

معرفی يك خانواده مبتلا به سندرم ژیلبرت در ایران

دکتر محمدحسین مرندیان ❀ دکتر رضا شالچی ❀ دکتر مرتضی لسانی ❀

مقدمه :

کودک از سلامتی کامل برخوردار است و هرگز یرقان نداشته خواهد
طفل نیز کاهلاً سالم و بدون زردی است .
مادر بیمار سوب ایتر خفیفی دارد و خاله بیمار سه سال قبل
بایرکان نسبتاً شدید ، در یکی از بخشهای داخلی بستری شده
و باتشخیص هیپاتیت ویروسی تحت درمان قرار گرفته و بعد از مدتی
زردی وی کاهش پیدا کرده است . ولی به گفته خودش هر چند
وقت يك بار در اثر خستگی و کار زیاد این زردی شدیدتر میشود .
سه نفر از افراد این خانواده (خواهر مادر و خاله بیمار) تحت
معاینه بالینی قرار گرفته و کوچکترین اثری از کبد بزرگ و طحال
بزرگ در آنها پیدا نشد . در حالیکه مادر و خاله وی دچار
سوب ایتر بودند .

در خانواده پدری سابقه یرقان پیدانشد و در خانواده مادری
موارد دیگری از یرقان وجود نداشت .

آزمایشهایی که از کودک بعمل آمد بقرار زیر میباشد :

هموگلوبین ۱۳ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۸ درصد ،
رتیکولوسیت ۵/۲ درصد ، گلبول سفید ۸۰۰۰ در میلیمتر مکعب
(نوتروفیل ۵۶ درصد ، لنفوسیت ۴۰ درصد ، ائوزینوفیل ۲
درصد و منوسیت ۲ درصد) . سدیماتاسیون ساعت اول ۱۲
و ساعت دوم ۲۵ میلیمتر .

آزمایش کامل ادرار طبیعی است و املاح صفرای و پیگمان
صفرای و اوروبیلینوژن ندارد .

بیلی روبین توتال = ۱۰ میلی گرم درصد ، بیلی روبین
مستقیم ۳/۶ میلی گرم درصد و بیلی روبین غیر مستقیم ۶/۴ میلی
گرم درصد میلی لیتر میباشد .

نتایج تحقیق درباره اعضاء خانواده کودک با اندازه گیری
بیلی روبین آنها در شجره نامه این خانواده ذکر شده است
(جدول شماره ۱) و در ضمن از فاطمه م . . . (خاله
بیمار) آزمون B.S.P. بعمل آمد که بعد از ۱۵ دقیقه ، ۱۸
درصد و بعد از ۳۰ دقیقه ، ۶/۵ درصد و بعد از ۴۵ دقیقه ، ۴/۵
درصد احتباس داشته و نتایج طبیعی دارد .

در بین اختلالات ارثی متابولیسم بیلی روبین ، سندرم
ژیلبرت شایع تر از انواع دیگر بوده و پیش آگهی خوش خیم دارد .
اهمیت آشنائی با سندرم ژیلبرت نه تنها از نظر مسائل جالب
فیزیوپاتولوژیک آن می باشد بلکه تشخیص بیماری ، از کار برد
آزمونهای پرخرج و مشکل و گاهی مضر و همچنین از اقامت های
مکرر بیمار در بیمارستان بخاطر یرقان ناشناخته و طولانی
جلو گیری مینماید .

در این مقاله يك خانواده مبتلا به سندرم ژیلبرت را معرفی
نموده و نوشته های جدید پزشکی را در این زمینه بررسی میکنیم .

شرح حال بیمار

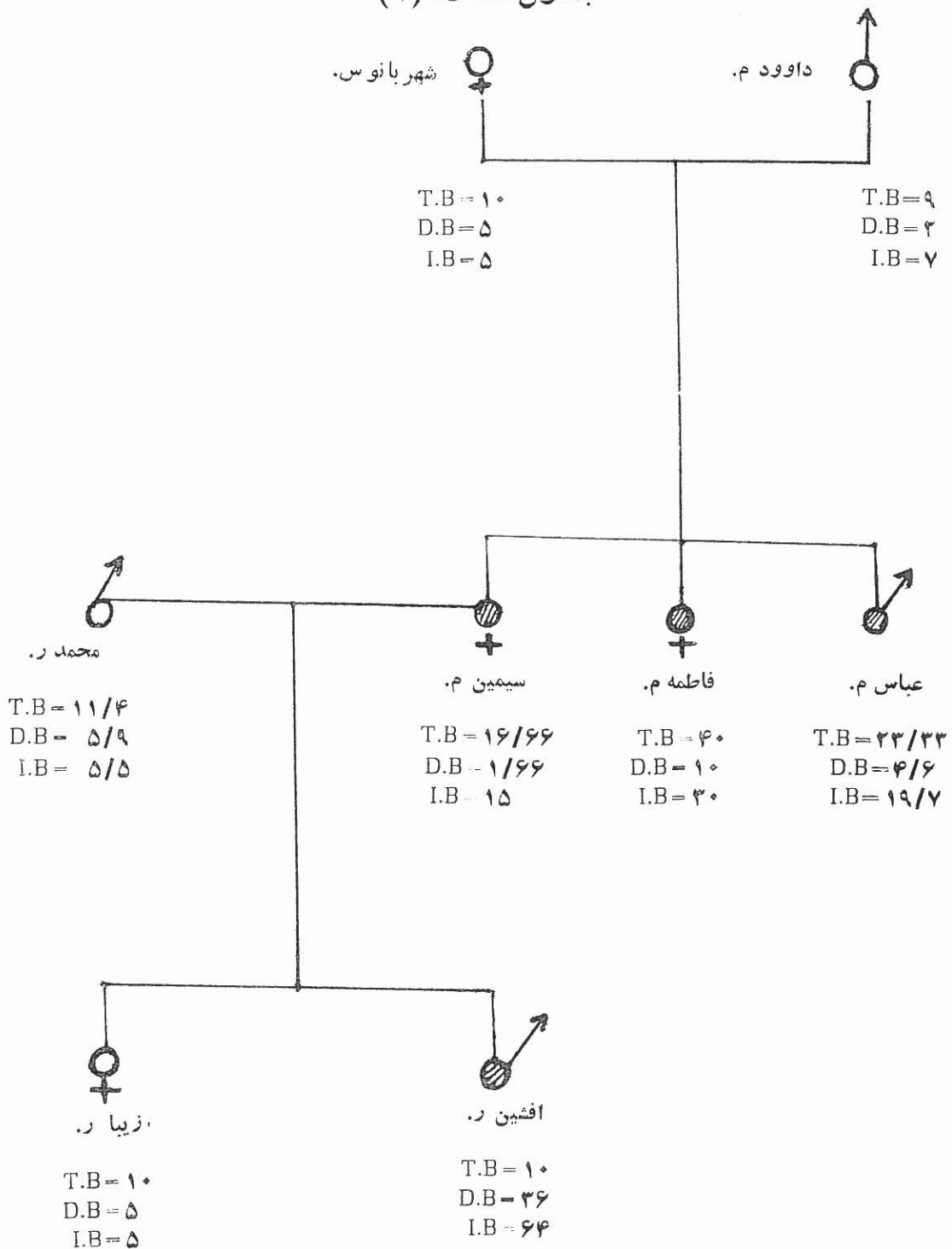
افشین ر . . . پسر بچه ۸ ساله در تاریخ ۵۳/۷/۲۰
به درمانگاه کودکان مرکز پزشکی لقمان الدوله ادهم
مراجعه کرد .

بیمار بعلت زردی رنگ پوست که از سال قبل ظاهر شده
و با شدت وضعف سیر میکرد و موجب تشویش خاطر والدین گردیده
بود ، به بیمارستان مراجعه کرده بود . بطور دقیق در آبان ماه
۱۳۵۲ اولین بار زردی نسبتاً شدید در پیش وی دیده شده و از
آن موقع این زردی ادامه داشته است . در شرح حال وی نکته جالب
توجه دیگری وجود ندارد جز خستگی در هنگام فعالیت و دل
دردهای متناوب . رشد جسمی و عقلی طفل کاملاً طبیعی بوده و ضمناً
در کلاس دوم مشغول تحصیل است .

در امتحان بالینی طفلی است با وضع عمومی خوب به وزن
۲۷/۵ کیلو گرم با قد ۱۲۵ سانتیمتر که مختصری زردی در -
صلبیه و روی پوست دارد . کبد و طحال کاملاً طبیعی هستند .
آدنوپاتی وجود ندارد و معاینه قلب و ریتمین نکته مرضی را
نشان نمیدهد .

مطالعه سابقه خانوادگی طفل بسیار جالب است . پدر

جدول شماره (۱)



توضیح :



۱ - افراد مبتلا به زردی



۲ - افراد بدون زردی

T.B = بیلی روبین توتال بر حسب میلیگرم در لیتر

D.B = بیلی روبین مستقیم بر حسب میلیگرم در لیتر

I.B = بیلی روبین غیر مستقیم بر حسب میلیگرم در لیتر

افشین ر. = ۸ ساله
زیبا ر. خواهر بیمار = ۱۲ سال
فاطمه م. خاله بیمار = ۲۳ سال
سیمین م. مادر بیمار = ۳۳ سال
عباس م. دائی بیمار = ۴۰ سال
داوود م. پدر بزرگ مادری = ۵۹ سال
شهر بانوس. مادر بزرگ مادری = ۵۰ سال

بحث :

بیماری که معرفی شد دچار افزایش بیلی روبین خون و بخصوص جزء غیرمستقیم آن میباشد .

در خانواده مادری بیمار سه نفر (مادر ، خاله و دائی) بهمین عارضه مبتلا هستند و در هیچ یک از افراد نشانه‌های همولیز و کبد وطحال بزرگ وجود ندارد . پس علت یرقان آنها را درعین متابولیسم بیلی روبین باید جستجو کرد .

در بین عیوب متابولیسم بیلی روبین آنهائیکه افزایش بیلی روبین غیرمستقیم همراه هستند به چند دسته تقسیم میشوند (۱۱) :

۱- بیماری CRIGLER - NAJAR که معمولا در روزهای اول زندگی بصورت یرقان شدید با افزایش بیلی روبین غیر مستقیم تظاهر مینماید و گاهی تعویض خون ضرورت پیدا میکند .

در تیب (۱) بیماری صفرا عاری از بیلی روبین بوده ، بیلی روبین غیرمستقیم در خون بمیزان ۲۰ - ۳۵ میلی - گرم درصد افزایش پیدا میکند و خطر ضایعات مغزی شدید وجود دارد .

در تیب (۲) بیماری عیار بیلی روبین غیر مستقیم خون کمتر است (در حدود ۸ - ۲۲ میلی گرم درصد) و مقدار بیلی روبین و مواد گلو کورو کونزو و گه در صفرا وجود دارد و تجویز فتوباریتال تاحدی از میزان بیلی روبین خون میکاهد .

توارث تیب (۱) از نوع مغلوب اتوزومال و تیب (۲) از نوع غالب بانفوذ متغیر میباشد .

علت بیماری ، فقدان ارثی فعالیت آنزیم گلو گولو - کورونیل ترانسفراز است .

وجود راههای فرعی متابولیسم بیلی روبین و مشتقات محلول در آب آن تاحدی مانع از افزایش بیلی روبین غیر مستقیم میگردد .

۲- بیماری DUBIN - JOHNSON در سنین مختلف تظاهر مینماید . یرقان تنها علامت ثابت بیماری است که شدت وضعف پیدا میکند . عیار بیلی روبین خون در حدود ۱۰ میلی گرم درصد و یا بیشتر بوده و قسمت عمده آن را نوع مستقیم تشکیل میدهد و در نصف موارد کبد بزرگتر از طبیعی میباشد . دردهای شکمی

خستگی ، تهوع و پررنگ شدن ادرار جزء علائم بالینی ذکر شده اند . آزمون B.S.P احتباس دیررس این ماده در در خون نشان میدهد . در کوله سیستوگرافی راههای صفراوی قابل رؤیت نیستند و در لاپاروسکوپی کبد رنگ بنفش مایل به سیاه جلوه میکند که علت این رنگ وجود پیگمان ویژه در هپاتوسیت های مرکز لو بول است . تصور میکنند که علت بیماری نقص در عمل دفع سلولهای کبدی بوده و سلول کبدی قادر بدفع آنیونهای مختلف و بیلی روبین نیستند .

توارث از نوع غالب بانفوذ متغیر و یا از نوع مغلوب با تظاهرات مختلف میباشد .

۳- سندرم ROTOR بگمان عده زیادی از مؤلفان یکی

از اشکال بیماری JHONSON -- DUBIN میباشد. وجود هر دو بیماری در یک خانواده گزارش شده است و اصولا از نظر بالینی تفاوت عمده ای بین این دو ، جز تفاوت رنگ کبد وجود ندارد .

۴- بیماری ژیلبرت که تنها بازنمود بالینی آن ، یرقان مختصر پوستی مخاطی است در سنین ۱۵ - ۲۰ سالگی جلب توجه میکند و با همولیز آشکار همراه نیست .

در بین بیماریهای فوق تنها سندرم ژیلبرت بدون بزرگی کبد و اختلالات عمل سلولهای کبدی بوده و با شرح حال بیماران مطابقت دارد . معیارهایی که برای تشخیص سندرم ژیلبرت در نظر میگیرند بقرار زیر است (۱۲) :

۱- وجود هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم که اقلا دوبار در عرض ۶ ماه تأیید شده باشد .

۲- فقدان نشانههای بالینی دیگر غیر از زردی مختصر مخاط پوستی .

۳- طبیعی بودن عمل سلولهای کبدی غیر از متابولیسم بیلی روبین .

۴- فقدان نشانههای همولیز واضح .

۵- فقدان ضایعات کبدی در بیوپسی .

اولین بیمارانی که با مشخصات فوق در نوشتههای پزشکی گزارش شد توسط ژیلبرت انجام گرفت که آنرا بیلی روبینمی غیر همولیتیک ارثی یا هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم غیر همولیتیک نامید (۷) . نوسانات میزان بیلی روبین خون بیماران و سن بروز یرقان (۷ و ۱۲) باعث شد که این عارضه به

ICTERUS INTERMITTANT - JUVENALIS

موسوم گردد . افزایش بیلی روبین غیر مستقیم در شرایطی نظیر خستگی و هیجان مصرف الکل و عفونتهای مختلف و گرسنگی یکی از مشخصات این بیماری میباشد (۷) .

مطالعات سالهای اخیر نشان داد که بیماری ژیلبرت در حقیقت چند اختلال عملی سلولهای کبدی را شامل میگردد. و توارث آن به احتمال زیاد از نوع غالب با تظاهرات متغیر است (۱۱) .

اندازه گیری کلرانس پلاسما تیک بیلی روبین غیر مستقیم برچسب دار شده (۱۳) - نزد ۱۱ فرد مبتلا - نشان داده است که اجناس این ماده در پلاسما در ساعت چهارم افزایش پیدا کرده و کلرانس کبدی بیلی روبین کاهش پیدا کرده است .

و این حالت با طول نیمه عمر گلبولهای قرمز بستگی ندارد. در مطالعه ای که POWELL و همکاران (۱۲) در ۴۲ خانواده

انجام دادند در عده کثیری از بیماران ۴۹ درصد نشانههای آزمایشگاهی همولیز پیدا شد و بهمین جهت اینان فکر میکنند که ژن بیماری واحد نیست و لااقل دو نوع بیماری ژیلبرت - یکی

بهموایز و دیگری بدون همولیز - وجود دارد . معذالک در مطالعات کلرانس بیلی روبین ثابت نمودند که کبد سالم قادر بدفع مقدار اضافی بیلی روبین میباشد و بنا بر این همولیز عامل اصلی یرقان در سندرم ژیلبرت نیست و عیوب اصلی در هپاتوسیتها قرار

تحت رژیم معمولی ، بمیزان اولیه برگشته است . ودریکی از بیماران تجویز فنوباریتال از افزایش بیلی روبین جلوگیری کرده است . درخون افراد شاهد، میزان بیلی روبین غیر مستقیم بمقدار کمی بعد از گرسنگی افزایش پیدا میکند و این تغییر هرگز بمیزان تغییرات سندرم ژیلبرت نیست .

این پدیده ، یکی از عواملی است که تغییرات خود بخودی بیلی روبین سرم افراد مبتلا به سندرم ژیلبرت را توجیه مینماید (۶) . SCHERLAC و OWENS برای انجام این آزمون مقدار کالری روزانه را به ۴۰۰ کالری بمدت ۷۲ ساعت کاهش میدهند و افزایش بیلی روبین غیر مستقیم را بمیزان کم در افراد سالم و بمیزان قابل توجه در سندرم ژیلبرت گزارش میکنند. در حالیکه در سایر بیماریهای کبدی و درانمی های همولیتیک تغییری در میزان بیلی روبین غیر مستقیم مشاهده نمیشود . به عقیده این مؤلفان افزایش صد درصد بیلی روبین غیر مستقیم در این شرایط یکی از نشانه های آزمایشگاهی ژیلبرت است . چون در خون اشخاص سالم در صد شرایط بیلی روبین غیر مستقیم حداکثر بمقدار ۱ میلی گرم در صد افزایش پیدا میکند عامل اصلی این پدیده کاهش فعالیت آنزیم URIDIN - DIPHOSPHAT

GLUCURONYL - TRANSFERAS

کبدی میداند (۴ و ۳) . اهمیت تشخیصی این آزمون از این نظر است که بیوپسی کبد و اندازه گیری فعالیت آنزیم در تمام مراکز امکان پذیر نیست و در اغلب موارد تشخیص سندرم ژیلبرت با سایر بیماریهای کبدی و یا امراض همولیتیک کار ساده ای نمی باشد (۱) . کاربرد همزمان دو آزمون با تجویز ۵۰ میلی گرم اسید نیکوتینیک از راه وریدی بعد از محدود کردن مقدار کالری روزانه پیشنهاد شده است (۲) .

در اغلب بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت هیچگونه درمانی ضرورت ندارد و سعی بر اینست که با تشخیص بیماری از انجام آزمایشهای پرخرج مشکل و احتمالاً مضر جلوگیری شود. معذالک در بیماران که نشانه های بالینی نظیر درد شکم ، تهوع ، خستگی مفرط و یا اختلالات هاضمهای خفیف وجود دارد (۱۲) و میزان بیلی روبین غیر مستقیم آنها افزایش قابل توجه نشان میدهد، درمان با فنوباریتال را پیشنهاد میکنند . این دارو فعالیت گلو کورونیل- ترانسفراز کبدی را تحریک نموده و سبب کاهش بیلی روبین غیر- مستقیم میگردد .

در افراد بالغ مقدار ۶۰ میلی گرم سه بار در روز پیشنهاد شده است (۹) .

دارد بدین معنی که هم ظرفیت جذب هپاتوسیت و هم ظرفیت کنز و گه کردن آن مختل میباشد . در بررسی های BERK و همکاران (۱۴) در پیش ۱۸ بیمار در مورد کلرانس زودرس B.S.P مختل بود و در ۴ بیمار کلرانس دیررس B.S.P اختلال داشت و مجموعاً در ۱۰ بیماری که دچار اختلال کلرانس B.S.P بودند دره مورد احتباس B.S.P در ۴ دقیقه اول دیده شد . در همین بیماران کلرانس پلاسماتیک اندوسیائین طبیعی بوده مطالعات BERK ثابت میکنند که اختلال عملی سلولی ، تنها در باره بیلی روبین نیست و شامل آنومالیهای دیگر نیز میباشد و از نظر عمل سلولی لااقل چند نوع سندرم ژیلبرت وجود دارد. اندازه گیری فعالیت گلو کورونیل- ترانسفراز در نسج کبد کاهش این آنزیم را نشان داده است (۱۶ و ۱۵) . وجود بعضی از بیماریهای ارثی دیگر را در افراد مبتلا به بیماری ژیلبرت گزارش داده اند. کمبود فاکتور ۷ - که قبلاً در سندرم ROTOR - JHONSON - DUBIN و سندرم ROTOR گزارش شده بود - اخیراً در سندرم ژیلبرت نیز دیده شده است و مسئله ارتباط این سه سندرم را مطرح مینماید (۸) . و همچنین مبتلا شدن یک بیمار به سندرم ژیلبرت که از طریق ژن غالب اتوزومال به او منتقل شده بود و آلکاپتونوری را BROWN و همکاران گزارش کردند و اختلالات دستگاه GOLGI سلولهای کبدی را که در سندرم ژیلبرت دیده شده در بیمار خود ثابت نمودند ولی ارتباطی بین اختلال متابولیسم تیروزین و سندرم ژیلبرت پیدا نکردند (۱۰) . از نظر ارتباطی که بین سندرم ژیلبرت و سایر امراض کبدی ممکنست وجود داشته باشد ذکر این نکته لازمست که طول عمر بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت طبیعی بوده و هرگز خود بیماری عارضه کشنده کبدی را باعث نمیشود . معذالک اگر بیماری کبدی یا راههای صفراوی در چنین اشخاصی پیوند شود ، همیشه تصادفی بوده و مسائل تشخیصی مشکلی را مطرح مینماید (۵) . در بین مطالبی که اهمیت تشخیصی آنها در سالهای اخیر مورد گفتگو بوده است ، اثر اسید- نیکوتینیک و محدود کردن میزان کالری روزانه بدن بیشتر مورد توجه بوده است . اسید نیکوتینیک ، میزان بیلی روبین غیر مستقیم این بیماران را افزایش میدهد و میتوان تصور کرد که اسید نیکوتینیک باعث کاهش جذب بیلی روبین غیر مستقیم بوسیله سلولهای کبدی و یا تولید بیش از حد این نوع بیلی روبین میگردد (۷) . درباره اثر میزان کالری روزانه بر مقدار بیلی - روبین غیر مستقیم خون - مطالعه FELSHER و همکاران (۶) - ارتباط مستقیم بین این دو شاخص را ثابت کرده است . بدین ترتیب که در ۱۲ مورد بعد از یک دوره کوتاه مدت (۲۴ ساعته) ، کاهش کالری افزایش قابل توجه بیلی روبین غیر مستقیم دیده شده که

نتیجه گیری :

شده عیب اصلی را در عمل جذب و کنز و گز و ن سلولهای کبدی میدانند . جستجوی سوابق خانوادگی تغییرات خود بخودی یرقان و تشدید آن در اثر عوامل مختلف بویژه گرسنگی در اغلب موارد جهت تشخیص کافی است و بدین ترتیب بیمار از اشکالات آزمونهای آزمایشگاهی و پر تو نگاری مشکل و پر خرج مصون میماند .

در برابر بیماری که با سابقه یرقان طولانی به بیماران مراجعه میکند و ممکنست از دل درد و خستگی و بی اشتهائی شکایت داشته باشد، یکی از تشخیصهای بالینی اختلال خوش خیم متابولیسم بیلی روبین یا سندرم ژیلبرت است. در این بیماری بیلی روبین معمولاً از نوع غیر مستقیم و بدون گرفتاریهای عملی و یا عضوی کبد است و هر چند که در بعضی از بیماران همولیز خفیفی مشاهده

Resumé

Etude du syndrome de Gilbert dans une famille iranienne

MARANDIAN M.H., CHALTCHI
R., LISSANI M.

Chez une fillette de 8 ans, la découverte d'une hyper-bilirubinémie indirecte, sans atteinte hépatique, sans signe d'hémolyse, a conduit à une enquête familiale.

Dans la famille paternelle, il n'existait aucun cas d'ictère, et le taux de la bilirubinémie était normal chez le père et chez le grand-père.

La bilirubinémie indirecte de la mère montrait une légère augmentation, celle d'un oncle et d'une tante maternelle (plusieur fois hospitalisée pour hépatite) était franchement pathologique. Les grands-parents maternels avaient une bilirubinémie normale.

Après la revue de la littérature, les auteurs soulignent l'intérêt diagnostique de l'épreuve de la restriction calorique.

REFERENCES

- 1— Vaisrub S.A new test for gilbert syndrome, Jama 227:553 1974.
- 2— Davidso A.R. et al. The fasting and Nicotinic acid provocation test in the diagnostic of gilbert syndrome. Gut 14:820, 1973.
- 3— Owens D. et al. The diagnostic of gilbert syndrome Roll of the reduced caloric intake test. Gut, 13:853, 1972.
- 4— Owons D. Sherlok S. Diagnosis of gilbert's syndrome: Role of reduced caloric intake test. Br. Med. J. 3:559-63, 1973.
- 5— Block H.S. et al. Oral cholecystography in gilbert's syndrome and diagnostic of jaundice. Jama, 218:1302, 1971.
- 6— Felsher B.F. et al, the reciprocal relation between caloric intake and the degree of Hyperbilirubin in gilbert's syndrome, New Eng. J. Med. 283: 170-2, 1970.
- 7— Fromke V.L. et al. Constitutional hepatic dysfunction (C.H.D.: Gilbert's disease) A review with special reference to a characteristic increase and prolognation of the hyperbilirubinemia response to nicotinic acid. Medicin 51:451-64 1972.
- 8— Seligsohn U. et al. Gilbert's syndrome and factor VII deficiency, Lancet, 1:1398, 1970.
- 9— Block M. et al. Treatment of Gilbert's syndrome with phenobarbition, Lancet, 1:1359-61, 1970.
- 10— Brown N.K. et al. Alkaptonuria and Gilbert's syndrome, Amer. J. Med. 48:759-65, 1970.
- 11— Odievre. M. Les ictères metaboliques du nouveau-né et du nourrisson, Rev. Prat, 23:4975, 1973.
- 12— Powell. L.W. et al. Idiopathic unconjugated Hyperbilirubin (Gilbert's syndrome) New England J. Medicin. 277:1108, 1967.
- 13— Berk P.D. et al. constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome) A new definition based on kinetic studies with unconjugated radiobilirubin. Amer. J. Med. 49:296, 1970.
- 14— Berk et al. Defective Bromosolfophthalein Clearance inpatients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome) Gastroenterology 63: 472-81, 1972.
- 15— Black M. et al. Hepatic bilirubin U.D.P. - glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome, New Eng. J. Med. 280:1266, 1969.
- 16— Felsher et al: Hepatic bilirubin glucuronidation in Gilbert's syndrome. J. Lab. Clin. Med. 81:829, 1973.