

سیروز کبدی کودکان

در ایران

بررسی بالینی و آسیب شناسی ۸۰ مورد

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۸۰، ۱۳۶۰

دکتر محمدحسین مرندیان، دکتر محمود کبیری، دکتر مرتضی لسانی، دکتر هوشنگ حقیقت، دکتر اکبر کوشانفر *

مقدمه:

شیوع سیروز کبدی کودکان در ممالک مختلف یکسان نیست. این بیماری در کشورهای اروپا و امریکای شمالی بسیار نادر است و در مناطق گرمسیر و تحت حاره شایع می‌باشد و عوامل گوناگونی در بوجود آمدن این بیماری موثرند. در این بررسی اشکال بالینی، آسیب شناسی و علل احتمالی سیروز کودکان در ایران مورد بحث قرار میگیرد.

الف - بیماران:

از ۷۷۷۵ کودک که بمدت ده سال (۱۳۵۰-۱۳۵۹) در یکی از بخشهای دانشگاهی بیماریهای کودکان بستری شدند، ۸۰ تن (یک درصد) به نشانههای بالینی سیروز مبتلا بودند. سه چهارم این بیماران روستانشین و تمام آنان از طبقات فقیر جامعه و دچار فقر غذایی بویژه فقر پروتئین بودند. عده پسران (۵۵ تن) دوبرابر بیشتر از دختران (۲۵) بود. از نظر سنی، ۶۰ بیمار ۷-۱۴ سال، ۱۷ کودک بین ۴-۷ سال و سه مورد بین ۱-۳ سال و میانگین سنی بیماران ۹ سال است. منحنی قد و وزن بیماران در ۷۳٪ موارد پائین تر از ۳٪ استاندارد قرار داشت و در $\frac{۴}{۱۰}$ موارد هیچگونه واکسنی تزریق نشده بود. شش بیمار یک الی سه سال قبل از شروع سیروز به هپاتیت ویروسی مبتلا شده بودند. از نظر خانوادگی در اطرافیان چهار بیمار ۱۲ مورد دیگر سیروز

پیدا شد که چون در بیمارستانهای دیگر و سالهای قبل بستری شده بودند در این آمار محسوب نشده اند.

بررسی اعمال کبدی در تمام بیماران انجام گرفت در حالیکه آزمایش های مربوط به جستجوی علت سیروز در تمام موارد امکان پذیر نبود تمام بیماران از نظر بیماری سل با پرتونگاری ریه و آزمون پوستی مانتو بررسی شدند.

در تعدادی از موارد جستجوی واریسهای مری با ماده حاجب، اسپلنوپورتوگرافی و سنتی گرافی کبد با سولفور کولوئیدال تکنسیم نودونه (Tc 99) انجام شد.

بررسی آسیب شناسی در ۴۵ مورد با نمونه برداری از کبد با سوزن منگینی و نزد ۱۲ بیمار که فوت شدند با کالبد گشائی بعمل آمد. تمام برشهای نسجی با رنگهای ماسون، همتوگسیلین اتوزین، پاس، رتیکولین و برخی از آنها با آبی پروس، گیمسا و ذیل نلسون رنگ آمیزی شدند.

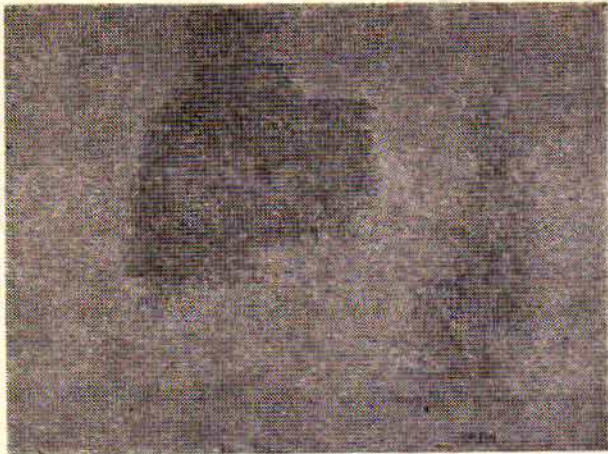
ب - دست آوردها:

۱- نشانههای بالینی و بیولوژیکی سیروز و اشکال آسیب شناسی: زمان بروز نشانههای بالینی در ده مورد کمتر از یکماه، در ۱۲ مورد ۱-۲ ماه، در ۵۸ مورد ۳-۶ ماه قبل از بستری شدن بوده است.

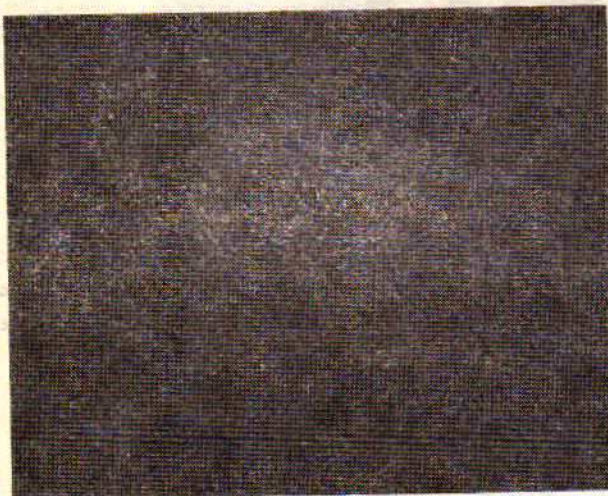
این نشانهها عبارتند از: بزرگ شدن شکم (۵۳ مورد) که در ۶ مورد با درد نیز همراه بود و یرقان (۲۷ مورد).

* مرکز پزشکی آموزشی و درمانی لقمان الدوله ادهم - دانشکده پزشکی دانشگاه ملی ایران.

سائیتومتر دیده میشد که بیشتر در لوب راست کبد قرار گرفته بود (شکل ۱ و ۲).



شکل شماره ۱- سنتی گرافی کبد در سیروز. بزرگی طحال و جذب غیر یکنواخت ماده رادیو اکتیو در کبد.



شکل شماره ۲- ط. ب. سنتی گرافی کبد. سیروز پست تکروتیک ماکرونودولی با هپاتوبلاستوم کبدی.

از ۲۵ بیمار که پرتونگاری مری با ماده حاجب بعمل آمد، ۲۲ تن دارای واریس مری بودند. در ۹ مورد اسپلنوپورتوگرافی منظره افزایش فشار ورید باب با سیروز کبدی و Bloc pre sinusoidal مطابقت داشت.

درمان شامل اقدامات زیر بوده است: غذاهای کم نمک و پر پروتئین، تزریق خون و مشتقات آن در صورت لزوم و آنتی بیوتیک در موارد عفونت باکتریائی. عمل جراحی نزد ده تن از بیماران برای رفع فشار ورید باب در مواردیکه خونریزیهای گوارشی شدید و تکرار شونده وجود داشت انجام گرفت: برداشتن طحال ۴ مورد، اتصال ورید طحالی به ورید کلیوی (سنت اسپلنورنال) ۵ مورد، بستن شریان طحالی ۱ مورد. سه تن از این بیماران (دو مورد اسپلنکتومی و یک مورد بستن شریان طحالی) ۲ سال پس از عمل

بهنگام بستری شدن، آسیت در ۸۰٪ موارد، اتساع وریدهای سطحی تنه در ۵۴٪، سوب ایکتر در ۵۲٪، بزرگی کبد در ۵۰٪ و بزرگی طحال در ۴۶٪ موارد وجود داشت. نزد ۳۲ بیمار حجم کبد کمتر از طبیعی بود و در ۱۲ مورد آنژیوم عنکبوتی مشاهده شد. بیست و یک بیمار چندبار هماتمز ۱۸ و بیمار ملنای بدون هماتمز داشتند. نشانه‌های عصبی مانند سر گیجه، سردرد، اختلال تونوس عضلانی و لرزش دستها در ۱۶ تن وجود داشت و ۱۲ تن به اغمای کبدی دچار شدند. در بین نشانه‌های مختلف، علامت سوء هضم (۱۸ مورد)، تنگی نفس بعلت فراوانی آسیت (۱۹ مورد)، سوفل قلبی فونکسیونل (۲۳ مورد)، ورم اندامهای تحتانی (۲۰ مورد) و تب (۱۸ مورد) را میتوان نام برد.

در بین آزمایش‌های تکمیلی، آزمایش خون محیطی، کمخونی هیپو-کروم مربوط به خونریزی گوارشی را در ۴۳ مورد، لوکوپنی بدون ترومبوسیتی را در ده مورد که طحال بسیار بزرگ بود، نشان میداد.

نزد ۶۰ بیمار عیار پر و ترومبین کاهش یافته بود و در ۲۰ مورد کاهش شدید پر و ترومبین بمیزان کمتر از ۴۰٪ مانع از انجام نمونه برداری از کبد گردید. دیگر اختلال‌های عملی کبد بشرح زیر میباشند: افزایش بیلی روبین مستقیم و غیر مستقیم در ۷۰٪ موارد، افزایش ترانس آمینازهای سرم در ۵۳٪ و مثبت بودن آزمون فلو کولاسیون در ۳۲٪ موارد. آزمون بروم سلفون فتالئین در ۲۴ کودکی که به یرقان مبتلا نبودند انجام گرفت و اختلال عمل دفع کبدی را در تمام موارد تأیید کرد. عیار پروتئین‌های خون در ۵۲٪ موارد طبیعی، در ۴۶٪ موارد کمتر از طبیعی و در ۲٪ موارد بیشتر از طبیعی بود. در الکتروفورز پروتئین‌های سرم کاهش آلبومین همراه با افزایش الفادو و بتا گلوبولین در ۸۵٪ موارد و افزایش مختصر گاما گلوبولین در ۹۰٪ موارد وجود داشت.

ترکیب مایع آسیت در ۴۶ مورد بررسی شد و جز در یک مورد که عفونت با اشریا کولی وجود داشت، نوع مایع ترانسودا بود. نزد سه بیمار که نشانه‌هایی از هپاتیت فعال مزمن داشتند ایمنو-گلوبولین‌ها بیش از طبیعی و جستجوی عامل روماتوئید مثبت بود ولی سلول EB و پادتن ضد هسته‌ای وجود نداشت. پادگن (آنتی ژن) استرالیا در ۱۳ مورد مثبت بود و عیار سرولو پلاسمین و مس سرم که در ده بیمار اندازه گیری شد، در دو مورد کاهش نشان میداد. در سنتی گرافی کبدی ۲۳ بیمار، هپاتومگالی در ۱۱ مورد، کاهش حجم کبد در ۹ مورد و بزرگی طحال در ۱۹ مورد دیده شد. نزد ۲۰ بیمار جذب کبدی رادیو اکتیو کاهش یافته بود و در اغلب موارد (۱۴ مورد) منظره سنتی گرافی غیر یکنواخت بوده و تصاویر حفره‌ای منفرد (۶ مورد) یا متعدد (۴ مورد) بابعاد ۱-۲

جراحی فوت کردند و ۷ بیمار دیگر تا ۵ سال زنده بودند ، بیست تن از بیماران در زمان بستری شدن با اغماء و خونریزی گوارشی فوت شدند و در ۱۲ مورد کالبد گشائی انجام گرفت. در ۱۷ مورد نشانه‌های بیماری با درمان‌های طبی ثابت مانده بود و سی‌وسه بیمار برای پیگیری مراجعه نکردند .

دست آوردهای آسیب‌شناسی در ۵۷ مورد بشرح زیر بوده است : سیروز میکرونودولی با استئاتوز شدید سه مورد (شکل ۳) ، سیروز میکرونودولی سی‌وسه مورد (شکل ۴) ، سیروز ماکرونودولی و پست نکروتیک ۲۱ مورد (شکل ۵) . در سه مورد از گروه اخیر التهاب شدید ضایعات پیشرفته سلولهای کبیدی (هپاتوسیت) در نسج کبد مشاهده نشد .



شکل شماره ۳- سیروز ماکرونودولی پست نکروتیک. نودولهای ریز و درشت توسط دیواره‌های هم‌بندی متراکم و ضخیم از هم جدا شده‌اند.

۲- بیماریهای همراه با سیروز: در ۱۱ مورد آزمایش مدفوع وجود اسکاریس ، اگسیبوروزیاریا را تأیید کرد ولی موردی از مالاریا و کالآزار در این گروه مشاهده نشد.

نزد ۸ بیمار نشانه‌های پرتونگاری سل وجود داشت. در دو مورد گرانولهای سلی در بین ضایعات سیروز کبیدی مشاهده شد . در کالبد گشائی یکی از این دو بیمار سل احشائی منتشر با آمیلوئیدوز کلیوی نیز همراه بود . نزد بیمار دیگری سیروز با هپاتوبلاستوم همراه بود. این بیمار دختر ۱۲ ساله‌ای است که با علائم سیروز و افزایش فشار ورید باب بستری شد و سنتی گرافی کبد وجود حفره بزرگی را تأیید کرد (شکل ۲) . بیمار بعلت خونریزی‌های شدید گوارشی در گذشت و در کالبد گشائی چند نوع ضایعه وجود داشت: سیروز ماکرونودولی پست نکروتیک ، کانوهای متعدد هپاتوبلاستوم با متاستاز در وریدهای ریوی و کانون سل کازمو در ریه (شکل ۶) .



شکل شماره ۴- سیروز تغذیه‌ای . هپاتوسیتها از واکوئول چربی انباشته است دیواره هم‌بندی ظریف ورید مرکز لوبولی را به فضای پورتال وصل کرده است.



شکل شماره ۶- سیروز پورتال (میکرونودولی) . نودولهای کوچک پارانئیم کبد توسط دیواره‌های ظریف هم‌بندی که حاوی لوکوسیت‌های تک هسته‌ای است از هم جدا شده‌اند .



شکل شماره ۶- ط . ب . سیروز پست نکروتیک با هپاتوبلاستوم دو توده نومورال که توسط نسج هم‌بندی کلاژنی ضخیم از هم جدا شده‌اند .

ضایعات کلیوی شامل یک مورد سندرم نفروتیک با ضایعات اندک با سیر سه ساله و یک مورد گلو مریولوپاتی مامبرانو پرولیفراتیف

در گروه بیماران ما موردی از سیروز صراوی و هموکروماتوز مشاهده نشد ، در ۳۳ مورد لامهای کبد با پاس رنگ آمیزی شد و در هیچ مورد هپاتوسیت‌ها حاوی مواد پاس مثبت و مقاوم به دیاستاز نبودند .

تشخیص سیروز بر اساس یافته‌های زیر داده شد : بهم خوردن سازمان بافت کبدی با تشکیل نودولهای ریز یا درشت، اسکروز منتشر نسج همبند و ضایعات هپاتوسیتها (۳).

سنتی گرافی کبد فاقد ارزش اختصاصی برای تشخیص سیروز است (۴). برعکس از این آزمون میتوان برای تشخیص افتراقی ضایعات فضاگیر خوش خیم (کیست، آبسه) و یا بدخیم استفاده کرد (۱). تصاویر حفرهای مربوط به ضایعات فضاگیر کبد را نباید با مناظر جذب غیریکنواخت ماده رادیواکتیو که ویژه سیروز است (ده مورد از بیماران ما) اشتباه کرد. اسپلنوپورتوگرافی قبل از عمل جراحی شنت برای مشخص کردن قطر وریدها ضرور است (۵).

پاتوژنی سیروز در این بررسی با سئوالاتی روبرو میشود که در تحقیقات پیشین نیز مطرح شده است (۲-۶-۷-۸-۹).

۱- ۷۵٪ موارد سن بیماران ما بیشتر از ۴ سال و در ۲۵٪ موارد بین ۷-۱۴ سال بوده است. شروع دیررس سیروز کودکان ایرانی اغلب عیوب متابولیکی قندها و چربیها را باعث سیروز میشوند رد میکند (۷) و این سیروز را از سیروز کودکان هندی که در سنین ۱-۳ سال، بیشتر در پسرها گزارش شده و اشکال خانوادگی نیز دارد (۲-۱۰) متمایز مینماید. عوامل تغذیه‌ای توکسیک و ایمنی را (۶-۱۰-۱۱) در ایجاد سیروز هندی دخیل میدانند، ولی بر طبق نظریه اغلب محققان عوامل متعدد و منجمله هپاتیت و ویروس (۹) و عوامل ارثی (۲) زمینه را برای ایجاد سیروز فراهم میکند و سیروز هندی مولود عامل منفرد نیست.

۲- کمبود الفایک آنتی تریپسین یکی از علل شناخته شده سیروز است. این نوع سیروز اکثراً در ۲ سال اول زندگی (۱۲-۱۳-۱۴) و بندرت بین ۲ و ۳ سالگی (۱۵-۱۶) و استثنائاً در ۷-۸ سالگی (۱۴-۱۷) بروز میکند. در آسیب شناسی منظره سیروز کولانژیواستاتیک با ضایعات هپاتوسیتها، تجمع مواد پاس مثبت و مقاوم به دیاستاز، کمبود الفایک آنتی تریپسین را مشخص میکند. بررسی با ایمونوسرمهای اختصاصی نشان داده است که اجسام پاس مثبت و دیاستاز مقاوم داخل سیتوبلاسم سلولهای کبدی، در این موارد از تجمع الفایک آنتی تریپسین بوجود آمده و پاتوگنومونیک بیماری است (۱۳-۱۷-۱۸). نقش کمبود آنزیم الفایک آنتی تریپسین در سیروز کودکان هندی نیز مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده اند که : اولاً عده افراد هتروزیگوت و هوموزیگوت در بین کودکان سیروتیک بیشتر از کودکان سالم است (۱۶) و ثانیاً اجسام پاس مثبت و مقاوم به دیاستاز در بررسی نسج کبدی تقریباً یک سوم بیماران مشاهده شده است (۱۵).

در بررسی ما اندازه گیری آنزیم الفایک آنتی تریپسین سرم مقدور نبود ولی در سیوسه مورد، از نظر آسیب شناسی، اثری از اجسام پاس مثبت مقاوم به دیاستاز دیده نشد.

با کاهش کمپلما نهایی سرم و نارسائی کلیوی بود. غیر از یک مورد آمیلوئیدوز کلیوی ضایعه کلیوی دیگری در کالبد گشائی دیده نشد. ۳- سیروز خانوادگی: در دو خانواده که چهار فرزند آنها بین سنین ۹ و ۱۶ سالگی بعلت سیروز فوت کرده بودند، تشخیص بیماری ویلسون بر مبنای کاهش عیار سرولوپلاسمین و مس سرم در ۵ تن داده شد.

این بیماران که از ۷ الی ۲۰ سال داشتند و به اختلالهای جزئی اعمال کبدی همراه با هپاتواسپلنومگالی مبتلا بودند با پنی سیلامین درمان شدند. در یکی از این دو خانواده، نزد دو کودک ۹ و ۱۱ ساله شروع بیماری بشکل همولیز حاد همراه با نارسائی کبدی بود و در مدت ۸ هفته به مرگ منجر گردید.

در دو خانواده دیگر پدر و مادر هم خون نبودند، عیار سرولوپلاسمین و مس سرم و مس ادرار طبیعی بود. در بافت کبدی این بیماران دانه‌های پاس مثبت مقاوم به دیاستاز پیدا نشد. یکی از این دو خانواده صاحب ۷ اولاد بود که چهار تن آنها به سیروز مبتلا شده‌اند: دو پسر در سنین ۱۰ و ۱۴ سالگی مبتلا به سیروز نوع میکرونودولی و سیروز پست نکروتیک ماکرونودولی مبتلا شده بودند و یک پسر در ۹ سالگی بعلت سیروز فوت شده و یک دختر این خانواده در ۲۵ سالگی در ماه ششم حاملگی سوم خود بعد از خونریزی گوارشی بعلت پاره شدن واریس مری و اغماء کبدی در گذشت. بالاخره در خانواده چهارم که دارای ۶ فرزند میباشد، سه تن به سیروز مبتلا هستند: دو پسر ۱۱ و ۱۴ ساله مبتلا به سیروز میکرونودولی پیشرفته و یک دختر که در ۱۶ سالگی پس از عمل شنت اسپلنورنال فوت کرد.

بحث :

بطور کلی دست آوردهای این بررسی با مطالبی که درباره سیروز بزرگسالان (۱) و کودکان (۲) نوشته شده مطابقت دارد. نکاتی در نشانه‌های بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و علل این سیروز قابل بحث میباشد.

شایعترین نشانه‌های بالینی سیروز در این بررسی مربوط به افزایش فشار ورید باب و بیکفایتی اعمال سلول کبدی میباشد و پیش آگاهی آن بسیار وخیم است، چون یک چهارم بیماران در زمانی کوتاه پس از بستری شدن فوت میکنند.

از نظر بیولوژیکی اختلال کبدی بشکل نارسائی عمل دفع و کاهش عیار پروتئین و آلبومین سرم بروز میکند. شدت اختلال اعمال دفع و متابولیکی کبد و شدت واکنشهای التهابی با نوع و شدت ضایعات آسیب شناسی ارتباط مستقیم ندارد.

بررسی بافت شناسی کبد که اساس تشخیص سیروز است، در ۴۵ تن از بیماران ما با نمونه برداری از کبد و در ۱۲ تن بعد از کالبد گشائی انجام گرفت. پونکسیون کبد با سوزن با عارضه وخیمی همراه نبود.

جزو علل هپاتیت و از عوامل احتمالی سیروز میباشند. با توجه به سیر خوش خیم هپاتیت ویروسی و متعلق بودن بیماران ما به طبقات فقیر جامعه، میتوان تصور کرد که هپاتیت ویروسی در زمینه مساعد بطرف سیروز سیر میکند. هپاتیت ویروسی کودکان بطور کلی بیماری خوش خیمی است، چنانکه در یک گروه ۱۴۰۰ کودک بیمار، سیروز فقط در ۰/۶ درصد موارد دیده شده است (۲۸). از طرف دیگر بیماران ما روستا نشین هستند درحالیکه اندمیهای فصلی هپاتیت در شهرهای بزرگ ایران، بویژه در مدارس تهران شیوع بیشتری دارد. نکته جالب اینکه علی رغم شیوع هپاتیت در مدارس تهران سیروز کودکان در خانواده های مرفه این شهر یک بیماری کاملاً استثنائی است و این امر یکی از شواهد دخالت عوامل دیگر بویژه سوء تغذیه در سیر هپاتیت بسمت سیروز می باشد.

۵- بر طبق تحقیقات تجربی، کمبودهای غذایی، یکی از علل سیروز کبیدی در حیوانات است (۲۹). سیروز تغذیه ای در انسان همیشه مورد بحث بوده ولی مدارک کافی برای پی بردن به علت بیماری وجود ندارد. استئاتوز و فیپروز کبیدی که در موارد سوء تغذیه بوجود میاید، قابل برگشت بوده و به سیروز منجر نمیشوند (۱-۸)، مگر اینکه سوء تغذیه با بیماریهای دیگر مانند مالاریا و شیتوزومیاز همراه شود.

از عوامل تغذیه ای کمبود پروتئین در ردیف اول اهمیت قرار دارد (۸-۳۰)، ولی علل دیگر مانند کمبود ویتامین های گروه B (۲۷) و تغییرات ترکیب شیر مادر بویژه افزایش میزان چربی آن (۶) نیز از عوامل زمینه ساز ذکر شده است.

از بیماران ما فقط در سه مورد وجود استئاتوز شدید کبیدی با تشخیص سیروز تغذیه ای مطابقت دارد. ولی باید توجه داشت که تمام بیماران ما با توجه به طبقه اجتماعی آنها، دچار سوء تغذیه مزمن بوده اند و با احتمال زیاد کمبودهای غذایی، هر چند که دلیل قاطعی نمیتوان ارائه داد، در ایجاد این نوع سیروز مؤثر بوده است. بیماری سل که مواردی از آن در بررسی ما با سیروز همراه بوده است، نمیتوان از علل سیروز دانست، بلکه این دو بیماری بطور مستقل در زمینه مشترک سوء تغذیه دیده میشوند.

در این بررسی موردی از سیروز با اتیولوژی انگلی، توکسیک ویا عروقی دیده نشد. بیماری مالاریا و شیتوزومیاز (۸) در ایران در حال ریشه کن شدن هستند و کالآزار کمیاب است. از سوی دیگر هیچکدام از این بیماران با مواد هپاتوتوکسیک (کلروفورم - آرسنیک و غیره...) ویا مواد چربی مضر مانند روغن سگ آبی و همچنین با سموم قارچی مانند افلاتوکسین (۷-۱۰-۲۷) تماس نداشته اند. در بررسی آسیب شناسی نیز موردی از سیروز نوع عروقی مانند سندرم Budd - Chiari ویا بیماری

۳- سیروز کبیدی یکی از ضایعات شایع بیماری ویلسون و یکی از علل مهم مرگ و میر آن میباشد. بیماری ویلسون با نشانه های مختلف و بگونه های متفاوت بروز میکند. اشکال بالینی بیماری از انواع نهفته آن تا اشکال حاد با همولیز و سیر کشنده سریع (۱۹) که نمونه ای از آن در بیماران ما دیده شد، متغیر است. بنابراین در برابر هر مورد سیروز کودکان بیماری ویلسون را در نظر باید داشت چون نشانه های چشمی (حلقه سبز در مردمک) و عصبی (گرفتاری اکستراپیرامیدال) بندرت با سیروز همراه هستند. یکی دیگر از اشکالات تشخیص بیماری نا ثابت بودن و یا غیر اختصاصی بودن نشانه های بیولوژیکی بیماری است (۲۰). کاهش سرولوپلاسمین خون و عیار مس سرم جزو علائم بیولوژیکی ثابت بیماری نیستند. بر عکس بیماری ویلسون همیشه با افزایش دفع مس ادرار همراه است ولی متاسفانه افزایش مس ادرار در دیگر بیماریهای مزمن کبد نیز گزارش شده است. بنابراین تنها وسیله تشخیص قطعی بیماری اندازه گیری عیار مس نسج کبیدی است که چون در بررسی ما امکان نداشت، احتمالاً مواردی از بیماری ویلسون بویژه در اشکال خانوادگی آن تشخیص داده نشده است.

۴- عفونت ویروسی در ۲۱ تن از بیماران این دسته که به سیروز ما کروئودولی پست نکروتیک مبتلا بودند احتمالاً نظر میرسد. در این گروه ده کودک ناقل پادگن استرالیا بودند و در گذشته ۶ بیمار هپاتیت ویروسی ذکر میشود. سه تن از این بیماران دارای نشانه های بالینی، بیولوژیکی و آسیب شناسی دال بر هپاتیت مزمن فعال (۲۱-۲۵) بودند. همچنین میتوان اتیولوژی ویروسی را در موردی که سیروز با گلو مریولو نفریت مامبرانو پروفیرا تیف همراه بود مطرح کرد، هر چند که ارتباط این دو بیماری بخوبی مشخص نشده است (۲۳). هپاتیت ویروسی یکی از علل احتمالی سیروز کودکان هندی ذکر شده است (۹). در این بیماری پادگن استرالیا در ۵/۶ موارد مثبت گزارش شده است. در بررسی دیگری محققان هندی (۲۴) واکنش هماگلوتیناسیون هپاتیت ویروسی را در ۸۳٪ کودکان سیروتیک و در ۱/۸٪ کودکان سالم مثبت گزارش کرده اند. در این بررسی پادگن استرالیا در ۱۶٪ موارد سیروز مثبت بوده است. درحالیکه شیوع این پادگن در ایرانیان سالم ۱/۷٪ موارد و در افراد خون دهنده حرفه ای ۳٪ موارد میباشد (۲۵). هیچیک از بیماران ما سابقه تزریق خون ویا مشتقات آنرا نداشتند گرچه ویروس هپاتیت B میتواند از راه تماس نیز منتقل شود (۲۶). فرضیه ای که مطابق آن ویروس هپاتیت ممکن است از مادر به جنین منتقل شده و در دوران نوزادی به تشکیل سیروز منجر شود (۲۷)، در بیماران ما بعلت دیررس بودن سیروز قابل قبول نیست. علاوه بر ویروس B ویروس A و ویروس نه A و نه B (۲۶)

با کرونودولی پست نکروتیک احتمالاً ویروسی ۲۱ مورد و سیروز میکرونودولی ۳۳ مورد . سوء تغذیه ، هپاتیت ویروسی و بیماری ویلسون از علل و یا عوامل مساعد کننده سیروز در این بررسی میباشند .

دست آوردهای این بررسی و تحقیقات دیگر نشان میدهند که تشکیل سیروز کبدی بچند عامل بستگی دارد و در اغلب موارد نمیتوان علت واحدی برای سیروز در نظر گرفت . بمنظور روشن شدن علت سیروز کودکان ایرانی اقدامات زیر در هر مورد سیروز مفید بنظر میرسد .

- ۱- بررسی سوابق خانوادگی از نظر سیروز و در صورت امکان بررسی شیوع سیروز در منطقه سکونت بیمار .
- ۲- جستجوی یرقان در گذشته بیمار و یا خانواده وی و همچنین سابقه تزریقات خون و مشتقات آن .
- ۳- تحقیق درباره محل زندگی ، نوع زندگی (روستا ، شهر) نوع تغذیه ، روش نگهداری مواد غذایی با در نظر گرفتن احتمالات آلودگی با سموم نباتی و یا شیمیائی ، نوع آشپزی و ظروف مورد استفاده .
- ۴- جستجوی پادکن استرالیا .
- ۵- اندازه گیری سرولوپلاسمین سرم ، عیار مس خون و ادرار و در صورت امکان اندازه گیری مس نسج کبد .
- ۶- اندازه گیری عیار الفایک آنتی تریپسین ، رنگ آمیزی بافت کبدی با پاس و جستجوی اجرام داخل سینوپلاسمی پاس مثبت و مقاوم به دیاستاز .
- ۷- تعیین اندیکسیون و روش اعمال جراحی و دست آوردهای دراز مدت آن .

مسدود کننده وریدهای کبدی (Jamaic) (۲-۲۷) دیده نشد . در اغلب تحقیقاتی که به سیروز کودکان اختصاص یافته نویسندگان معتقدند که عوامل مختلف در ایجاد سیروز مؤثرند و میتوان تصور کرد که در سیروز کودکان ایرانی نیز چند عامل مختلف مانند کمبودهای غذایی ، عفونت ، سموم و اختلالهای متابولیکی ناشناخته و بالاخره زمینه ارثی دخالت دارند .

خلاصه :

بمدت ده سال (۱۳۵۰-۱۳۵۹) ، هشتاد مورد سیروز کبدی کودکان در بین ۷۷۷۵ بیمار (۱٪ بستری شده گان) مشاهده شد . سن بیماران در ۲۱٪ موارد بین ۴-۷ سال و در ۷۵٪ موارد بیش از ۷ سال بوده است . اغلب بیماران روستانشین و تمام آنها از خانوادههای فقیر و دچار سوء تغذیه بوده اند .

نشانههای افزایش فشار ورید باب ، یرقان خفیف و سفیدی قوام کبد با تغییر حجم آن نشانههای بالینی سیروز میباشند . شایعترین علامت آزمایشگاهی اختلال عمل دفع کبدی ، کاهش زمان پروترومبین و کاهش آلبومین سرم میباشد و شدت این دو علامت حاکی از وخامت پیش آگاهی است . سنتی گرافی کبد برای تمیز ضایعات فضاگیر کبدی ، پرتونگاری مری برای مشخص کردن واریسهای مری در تأیید افزایش فشار باب ، واسپلنوپورتوگرافی قبل از عمل جراحی بمنظور درمان افزایش فشار ورید باب ، از جمله آزمایشهای فوق بالینی میباشند . پیش آگاهی این سیروز با در نظر گرفتن سیر کشنده آن در یک چهارم بیماران بستری شده ، وخیم است و علت فوت بیماران خونریزی گوارشی ، انغماء کبدی و یا ترکیب این دو عارضه میباشد .

ضایعات آسیب شناسی در ۵۷ تن از بیماران این بررسی شناخته شد . سیروز میکرونودولی با استئاتوز شدید ۳ مورد ، سیروز

از آقایان دکتر یحیی گلستان و دکتر غلامرضا خاکپور که نویسندگان را در بررسی تعدادی از پروندههای بیماران کمک کرده اند تشکر مینمائیم .

REFERENCES :

- 1- Conn, H. O.: Cirrhosis in Schiff, Diseases of the liver, J. B. Lippincott CO., Philadelphia, USA , P: 833-56, 1975.
- 2- Kapil G., Ahmad. P., Ahmad, K.N., Abdullah, A.K.: A clinicopathological study of indian childhood cirrhosis as revealed by liver biopsy in and around Aligarh. Indian Pediatr., 15, 1007-1011, 1978.
- 3- Anthony, P.P., Ishak, K, G., Nayak, N.C., Poulsen, H., E. Scheuer, P. J. Sobin, L. H. - The morphology of cirrhosis. J. Clin., Pathology, 31, 395-414, 1978.
- 4- Smith, A. L., Mowat, A.P., Williams, R.: Hepatic scintigraphy in management of infants and children with liver disease. Arch. Dis. Child., 52, 633-7. 1977.
- 5- Heikkinen, E. S. , Sulama, M.: The treatment and prognosis of portal hypertension in children . A follow - up study of 65 surgical patients. Z. Kinderchir., 11, 436-45. 1972.
- 6- Bhargava, N. , Bhandari, N. R., Bhambal, S. A.: A study of Indian childhood cirrhosis of liver . Indian Pediatr. 13, 363-5. 1976.

- 7- Bocquet, L., Nezelof, C.: Les cirrhoses de l'enfant. *La médecine infantile*, 75, 493-515. 1968.
- 8- Gopalan, C.: Diseases of the liver. In Jelliffe D. B., Stanfield J. P., *Diseases of the children in the subtropics and tropics*, Arnol Pub., London, Eng, P: 536-44. 1978.
- 9- Sirvastava, J. R., Devi, P. S.: Virological basis of Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatr.*, 14, 167-8, 1977.
- 11- Agarwal, T. D., Gupta, B. D., Dhamija, J. P.: Rôle of autoimmunity in indian childhood cirrhosis. *Indian pediatr.*, 809-12, 1978.
- 12- Burke, J. A., Kiesel, J. L., Blair, J. D.: Alpha -1- antitrypsin deficiency and liver disease in children. *Am. J. Dis. Child*, 130, 621-9. 1976.
- 13- Gellis, S. S.: Alpha -1- antitrypsin deficiency. *Am. J. Dis. Child*, 130, 592. 1976.
- 14- Mcphie, J. L., Binnie, S., Brunt, P. W.: Alpha -1 - antitrypsin deficiency and infantile liver disease. *Arch. Dis, Child.*, 584-8. 1976.
- 15- Jain, A., Gupta, M., Ramdeo, I.N., Jain, V., Miglani, N.: Study of histo - pathological evidence of alpha -1- antitrypsin deficiency in indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatr.*, 15, 901-3, 1978.
- 16- Kishore, N., Prasad, R., Dayal, R. S., Sharma, B.B.: Indian childhood cirrhosis and hereditary alpha -1- antitrypsin deficiency. A preliminary communication. *Indian Pediatr.*, 15, 623 - 7. 1978.
- 17- Odievre, M., Martin, J.P., Hadchouel, M., Alagille, D.: Alpha -1- antitrypsin deficiency and liver disease in children. Phenotypes. manifestation and prognosis. *Pediatrics*, 57, 226-30. 1976.
- 18- Asarian, J., Archibald, R.W., I'ieberman, J.: Childhood cirrhosis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. A genetic, biochemical and morphologic study. *J. Pediatr.* 86, 844-50. 1975.
- 19- Buchanan G. R.: Acute hemolytic anemia as a presenting manifestation of Wilson disease. *J. Pediatr.*, 86, 245-7, 1975.
- 20- Werlin, S., Grand, R. J., Perman, J.A., Watkins J. B.: Diagnostic dilemmas of Wilson's disease : diagnostic and treatment. *Pediatr*, 62, 47-51. 1978.
- 21- Thomas, M., Hacht, Y.: L'hépatite chronique. *Problèmes actuels. Nouvelle presse Méd.*, 1, 573 -4, 1972.
- 22- Thomas, M., Eteve, J., Musinovici, V., Caroli, J.: L'hépatite chronique. Valeur de la ponction biopsie hépatique pour son pronostic précoce. *Nouvelle Presse Méd.*, 1, 575-8. 1972.
- 23- Fisher, E. R., Hellstrom, H. R.: The membranous and proliferative glomerulonephritis of hepatic cirrhosis. *Am. J. Clin. Pathol.*- 32. 48 - 54. 1959.
- 24- Ramakumar, L., Gupta, S. M.: Hemagglutination reaction in indian childhood cirrhosis indicating viral aetiology. *Arch. Dis. Child.*, 46, 390-2, 1971.
- 25- Harbour, C., Foroozafar, N., Sharma, M.K., Ala, F.: Professional and voluntary blood. A preliminary study in Iran. *Vox Sang.*, 34, 87-91. 1968.
- 26- Brunell, P. A.: Hepatics, in Nelson Textbook of Pediatrics, W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA P: 907-14, 1979.
- 27- Smetana, H.F., Hadley, G.G., Sirsat, S.M.: Infantile cirrhosis. An analytic review of the literature and repert of 50 cases. *Pediatr* 28, 107-27. 1961.
- 28- Pellet, H., Chenet, G., Moreau, P., Francois, R.: Evolution de l'hépatite de l'enfant. *Statistique de 108 cas. Pédiatrie* 22, 895-901. 1967.
- 29- Popper, H., Schaffner, F.: Nutritional cirrhosis in man? *New Med. J.*, 285, 577-8. 1971.
- 30- Batzenschlager, M., Weill - Buisson, M.: Cirrhoses in J. Delarue, R. Laumonier, *Anatomie-pathologique*, Flammarion, Paris, France, p: 1060. 1969.