

یرقان فامیلی دوبین جانسون پیشنهاد یک روش آزمایشگاهی برای تشخیص

دکتر حبیب‌الله خورسندی:

بیلیروبین مستقیم درآید، سپس به کانالهای کوچک صفرا وی هدایت شده و از آنجا به کیسه صفرا و بالاخره به روده بریزد. برای تبدیل بیلیروبین غیر مستقیم به مستقیم و عبور به کانالهای صفرا وی این مراحل را در سلول کبدی میگذراند.

۱- برداشت (Uptake) - برداشت بیلیروبین غیر مستقیم در سلولهای کبدی توسط پروتئینهای موجود در آن بعمل میآید. در سلول کبدی دو نوع پروتئین باسامی Y و Z میباشد (۴ و ۵) که خاصیت جذب و چسبیدن به آنیونهای آلی مانند بیلیروبین، بروم سولفن فتالین و داروهای کله سیستوگرافی راداراست. این خاصیت در پروتئین Y زیاده از Z میباشد (۴ و ۶) بعلاوه این پروتئینها در نقل و انتقال بعضی از آنیونهای پلاسمائی از خون به کبد نیز دخالت مینمایند (۴ و ۷ و ۹). نقص در این مرحله باعث بوجود آمدن سندرم ژیلبرت میگردد.

۲- ترکیب نمودن بیلیروبین غیر مستقیم یا گلوکورونیدها - این کار در میکروزومها توسط آنزیم مخصوص بنام گلوکورونیل ترانسفراز انجام میگردد این آنزیم در سلولهای کبدی، اسید گلوکورونیل را از یوریدین دی فسفات گلوکورونیک اسید (UDGA) به بیلیروبین غیر مستقیم منتقل نموده و آنرا به بیلیروبین مستقیم یا ترکیب یافته تبدیل مینماید. فقدان این آنزیم باعث بروز سندرمی بنام کریگلر نجار Krigler-Najar میگردد که در نوزادان دیده میشود و بسیار خطرناک بوده و بعلت کرن ایکتروس و عوارض عصبی آن تلف میشوند (۱۴).

۳- دفع بیلیروبین ترکیب یافته از سلولهای کبدی به کانالهای صفراوی: متاسفانه هنوز فیزیولوژی این مرحله بدرستی

مقدمه: این سندرم که توسط دوتن باسامی دوبین و جانسون در سال ۱۹۵۴، ۱۹۵۸ (۱ و ۲) و بعداً توسط آریاس (ARIAS) در سال ۱۹۶۱ گزارش گردید عبارتست از یکنوع یرقان مزمن ارثی و فامیلی همراه با افزایش بیلیروبین خون و رسوب رنگ دانههای سیاه در سلولهای کبد، توام با بزرگی کبد و دردهای شکمی. اما بغیر از یرقان که علامت ثابتی است در تعداد زیادی از مبتلایان باین عارضه هیچگونه علامت دیگری دیده نمیشود. از نظر آزمایشگاهی، طولانی شدن و احتباس BSP و کاهش پروترومبین و فاکتور هفت و از نظر رادیولوژی قابل رویت نبودن تصویر کیسه صفرا پس از تجویز ماده حاجب میتواند کمکهای ارزنده‌ای به تشخیص بنماید بخصوص که در این مقاله بروش آزمایشگاهی جدیدی که میتواند جایگزین بیوپسی کبد برای تشخیص این عارضه گردد خواهیم پرداخت.

منظور از تنظیم و درج این مقاله معطوف نمودن نظر همکاران بوجود و شیوع این سندرم در مملکت خودمان میباشد تا آنطور که باید و شاید بآن توجه گردد. قبل از بررسی موضوع لازم است بحث مختصری از فیزیولوژی سلول کبدی (چند ضلعی) که عهده دار ترکیب و دفع بیلیروبین میباشد بعمل آید. همانطوریکه میدانیم بیلیروبین در نسج رتیکولوآند و تلیال از تجزیه هموگلوبین گویچه‌های سرخ مشتق میگردد. این نوع بیلیروبین بشکل غیر مستقیم یا آزاد بوده و در آب نامحلول است بنابراین جهت نقل و انتقال به پروتئینهای سرم چسبیده و به کبد برده میشود (قسمت اعظم آن به آلبومین و مقدار کمی به گلوبولینها می چسبند) تا در سلولهای کبدی با اسید گلوکورونیک ترکیب شده بشکل

از نظر آسیب شناسی

در بیوپسی کبد پیگمان درشت و تیره رنگ در سلولهای مرکزی لبه‌های کبدی دیده میشود (۱۷).

از نظر آماری

تا سال ۱۹۶۷ یکصد و چهل مورد از آن توسط شیلینگر (۱۶) جمع‌آوری و گزارش گردید و پس از آن تعداد ۱۱۰ مورد از این عارضه در کشور اسرائیل گزارش گردیده است (۱۵-۱۳) که اکثراً از میان ایرانیانی بوده‌اند که بآن سرزمین مهاجرت کرده‌اند. بنابراین ملاحظه میکنیم که یک بیماری که تا این حد در دنیا نادر است چگونه در یک کشور کوچک بوفور دیده میشود. این آمار باعث شد که درباره این سندرم مطالعات دقیق و عمیق‌تری بعمل آید و بسیاری از نکات تاریک آن کشف گردد و ثابت نمودند بر خلاف آنچه در کتب کلاسیک نوشته شده است این عارضه بشکل صفت مغلوب بارث منتقل میگردد (۱۵).

از نظر ژن‌دادی

بیشترین مبتلایان باین عارضه از یهودیان ایران گزارش شده است یعنی ۷۱ مورد (۱۵-۱۳) که اکثراً از ناحیه اصفهان بوده‌اند. بنظر میرسد علت آن ازدواجهای نزدیک بین خانواده‌ها بوده باشد بطور کلی از میان مهاجران ایرانی کشور اسرائیل از هر ۱۳۰۰ نفر یک نفر مبتلا باین عارضه شناخته شده است و این موضوع حائز اهمیت است که آیا در ایران میان سایر اقوام این عارضه دیده میشود یا نه؟ البته جواب بساین سال مثبت است چنانچه مواردی از این بیماران در تهران با بیوپسی کبد و سایر علائم مثبت آزمایشگاهی تشخیص داده شده است (۱۸) ولی هنوز مطالعه وسیع در این باره بعمل نیامده است.

از نظر ژنتیک

مطالعات زیادی در میان اقوام و فامیل مبتلایان بعمل آمده که نتایج آن بقرار زیر است:

- ۱- در چهل درصد از موارد ازدواجهای نزدیک و همخون وجود داشته است (۱۵)
- ۲- اکثر والدین مبتلایان بساین عارضه و خواهران و برادران آنها دچار این سندرم نمیشدند.
- ۳- نسبت بین اطفال مبتلا از یک خانواده به اطفال سالم در حد ۱/۳- درصد است. (۱۳)

باتوجه بموارد یاد شده در بالا بخوبی میتوان دریافت که

شناخته نشده است، نقص در این مرحله باعث بروز سندرم خاصی بنام دوبین جانسون میگردد (۱۱-۲-۱۳) بنابراین بیلروبین مستقیم در خون افزایش می‌یابد و بهمان ترتیب دفع بروم سولفن فتالین (BSP) نیز مختل گشته و مواد حاجب برای کله سیستوگرافی نمیتواند وارد کیسه صفرا شود و تصویرش منفی است و باز بهمین علت است که متابولیت کاتکول امین‌ها از سلول کبدی دفع نشده، در آن متراسب گشته و باعث بوجود آمدن پیگمان مخصوص در سلول کبد میگردد که از نظر آسیب شناسی خاص این سندرم است. این سندرم را از نظر بالینی، ژنتیک و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار میدهم.

از نظر بالینی:

این سندرم در دهه دوم و سوم زندگی تظاهر مینماید. علائم این عارضه عبارتست از دردهای شکمی متناوب بخصوص در طرف راست زیر دنده که گاه همراه با تهوع، استفراغ و اسهال میباشد. بتدریج بیماران متوجه زردی رنگ ملتحمه چشم و تیرگی رنگ ادرار خود شده و کم‌کم یرقان خفیفی برقرار میگردد این حالت بهنگام آبستنی‌ها، عفونتها، جراحی و استرس شدت مییابد و گاه در یکی از حالات یاد شده تشخیص داده میشود در امتحان فیزیکی رنگ ملتحمه، چشمها زرد یا سوب‌ایکتری، کبد حساس و قابل لمس و طحال نیز ممکن است بدست بخورد.

از نظر آزمایشگاهی

بیلروبین مستقیم در خون افزایش یافته ولی ترانس آمینازها، فسفاتازهای قلیائی و پروتئین‌های سرم در حد طبیعی است. تست احتباس BSP که در تشخیص این عارضه بسیار مهم میباشد دگرگونی چشمگیر پیدا کرده است باین معنی که چنانچه مقدار ۵ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن از BSP درورید بیمار تزریق نمایند احتباس BSP پس از ۴۵ دقیقه رقمی بیشتر از طبیعی (ده درصد) را نشان مینهد و در این بیماران چنانچه بعد از ۹۰ دقیقه احتباس BSP را معین نمایند رقمی بیشتر از ۴۵ دقیقه را نشان خواهد داد و این بعلت اختلال در سیستم دفع مواد رنگی از سلول کبدی میباشد.

از نظر رادیولوژی

نظرباینکه سلولهای کبد نمیتواند مواد حاجب را دفع نموده وارد کیسه صفرا نماید بنابراین تصویر کیسه صفرا قابل رویت نمیشد.

در این سندرم برعکس ایزومریک نسبت به ایزومر سه افزایش قابل توجهی نشان میدهد. طرز اندازه‌گیری وجداد کردن ایزومرهای کوپروپرفیرین ادرار بروش ریمنگتون انجام میگیرد (۲۳) و برجسب آمار بدست آمده از ۵۹ مورد آزمایش ادراری مبتلایان ۵۶ مورد افزایش ایزومریک کوپروپرفیرین بطور واضح داشته‌اند (۲۴) و این آزمایش نزد سایر افراد فامیل که بظاهر سالم بوده‌اند بعمل آمد و معلوم گشت که در ۵۰ درصد این افراد افزایش ایزومریک از کوپروپرفیرین وجود دارد.

خلاصه و نتیجه:

۱- بر اثر تحقیقات بسیار که بعمل آمده است ثابت شد که برخلاف نوشته کتب کلاسیک نحوه انتقال این بیماری ارثی بصورت ژن مغلوب Autosomal Recessive میباشد.

۲- نزد اکثر مبتلایان باین عارضه کمبود فاکتور هفت وجود دارد.

۳- از آنجائیکه آزمایش ادرار و تعیین ایزومرهای کوپروپرفیرین از نظر بیمار نسبت به بیوسی کید ساده‌تر و آسانتر و بعلاوه قابل اطمینان‌تر نیز میباشد بخصوص جهت بررسی در افراد فامیل مبتلایان پیشنهاد مینماید که از این روش برای تشخیص استفاده بعمل آید.

این بیماری برخلاف آنچه که تاکنون در کتب کلاسیک نوشته شده است بطور صفت مغلوب منتقل میگردد (۱۵-۱۹-۲۰).

کمبود فاکتور هفت و ارتباط آن با این عارضه

در سال ۱۹۰۲ مقاله‌ای در مجله پرس مدیکال بقلم ژیلبرت و لوربوله تحت عنوان «Cholemie Simple Familiale» منتشر گردید که در آن چند مورد سندرم خونریزی دهنده دیسده شده بود و مولفین مختلف در بعضی از مبتلایان به عارضه دوبین جانسون نیز ملاحظه نموده بودند که در این عارضه زمان پروترمبین طولانی شده است بنابراین مطالعات وسیعی نزد مبتلایان باین سندرم آغاز گردید و کمبود فاکتور هفت چشم گیر بود (۱۳) بعلاوه مطالعات در افراد فامیل مبتلایان باین عارضه نیز بعمل آمد و کمبود فاکتور هفت گزارش شده است.

دفع ایزومرهای کوپروپرفیرین از ادرار

یکی از علائم مهم این عارضه که کمک بسیار به تشخیص مینماید و حتی بیمار را از بیوسی کید بی‌نیاز مینماید اندازه‌گیری ایزومرهای کوپروپرفیرین‌های ادراری است در سال ۱۹۶۷ و Koskelo و همکاران (۲۱ و ۲۲) مقالاتی در این زمینه منتشر نمودند و یادآور شدند «برخلاف حالات طبیعی که ایزومر سه نسبت به ایزومریک از کوپروپرفیرین‌های ادراری فزونی دارد

References

1. Dubin, IN. and Johnson, F.B. Chronic idiopathic jaundice with unidentifed pigment in the liver cells. *Medicine (baltimore)* 33:155, 1954.
2. Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice: A riview of fifty cases, *Am. J. Med.* 24: 268, 1958.
3. Arias IM. Studies of chronie familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells *Am, J. MED.* 31. 510, 1961.
4. Levi, A.J, Z. Gatmaitan, and I.M. Arias, Two hepatic protein fractions Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobrophtalein and other anios. *J. Clin. Invest.* 48:2156, 1969.
5. Reyes, H., A.J. Levi, R. Levin, Z. Gatmaitan, and I.M. Arias. Bilirubin: A Model for studies of drug metabolism in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 520, 1970.
6. Fleischer, G., J. Robins, H. Reyes, A.J. Levi and I.M. Arias, Immunologic studies of Y the major organic anion-binding protein in rat liver cells *Gastroenterology*, 60:185, 1970.
7. Reyes H., A.J. Levi, Z. Gatmaitan, and I.M. Arias, Studies of Y and Z, two hepatic cytoplasmic organic anion-binding proteins; *J. Clin. Invest.* 50:2242, 1971.
8. Fleischer, C., J. Robins, and I.M. Aria. Immunological studies of Y protein. *J. of Clin. Inves.* 51:677, 1972.
9. Gartner L.M., and Arias. Hormonal control of hepatic bilirubin trasport and conjugation. *Am. J. Phisiol.* 222:1091, 1971.

10. Frank, and Reitman, Gradwohle's Clinical Lab. Meth. and Diag. 1083, 7th ed. Mosby Co. Saint Louis U.S.A. 1963.
11. Nelson W.E. 1960 Textbook of ped. 703, 7th ed. Saunders co. philadelphia
12. Millor S.E. ,A Textbook of Clinical path. Caltimor, William Wilkins Co. 1966.
13. Selingsohn U., Shani M., Ramat B., Adam A. and Sheba CH. Dubin-Johnson synd. in Israel. Q.J. Med. 156,569,1970.
14. Cornelius C.E., I.M. Arias, Animal model of human disease, Am. J. of Path. 366:369,1972.
15. M. Shani, U. Selingsohn and A. Adam, The inheritance of Dubin-Johnson. ISrael J. of Med Sci. vol. 9:1427,1971.
16. Schillinger H. Dubinjohnsen Syndrome, Med. KlinL 62:161,1967.
17. Masuda M., Takio T. Nonomura Y. and Ueda K. Studies on Liver pigment and urin pigment of Dubin-Johnson Synd. Jap.J. Gatroentrol. 59:55,1962.
18. Motazedi, F. Aghai, E. Etude d'une obsorvation de la maladio Dubin-Johnson en Iran. Acta Med. Iran. 21:25;1966.
19. Beker, S, and Read AE. Familial Dubin-Johnson Synd. Gastroenterology 35:387,1958.
20. Hurst P.F., and Waltmrs MNI., Black liver jaundice (Dubin Spriz Synd) Med.J. Aust. 48:698,1961.
21. Koskelo, p. and Toivnen I; Urinary excretion of Coproporphyrin Isomers I and III. Acta Obstetrica Scand. 47,292-299,1968.
22. Koskelo, p. Toivonen I;, and Adlercreutz, H. Urinary Coproporphyrin Isomer distribution in Dubin-Johnson. Clin. Chem. 13,1006-1009,1967.
23. Rimington. C. and Sveinson, S.L. Quantitative Determination of porpho-bilinogen and porphyrins in urine and geces. Scand.J. Clin. Lab. Idvest. 2,209,2961.
24. Ben-Ezzer J. et AL. Abnormal Excretion of the isomers of urinary coproporphyrin . Israel J. Med, Sci. 1431-1436,1973.