفسية إلى أربع مجموعات بصورة مماثلة لما ذكر أعلاه في الاضطرابات العصبية:

- 1- اضطرابات سلوكية.
- 2- اضطرابات انفعالية.
- 3- اضطرابات شبيهة بالفصام.
- 4- اضطرابات معرفية.

أظهر التحليل الموسع للتظاهرات النفسية لدى 15 مريضا "طيفا" واسعا" من الاضطرابات الانفعالية لدى 11 منهم و فصاما" لدى ثلاثة مرضى (Srinivas et al., 2008)، و تحسنت هذه التظاهرات لدى خمسة منهم باستخدام الأدوية الخالبة للنحاس، و لكن احتاج سبعة مرضى للعلاج العرضي.

أدى تعدد التظاهرات النفسية لدى مرضى WD إلى تسميته بالمقلد الأعظم "a great masquerader"، و تتمتع بأهمية تاريخية نظرا" لذكرها من قبل Wilson في وصفه الأول للمرض (1912) لدى 8 / 12 مريض، و يمكن القول أنهم مرضى عرضة للاضطرابات النفسية بصورة أكبر مما هي عليه لدى الناس بشكل عام، و قد وصف الفصام لديهم في مراحل مختلفة من تطور المرض (يذكر الأدب الطبي حالات لتشخيصه لسنوات عديدة قبل التشخيص).

ما تزال آلية حدوث التظاهرات النفسية غير محددة، إذ لا يمكن تفسيرها بوقع ثقله نظرا" لمصادفتها منذ المراحل الأولى، و تم الاعتقاد في البدء أن التبدلات المرضية على مستوى النويات القاعدية المركزية هي المتهمه نظرا" لاضطراب التنظيم الدوباميني، و أظهرت دراسات حديثة دور النحاس و عناصر دقيقة أخرى في الآلية المرضية للفصام و الكآبة ثنائية القطب.

يتوافق WD مع تظاهرات أخرى مشخصة:

1- التظاهرات الكبدية:

يمكن للتظاهرات الكبدية أن تكون سابقة لحدوث التظاهرات العصبية - النفسية بحوالي 10 سنوات كما ذكر أعلاه، و تشاهد لدى حوالي 50% من المرضى، و تعتبر الركودة الكبدية المظهر النسيجي المبكر و المعبر عن اضطراب وظيفة الميتوكوندريا التالي لتراكم النحاس، و قد يكون من الصعب تمييزها عن تشحم الكبد غير الكحولي Non-alcoholic fatty liver disease، و من الضروري اللجوء إلى المجهر الإلكتروني بهدف الكشف المبكر عن المرض و ذلك نظرا" لعدم قياس محتوى النسيج الكبدى من النحاس في كل حالة، كما أن الـ Ultrastructural evaluation وسيلة ناجعة في التمييز بين الحملة متغاييري اللوايح و مرضى WD.

تظهر الدراسات النسيجية نماذج مختلفة عديدة: تبدلات خفيفة غير نوعية، ركودة كبدية أو التهاب كبد ركودي، التهاب كبد مزمن، التهاب كبد حاد مترافق مع نخر كتلي أو تحت كتلي، و كافة هذه الموجودات غير نوعية لـ WD.

وصف بصورة موازية تظاهرات سريرية عديدة متغايرة للإصابة الكبدية في سياق WD:

1- مرض كبدى غير عرضي سريريا": يمكن تأكيده فقط عن طريق الاضطرابات البيوكيميائية أو الشعاعية أو النسيجية الباثولوجية، و ما زال هذا يحدث في حالات نادرة من WD حيث لا تظهر خزعة الكبد أي تبدلات.

2- التهاب كبد مزمن.

3- تشمع كبدى معاوض أو غير معاوض: يعتبر المظهر الكبدى الأكثر شيوعا" عند التشخيص.

4- القصور الكبدى الحاد: يحدث عادة عند امرأة شابة (نسبة النساء إلى الرجال 1:4)، أو لدى مرضى شخص

المرض لديهم سابقا" و لديهم إيقاف للعلاج.

يجب التفكير بالقصور الكبدى الحاد في سياق WD لدى كل مريض يعاني من يرقان شديد مترافق مع ارتفاع طفيف في خمائر الترانس أميناز و انخفاض الفوسفاتاز القلوية و الكولين إستيراز و الهيموغلوبين، و يمكن لهذه الحالة أن تترافق في بعض الأحيان مع فقر دم انحلاي سلبى الكومبس و قصور كلوي حاد.

أظهرت دراسات عديدة بالطريق الراجع من نمط Cohort study لعدد من المرضى (1186) انخفاضاً في معدل تطور الخباثة الكبدية - الصفراوية حتى لدى أولئك المرضى المصابين بالتشمع الكبدى.

5- التظاهرات العينية:

يتميز WD بحلقة Kayser-Fleischer الناجمة عن الترسبات النحاسية على مستوى غشاء Descemet ما حول القرنية، و تصادف لدى ما يقارب 95% من المرضى ذوي الشكل العصبي، و يمكن أن تغيب لدى 50% من ذوي التظاهرات الكبدية المعزولة و معظم الأشخاص غير العرضيين، كما تكون إيجابية لدى المصابين بأمراض كبدية أخرى كالتهاب الطرق الصفراوية البدئي.

يمكن رؤية هذه الحلقة باستخدام طرق فحص غير جراحة Slit Lamps، و تتجم أهمية هذه الحلقة عن كونها معيار مؤكد للتشخيص، إذ أنها مكملة للتألوث الكلاسيكي المكون من التظاهرات الكبدية و العصبية و النفسية، هذا من جهة و من جهة أخرى فزوالها دليل على الاستجابة المثلى للعلاج.

يمكن للمرضى المصابين بـ WD أن يظهرُوا اضطراباً عينيّاً "آخرًا" هو الساد على شكل عباد الشمس Sunflower Cataract التالي لتوضع النحاس في النقطة الوسطى من العدسة مشكلاً "قرصاً" ذو تشععات و بالتالي مظهرًا شبيهاً بقرص عباد الشمس، و تظهر نتائج دراستين عينيّتين على عدد قليل من المرضى متغابري اللواقح (52 و 53 مريض) المثبتة إصابتهم بـ WD، تواجد هذا النموذج من الساد لدى 1.9% و 17% منهم، بينما تواجد لدى مريض واحد (1.2%) في دراسة حديثة على مرضى بولنديين تم تشخيص المرض لديهم حديثاً، علماً أنه يتراجع كلياً بعد عام من العلاج مما دعا القائمين على هذه الدراسة للقول: ساد عباد الشمس مظهر عيني لـ WD نادر الحدوث و عكوس و يشاهد عند وضع التشخيص و يستجيب للأدوية الخالبة للنحاس.

<p>ANNEAU PERICORNEEN KAYSER-FLEISHER</p> <p>95 % (neurologiques) 52 % (hépatiques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HEMATOLOGIQUES Hémolyse 12% • RENALES Lithiases Tubulopathies • OSTEO-ARTICULAIRES Ostéomalacie / ostéoporose Arthropathie • CARDIAQUES Cardiomyopathie Troubles du rythme Dysautonomie
	

الصورة (9): التظاهرات الأخرى لداء ويلسون

6- التظاهرات الكلوية لداء ويلسون:

تتغايّر نسبة حدوث التظاهرات الكلوية لداء ويلسون بشكل ملفت للانتباه، و يؤدي تراكم النحاس على مستوى الأنابيب الكلوية إلى مجموعة من الأعراض مقلدة لتناذر Fancony و يمكن أن يترافق مع حماض كلوي و طرح زائد لكل مما يلي في البول: الأحماض الأمينية، الغلوكوز، الفروكتوز، الغالاكتوز، حمض البول، الفوسفور، الكالسيوم.

يشاهد التحصي البولي لدى 16% من المرضى و يعزى ذلك إلى الطرح الزائد للكالسيوم في البول و اضطراب آلية التحيض Acidification process، بالإضافة إلى مشاهدة البيلة الدموية و التحصي الكلوي خلال سياق تطور المرض، كما يمكن مشاهدة البيلة البروتينية بشكل معزول أو أن تكون تأثيراً جانبياً للعلاج بالـ D-Penicillamin.

7- التظاهرات الدموية لداء ويلسون:

يعتبر فقر دم الانحلالي الحاد اختلاط نادر المصادفة لداء ويلسون، و يصادف لدى حوالي 10-15% من المرضى، و يتصف بسلبية اختبار كومبس لدى معظمهم، و ينجم عن التأثير السمي لتراكيز النحاس المرتفعة في الدم على الكريات الحمر المتواجدة داخل الأوعية، و يمكن لهذا النمط من فقر الدم أن يترافق مع قصور كلوي حاد، لذلك من الضروري التفطيش عن WD لدى كل مريض يعاني من قصور كبدى حاد مترافق مع فقر دم انحلاى سلبى الكومبس و سويات منخفضة للترانس أميناز و الفوسفاتاز القلوية و كذلك الحال فيما يخص نسبة الفوسفاتاز القلوية بالنسبة للبيليروبين (أقل من 2%).

يمكن مصادفة تظاهرات دموية أخرى تتضمن نقص الصفيحات الدموية و الكريات البيض التالين لضخامة الطحال و هذه الأخيرة ناجمة عن تشمع الكبد أو تأثير جانبى للأدوية المستخدمة في العلاج.

8- التبدلات العظمية - العضلية لداء ويلسون:

تحدث الأعراض و العلامات الدالة على الإصابة المفصلية لدى 20-50% من المرضى و ذلك في المراحل المتأخرة من المرض، و غالباً ما بعد عمر الـ 20 سنة، و يمكن أن تكون شبيهة بالداء المفصلي التنكسي Osteoarthritis. ينوضع الاعتلال المفصلي و الآلام المفصلية على مستوى العمود الفقري و المفاصل الكبيرة للأطراف (الرسغين و الركبتين و الوركين)، كما وصف لديهم التهاب المفاصل العقيم و تلين الغضاريف "Chondromalacia" و الكلاس الغضروفي "Chondrocalcinosis" بالإضافة إلى حالة من انحلال العضلات المخططة "Rhabdomyolysis". أظهرت الدراسة الشعاعية وجود Osteopenia لدى ما يزيد عن نصف المرضى، كما يصادف الترقق العظمي و الكساح و الكسور العفوية خلال تطور المرض، و يمكن لأعراض و علامات المرض العظمي - المفصلي أن تكون العلامة الأولى الدالة على الاضطراب الاستقلابي و بالتالي فاتحة للتشخيص.

9- أعراض و علامات دالة على إصابة أجهزة و نسج أخرى في سياق تطور WD:

تتظاهر الإصابة القلبية الوعائية لدى المرضى على شكل اضطرابات نظمية أو اعتلال عضلة قلبية أو إصابة الأوعية الصغيرة، و أظهرت الدراسات الحديثة أن الأعراض و العلامات المرافقة لهذه الاختلالات القلبية هي من الأسباب الشائعة للاستشفاء.

يمكن مصادفة اضطراب التصبغ الجلدي و لونا "مزرقا" bluish. على مستوى قاعدة الأظافر و هذا ما يعرف باسم azure nipples، و يمكن مصادفة Dermatoses إثر استخدام الـ D-Penicillamin على سبيل المثال.

تشخيص داء ويلسون:

أولاً- التشخيص المخبري: (الجدول 1)

تسمح الفحوص المخبرية بالتشخيص المؤكد (Mac and Lam, 2008)، و تشمل ما يلي:

1- عيار الـ Ceruloplasmin / المصل: يكون منخفضاً لدى المرضى، إلا أنه قد يكون طبيعياً لدى 5% منهم. يمكن لهذا البروتين الرابط للنحاس أن يكون منخفضاً أيضاً لدى متخالفى اللواقح و مرضى مصابين بضياح

بروتيني شديد أو بمرض كبدي شديد الخطورة ناجم عن أسباب أخرى، بالمقابل يرتفع أثناء الحمل و استخدام الإستروجين.

2- عيار النحاس الكلي / المصل: يكون منخفضاً لدى العديد من المرضى، لكنه انخفاض غير نوعي (Kumar et al., 2007).

3- ارتفاع إطران النحاس / بول 24 ساعة لدى كافة المرضى تقريباً: يعتقد الباحثون أنه الاختبار الأول الواجب إجراءه في حال وجود أي شك حول تشخيص WD لدى مريض يعاني من اضطرابات عصبية و عمره ما دون الـ 50 عاماً" إذ يكون أعلى من 100 ميكروغرام / بول 24 ساعة في الحالات الوصفية، بالمقابل يمكن نفي التشخيص إن كان أقل من 50 ميكروغرام / بول 24 ساعة (Brewer and Yuzbasian-Gurkan, 1992; Brewer,2000a).

يجب التنويه هنا إلى إمكانية ارتفاع نحاس المصل و كذلك المطروح في البول لدى المرضى المصابين بالركودة الصفراوية التالية لباثولوجيات عديدة (تلو استخدام الأدوية بشكل خاص).
ثانياً- الدراسة العينية:

تظهر دراسة القرنية من قبل ذوي الخبرة بواسطة الـ Slit Lamp وجود حلقة Kayser-Fleischer على مستوى غشاء Descemet (Wiebers et al.,1977) لدى كافة المرضى المصابين بـWD العصبي، و لكن سجل الأدب الطبي ذكرت إيجابيتها أحياناً في عين واحدة (Madden et al., 1985).

تشاهد الترسبات النحاسية ذات اللون الأصفر و البني على مستوى القرنية، و تكون مرئية عادة في البدء و بكثافة عالية على مستوى القطبين العلوي و السفلي للعين.

تغيّب حلقة Kayser-Fleischer لدى نسبة من المرضى ذوي التظاهرات الكبدية لـWD، و لكن تتواجد لدى مرضى مصابين بأمراض كبدية أخرى.

الجدول 1: تشخيص داء ويلسون Wilson Disease	
1-	المستوى المنخفض لـ Ceruloplasmin المصل: (أقل من 20 ملغ / د.ل)
أ-	السلبية الكاذبة:
•	5% من مرضى WD.
•	الحمل أو استخدام مانعات الحمل الهرمونية الفموية.
ب-	الإيجابية الكاذبة:
•	متخالف اللواقح.
•	الضياح البروتيني الشديد.
•	المرض الكبدي عالي الخطورة الناجم عن أسباب أخرى.
•	داء Menkes.
2-	حلقة Kayser - Fleischer:
أ-	السلبية الكاذبة:
•	داء ويلسون بشكله الكبدي.

- مرض عيني موضع.
- ب- الإيجابية الكاذبة:
- التشمع الصفراوي البدئي.
- 3- ارتفاع معدل نحاس / بول 24 ساعة: يتجاوز 100 ميكروغرام
- الإيجابية الكاذبة لدى مرضى الركودة الصفراوية (استخدام الأدوية).
- 4- ارتفاع تركيز النحاس في خزعة الكبد (يتجاوز 250 ميكروغرام / غرام واحد وزن جاف)
- الإيجابية الكاذبة لدى مرضى التشمع الصفراوي و الركودة الصفراوية
- 5- الدراسات الجينية للصبغي 13.

ثالثاً- الدراسة الشعاعية:

تظهر دراسة الدماغ بواسطة الـ CT (Harik and Post,1981; Williams and Walshe, 1981) أو الـ MRI (Starosta–Rubenstein et al.,1987; Alanen et al.,1999; Giagheddu et al.,2001) التبدلات على

مستوى النويات القاعدية المركزية و التي تكون عكوسة إثر تطبيق المعالجة.

تبدو النواة المذنبة Caudate و اللحاء Putamen بإشارة مرتفعة في الزمن T_2 و تشاهد تبدلات مشابهة على مستوى المادة السوداء (Pars compacta) و Periaqueductal gray و Pontine tegmentum و المهاد (Saatci et al., 1997).

تعتبر آفات الـ Putamen وصفية للمرض: ثنائية الجانب و متناظرة و Concentric–laminar و عالية الإشارة / T_2 ، و تعطي المناطق عالية الإشارة على مستوى الـ Mesencephalon (دون إصابتها للنواة الحمراء والوجه الجانبي للمادة السوداء) المظهر الوصفي لـ WD: علامة وجه الباندا العملاق Face of the giant panda sign (Giagheddu et al., 2001)، كما وصف مظهراً "آخراً" Double panda sign (Jacops et al., 2003; Liebeskind et al.,2003) و تشاهد مناطق عالية الإشارة على مستوى السويقة المخيخية المتوسطة (Uchino et al.,2004)، بالإضافة لمظهر آخر شبيهه بانحلال النخاعين الجسري المركزي و الذي يتحسن إثر العلاج (Sinha et al., 2007 b).

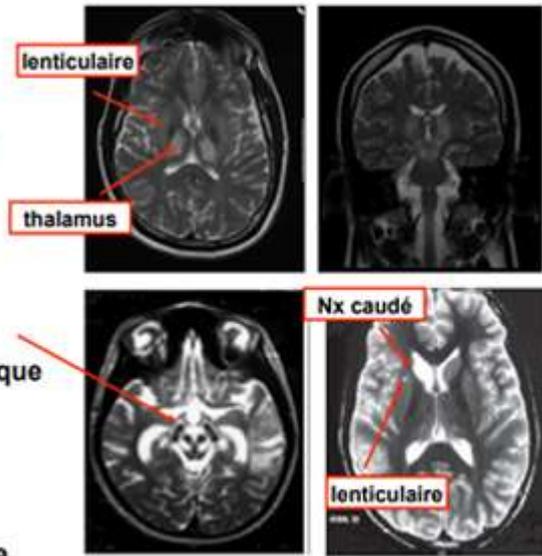
بينت الدراسات الشعاعية (Favrole et al.,2006) فائدة إجراء زمن الـ Diffusion–weighted في دراسة الـ WD. أظهرت دراسة 100 مريض مصاب بتظاهرات خارج هرمية (Prashanth et al., 2010) الموجودات الشعاعية الأكثر فائدة في تشخيص الـ WD:

- 1- وجه الباندا العملاق Face of giant panda sign: 14.3 % من المرضى.
- 2- فرط الإشارة على مستوى Tectal plate: 75 % من المرضى.
- 3- مظهر شبيهه بانحلال النخاعين الجسري المركزي: 62.5 % من المرضى.
- 4- تبدلات في الإشارة مرافقة لما سبق على مستوى النويات القاعدية المركزية و المهاد و جذع الدماغ: 55.3 % من المرضى.

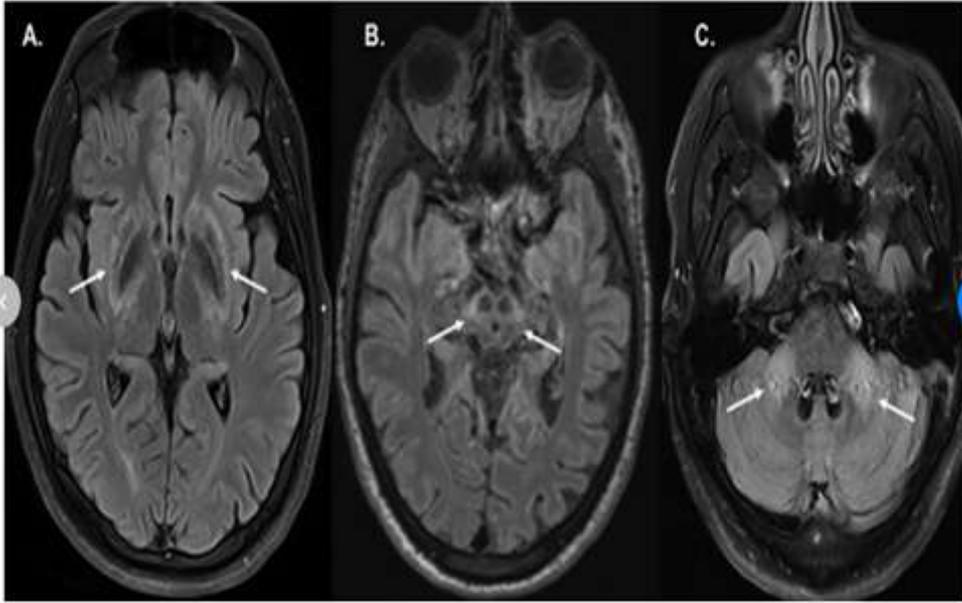
تمت دراسة المرض شعاعيا" بطرق أخرى:

- 1- أظهرت دراسات الـ PET (Snow et al., 1991) المستخدمة لـ F-fluorodopa نقصا" في قنصه من قبل الجسم المخطط مما يدل على نقص أو ضياع في الطريق الدوبامينيرجي (المادة السوداء - الجسم المخطط).
- 2- بينت دراسات (TCS) أي Transcranial brain parenchyma sonography وجود زيادة في صدوية النويات العدسية التالية لتراكم النحاس (Walter et al., 2005) و ذلك لدى مرضى WD العصبي سواء كانوا عرضيين أو غير عرضيين.
- 3- ظهور تبدلات مرضية باستخدام الـ Magnetic resonance spectroscopy وفقا" لدراسات (Lucato et al., 2005; Tarnachka et al., 2009).

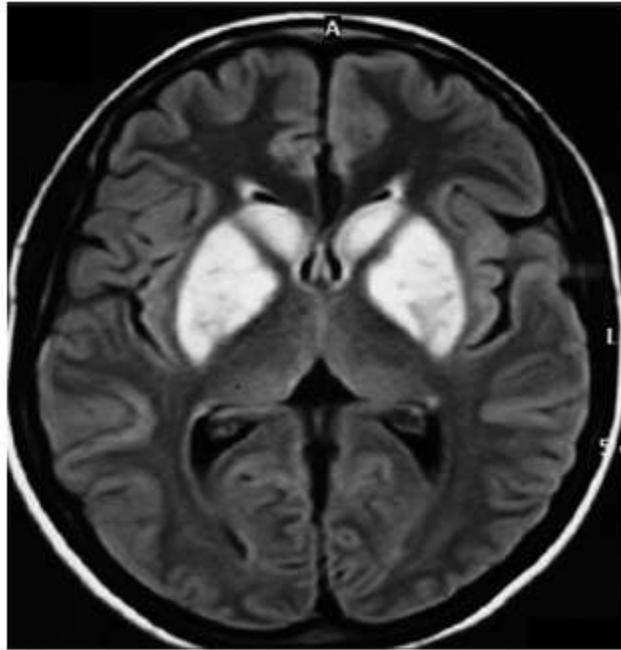
- Non spécifiques
- Anomalies de signal
SG, NGC, noyau dentelé
substance noire
- Symétrique
- « face de panda géant »
=> atteinte mésencéphalique
- Hyposignal T1
- Hypersignal T2
- Atrophie cérébrale diffuse



الصورة الشعاعية (4): الرنين المغناطيسي للدماغ: الإصابة المهادية ثنائية الجانب، إصابة النويات القاعدية المركزية، وجه الباندا العملاق (إصابة الـ Mesencephale)، الضمور القشري المنتشر.



الصورة الشعاعية (5): الموجودات الكلاسيكية لدى مريضى داء ويلسون: المناطق عالية الإشارة في زمن الـ FLAIR على مستوى النويات القاعدية المركزية (A) و الـ Mesencephale (وجه الباندا العملاق) (B) و المخيخ (C).



الصورة الشعاعية (6): المناطق عالية الإشارة المتناظرة على مستوى النويات القاعدية المركزية



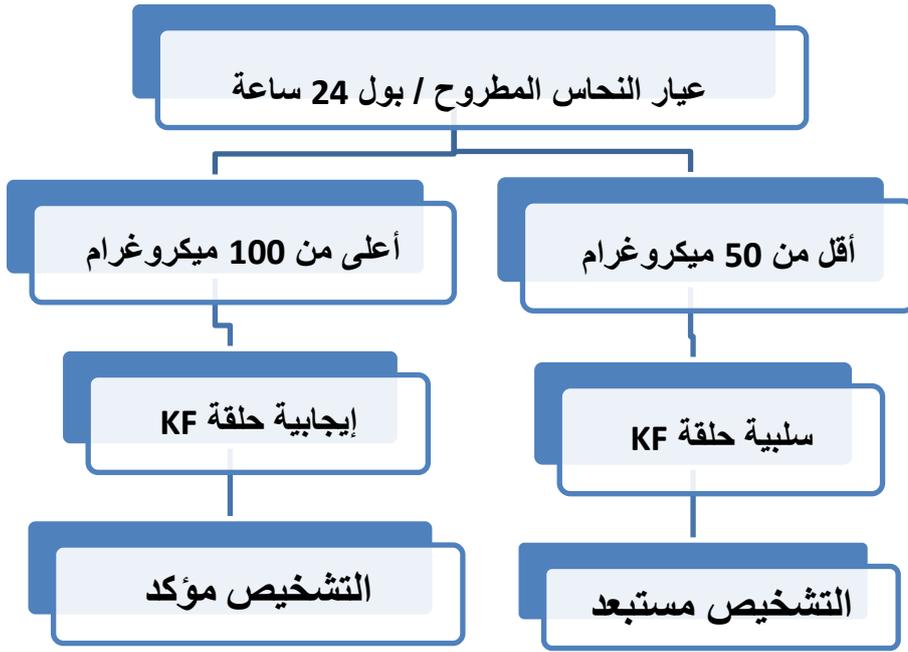
الصورة الشعاعية (7): وجه الباندا العملاق.

رابعاً- الدراسة النسيجية:

تتصف خزعة الكبد بكونها الاستقصاء المؤكد للتشخيص وذلك عن طريق الفحص النسيجي ومعرفة تركيز النحاس داخل النسيج الكبدي.

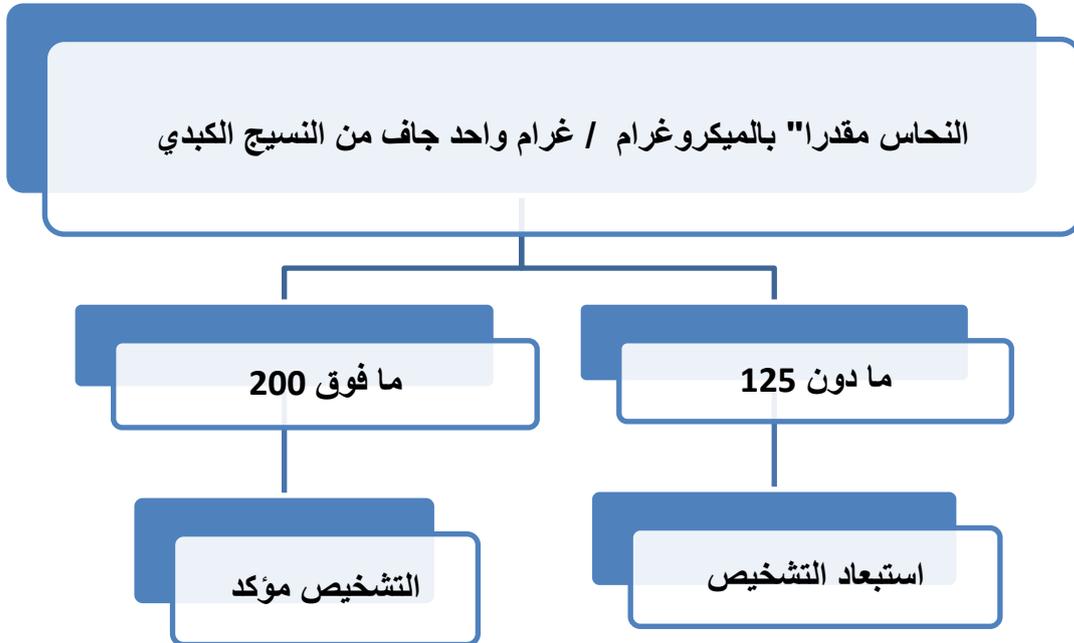
نبين فيما يلي الخوارزمية (Brewer, 2008) المعتمدة في تشخيص WD بناء على توصيات الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد (Roberts and Schilsky, 2008).

تحري و تشخيص WD لدى المرضى ذوي التظاهرات العصبية - النفسية



تزداد أهمية قياس النحاس في النسيج الكبدي في حال كون الفحوص المخبرية متناقضة: على سبيل المثال نحاس بول 24 ساعة يتجاوز 100 ميكروغرام و حلقة KF سلبية، أو حلقة KF إيجابية و نحاس بول 24 ساعة أقل من 50 ميكروغرام.

خوارزمية مراحل تأكيد تشخيص داء ويلسون



From Brewer GJ. Wilson's disease. In: Hallett M, Poewe W (eds), *Therapeutics of Parkinson's disease and other Movement Disorders*. Chichester, UK: Wiley Blackwell; 2008, pp.251-261.

يجب تحري WD لدى إخوة المرضى المشخصين، إذ توجد خطورة لتطوير المرض باحتمالية 1 من 4، و يستطب البدء بالأدوية الخالبة للنحاس في حال إيجابية العلامات السريرية و حلقة KF والاضطرابات المخبرية لاستقلاب النحاس سواء في المصل أو البول، و يجب إجراء الخزعة الكبدية في حال الشك بالتشخيص و لا غنى عن الفحوص الجينية أيضا" بهدف إثبات التشخيص. (انظر في الأسفل الخوارزمية المتبعة لتقييم الإخوة غير العرضيين (Brewer, 2008).

تحري و تشخيص WD لدى الإخوة غير العرضيين



From Brewer GJ. Wilson's disease. In: Hallett M, Poewe W (eds), *Therapeutics of Parkinson's disease and other Movement Disorders*. Chichester, UK: Wiley Blackwell; 2008, pp.251-261.

علاج داء ويلسون:

تم نشر الـGuidelines المتبعة في علاج داء ويلسون من قبل الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد (Roberts and Schilsky, 2008)، و أعيدت قراءتها من قبل العديد من الباحثين (Walshe, 1999; Brewer, 2000b, 2006; Gouider-Khouja, 2009; Lorincz, 2010).

1- الأدوية الخالبة للنحاس:

1- الـD-Penicillamin: يعتبر حجر الأساس (Shimizu et al., 1999; Walshe, 1999) في علاج المرض (انظر الجدول رقم 2)، على أن يكون مترافقا" مع استخدام الـPyridoxine (بجرعة قدرها 25 ملغ يوميا).

ترفع جرعته تدريجياً حتى يتم الوصول إلى غرام واحد يومياً، و ذلك نظراً لتطویر ما يقارب 20% من المرضى التأثيرات الجانبية لاستخدامه باكراً: أكثرها شيوعاً ارتفاع الحرارة، الطفح الجلدي، اعتلال العقد للمفاوية، و عندئذ يعاد إدخال الدواء من جديد بجرعات منخفضة تحت غطاء من الستيروئيدات القشرية، و لكن التأثير الجانبی الأكثر خطورة هو تثبيط نقي العظم.

يظهر 20-40% من مرضى ويلسون العصبي لسوء الحظ تدهوراً عصبياً خلال الأشهر الأولى من العلاج بال-D Penicillamin (Brewer, 1999) و قد يكون شديداً: يذكر الأدب الطبي حالة من سوء الوتار الشديد (status dystonicus) و الموت (Svetel et al., 2001).

يحدث التحسن السريري عادة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج و لكن يمكن للتحسن الملحوظ أن يتأخر في الحدوث: مرور 6 اشهر إلى عام كامل من استخدام الدواء.

يطلب من المرضى اتباع نظام غذائي فقير بالنحاس (Schimizu et al., 1999)، و لكن ينذر التزامهم بالحمية المشددة، و نذكر في هذا السياق الأطعمة الواجب الابتعاد عنها: الكبد، البنديق، الشوكولا، القهوة، الأطعمة البحرية (القواقع و المحار).

يراقب نجاح العلاج بخالبات النحاس بشكل أولي اعتماداً على زيادة طرح النحاس في بول 24 ساعة، بالإضافة إلى انخفاض تركيز النحاس الحر في المصل و تراجع حلقة KF.

تظهر الارتكاسات المتأخرة لاستخدام ال-D-Penicillamin بعد عام أو أكثر من الاستخدام، و الأكثر شيوعاً هو الاعتلال الجلدي Penicillamin dermatopathy (تال لأذية الكولاجين و الإيلاستين، و يتظاهر بضعف النسيج ما تحت الجلد و ميل نحو النزوف الجلدية التالية لرضوض خفيفة جداً) مخلفة حطاطات بنية اللون و زيادة في ترقق الجلد و تجعده، كما يطور قلة من المرضى بيلة بروتينية، يمكن لها أن تتطور نحو تناذر نفروزي صريح، و من المشاكل الأخرى: الذئبة الحمامية الجهازية، نقص الصفيحات الدموية، تناذر Good-Pasture، الوهن العضلي الوخيم.

2- ال-Trientine (Triethylene tetramine Dihydrochloride): يعتبر خالباً للنحاس، فعالاً و بديلاً عن ال-D-Penicillamin (Brewer, 1999; Shimizu et al., 1999) خاصة لدى من أظهر عدم تحمل له، و يملك هذا الدواء ميزة هامة جداً و هي عدم إحداثه للتدهور السريري (Brewer, 1999)، كما يمكن استخدامه من قبل الأطفال نظراً لفعالته و قلة آثاره الجانبية بالمقارنة مع ال-D-Penicillamin (Taylor et al., 2009)، بالمقابل هو دواء آمن بشكل نسبي، إذ يمكن أن يحدث فقر الدم حديدي الأرومات و يعيد تفعيل الذئبة الحمامية الجهازية المحرصة بال-D-Penicillamin، كما أنه باهظ الثمن و ذو امتصاص ضعيف.

3- الزنك: يمنع ال-Zinc امتصاص النحاس و بالتالي يشكل حلاً بديلاً، و يتصف بمزايا إيجابية:
1- مركب دوائي مثالي (Hoogenraad, 2006; Linn et al., 2009) للاستخدام المزمّن في علاج الحالات المعتدلة و للوقاية أيضاً.

2- الدواء الأمثل خلال الحمل، كما أنه آمن لدى الأطفال (Brewer et al., 2001).
3- ذو تحمل جيد: أثبت ذلك في دراسة (Marcellini et al (2005) التي أجرت متابعة طويلة الأمد، مدتها 10 سنوات، لمجموعة من الأطفال حاملين لتظاهرات عصبية و غير عرضيين، فتبين تحسن الإصابة الكبدية لديهم و عدم تطور الاضطرابات العصبية، و تميزهم بنمو طبيعي.

بالمقابل هو دواء لا يملك تأثيره السرعة الكافية كي يتم البدء به في علاج الحالات الشديدة، و استخدامه المعزول غير ناجع، و بالتالي لا غنى عن اللجوء إلى خالبات النحاس (Weiss et al., 2011) أثناء استخدامه.

4- Tetrathiomolybdate: لا يتوفر بسهولة إلا في مراكز الأبحاث (Brewer, 2005, 2009)، و بينت دراسة Open-label مجرأة على 55 مريض حديثي الإصابة بـWD، عولجوا بجرعة 120-410 ملغ يوميا" و لمدة 8 أسابيع و متابعة لمدة 3 سنوات (Brewer et al., 2003)، ندرة التدهور العصبي (4% فقط) و بالتالي جودة التحسن العصبي لديهم، بالمقابل حدث تثبيط نقي العظم لدى 5 مرضى، و ارتفعت الـAminotransferase لدى 3 مرضى، و كان السبب هو رفع الجرعة المستخدمة بسرعة.

أجريت دراسة عشوائية (Double-blind) على 48 مريض (Brewer et al., 2006) بهدف المقارنة بين الـTetrathiomolybdate و الـTrientine (استخدم المرضى إما 500 ملغ Trientine مرتان يوميا" أو 20 ملغ Tetrathiomolybdate 3 مرات يوميا" مع الوجبات و 20 ملغ 3 مرات يوميا" ما بين الوجبات و لمدة 8 أسابيع، و تراقب ذلك مع جرعة من الزنك قدرها 50 ملغ مرتان يوميا" لكافة المرضى)، ف لوحظ حدوث مرتفع للأثار الجانبية بما فيها التدهور العصبي لدى مستخدمي الـTrientine، و كان التحسن مماثلا" لدى الذين لم يعانون من التدهور العصبي، و لكن نظرا" للأثار الجانبية فالـTetrathiomolybdate هو المفضل.

تم إثبات تناقص مستويات النحاس الحر التالي لاستخدام الـTetrathiomolybdate بينما يحدث العكس عند استخدام الـTrientine (Brewer et al., 2009) و هذا ما يفسر لنا التدهور الباكر التالي لاستخدامه.

5- الـDimercaprol (BAL): يتم اللجوء إليه لإنقاذ المرضى (Scheinberg and Sternlieb, 1995) في الحالات الميؤوس منها، و لكن لا يمكن استخدامه بشكل مزمّن نظرا" للألم التالي لطريقة الاستخدام: حقا" عضليا" (Walshe, 1999).

مازال دور هذه الأدوية في علاج WD مثيرا" للجدل فعلى سبيل المثال يعتقد (Brewer, 1999) بضرورة عدم استخدام الـD-Penicillamin، و يفضل هو و آخرون اللجوء إلى الزنك أو المشاركة ما بين الزنك و الـTrientine أو الـTetrathiomolybdate و ذلك بهدف إنقاص احتمالية التدهور العصبي المرافق لبدء العلاج و قلة الأثار الجانبية بالمقارنة مع الـD-Penicillamin (Czlonkowska et al., 1996; Brewer, 1999, 2000a, 2005, Schilsky, 2001)، كما أظهرت قراءة شاملة في الأدب الطبي أن الزنك هو الأكثر تحملا" و فائدة في علاج WD العصبي (Wiggelinkhuizen et al., 2009).

يحدث التحسن شعاعيا" أيضا" بالإضافة إلى التحسن السريري (Sinha et al., 2007a) و من المفيد اللجوء إلى Magnetic resonance spectroscopy (قياس الـ"NAA" N-acetylaspartate على وجه الخصوص) بهدف تحديد فعالية العلاج (Tarnacka et al., 2008).

II- العلاج العرضي:

1- يمكن للأدوية المضادة للباركنسونية (Levodopa, Dopamine Agonist, Anticholinergics) أن تقدم علاجاً عرضياً مفيداً.

2- علاج التظاهرات النفسية لداء ويلسون و إنذارها:

لا نعلم سوى القليل سواء عن علاج أو إنذار هذه التظاهرات.

تتصف المقاربة العلاجية لهذه الاضطرابات بصفتين اثنتين:

- 1- العلاج الأولي لداء ويلسون بهدف التخلص من الترسبات النحاسية الباثولوجية: استخدام خالبات النحاس أو الزنك بصورة معزولة يمكن أن يؤدي إلى تحسن الأعراض النفسية.
- 2- المعالجة النفسية بهدف السيطرة على اضطرابات نفسية معينة بصورة مستقلة عن العلاج الأولي المستخدم لعلاج WD.

ذكرت العديد من التجارب العلاجية لأدوية فعالة متنوعة: Lithium, Haloperidol, Tricyclic antidepressants, Benzodiazepine, Quetiapine, Risperidone, and Clozapine بالإضافة للعلاج بالصدمة الكهربائية ECT.

حددت دراسة (Schilsky et al., 2015) ثلاثة ملامح مميزة لعلاج الاضطرابات النفسية:

- 1- الحساسية لمضادات الذهان: يبدي مرضى WD حدوثاً مرتفعاً لتظاهرات عصبية جانبية للأدوية النفسية الفعالة، و أظهرت مريضة دراستهم تناذراً "باركنسونياً" شديداً" تلو Haloperidol، و الذي بقي مستمراً" لعدة أسابيع بعد إيقاف الدواء المحدث، و آثاراً جانبية ملفتة للانتباه إثر استخدام جرعات منخفضة من مضادات الذهان غير التقليدية، و تدعم هذه النتائج ضرورة اللجوء لمضادات الذهان غير التقليدية (Quetiapine) و ضرورة رفع جرعتها ببطء.

- 2- استنجاب استخدام المعالجات النفسية: يمكن لمرضى WD أن يعانون من اضطراب حاد (التهاب كولون و دقاق لدى مريضة هذه الدراسة) يتطلب تدبيراً مناسباً" يفرض تعاون اختصاصي الأمراض النفسية مع الفريق الطبي بهدف التدبير على المدى البعيد، بدءاً من إجراء الاستشارة تلو القبول في المشفى و انتهاء بالمتابعة خارجه من قبل فريق طبي متعدد الاختصاصات بهدف تحسين كيفية الحياة لدى ذوي الإصابة الكبدية و العصبية، و يتطلب ذلك الاهتمام بالصحة المعرفية نظراً لارتفاع انتشار الاضطرابات النفسية، و تصبح هذه المهمة متاحة في حال وجود جمعيات خاصة بالعاية بداء ويلسون تسهل على أسر المرضى الاهتمام و المتابعة.

- 3- مدة و هدف العلاج: تراجمت الاضطرابات النفسية لدى هذه المريضة بعد 9 أشهر من العلاج و يعزى تأخر التحسن إلى الانخفاض البطيء في مستويات النحاس في الدماغ و لكن يمكن أن تعزى إلى حساسية المرضى لهذه الأدوية مما يتطلب رفع الجرعة ببطء.

تتم المحافظة على التحسن أو الهوادة الكاملة / بمجرد الوصول إليها / لمدة 3 أعوام دون وجود علاجات نفسية، و لكن مع استمرار العلاج بخالبات النحاس: لا توجد دلائل كافية حول المدة الزمنية لاستخدام الأدوية النفسية في علاج WD نظراً لعدم توفر الدراسات الجهازية حول العلاقة بين الواسمات البيولوجية و الاضطرابات النفسية لداء ويلسون. ينصح الباحثون في هذا المجال بضرورة التوقف عن الأدوية النفسية عند عودة الواسمات البيولوجية للمرض إلى وضعها الطبيعي بهدف الإقلال من الآثار الجانبية لهذه الأدوية على المدى القصير و البعيد.

III- ازدياد الكبد:

يستنطب في علاج داء ويلسون (Schilsky et al., 1994; Shimizu et al., 1999; Podgaetz and Chan, 2003; Arnon et al., 2011)، إذ يؤدي إلى تراجع التظاهرات العصبية لدى ما يقارب 80% من الحالات، و يمكن اللجوء إليه بهدف علاج WD العصبي لدى المرضى ذوي الإصابة الكبدية المستقرة (Stracciari et al., 2000; Geissler et al., 2003).

- أظهرت دراسات عديدة منشورة في الأدب الطبي نتائج ازدياد الكبد:
- 1- تحسن الوظائف العصبية لدى كافة المرضى (و عددهم 21) خلال عام إلى عام و نصف من المتابعة (Schumacher et al., 2001) التي دامت لمدة 5.2 سنة وسطياً.
 - 2- تحسن كيفية الحياة لدى مجموعة من المرضى (و عددهم 24) تمت متابعتهم مدة 92 شهر وسطياً بصورة مماثلة لما هو عليه الحال لدى مجموعة الشاهد (عامّة الناس) (Sutcliffe et al., 2003)
 - 3- تحسن كافة المرضى (و عددهم 13) (Pabon et al., 2008) دون حدوث التظاهرات العصبية لدى أولئك الذين لم يعانون منها قبل ازدياد الكبد.
 - 4- دراسات أخرى (Marin et al., 2007; Cheng et al., 2009; Yoshitoshi et al., 2009) مؤكدة للنتائج الجيدة لازدياد الكبد.

الجدول رقم 2 : علاج داء ويلسون	
1- D-Penicillamin	✓
البدء بجرعة منخفضة، و رفع الجرعة ببطء، حتى يتم الوصول إلى غرام واحد يومياً.	✓
قبل الوجبة الطعامية بحوالي نصف ساعة، أو بعدها بساعتين.	✓
مترافق مع جرعة يومية من الـ Pyridoxine قدرها 25 ملغ.	✓
تجنب الأطعمة الغنية بالنحاس.	✓
ضرورة مراقبة التعداد العام و الصيغة و وظائف الكبد و معايرة النحاس / المصل و بول 24 ساعة.	✓
ضرورة مراقبة تراجع حلقة Kayser-Fleischer.	✓
التأثيرات الجانبية الباكرة: الحساسية للدواء (20%)، تثبيط نقي العظم، التدهور العصبي (20-40%).	✓
التأثيرات الجانبية المتأخرة: الاعتلال الكلوي (البيلة البروتينية، التناذر النفروزي)، الذئبة الحمامية الجهازية، نقص الصفائح الدموية، تناذر Good - pasture، الاعتلال الجلدي، الوهن العضلي الوخيم.	✓
2- Trientine	✓
الجرعة اليومية: 1-2 غ / يومياً (250-500 ملغ 4 مرات يومياً).	✓
محدث لعوز الحديد.	✓
3- Zinc (سولفات أو أسينات):	✓
الجرعة اليومية: 50 ملغ 3 مرات يومياً.	✓
تأثيرات جانبية معدية - معوية.	✓
4- Tetrathiomolybdate.	✓
ازدياد الكبد.	✓

Reference

- 1- The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's Disease: Treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry* 172:11, November 2015
- 2- Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and localization of each component. Juan Fernando Ortiz, sumjuanfer41@gmail.com 11/16/2020
- 3- Maladie de Wilson, les maladies de la foie, un site de l'AFEF-2018.
- 4- La maladie de Wilson, Actualités, Centre Maladies Rares Bernard Pèpin, Hôpital Lariboisière Paris, 2008.
- 5- MR imaging of the brain in Neurologic Wilson Disease. X.-E, S.Gao, R.-M. Yang and Y.-Z. Han, 2018
- 6- Neurologic Wilson's disease, ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCE. ISSN 0077-8923. 2009
- 7- Le rôle des psychologues auprès de patients atteints de la maladie de Wilson. Le journal des psychologues, 2007
- 8- Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-Penicillamin as first-line therapy for neurological Wilson's disease. BMC Neurology, 2020
- 9- La maladie de Wilson. Etude Clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas. CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc, 2000
- 10- Wilson's Disease: Diagnosis of Wilson's Disease in Ethiopian young sisters. Hindawi, Volum 2020