

بررسی بیماری ذخیره‌ای مس کبد در کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی کریپتوزنیک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان

دکتر احمد خداداد^۱، دکتر ابوالفضل ایرانی خواه^۲، دکتر سیدمحمد مهدی میرناصری^۳، دکتر مه‌ری نجفی ثانی^۴
^۱ استادیار، واحد پژوهشی کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ دستیار فوق تخصصی گوارش کودکان، بخش گوارش، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ پژوهشگر، واحد پژوهشی کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۴ دانشیار، واحد پژوهشی کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

بیماری تجمع مس در کبد کودکان اولین بار در هندوستان تحت عنوان Indian childhood cirrhosis (ICC) و سپس در بسیاری از کشورهای دیگر جهان با نام Non Indian childhood cirrhosis (NICC) به عنوان یکی از علل مهم نارسایی کبد در کودکان شناخته شد. هدف ما از این مطالعه اثبات وجود بیماری ذخیره‌ای مس کبد در کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی با علت ناشناخته در ایران می‌باشد.

روش بررسی

طی یک دوره سه ساله (۷۸-۱۳۷۶) ۱۲۲ کودک (۵۲ دختر، ۷۰ پسر، سه ماهه تا ۱۴ ساله) با بیماری مزمن کبدی به بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران مراجعه کردند و از نظر تمامی علل احتمالی ایجادکننده بیماری مزمن کبدی (علل عفونی، متابولیک، ایمونولوژیک و غیره) مورد بررسی قرار گرفتند. معاینه چشم پزشکی بیماران از نظر وجود حلقه کایزر-فلیشر توسط یکی از استادان مجرب چشم پزشکی انجام شد. بیوپسی کبد با سوزن تروکات و در شرایط استریل و تحت بی‌حسی موضعی و داروهای سداتیو عضلانی صورت گرفت. نمونه بافتی کبد به دو قسمت تقسیم و نیمی از آن جهت مطالعات پاتولوژی به بخش پاتولوژی بیمارستان و نیمی دیگر از نمونه به منظور اندازه‌گیری مس در نسج کبد به سازمان انرژی اتمی ارسال و با روش موسوم به PIX-E (Proton Induced X-Ray) میزان مس موجود در آن نسبت به آهن و روی مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها

در ۸ نفر از ۱۲۲ بیمار مبتلا به بیماری مزمن کبدی (۶/۶٪، ۴ دختر، ۴ پسر، ۶ تا ۱۴ ساله) تمامی بررسیها از جمله علل عفونی، متابولیک و ایمونولوژیک منفی بود. پاتولوژی این ۸ بیمار مطابق با سیروز فعال و میزان مس کبد آنها بین ۸ تا ۸۶ برابر طبیعی گزارش شد. حلقه کایزر-فلیشر در چشم هیچ‌یک از این بیماران دیده نشد و سطح سرولوپلاسمین سرم طبیعی بود یا افزایش نشان می‌داد و در نتیجه بیماری ویلسون نیز رد شد و تشخیص NICC برای این هشت بیمار مسجل گردید. مقدار متوسط مس کبد در بیماران NICC ۳۱ برابر طبیعی و در بیماری مزمن کبدی * (CLD) ۷ برابر طبیعی بود. مقدار متوسط میزان سرولوپلاسمین سرم در بیماران NICC ۴۵ mg/dL و در CLD ۳۱ mg/dL بود. همچنین مقدار متوسط مس ادرار ۲۴ ساعت در بیماران NICC ۲۲۵ mg و در بیماران CLD ۷۶ mg بود. تمامی بیماران مبتلا به NICC شرح حال استفاده از ظروف مسی در پخت و پزرا در خانواده داشتند و ۴ نفر از بیماران متعلق به یک خانواده بودند.

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که ۶/۶٪ از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبد در ایران که تحت عنوان سیروز کریپتوزنیک طبقه‌بندی می‌شوند، مبتلا به بیماری ذخیره‌ای مس کبد (NICC) می‌باشند. بنابراین ما پیشنهاد می‌کنیم که بیماران مبتلا به CLD از نظر ابتلا به NICC بررسی شوند. تشخیص به موقع این بیماری و شروع درمان با دی‌پنی سیلامین در بهبود این بیماران حائز اهمیت می‌باشد.

کلید واژه: سیروز کودکان هندی، بیماری ناشناخته کبدی، مس

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۵، ۷۵-۷۹

تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۱۶

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۵/۱۶

تاریخ دریافت: ۸۳/۱/۱۹

زمینه و هدف

بیماری مزمن کبدی بیشترین اشغال‌کنندگان تخت‌های بیمارستانی بخش گوارش و کبد مرکز طبی کودکان را تشکیل می‌دهند. عدم امکان

نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر غریب، بیمارستان

مرکز طبی کودکان

تلفن و شماره: ۶۶۹۲۴۵۴۵

E-mail: khodadadmd@yahoo.com

* Chronic liver disease

هفته طبیعی گزارش شود و میزان مس کبد چندین برابر طبیعی ($40 \mu\text{g}$) به ازای هر گرم وزن خشک) باشد، حلقه کایزر فلیشر دیده نشود و ثانیاً پاتولوژی کبد موید ICC باشد (تجمعات خشک قهوه‌ای رنگ داخل سلولی حاوی مس، تغییرات هیالین مالوری، سیروز میکروندولار بدون تغییرات چربی و تجمع بیلیروبین).

یافته‌ها

از این مطالعه تعداد ۱۲۲ بیمار دچار نارسایی مزمن کبد شامل ۵۲ دختر و ۷۰ پسر در سنین بین ۳ ماه تا ۱۴ سال بررسی شدند که از این تعداد حدود ۳۰ درصد آنها پس از رد علل فوق، در گروه سیروز کریپتوزونیک قرار گرفتند. توزیع سنی بیماران تحت مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در تعداد ۸ نفر از گروه کریپتوزونیک (جدول ۲) شامل ۴ دختر و ۴ پسر با سنین ۶ تا ۱۴ سال، پاتولوژی کبد مطابق با سیروز فعال به همراه، نکروز هیاتوسیت و هیالین و میزان مس کبد بین ۸۶-۸ برابر طبیعی گزارش گردید. حلقه کایزر فلیشر در چشم هیچ‌یک از آنها دیده نشد و

جدول ۱: توزیع سنی بیماران تحت مطالعه

گروه سنی بیماری (سال)	CSLD ¹	CLD ²	کل
۰-۳	-	۳۸ (٪۱۰۰)	۳۸ (٪۱۰۰)
۴-۶	۱ (٪۲/۷)	۲۶ (٪۹۶/۳)	۲۷ (٪۱۰۰)
۷-۱۰	۳ (٪۸/۳)	۳۳ (٪۹۱/۷)	۳۶ (٪۱۰۰)
۱۱-۱۴	۴ (٪۱۹)	۱۷ (٪۹۱)	۲۱ (٪۱۰۰)
کل	۸ (٪۶/۶)	(٪۹۳/۴)	۱۲۲ (٪۱۰۰)

- Copper storage liver disease (CSLD)
- Chronic liver disease (CLD) without CSLD

جدول ۲: موارد تشخیص داده شده بیماری ذخیره‌ای مس کبد (NICC) در کودکان مبتلا به بیماری مزمن کبدی مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان

ردیف	جنس	سن (سال)	میزان مس کبد	میزان سرورپلاسمین (mg/dl)	میزان مس در ادرار (میکروگرم در ۲۴ ساعت)*
۱	دختر	۱۴	۴۰ برابر	۲۹	۳۱۴
۲	پسر	۱۲	۸ برابر	۶۵	۲۸۰
۳	پسر	۱۱	۴۸ برابر	۳۵	۳۵۲
۴	دختر	۱۱	۲۲ برابر	۴۵	۲۶۰
۵	پسر	۹	۳۲ برابر	۵۵	۳۵۴
۶	دختر	۹	۱۵ برابر	۴۰	۳۷۰
۷	دختر	۸	۸۶ برابر	۳۵	۵۲۰
۸	پسر	۶	۲۰ برابر	۵۷	۳۵۴

* میزان طبیعی مس ادرار در افراد طبیعی، حداکثر تا ۳۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت می‌باشد.

بررسی آزمایشگاهی کامل اتیولوژیک این بیماران نهایتاً باعث عدم تشخیص اتیولوژیک قطعی در تعدادی از این گروه می‌گردد که کریپتوزونیک یا ایدیوپاتیک نامیده می‌شود.

بیماری سیروز کودکان هندی (Indian childhood cirrhosis) که در گذشته برای نقاط دیگر دنیا جزو گروه کریپتوزونیک محسوب می‌شد، (۴-۱) امروزه به نام سیروز کبدی کودکان غیر هندی non Indian childhood cirrhosis شناخته می‌گردد که وجه مشترک همگی تجمع مس در کبد غیر ویلسونی می‌باشد. (۱۰-۱)، این بیماری قابل پیشگیری و در مراحل اولیه با دی‌پنی سیلامین قابل درمان است. عدم بررسی این بیماری در بیماران مزمن کبدی به عنوان یکی از علل اتیولوژیک، با وجود امکان درمان دارویی با دی‌پنی سیلامین، مرگ را به دنبال دارد.

این بیماری تا دهه ۱۹۷۰ چهارمین علت مرگ در کودکان قبل از سنین مدرسه بود (۶-۵) ولی امروزه به دلیل شناخت بیماری به عنوان بیماری ذخیره‌ای مس در کبد کودکان و درمان دارویی شفابخش و همچنین عدم استفاده از ظروف مسی جهت پخت و پز، نگهداری و حمل تولید شیر، پدیده‌ای نادر است و در صورت بروز و شناخت به موقع و درمان، بهبود هیستولوژیک را به دنبال دارد و از مرگ و میر ناشی از آن جلوگیری خواهد شد. (۲۰-۱۷)، هدف از انجام این مطالعه بررسی و گزارش موارد سیروز کبدی کودکان غیر هندی مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان در یک دوره ۲ ساله می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع بررسی مورد و مداخله‌ای در یک دوره زمانی ۲ ساله در بیماران کبدی مزمن بستری شده در بیمارستان مرکز طبی کودکان صورت گرفت. آن دسته از بیماران که علت بیماری آنها پس از بررسی‌های مختلف مشخص نگردید، جزو گروه کریپتوزونیک قرار گرفتند. از تمامی بیماران بررسی‌های کامل از نظر آزمونهای عملکرد کبدی، علل عفونی، مارکرهای هیپاتیت، علل خودایمنی، متابولیک (شامل کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم و ادرار)، آسپیراسیون مغز استخوان، آمونیاک و لاکتات سرم، گازهای خون وریدی، سرورپلاسمین سرم و میزان مس ادرار به عمل آمد. علاوه بر این از طریق بیوپسی کبد پاتولوژی کبد توسط پاتولوژیست مرکز بررسی و میزان مس کبد با روش PIX-E* اندازه‌گیری شد و همه بیماران از نظر حلقه کایزر فلیشر توسط متخصص چشم معاینه شدند.

سیروز در صورتی به مشکلات ناشی از تجمع مس منتسب می‌شد که اولاً در همه بررسی‌های انجام شده علل دیگر ذکر شده رد شوند و ثانیاً میزان سرورپلاسمین بیماران در حداقل ۳ بار آزمایش با فاصله زمانی ۱

* Proton Induced X-Ray Emission

سطح سروپلاسمین سرم طبیعی بود. این یافته‌ها بیشتر با تشخیص سیروز کودکان غیرهندی (NICC) مطابقت دارد.

بحث

ICC توجه مجامع علمی را از حدود صد سال پیش تاکنون به خود جلب کرده است. (۲۱)، در سال ۱۹۷۸ یک یافته تقریباً تصادفی ارتباط غلظت بسیار بالای مس در کبد را با ICC مشخص نمود. (۹، ۱۰)، از نظر بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود (۲۴-۲۲، ۵): میانگین سنی ۶ ماه تا ۵ سال (متوسط ۱۸ ماه) عمدتاً در جنس مذکر، میزان بالای درصد ازدواجهای فامیلی، بیماری محدود به هندوستان و بیشتر در مناطق روستایی، شروع معمولاً بی‌سروصدا با شکایتهای غیراختصاصی مثل اتساع شکم، تب نامنظم و بی‌اشتهایی. کبد با قوام سفت و لبه مشخص قابل لمس. در صورت عدم درمان بیماری طی چند ماه به سرعت پیشرفت می‌کند و بزرگی کبد و طحال، آسیت، ادم و زردی مشخص می‌گردد. کلانژیت و کله‌سیستیت نیز ممکن است بروز نماید. مرگ معمولاً به دنبال خونریزی، عفونت ثانویه یا اغمای کبدی است. آزمونهای عملکرد کبدی غیرطبیعی است. افتراق آن از بیماریهای دیگر کبد کودکان مثل هیپاتیت‌های مزمن کبدی و ویلسون مستلزم بررسی هیستوپاتولوژیکی و آزمایشگاهی است که دو ویژگی بارز آن رنگ‌آمیزی قهوه‌ای رنگ خشن اورسئین و فیروز داخل لبولی اطراف سلولی است. (۲۵)، نکروز هیپاتوسیت‌ها و هیالین نیز از ویژگیهای دیررس است. مس در کبد به طور واضح تجمع می‌یابد. اگرچه در برخی شرایط دیگر مثل زردی انسدادی و هیپاتیت مزمن فعال (۱۰، ۲۴، ۲۶) نیز این وضعیت دیده می‌شود، میزان بیش از $400 \mu\text{g}$ به ازای ۱ گرم وزن خشک به خوبی این بیماری را از دیگر علل غیر از ویلسون افتراق می‌دهد. ویلسون با میزان پایین سروپلاسمین سرم و وجود حلقه کایزر فلیشر چشم افتراق می‌یابد. (۲۷)، تا دهه ۱۹۷۰ ICC چهارمین علت مرگ در کودکان سنین قبل از مدرسه بود. (۶)، ولی امروزه بیماری ندرت‌آورد هندوستان به چشم می‌خورد. (۸)، آلودگی غذا یا آب مصرفی با مس از طریق ظروف مسی یا لوله‌های انتقال آب به عنوان نظریه ICC بیان می‌گردد که این بیماری کشنده کبدی به سادگی با یک پیام ساده بهداشتی قابل ریشه‌کن شدن است. عدم استفاده از ظروف مسی جهت پخت و پز غذا اساس این پیام بهداشتی است. جوشاندن و نگهداری شیر و آب در ظروف مسی میزان مس را به ترتیب در شیر و آب ۶۰ و ۶ برابر افزایش می‌دهد. (۲۸)، مس به کازئین متصل و در محیط اسیدی معده آزاد می‌شود و جهت جذب سریع در دسترس قرار می‌گیرد. (۲۹)، محاسبات نشان می‌دهد که در حالی که تغذیه با شیر مادر فقط $60 \mu\text{g/kg}$ محتوی مس دارد ولی تغذیه با همان میزان شیر غیر مادر که

در ظروف مسی نگهداری یا جوشانده شود، میزان مس دریافتی را تا حد 930 mg/kg در روز یعنی ۱۰ تا ۲۰ برابر میزان دریافتی فیزیولوژیک افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد مجموعه‌ای عوامل در پاتوژنز تجمع مس در ICC دخیل باشند. این عوامل شامل دریافت ناکافی شیر مادر، شروع زودهنگام تغذیه با مقادیر بالای شیر حیوانی به عنوان مکمل یا جایگزین شیرمادر و استفاده از ظروف مسی جهت پخت و پز می‌باشد. (۳۰)

همانگونه که ذکر شد، در بیماران مطالعه حاضر علل دیگر بیماریهای کبدی همگی رد شده بودند. پاتولوژی کبد شامل سیروز میکروندولار، بدون تغییرات چربی و تجمع بیلیروبین، وجود هیالین و نکروز هیپاتوسیت، با ICC مطابقت دارد.

همچنین سروپلاسمین طبیعی یا افزایش یافته بیماران موافق با تشخیص بیماری است و همانگونه که گفته شد این مسئله یکی از جوه مهم افتراق دهنده بیماران از ویلسون است، یعنی یکی از دلایل مهم رد بیماری ویلسون پایین نبودن سطح سروپلاسمین است. اگرچه درصد اندکی از موارد ویلسون (۷.۵)، ممکن است سروپلاسمین طبیعی داشته باشند ولی میزان مس کبد در ICC بسیار بالاتر از ویلسون است. همچنین فقدان حلقه کایزر فلیشر در بیماران به نفع رد تشخیص ویلسون می‌باشد. یکی از نکات مهم دیگر در تشخیص بیماری سطوح افزایش یافته مس در کبد بیماران بود، به طوری که سطح مس کبدی از ۸ تا ۸۶ برابر طبیعی افزایش نشان داد. در بسیاری از بیمارانی که به عنوان ICC یا NICC تشخیص داده شده‌اند پس از ۳ تا ۶ سال درمان با دی-پنی‌سیلامین، بهبودی بالینی و پاتولوژیک حاصل شده که پس از قطع درمان نیز بهبود تداوم داشته است (پیگیری بین ۵ تا ۱۰ سال). تداوم سلامتی و بهبودی علی‌رغم قطع درمان دارویی مؤید آن است که برخلاف ویلسون، تجمع مس در این بیماران یک پدیده اکتسابی است و نه یک خطای ارثی متابولیسم مس. (۱۸، ۱۹، ۲۰)

ذکر این نکته نیز ضروری است که تعداد قابل توجهی از بیماران شبیه NICC در شیرخواران و اطفال با سنین کم از اروپا، آمریکای شمالی و خاورمیانه گزارش شده‌اند. (۱۰)، سیر بالینی، بافت‌شناسی کبدی و محتوای مس کبدی این بیماران شباهت فراوانی با ICC داشته و به طور واضحی با آنچه که در ویلسون دیده می‌شود متفاوت بوده است.

۲ نفر از بیماران ما با حدود ۲ سال درمان بهبودی خود را باز یافتند و پس از آن مراجعه‌ای نداشته‌اند (۴ نفر دیگر از یک خانواده که در سنین بالا مراجعه کرده بودند فوت شدند).

این بیماران را با اسامی متفاوتی نامگذاری کرده‌اند، از جمله مسمومیت ایدیوپاتیک تجمع مس * (ICT)، سیروز کودکی وابسته به مس، بیماری کبدی وابسته به مس و ICC در کشورهای غیر از هند NICC، که ممکن است با سیروز اندمیک شیرخواران کودکان هندی

* Idiopathic copper toxicosis

یکسان باشد.

اوایل شیرخوارگی یا کودکی که علت سیروز وی نامعلوم است در نظر گرفته شود، حتی اگر در سابقه بیمار دریافت بالای مس از طریق خوراکی به اثبات نرسد. این مسئله از نظر برقراری درمان زودرس با دی‌پنی‌سیلامین بسیار مهم است، چرا که نشان داده شده برقراری درمان با این دارو می‌تواند به نجات جان درصد قابل توجهی از بیماران منجر شود؛ در حالی که در افرادی که به سیروز انتهایی مبتلا شده باشند این درمان کمک چندانی به بیمار نخواهد کرد. (۱۷)

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که ۶/۶٪ از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبد در ایران که تحت عنوان سیروز کریپتوژنیک طبقه‌بندی می‌شوند، مبتلا به بیماری ذخیره‌ای مس کبد (NICC) می‌باشند. بنابراین ما پیشنهاد می‌کنیم که بیماران مبتلا به CLD از نظر ابتلا به NICC بررسی شوند. تشخیص بموقع این بیماری و شروع درمان بادی پنی‌سیلامین در بهبود این بیماران حائز اهمیت است. به نظر ما احتمالاً عوامل محیطی و ژنتیکی نیز می‌تواند در بروز این بیماری نقش داشته باشد و اثبات این موضوع نیاز به انجام پژوهش گسترده‌تری دارد.

میانگین سنی این بیماران از ۲ ماه تا ۱۰ سال گزارش شده است که البته اغلب آنها در ۲ سال اول زندگی بیماری خود را بروز داده‌اند ولی چند بیمار تا ۵ سال و حتی ۱۰ سال بیماری خود را نشان داده‌اند. این افراد در طیف سنی بیماریهای متابولیکی کبد (از قبیل کمبود α -۱-آنتی تریپسین و تیروزینمی ارثی و ...) و پایین‌تر از طیف سنی ویلسون (بعد از ۴-۵ سالگی) بیماری خود را بروز داده‌اند. توصیف این موارد در کشورهای دیگر مطرح‌کننده آن است که مکانیسمهای دیگری (محیطی، ژنتیکی و ...) می‌توانند به یک تابلوی نهایی بیماری کبدی منجر شوند. سیروز کودکی وابسته به مس (ICC) احتمالاً فرم خاصی از سیروز است که برای بروز کامل نیازمند سابقه مثبت مصرف بیش از حد مس به صورت خوراکی است. به همین دلیل ممکن است بیماران مطالعه حاضر نیز با توجه به رد سایر علل و محتوای مس بالای کبدی و طبیعی بودن سِرولوپلاسمین در واقع در طیف بیماریهای وابسته به مسمومیت با مس جای گیرند. در نظر گرفتن این مسئله از نظر برخی صاحب‌نظران بسیار مهم تلقی شده است. تا آنجا که برخی معتقدند مسمومیت کبدی با مس باید در هر بیمار مبتلا به سیروز میکروندولر در

References

- 1- Sherlock SA, Dooley J. The liver in infancy and childhood. In: Sherlock SA, Dooley J, editors. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. London: Blackwell and Science; 2002. p. 453-70.
- 2- Schilsky ML, Tavill AS. Wilson disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1169-86.
- 3- Poley JR. Liver diseases associated with metabolic disorders. In: Gracy M, Bruke V, editors. Pediatric gastroenterology and hepatology. 3th ed. Philadelphia: Blackwell and Science; 1993. p. 593-623.
- 4- Teckman JH, Perlmutter DH. Metabolic disorders of the liver. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal diseases; pathophysiology, diagnosis, management. 2th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 579-99.
- 5- Bhave SA, Sidhaye DG, Pandit AN, Tannner MS. Incidence and clinical feature of Indian childhood cirrhosis. *Indian pediatr* 1983; 20: 741-6.
- 6- Liver Disease Sub-committee of the Indian council of Medical Research. Infantile cirrhosis of the liver in India. *Indian J Med Res* 1955; 43: 723-47.
- 7- Bhave SA, Pandit AN, Singh S, Walia BNS, Tanner MS. The prevention of Indian childhood cirrhosis. *Ann trop pediatr* 1992; 12: 23-30.
- 8- Bhave S, Bavdekar A, Pandit AN. Changing pattern of chronic liver disease (CLD) in India. *Indian J pediatr* 1994;

- 61: 657-82.
- 9- Portmann B, Tanner MS, Mowat AP, Williams R. orexin positive liver depositis in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1978; 1: 1338-40.
 - 10- Tanner MS, Portmann B, Mowat AP, Williams R, Pandit AN, Mills CF, *et al.* Increased hepatic copper concentration in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1979; 1: 1203-5.
 - 11- Lefkowitz J, Honig CI, King M, hapstrom JWC. Hepatic copper overload and features of Indian childhood cirrhosis in an American sibship. *N Engl J Med* 1982; 307: 271-7.
 - 12- Muller-Hocker J, Weiss M, Meyer U, Schramel P, Wiebecke B, Belohradsky BH, *et al.* fatal copper storage disease of the liver in a German infant resembling Indian childhood cirrhosis. *Virhows Arch A pathol Anat Histopathol* 1978; 411: 379-85.
 - 13- Maggoire G, Giacomo D, Sessa FN, Burgio GR. Idiopathic hepatic copper toxicosis in child. *J pediatr Gastroenterol Nur* 1978; 6: 908-30.
 - 14- Adamson M, Reiner B, Olson JL, Goodman Z, Plotnick L, Bernardini I, *et al.* Indian childhood cirrhosis in a American child. *Gastroenterology* 1992; 102: 1771-7.
 - 15- Walker NI. Copper toxicosis in an Australian child.: *Eur J Med Res* 1999; 4: 249-51.
 - 16- Abiodun PO, Albarki AA, Dewan M, Annobil SH. Indian childhood-like cirrhosis in three Saudi Arabian siblings. *Ann. Trop Pediatr* 2000; 20: 61-6.
 - 17- Tanner MS, Bhave SA, Pradban AM, Pandit AN. Clinical trials of penicillanmine in Indian childhood cirrhosis. *Arch Dis Chid* 1978; 62: 118-24.
 - 18- Bhave SA, Pandit AN. D-Penicillamine in the therapy of Indian childhood cirrhosis. *Indian J pediatr* 1978; 54: 587-90.
 - 19- Bhusnurmath SR, Walia MUS, Sing S, Parkash D, Radotra BD, Nath R. Sequential histopathologic alteration in Indian childhood cirrhosis treated with D-penicillamine. *Hum pathol* 1991; 22: 653-8.
 - 20- Pradhan Am, Bhave SA, Joshi VV, Bavdekar AR, Pandit AN, Tanner MS. Reversal of Indian childhood cirrhosis by D-penicillamine therapy. *J pediatr gastroenterol Nutr* 1995; 20: 28-35.
 - 21- Sen BC. Enlargement of the liver in children. *Indian Med Gazette* 1887; 22: 338-43.
 - 22- Parekh SR, Patel BD. Epidemiologic survery of Indian childhood cirrhosis. *Indian pediatr* 1972; 9: 431-9.
 - 23- Proceeding of Workshop on ICC, KEM Hospital, Pune, Noveber 1982 [editorial]. *Indian Pediatr* 1982; 19: 1051-62.
 - 24- Bhave SA, Pandit AN, Pradhan AM, Sidhaye DG, Kantarjian A, Williams A, *et al.* Liver disease in India. *Arch Dis Child* 1982; 57: 922-8.
 - 25- Pradhan AM, Talbot IC, Tanner MS. Indian childhood cirrhosis and other cirrhosis of Indian children. *Pediatr Res* 1983; 17: 435-8.
 - 26- Sharda B, Bhandari B. Copper concentration plasma, cells, liver, urine, hair and nails in hepatobiliary disorders in children. *Indian pediatr* 1984; 21: 167-71.
 - 27- Bhave SA. Pediatric Wilson disease in India. *Med J West India* 1990; 18: 14-7.
 - 28- Tanner MS, Bhave SA, Kantariian AH, Pandit AN. Early introduction of copper contaminated animal milk feeds as possible cause of ICC. *Lancet* 1983; 2: 992-5.
 - 29- O'Neil NC, Tanner MS. Uptake of copper from brass utensils by bovine milk and its relevance to Indian childhood cirrhosis. *J pediatr Gastroenterol Nusr* 1989; 6: 562-7.
 - 30- Bhave SA, Pandit AN, Tanner MS. Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 562-7.

Liver Copper Storage Disease in Children with Cryptogenic Chronic Liver Disease

ABSTRACT

Khodadad A

Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Children's Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Iranikhah A

Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Children's Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Mir-Nasseri MM

Pediatric Unit of Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Najafi Sani M

Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Children's Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences

Corresponding Author:

Ahmad Khodadad M.D.,
Children's Medical Center Hospital, Dr Gharib Ave.,
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Telefax: +98 21 66924545
E-mail: khodadadmd@yahoo.com

Background: We aimed to determine the frequency of liver copper storage diseases in Iranian children with cryptogenic chronic liver disease (CLD).

Materials and Methods: One-hundred and twenty children (52 girls, 70 boys; age range: 3 months-14 years) with CLD who attended Children's Medical Center in Tehran, Iran during the years 1997 through 1999, were enrolled. All viral, metabolic and autoimmune causes of CLD were excluded in them, all underwent slit lamp examination for KF ring by an experienced ophthalmologist, and liver biopsy done on all of them. In addition to the routine histopathologic examination, the liver biopsy specimen was checked for its copper content with proton-induced X-ray method (PIX-E).

Results: Eight (6.6%, 4 girls, 4 boys, age: 6 to 14 years) of the 122 children with CLD had no identifiable cause despite extensive evaluation. All 8 had cirrhosis on liver biopsy and elevated hepatic copper content (mean 31 times normal). None had KF rings and all had normal serum Ceruloplasmin levels. NICC was diagnosed for all by the absence of KF ring, normal serum ceruloplasmin levels and pathognomic histopathologic findings. Mean hepatic Cu level showed a 7-fold increase in children with CLD other than NICC. Mean serum ceruloplasmin level was 45 mg/dl in NICC and 31 mg/dl in CLD patients. Mean 24-hour urinary Cu excretion was 225 mg and 76 mg in NICC and CLD patients, respectively. All patients with NICC (n=8) had the history of using cooking utensils made of copper. Four of these were from one family.

Conclusion: According to our data 6.6% of Iranian children with CLD who diagnosed as cryptogenic cirrhosis suffer from NICC, Therefore early diagnosis and appropriate treatment with D-Penicillamin are important for survival in patients with NICC. Hence it is suggested that all children with cryptogenic cirrhosis be assessed for NICC. *Govaresh*/Vol. 11, No. 2, Summer 2006; 75-79

Keywords: Indian childhood cirrhosis, Cryptogenic Liver Disease, Copper