

Niemann-Pick

OR

More?

- בת 37, מוצא פרסי, בגיל שנתיים בוצעה אבחנה של מחלת Niemann-Pick (יתכן B ע"פ רישום בודד), אסימפטומטית, מתפקדת מצוין
- נ+2 עם הריונות תקינים
- פנתה לגניקולוג 12.2012 במרכז אחר עקב רצון להרות
- הופנתה עקב מחלתה היסודית לחוות דעת הפטולוג

17.7.13

17 רשומות

שם בדיקה	תוצאה	יחידות	טווח	טווח גרפי	הערה
<u>CHOLESTEROL</u>	156.3	mg/dl			ערך רצוי ק 200
<u>TRIGLYCERIDES</u>	120	mg/dl			ערך רצוי קט 150
<u>CHOLESTEROL- HDL</u>	19	mg/dl			ערך רצוי גד 40
<u>CHOLESTEROL-LDL calc</u>	113.0	mg/dl			ערך רצוי ק 100
<u>NON-HDL CHOLESTEROL</u>	137	mg/dl	35 - 150	[..... ² .]	
<u>BILIRUBIN-TOTAL</u>	<u>3.1</u>	mg/dl	0.3 - 1.2	[.....] ²	
<u>BILIRUBIN-DIRECT</u>	<u>0.50</u>	mg/dl	0.1 - 0.2...	[.....] ²	
<u>GOT (AST)</u>	<u>88</u>	U/L	0 - 31	[.....] ²	
<u>GPT (ALT)</u>	<u>46</u>	U/L	0 - 34	[.....] ²	
<u>GGT</u>	<u>54</u>	U/L	0 - 38	[.....] ²	

גורם שולח	שהוזמם בין התאריכים	*כל תוצאות הבדיקה
הכל	06/06/2004-17/07/2013	ביוכימיה-BILIRUBIN-TOTAL

שנואה מתבצעת רק עבור בדיקות שמקודדות באופן זהה.

כ" 9 רשומות

תאריך	מדבקה	תוצאה	יחידות	טווח	טווח גרפי	גורם שולח	מעבדה
17/07/2013...	314729179	<u>3.1</u>	mg/dl	0.3 - 1.2	[.....]*	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב
09/01/2013...	314121322	<u>2.5</u>	mg/dl	0.3 - 1.2	[.....]*	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב
24/02/2010...	311476939	<u>3.6</u>	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
07/08/2006...	80268064	<u>3.7</u>	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
23/08/2005...	774259	1.0	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
28/07/2005...	791403	1.1	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
07/06/2005...	779913	<u>1.3</u>	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
28/04/2005...	889954	<u>1.4</u>	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות
06/06/2004...	530466	<u>2.4</u>	mg/dl	0 - 1.2	[.....]*	אלטוב ברוך	רחובות

הכל

06/06/2004-09/01/2013

ALP. PHOSPHATASE-ביזכימיה

אנאה מתבצעת רק עבור בדיקות שמקודדות באופן זהה.

כ' 15 רשומות

תאריך	מדבקה	תוצאה	יחידות	טווח	טווח גרפי	גורם שולח	מעבדה
09/01/2013...	314121322	54	U/L	35 - 105	[... [*]]	מרכזי ד"ר אלטוב	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב
03/06/2012...	313559205	46	U/L	35 - 105	[... [*]]	מרכזי ד"ר אלטוב	מעבדה מרכזי ד"ר אלטוב
01/12/2011...	312885467	51	U/L	35 - 105	[... [*]]	מרכזי אלטוב ברוך	מעבדה מרכזי אלטוב ברוך
23/03/2011...	312303996	44	IU	30 - 120	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
24/02/2010...	311476939	58	IU	30 - 120	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
25/03/2008...	310293005	49	IU	37 - 126	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
07/08/2006...	80268064	50	IU	37 - 126	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
11/09/2005...	101604074	72	IU	37 - 126	[... [*]]	רמלה מרכז	רחובות
23/08/2005...	774259	59	IU	37 - 126	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
28/07/2005...	791403	44	IU	37 - 126	[... [*]]	אלטוב ברוך	רחובות
30/06/2005...	781858	36	IU	37 - 126	*[.....]	אלטוב ברוך	רחובות
07/06/2005...	779913	לא בוצע	IU	37 - 126		אלטוב ברוך	רחובות

- Hb-12.1
- WBC -1900
- Plt-47000
- Ferritin -43
- Vitamin D- 10
- LDH -267
- GGT-52
- ALB-3.4-3.7
- Uric acid 2.1 (nor>2.6)
- Hep A, B, C- neg
- ANA-1: 80 (speckeled)
- ASMA- 1: 20
- LKM-neg
- Gamma glob-normal
- IgA-561 Mg%
- IgM- 311 Mg%
- Alpha 1 anti trypsin-normal
- PT-53%

תוצאות בדיקת אולטרה-סאונד

מערכות לבדיקה

סונר בטן

1. כבד – מוגדל באונה שמאלית.
2. טחול – מוגדל כ- 21 ס"מ, וריד הטחול פתוח, מדגים זרימה תקינה.
3. כיס מרה – ללא אבנים, דופן הכיס מעט מעובה עם מעט נוזל סביב ברוחב עד 7 מ"מ. דרכי מרה – לא מורחבים.
4. כליה ימנית – בגודל ומבנה תקין. פרנכימה שמורה. אין עדות לאבנים או לגושים. ללא הידרונפרוזיס.
5. כליה שמאלית – בגודל ומבנה תקין. פרנכימה שמורה. אין עדות לאבנים או לגושים. ללא הידרונפרוזיס.
6. אאורטה – ברוחב תקין.
7. לבלב – ללא גושים.
8. רטרופריטונאום – ללא גושים.
9. שלפוחית – בקיבולת תקינה. בעלת דופן תקין.

תוצאות בדיקת אולטרה-סאונד

מערכות לבדיקה

דופלר כבד

כבד מוגדל באונה שמאלית.

מודגמת זרימה תקינה בעלת תרשים זרימה טריפזית בורידים הפטיים.

וריד הפורטה נמדד עד 2.0 ס"מ, מורחב יותר בהשוואה לבדיקה קודמת מ- 22/6/2012 ,

מדגים זרימה טורבולנטית.

מודגם עורק הפטי בעל זרימה תקינה, כיוון זרימה הפטופטלי.

אין עדות למיימת.

CERULOPLASMIN – 14.6 Mg%

בדיקות נוספות

- COPPER-URINE 24h – 36.0
- בדיקת עיניים -ללא Kayser-Fleischer
- גסטרוסקופיה לא נראו דליות

- עקב הצרולופלזמין הנמוך, בשאלה של מחלת ווילסון בנוסף למחלתה הבסיסית הוצע לחולה ביופסיית כבד
- Trans Jugular
- החולה חוששת ופנתה לייעוץ נוסף

שאלות לדיון

1. האם לדעתכם יש אפשרות של מטופלת וילסון?
2. האם נוימן פיק יכול להתייצג עם צרולופלזמין נמוד?
3. האם יש צורך בביופסית כבד טרנסגוגולרית?
4. האם ניתן לחסוך את הביופסיה? מבחן תיגר? בדיקה גנטית?
5. האם בכלל יש צורך בבדיקות נוספות?
6. להזכיר האם יכולה להרות? ובמידה וכן מהו הסיכון?

רמת צרולופסמין

רמה גבוהה	רמה נמוכה
Acute phase protein	Autoimmune hepatitis, Acute viral hepatitis , DILI, Alcohol-induced liver disease
Treatment with estrogens pregnancy	Severe hepatic insufficiency in advanced liver disease
	Celiac disease
	Marked renal or enteric protein loss

- לרמת צרולופסמין נמוכה כמבחן סקרינינג לזילסון PPV של 6% בלבד
- Serum ceruloplasmin concentration less than 20 mg/dL (200 mg/L) in a patient who also has Kayser-Fleischer rings is considered to be diagnostic of Wilson disease

EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease

European Association for the Study of the Liver*

Journal of Hepatology 2012 vol. 56 | 671-685

Table 5. Scoring system developed at the 8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig 2001 [44].

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
KF rings		Liver copper (in the absence of cholestasis)	
Present	2	>5x ULN (>4 µmol/g)	2
Absent	0	0.8-4 µmol/g	1
Neurologic symptoms**		Normal (<0.8 µmol/g)	-1
Severe	2	Rhodanine-positive granules*	1
Mild	1	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Absent	0	Normal	0
Serum ceruloplasmin		1-2x ULN	1
Normal (>0.2 g/L)	0	>2x ULN	2
0.1-0.2 g/L	1	Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	2
<0.1 g/L	2	Mutation analysis	
Coombs-negative hemolytic anemia		On both chromosomes detected	4
Present	1	On 1 chromosome detected	1
Absent	0	No mutations detected	0
TOTAL SCORE		Evaluation:	
4 or more		Diagnosis established	
3		Diagnosis possible, more tests needed	
2 or less		Diagnosis very unlikely	

*If no quantitative liver copper available, **or typical abnormalities at brain magnetic resonance imaging. KF, Kayser-Fleischer; ULN, upper limit of normal.

למטופלת שלנו

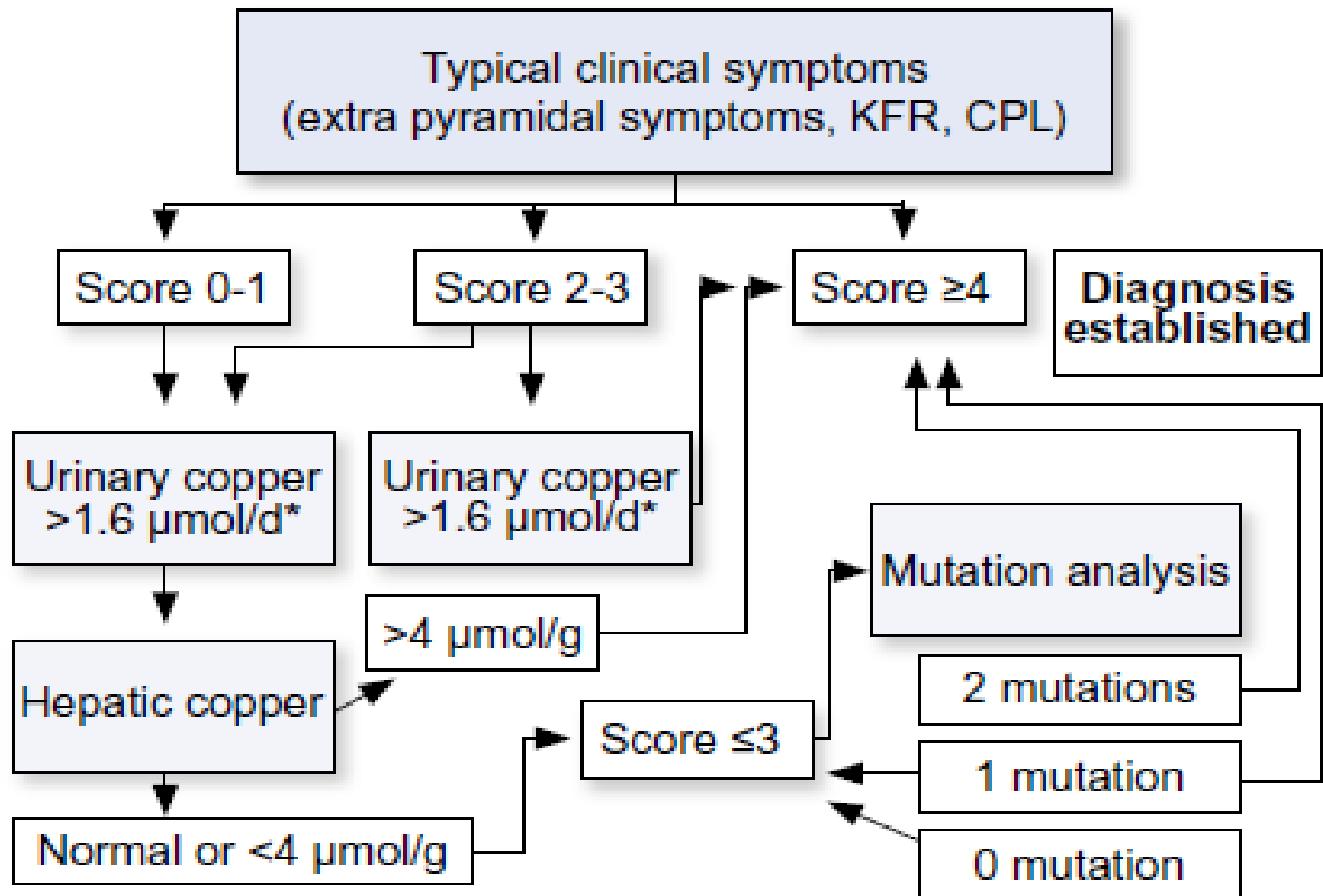


Fig. 1. Diagnostic algorithms for Wilson's disease based on the Leipzig Score [44]. *In children the cut off can be lowered to 0.64 μmol/d.

האם נוימן פיק יכול להתייצג כך?

- נוימן-פיק מסוג A -
- מתבטאת לרוב כבר בגיל הינקות, עד גיל שישה חודשים.
HSM והידרדרות נוירולוגית מהירה, רגידיות של השרירים,
ומוות בגיל צעיר מאד, עד גיל 3.
- המוטציה ב B, A היא ב sphingomyelin phosphodiesterase-1 gene (SMPD1), הגורמת לחסר באנזים sphingomyelinase.
ב-B יש פעילות כלשהי של האנזים

נימן-פיק מסוג B-

- מתגלה בדרך כלל בגיל מאוחר יותר, ההתפתחות תקינה בשנים הראשונות לחיים.
- מתבטאת בעיקר ב HSM, בפיגור בגדילה ואי ספיקה ריאתית. אין מעורבות CNS
- מעורבות כבדית יכולה להיות חמורה עם הסננה של , ballooning of hepatocytes , foamy histiocytes ופיברוזיס

נימון-פיק מסוג C

- המחלה יכולה להתחיל עוד לפני הלידה, בילדות או כבר בשלבי התבגרות, אפילו בשלבי בגרות מתקדמים.
- הצורה השכיחה (50%-60%) מתבטאת בגדילה תקינה במהלך הילדות.
- HSM, לפעמים מופיעה כבר בילדות מחלת כבד המלווה בצהבת.
- אצל ילדים, בעיות התנהגותיות מתחילות בסביבות גיל הכניסה לבית הספר. אז הילד מאבד בהדרגתיות יכולות אינטלקטואליות.
- פגיעה צרבולרית מביאה להפרעות ביציבה עד אטקסיה
- Vertical supranuclear ophthalmoplegia
- מוטציות בגנים 1NPC או 2NPC שמביאות לעיבוד תאי וטרנספורט לקוי של LDL.

- נימון-פיק מסוג C
- הצורה הניאונטלית מתבטאת במחלת כבד קשה בשל אינפילטרציה של הכבד
- יכול להתייצג כ alveolar proteinosis ו להביא לאי ספיקה נשימתית

Low ceruloplasmin in a patient with Niemann-Pick Type C disease

Bernhard J. Connemann^a, Maximilian Gahr^{a,*}, Markus Schmid^a, Heiko Runz^b, Roland W. Freudenmann^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy III, University of Ulm, Leimgrubenweg 12, Ulm 89075, Germany

^bInstitute of Human Genetics, University of Heidelberg, Germany

- המטופלת בגיל 19 התייצגה עם קליניקה שאובחנה כסכיזופרניה עם אפקט שטוח, דלוזיות, דיסארתריה, ברידקנזיה ללא נוקשות או רעד
- המוליזה קלה
- טרומבוציטופניה וטחול מוגדל
- רמת צרולופסמין בסרום נמוכה (151 mg/L)
- Free copper מוגבר
- Penicillamine provocation הביא לעלייה פי 50 בהפרשת נחושת בשתן.

- באבחנה של וילסון הוחל טיפול ב penicillamine עם רושם לשיפור קליני
- בגיל 28 המטופלת מתייצגת החמרה בדיסארטריה, קושי בבליעה ואירועי חנק, הליכה לא יציבה, אי שליטה על מתן שתן, דמנציה קשה.
- MRI מוח – אטרופיה קורטיקלית דיפוזית ללא ממצאים המתאימים למשקעי נחושת או ברזל
- ב slit lamp – No Kayser-Fleischer rings

3. האם יש צורך בבדיקות נוספות:

מבחן תיגר

ביופסיית כבד

בדיקה גנטית?

Penicillamine challenge

- Because urinary copper excretion can be increased in a variety of liver diseases, penicillamine challenge has been proposed as a means to increase sensitivity and specificity
- Penicillamine greatly increases urinary copper excretion in patients with Wilson disease, and to a lesser extent, in patients with other forms of liver disease
- **The penicillamine challenge is rarely used because it is unreliable for excluding Wilson disease**
- **Has not been used in adults, thus this test is not recommended for diagnosis of Wilson's disease in adults**

Genetic testing

- Direct molecular-genetic diagnosis is difficult because of more than 500 possible mutations
- Furthermore, most patients are compound heterozygotes (i.e. carry two different mutations)
- Nevertheless, it is reasonable to perform molecular analysis of the *ATP7B* gene in any patient who has a provisional diagnosis of Wilson's disease, both for confirmation purposes and to facilitate the subsequent screening of family members.

Liver copper

- **Hepatic copper accumulation is the hallmark of Wilson's disease.**
- Histologic findings in patients with Wilson disease are similar to those of autoimmune hepatitis and NASH.
- At the time of diagnosis, cirrhosis is seen in 35 to 45 percent of patients
- **Copper stains have limited sensitivity, and the absence of copper staining does not exclude the diagnosis**

ועוד רעיון אחד.....

- A significant proportion of non-alcoholic fatty liver disease patients should be considered copper-deficient
- Reduced copper availability may be involved in the development of non-alcoholic fatty liver
- Ceruloplasmin-specific oxidase activity below the lower limit of reference due to the diminished liver copper availability was reported

לסיכום

- להשלים בדיקות גנטיות לוילסון
- ע"פ הספרות אין מקום ל Penicillamine challenge במבוגרים
- לסקור את בני המשפחה לצרולופלזמין ונחושת בשתן
- סבירות נמוכה כי מדובר בוילסון יחד עם העובדה שהעדר צביעה לנחושת אינה שוללת וילסון
- במידה והמוטציה הגנטית תהיה שלילית -ע"פ ה scoring system נקבל סה"כ 3 נקודות ולכן עדיין לא תהיה אבחנה של וילסון

Portal Hypertension in pregnancy

- Increase in plasma volume during pregnancy can worsen portal hypertension
- Increase risk of variceal bleeding- up to 38% of cirrhotic pregnant women
- Even higher in those with known portal hypertension
- Those with known varices have a 78% chance of bleeding
- AASLD - screening for esophageal varices by the second trimester, as the risk of bleeding appears to be highest at that time

