مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره پنجم و ششم ــ بهمن و اسفندماه ۲۵۳۶ صفحه۱۴۳

یرقان فامیلی دوبین جانسون
پیشنهاد یک روش آزمایشگاهی برای تشخیص

دکتر حبیب‌الله خورسندی:

مقدمه: این سندرم که توسط دوتن باسامی دوبین و جانسون در 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 رادیولژی قابل رویت نبودن تصویر کیسه صفرا پس از تجویز ماده حاجب میتواند کمکهای ارزنده‌ای به‌تشخیص بنماید بخصوص که در این مقاله بروش آزمایشگاهی جدیدی که میتواند جایگزین بیوپسی‌کبد 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 آنطورکه باید و شاید بآن توجه گردد. قبل از بررسی موضوع لازم است بحث مختصری از فیزیولژی سلول کبدی (چند ضلعی) که عهده‌دار ترکیب و دفع بیلیروبین میباشد بعمل آید. همانطوریکه میدانیم بیلیروبین در نسج رتیکولوآند و تلیال از تجزیه هموگلبین گویچه‌های سرخ مشتق میگردد. این نوع بیلیروبین بشکل غیر مستقیم یا آزاد بوده و در آب نامحلول است بنابراین جهت نقل و انتقال به‌پروتئین‌های سرم چسبیده و به‌کبد برده میشود (قسمت اعظم آن به‌آلبومین و مقدار کمی به‌گلوبلین‌ها می‌چسبد) تا در سلولهای کبدی با اسید گلوکورونیک ترکیب شده بشکل بیلیروبین مستقیم درآید، سپس به‌کانالهای کوچک صفرا وی هدایت شده و از آنجا به‌کیسه صفرا و بالاخره به‌روده بریزد. برای تبدیل بیلیروبین غیر مستقیم به‌مستقیم و عبور به‌کانالهای صفرا وی این مراحل را در سلول کبدی میگذراند.

۱ ــ برداشت (Uptake) ــ 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 فتالئین و داروهای کله سیستوگرافی راداراست. این خاصیت در پروتئین Y زیادتر از Z میباشد (۴ و ۶) بعلاوه این پروتئین‌ها در نقل و انتقال بعضی از آنیونهای پلاسمائی از خون به‌کبد نیز دخالت مینماید (۴ و ۷ و ۹). نقص در این مرحله باعث بوجود آمدن سندرم ژیلبرت میگردد.

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

۳ ــ دفع بیلیروبین ترکیب یافته از سلولهای کبدی به‌کانالهای صفراوی: متاسفانه هنوز فیزیولژی این مرحله بدرستی

دانشکده پزشکی پهلوی ــ دانشگاه تهران

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

شناخته نشده است، نقص در این مرحله باعث بروز سندرم خاصی بنام دوبین جانسون میگردد (۱۱ ــ ۲ ــ ۱۳) بنابراین بیلیروبین مستقیم در خون افزایش می‌یابد و بهمان ترتیب دفع بروم سولفن فتالئین (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 شناس خاص این سندرم است. این سندرم را از نظر بالینی، ژنتیک و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار میدهیم.

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

بیلیروبین 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 هرکیلوگرم وزن بدن از BSP دروریـد بیمار تزریق نمایند احتباس BSP پس از ۴۵ دقیقه رقمی بیشتر از طبیعی (ده درصد) را نشان میدهد و در این بیماران چنانچه بعد از ۹۰ دقیه 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 رادیولژی

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

از نظر آسیب شناسی

دربیوپسی کبد پیگمان درشت و تیره رنگ در سلولهای مرکزی لبهای 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 ایـن عارضه در کشور اسرائیـل گـزارش گـردیده است (۱۵ ــ ۱۳) که اکثراً از میان ایرانیانی بوده‌اند که بآن سرزمین مهاجرت کرده‌اند. بنابراین ملاحظه میکنیم که یک بیماری کـه تـا این حد در دنیا نادر است چگونـه در یک کشور کـوچک بـوفور دیده میشود. این آمار باعث شد که دربـاره ایـن سندرم مـطالعات دقیق و عمیق‌تری بعمل آید و بسیاری از نکات تـاریک 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 نظرنژادی

بیشترین مبتلایان باین عارضه از یـهودیان ایـران گـزارش شده است یعنی ۷۱ مورد (۱۵ ــ ۱۳) که اکثراً از ناحیه اصفهـان بوده‌اند. بنظر میرسد علت آن ازدواجهای نزدیک بـین خـانواده‌ها بوده باشد بطور کلی از میان مهاجران ایـرانی کشور اسرائـیل از هر ۱۳۰۰ نفر یکنفر مبتلا بـاین عارضه شناخته شده است و ایـن موضوع حائز اهمیت است که آیا در ایران میان سایر اقـوام ایـن عارضه دیده میشود یـا نـه؟ البته جـواب بـاین سـال مثبت است چنانچه مواردی از این بیماران در تهران با بیوبسی کـبد و سایـر 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 آمـده که نتایج آن بقرار زیر است:

۱ ــ در چهل درصد از موارد ازدوجهای نزدیک و همخون وجود داشته است (۱۵)

۲ ــ اکثروالدیـن مـبتلایان بـاین عارضه و خـواهران و برادران آنها دچار این سندرم نمیباشند.

۳ ــ نسبت بین اطفال مبتلا از یک خانواده به‌اطفـال سالم در حد ۰/۳ درصد است. (۱۳)

باتوجه بموارد یاد شده در بالا بخوبی میتوان دریـافت کـه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

این بیماری برخلاف انچه که تاکنون در کتب کلاسیک نوشته شده است بطور صفت مغلوب منتقل میگردد (۱۵ ــ ۱۹ ــ 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 دیده شده بود و مولفین مختلف در بعضی از مبتلایان به‌عارضه 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 به‌تشخیص مینماید و حتی بیمار را از بیوپسی کبد بی‌نیاز مینماید اندازه‌گیری ایزومرهای کوپروپرفیرین‌های ادراری است در سال ۱۹۶۷ و ۱۹۶۸ Koskelo و همکاران (۲۱ و ۲۲) مقالاتی دراین زمینه منتشر نمودند و یادآور شدند «برخلاف حالات طبیعی که ایزومر سه نسبت به‌ایزومریک از کوپروپرفیرین‌های ادراری فزونی دارد در این سندرم برعکس ایزومریک نسبت به‌ایزومر سه افزایش قابل توجهی نشان میدهد». طرز اندازه‌گیری وجداکردن ایزومرهای کوپورپرفیرین ادرار بروش ریمینگتون انجام میگیرد (۲۳) و برجسب آمار بدست آماده 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 ــ براثر 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 ــ نزد اکثر مبتلایان باین عارضه کمبود فاکتور هفت وجود دارد.

۳ ــ از آنجائیکه آزمایش ادرار و تعیین ایزومرهای کوپروپرفیرین از نظر بیمار نسبت به‌بیوپسی کبد 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.

References

1. Dubin, IN. and Johnson, F.B. Chronic idiopathic jaundice with uniden tified 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 hepatie 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 Ythe 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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

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. ,ATextbook 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 Iand 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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]