

## گزارش یک مورد بیماری ویلسون با تظاهر کم خونی همولیتیک

دکتر سید مهدی منجم زاده

دانشیار، متخصص بیماری های کودکان، گروه کودکان، دانشگاه جندی شاپور، اهواز

تاریخ دریافت ۸۶/۲/۱۶، تاریخ پذیرش ۸۶/۴/۲۷

## چکیده

**مقدمه:** بیماری ویلسون یک اختلال ارثی در متابولیسم مس است که با تظاهرات کبدی، عصبی، روانی و در موارد نادر به صورت بیماری همولیتیک ظاهر می شود. مس آزاد سرم می تواند سبب آسیب گلبول قرمز و لیز آن شود که عارضه ای نادر با درگیری حدود کمتر از ۱۰ درصد موارد می باشد. در چنین مواردی معمولاً ابتلا کبدی وجود داشته و پیوند کبد می تواند نجات دهنده باشد. در این مقاله یک مورد بیماری ویلسون با تظاهر کم خونی همولیتیک گزارش شده است.

**مورد:** بیمار دختر بچه ۸ ساله ای است که به علت درد شکم، یرقان، آنمی و ادرار به رنگ چای بستری شده است. برای وی تشخیص های هیپاتیت و فقر گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز مطرح و با توجه به عدم پاسخ بیمار به ترانسفیوژن، بیماری ویلسون مطرح و با مشاهده حلقه Kayser- Fleischer در قرنیه، بیماری تشخیص داده شد.

**نتیجه گیری:** آنمی همولیتیک حاد یا مزمن یک تظاهر ناشایع و نادر بیماری ویلسون است که در هر کودک به خصوص بالاتر از ۵ سال که با بیماری کبدی یا آنمی همولیتیک مراجعه کند باید این بیماری در تشخیص افتراقی مطرح و در صورت لزوم اقدامات تشخیصی لازم انجام شود.

**واژگان کلیدی:** بیماری ویلسون، همولیز، حلقه Kayser - Fleischer، مس

\*نویسنده مسئول: اهواز، بیمارستان گلستان، بخش اطفال

Email: monajemzadehmd@yahoo.com

## مقدمه

بیماری ویلسون یک اختلال ارثی اتوزوم مغلوب در متابولیسم مس است که در آن تجمع مس در ارگان‌ها و بافت‌های مختلف دیده می‌شود (۱). اختلال در ژن ATP 7B که روی کروموزوم ۱۳ قرار گرفته و مسئول انتقال مس می‌باشد به عنوان عامل بیماری شناخته شده است (۲،۱). بیماری از ۳ سالگی تا بالاتر از ۵۰ سالگی مشاهده می‌شود. بیماری ویلسون به صورت تظاهرات کبدی (حدود ۴۰ درصد موارد)، عصبی (حدود ۴۰ درصد موارد)، روانی (حدود ۲۰ درصد موارد) و در موارد نادر (حدود کمتر از ۱۰ درصد) به صورت کم خونی همولیتیک ظاهر می‌شود (۱). تظاهرات کبدی به صورت یرقان راجعه، هپاتیت، هپاتیت اتوایمیون، نارسایی برق آسای کبدی و بیماری مزمن کبدی می‌باشند. تظاهرات عصبی به صورت اختلال حرکتی شامل ترمور، عدم توانایی انجام حرکات ظریف، کره، اختلال تکلم، Dyspiraxia، آتاکسی و علائم اکستراپیرامیدال می‌باشند (۲،۱).

تغییرات ایجاد شده در هسته‌های قاعده‌ای مغز که در MRI دیده می‌شوند، یافته تشخیصی برای بیماری می‌باشند (۲).

اختلالات روانی به صورت افسردگی، اختلال رفتار، اختلال در انجام تکالیف مدرسه و از دست دادن حافظه می‌باشند (۳-۱). علائم عصبی و روانی بیشتر در سنین بالاتر ظاهر می‌شوند (۳). حلقه Kayser - Fleischer ناشی از رسوب مس در غشاء دسمه قرینه بوده و نشان دهنده ذخیره زیاد مس در بدن می‌باشد و یکی از یافته‌های اصلی در تشخیص بیماری ویلسون می‌باشد (۲،۱).

کم خونی همولیتیک به صورت حاد یا مزمن یک تظاهر نادر بیماری می‌باشد و ممکن است مدت‌ها قبل از بروز تظاهرات کبدی وجود داشته باشد. همولیز ایجاد شده ناشی از مسی است که به سرولولوپلازمین باند نشده و این مس می‌تواند سبب تخریب گلبول‌های قرمز از راه اثرات اکسیداتیو خود روی غشای آنها شود (۴،۱). در چنین

مواردی معمولا کبد گرفتار بوده و حلقه Kayser - Fleischer وجود دارد (۱).

موارد متعددی از ابتلا به کم خونی همولیتیک در بیماری ویلسون ذکر شده است که اکثرا همراهی کم خونی همولیتیک حاد به همراه نارسایی حاد کبد بوده‌اند و همگی از آن به عنوان یافته‌ای نادر یاد کرده‌اند. در مطالعه لی و همکاران موردی مشابه یافت شد که علی رغم درمان‌های انجام شده منتهی به مرگ بیمار شده بود (۵).

در گزارش دگنهارت و همکاران موردی مشابه یافت شد که پس از پیوند کبد انجام شده منتهی به زنده ماندن بیمار شده بود (۶).

دوبروسکا و همکاران ۵ مورد مشابه را معرفی نمودند که ۳ مورد مرگ و میر به همراه داشت (۷). بیمار ما با کم خونی همولیتیک حاد و تظاهرات کبدی بستری شده است. در این مقاله یک مورد بیماری ویلسون با تظاهر کم خونی همولیتیک گزارش شده است.

## مورد

دختر بچه ۸ ساله‌ای به علت ضعف و بی حالی، درد شکم در چند روز اخیر، تب و لرز، یرقان شدید تمام بدن همراه با تیره شدن رنگ ادرار در بخش کودکان بیمارستان گلستان اهواز بستری شده است. سابقه مصرف غذا (باقلا) یا داروی خاصی را ذکر نمی‌کند از نظر رشد و تکامل مشکل خاصی نداشته، سابقه مشکل هنگام تولد یا بستری شدن را ندارد ولی به علت کم خونی از یک سال قبل تحت درمان با آهن می‌باشد. فرزند چهارم خانواده است گفته می‌شود فرزند اول خانواده به علت عفونت تنفسی در ۶ سالگی فوت شده است. بیمار بی حال است ولی توکسیک نیست، پوست بیمار به صورت ژنرالیزه و نیزاسکلرا ایکتریک می‌باشد. ملتحمه رنگ پریده است. در معاینه شکم کبد حدود ۳ سانتیمتر در زیر لبه دنده لمس شد و وسعت کبد ۷ سانتی متر بوده است ولی اسپلنومگالی و یا تندرینس شکمی نداشت. بیمار با تشخیص هپاتیت و نیز با توجه به شیوع فقر

## جدول ۱. نتایج آزمایشات در هنگام مراجعه و پس از ۴۸

ساعت بستری		
نتایج	نتایج	
آزمایشات	آزمایشات	اندکس های خونی و مقادیر طبیعی
پس از ۴۸ ساعت بستری	در هنگام مراجعه	
۶	۴/۱	هموگلوبین (۱۲-۱۵mg/dl)
۲۱۰۰۰۰۰	۱۰۶۵۰۰۰	RBC (۴/۲-۵/۴۰۰۰۰۰۰mm <sup>3</sup> )
۷۴	۷۴	MCV (۸۳-۹۷femtoliter)
۲۷	۳۰	آهن سرم (۵۰-۱۶۰μg/dl)
۱۲	۶	فریتین (۱۲-۳۰۰μg/L)
۳۷۸	۳۸۰	TIBC (۲۵۰-۴۰۰μg/dl)
	٪۱۳	شمارش رتیکولوسیت (۵/۵ تا ۱۵/۵٪)
۳۹	۳۴/۵	بیلی روبین تام (۰/۱ تا ۱/۲mg/dl)
۱۸	۱۱/۲	بیلی روبین مستقیم (کمتر از ۰/۳ mg/dl)
۱۶۵	۱۱۸	SGOT (۸-۳۳u/l)
۷۵	۲۰	SGPT (۴-۳۶u/l)
۲۶	۲۸	آلکالین فسفاتاز (۲۰-۱۳۰IU/L)
	۵/۹	پروتئین تام (۶-۷/۸gr/l)
	۳/۳	آلبومین (۳/۲-۴/۵gr/l)
	۲/۶	گلوبولین (۲/۳-۳/۵gr/l)
	۱/۳	آلبومین/گلوبولین
۲۱	۱۸/۵	PT
٪۱۰۵	٪۴۲	PTT
		G6PD
	طبیعی	
	منفی	تست کومبس مستقیم و غیرمستقیم

آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز در منطقه با فقر این آنزیم بستری شد. آزمایشات خون بیمار در جدول ۱ ذکر شده‌اند.

نتایج آزمایش ادرار شامل، پروتئین=۳+، هموگلوبین=۳+، گلوکز=۲+، بیلی روبین:۱+، اوروبیلینوژن:۰+، گلوبول سفید=۱۲-۱۰، گلوبول قرمز=۵-۸ و Granular Cast=بسیار، بود. نتایج آزمایش ادرار بیمار حاکی از همولیز شدید و احتمالاً نکرور حاد توپولار بوده است. در سونوگرافی شکم اندازه و اکوی کبد و کلیه‌ها نرمال طحال مختصری بزرگ‌تر از طبیعی گزارش شد. نتایج آزمایشات خونی بیمار در جدول ۱ آورده شده است.

با توجه به علائم و یافته‌ها سرم قندی ۱۰ درصد همراه با دیورز قلیائی و نیز ویتامین K تجویز شد و ترانسفیوژن گلوبول فشرده به میزان ۱۰ سی سی بر کیلوگرم انجام شد. آزمایش‌های خونی تکرار گردید و برای بیمار مجدداً گلوبول فشرده تزریق شد. در روز سوم بستری با احتمال بیماری ویلسون مشاوره چشم پزشکی انجام شد که در هر دو چشم حلقه Kayser- Fleischer مشاهده شد. آزمایش‌های خونی و ادراری لازم انجام و تشخیص تأیید شد. نتایج آزمایشات شامل، مس ۱۸۴ (طبیعی ۱۵۰- میکروگرم در دسی لیتر ۷۰)، سرولوپلاسمین<sup>۱</sup> کمتر از ۵ (طبیعی ۴۵-۱۸ میلی گرم در دسی لیتر)، مس ادرار ۲۴ ساعته ۷۸۴ (طبیعی کمتر از ۱۵۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت)، بود.

درمان با دی پنی سیلامین شروع شد متأسفانه بیمار پس از ۴۸ ساعت با تظاهرات انعقاد منتشر درون عروقی دچار ایست قلبی و در نهایت فوت شد. با توجه به تأیید تشخیص توصیه شد خواهر و برادر بیمار از نظر بیماری ویلسون مورد آزمایش و مشاوره چشم پزشکی قرار گیرند.

## بحث

بیماری ویلسون یا دژنراسانس هپاتولیتیکولر همان طور که گفته شد یک اختلال در متابولیسم مس است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. شیوع نسبی آن ۱ در صد هزار تا ۱ در پانصد هزار تولد می‌باشد (۳،۱). بیماری ویلسون باید در هر کودک بالاتر از ۵ سال که مبتلا به بیماری کبدی می‌باشد در تشخیص افتراقی مطرح شود. تشخیص سریع و درمان آن نجات دهنده می‌باشد. کم خونی همولیتیک شدید یک تظاهر و عارضه ناشایع بیماری ویلسون می‌باشد (۴، ۸) ولی گزارش‌هایی از همولیز به عنوان اولین تظاهر بیماری ویلسون داده شده است (۱۰-۸) که برای بعضی از بیماران ابتدا همولیز ناشی از فقر آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز مطرح شده است (۱۰). در بیمار ما نیز با توجه به شیوع فقر آنزیم در منطقه این تشخیص مد نظر بوده است. بیمار حدود یک سال تحت درمان کم خونی فقر آهن بوده است. با توجه به سطح سرمی اندکس‌های آهن احتمال این امر وجود داشته است ولی یکی از اقدامات ضروری در بررسی بیمار دارای کم خونی بررسی میزان رتیکولوسیت‌هاست که با توجه به این که آزمایشات قبلی بیمار در دسترس نبود نمی‌توان در این باره اظهار نظر قطعی نمود ولی در صورت بالا بودن تعداد رتیکولوسیت‌ها باید به کم خونی فقر آهن به عنوان نشانه‌ای ثانویه به یک بیماری برخورد نمود و به دنبال عامل زمینه‌ای بود.

در زمان همولیز ممکن است یافته آزمایشگاهی تشخیصی و حتی حلقه Kasyer- Fleischer وجود نداشته و تشخیص در مراحل اولیه مشکل باشد ولی آلکالین فسفاتاز پائین و نیز میزان مس آزاد سرم راهنمای با ارزشی برای تشخیص هستند (۷). در بیمار ما نیز آلکالین فسفاتاز پائین (۲۸ واحد در لیتر) و حلقه Kasyer-Fleischer که راهنمای تشخیص بیماری بود وجود داشت. بعضی منابع بالا بودن میزان آلکالین فسفاتاز را به عنوان عامل مثبتی برای تعیین پیش آگهی بیماری ذکر کرده اند (۱۰). برای بیمار ما آلکالین فسفاتاز ۲۸ واحد در لیتر گزارش شده که نسبت به

مقادیر نرمال پائین و پیش آگهی بدی را برای بیمار پیش بینی می‌کند.

در مورد علت همولیز در بیماری ویلسون علل مختلفی بیان شده است بعضی از مطالعات علت آن را اثر نامطلوب مس آزاد سرم بر غشاء گلبول قرمز ذکر کرده‌اند که این مس به صورت غیر ارگانیک از سلول‌های کبدی در جریان خون آزاد می‌شود (۸، ۱۱، ۱۲). در یک بررسی تغییر ایجاد شده در شکل گلبول قرمز به صورت tear drop به عنوان اولین تظاهر بیماری ویلسون گزارش شده است (۱۳).

مس آزاد شده رادیکال آزاد اکسیژن و ترکیبات چربی تولید می‌کند، غشاء گلبول قرمز را سوراخ کرده، مانع عمل آنزیم‌های گلیکولیتیک مانند هگزوکیناز می‌شود. فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان مانند گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، گلوکاتیون ردوکتاز، کاتالاز و سوپراکسیداز دیسموتاز<sup>۱</sup> متوقف می‌شود. این مجموعه سبب آسیب اکسیداتیو گلبول قرمز و رسوب احتمالی اجسام هاینز<sup>۲</sup> در آن شده سبب تغییر شکل گلبول قرمز<sup>۳</sup> می‌شود که در نهایت لیز گلبول قرمز اتفاق می‌افتد (۱۲، ۱۴). با توجه به این مطالعات لازم است که چنانچه به یک نوجوان مبتلا به آنمی همولیتیک برخورد کنیم، بیماری ویلسون مد نظر بوده آزمایش‌های لازم انجام شود ما نیز در مورد این بیمار به همین ترتیب عمل کرده، مشاوره چشم پزشکی به عنوان یک اقدام اورژانس انجام و با مشاهده حلقه Kasyer-Fleischer بیماری ویلسون تشخیص داده شده است. در اکثر مواردی که همولیز تظاهر اولیه بیماری ویلسون می‌باشد، نارسایی کبدی وجود داشته که پیوند کبد می‌تواند نجات دهنده باشد (۱) اما متأسفانه بیمار ما نیز با توجه به آزمایش‌های انجام شده با این تابلو فوت کرده است.

در گزارشات گذشته؛ بیماری در اکثر موارد کشنده بوده و موارد نادری که منجر به زنده ماندن شده‌اند، مانند گزارش گروودا-پوپوا و همکاران (۱۰) و دابروسکا و

1 -Superoxide dismutase.

2 - Heinz Body.

3 - denature.

7. Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Ozieblowski A, Falkiewicz B. Acute haemolytic syndrome and liver failure as the first manifestations of Wilson's disease. *Med Sci Monit* 2001;7 Suppl 1:246-51.
8. Michel M, Lafaurie M, Noel V, Pico L, Bastie A, Godeau B. Hemolytic anemia disclosing Wilsons disease, Report of 2 cases. *Rev Med Intene* 2001; 22(3):280-3.
9. Degenhardt S, Blomhard G, Hefter H, Kreuzpaintner G, Lindemann W, Lobeck H, etal. A hemolytic Crisis with liver failure as the first manifestation of Wilsons disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119(42):1421-6.
10. Grudeva-Popova JG, Spasova MI, Chepileva KG, Zaprianov ZH. Acute hemolytic anemia as an initial clinical manifestation of Wilsons disease. *Folia Med ( Plovdiv)*2000; 42(2):42-6.
11. Nagasaka H, Inoue I, Inui A, Komatsu H, Sogo T, Murayama K, Murakami T, Yorifuji T, Asayama K, Katayama S, Uemoto S, Kobayashi K, Takayanagi M, Fujisawa T, Tsukahara H. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress. *Pediatr Res* 2006;60(4):472-7. Epub 2006 Aug 28.
12. Forman SJ, Kumar KS, Redeker AG, Hochstein P. Hemolytic anemia in Wilson disease: Clinical findings and biochemical mechanisms. *Am J Hematol* 1980; 9(3):269-75.
13. Kawahra S, Morimoto K, Nakazawa H, Kumagai T, Saito T, Aikawa S, etal. Severe hemolytic anemia with tear drop red cells as initial manifestation of Wilsons disease. *Rinsho Ketsueki* 1998;39(9):665-9.
14. Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Thapa BR, Prasad R. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with Wilson disease with hemolytic anemia. *Pediatr Res* 2006 ; 59(4 Pt 1) : 593-7.

همکاران(۷)، جهت آنها پیوند کبد صورت گرفته است(۱۳)،  
 (۱۴) و نکته دیگر این که در موارد همولیز شدید سطح پایین  
 آلکالن فسفاتاز مطرح کننده پیش آگهی بد بوده است(۵)،  
 (۱۳).

### نتیجه گیری

به طور خلاصه کم خونی همولیتیک حاد یا مزمن  
 یک تظاهر ناشایع و نادر بیماری ویلسون است که در هر  
 کودک به خصوص بالاتر از ۵ سال که با بیماری کبدی یا  
 کم خونی همولیتیک مراجعه کند باید این بیماری در  
 تشخیص افتراقی مطرح و در صورت لزوم اقدامات  
 تشخیصی و نیز درمان به موقع که همان پیوند کبد می باشد  
 در صورت امکان انجام پذیرد.

### منابع

1. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995;9(2):210-7.
2. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2005; 20(4):295-302.
3. Rudolph JF, Blistreri WB. Metabolic disease of the liver, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders;2006. p. 1321-22.
4. Segel GB. Hemolytic anemias secondary to extracellular factors, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17<sup>th</sup> Edi. Philadelphia: WB Saunders;2006.p.1640
5. Michel M, Lafaurie M, Noël V, Pico L, Bastie A, Godeau B, Schaeffer A. Hemolytic anemia disclosing Wilson's disease. Report of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22(3):280-3.
6. Degenhardt S, Blomhard G, Hefter H, Kreuzpaintner G, Lindemann W, Lobeck H, etal. A hemolytic Crisis with liver failure as the first manifestation of Wilsons disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 21; 119(42): 1421-6.

## A case report of acute hemolytic crisis as the initial manifestation of Wilson disease

Monajemzadeh SM<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Introduction:** Wilson disease is a hereditary disorder of copper metabolism which can present with hepatic, neurologic or psychiatric symptoms and in rare cases as a hemolytic disturbance. Free copper can result in red blood cell damage and hemolysis which is a rare feature of the disease affecting less than 10% of patients. In this condition the liver is usually involved and liver transplantation can be life saving. This article is a case report of acute hemolytic crisis as the initial manifestation of Wilson disease.

**Case:** An 8 years old girl was admitted in pediatric ward of Golestan hospital because of abdominal pain, icterus, anemia and tea color urine. Hepatitis or Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase deficiency was the first diagnosis. Because of unresponsiveness to transfusion, Wilson disease was considered and the diagnosis was established with the presence of Kayser Fleischer ring.

**Conclusion:** Chronic or acute hemolytic anemia is a rare or unusually presentation of Wilson disease. In any child especially older than 5 years with liver disease or hemolytic anemia, Wilson disease should be considered and appropriate diagnostic tests performed.

**Key words:** Wilson disease, hemolysis , Kayser- Fleischer ring , Copper

\*Corresponding author; Email: monajemzadehmd@yahoo.com

1 - Associate professor of pediatrics, Jundishapour University of medical sciences, Ahwaz.