

## Investigation of Clinical Manifestations of Congenital Metabolic Liver Diseases in Patients Referring to Children Medical Center during 2013-2015

Hojjatollah Jafari Fesharaki<sup>1</sup>, Mehrangiz Khanmoradi<sup>2\*</sup>, Seyed Mohammad Reza Razavi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hazrat Masoumeh Pediatric Clinical Development Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>2</sup>Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\*Corresponding Author:  
Mehrangiz Khanmoradi;  
Imam Khomeini Hospital,  
Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran,  
Iran.

Email:  
khanmoradi62@yahoo.com

Received: 1 Nov, 2018  
Accepted: 17 Dec, 2018

### Abstract

**Background and Objectives:** Congenital metabolic disorders are caused by a single enzyme deficiency due to abnormal synthesis or catabolism of proteins, carbohydrates, and lipids. The aim of this study was to investigate the clinical manifestations of congenital metabolic liver disease in patients referring to the Children Medical Center.

**Methods:** This study was a descriptive cross-sectional study on patients with congenital metabolic liver disease referred to the Children Medical Center during 2013-2015. Patients' information included history of the disease, anthropometric variables, gastrointestinal examinations, neurology, retina, and systemic examinations.

**Results:** During the years 2013-2015, out of 87 children with congenital liver disease referred to the Children Medical Center Hospital, 48 children were female (55%) and 39 were male (45%). Pallor (90%), hepatomegaly (75%), abdominal pain (70%), vomiting (70%), and jaundice (70%), were the most commonly reported clinical signs in these patients, tyrosinemia was reported as the most common causes of metabolic liver disease (20 cases). Other causes included cystic fibrosis (15 cases), glycogen storage disease (12 cases), galactosemia (8 cases), and Wilson disease (7 cases).

**Conclusion:** Considering the increasing incidence of congenital hepatic metabolic diseases, identification of clinical manifestations and etiologic factors is important in this disease. Currently, with the development of facilities and new screening tests at birth, inherited metabolic diseases could be recognized.

**Keywords:** Metabolic diseases; Pediatrics; Liver failure.

DOI: 10.29252/qums.12.12.63

## بررسی تظاهرات بالینی بیماری‌های متابولیک مادرزادی کبدی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی اطفال، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲

حجت‌اله جعفری فشارکی<sup>۱</sup>، مهرانگیز خانمرادی<sup>۲\*</sup>، سیدمحمد رضا رضوی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری‌های متابولیسیم مادرزادی به دلیل نقص آنزیمی منفرد ناشی از سنتز یا کاتابولیسیم غیرطبیعی پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها ایجاد می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی تظاهرات بالینی بیماری‌های متابولیک مادرزادی کبدی در بیماران مراجعه کننده به مرکز طبی اطفال بود.

**روش بررسی:** مطالعه به روش توصیفی - مقطعی بر روی بیماران مبتلا به بیماری متابولیک مادرزادی کبد مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲ انجام شد. اطلاعات بیماران شامل: سابقه بیماری، متغیرهای آنزیمو پتری، معاینات گوارشی، نورولوژی، شبکه چشم و معاینات سیستمیک بود.

**یافته‌ها:** در طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲ از تعداد ۸۷ کودک مبتلا به بیماری متابولیک مادرزادی کبدی مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی کودکان، ۴۸ کودک، دختر (۵۵٪) و ۳۹ کودک، پسر بودند (۴۵٪). رنگ پریدگی (۹۰٪)، هیپاتومگالی (۷۵٪)، درد شکم (۷۰٪)، استفراغ (۷۰٪) و زردی (۷۰٪)، بیشترین علائم بالینی گزارش شده در این بیماران بود و بیشترین عامل بیماری متابولیک کبدی، تیروزینمی گزارش شد (۲۰ مورد). عوامل دیگر را فیروز کیستیک (۱۵ مورد)، بیماری ذخیره گلیکوژن (۱۲ مورد)، گالاکتوزمی (۸ مورد) و ویلسون (۷ مورد) تشکیل می‌دادند.

**نتیجه گیری:** با توجه به افزایش روزافزون بیماری‌های متابولیک کبدی مادرزادی، شناسایی تظاهرات بالینی و عوامل اتیولوژیک در این بیماری اهمیت دارد. در حال حاضر، با پیشرفت امکانات و انجام تست‌های جدید غربالگری در بدو تولد می‌توان به وجود بیماری‌های متابولیک ارثی پی برد.

**کلیدواژه‌ها:** بیماری‌های متابولیک؛ کودکان؛ نارسایی کبد.

<sup>۱</sup>مرکز توسعه تحقیقات بالینی کودکان حضرت معصومه، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۲</sup>بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

مهرانگیز خانمرادی؛ بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

khanmoradi62@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۸/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۲۶

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Jafari Fesharaki H, Khanmoradi M, Razavi SMR.

Investigation of clinical manifestations of congenital metabolic liver diseases in patients referring to children medical center during 2013-2015. Qom Univ Med Sci J 2018;12(12):63-69. [Full Text in Persian]

علائم آن‌ها عمدتاً دائمی، پیشرونده و برخلاف دو گروه قبلی، غیروابسته به شرایط جسمی و نوع تغذیه بیمار بوده و نیاز به اقدامات اورژانسی ندارند. تمام اختلالات لیزوزومال، پراکسیزومال، نقائص مادرزادی سنتز کلسترول و اختلال در ترافیک داخل سلولی در این دسته قرار دارند (۶).

تظاهرات بالینی اولیه عدم جبران حاد متابولیک در نوزاد تقریباً همیشه غیراختصاصی است. این تظاهرات شامل: خوب نبودن حال عمومی، خواب‌آلودگی، مشکلات تغذیه، استفراغ، تنفس غیرطبیعی، کاهش تونوس عضلانی و تشنج است (۳). اشکالات حاد و مزمن عملکرد سلول‌های کبدی ممکن است با یافته‌های زیر همراه باشد:

عدم رشد، لاعری عضله عفونت‌های راجعه و آسیب مغزی؛ از جمله خواب‌آلودگی پیشرونده به سمت اغما، تغییرات رفتاری، پسرفت هوش و علائم اکستراپیرامیدال. اختلالات خونریزی‌دهنده مانند استفراغ خونی، خونریزی از بینی و تشکیل هماتوم و علائم هیپرتانسیون پورت (شامل بزرگی طحال، آسیت و گردش خون شنت و اختلال عملکرد کلیه) (۳).

با توجه به تنوع علائم بالینی و توزیع بیماری‌های متابولیک در جوامع مختلف و با در نظر گرفتن اینکه مطالعات داخلی در این زمینه محدود است. از طرفی، برای طراحی برنامه‌های غربالگری بیماری‌های متابولیک، نیاز است آمار دقیقی در کشور وجود داشته باشد؛ مطالعه حاضر با هدف بررسی تظاهرات بالینی بیماری‌های متابولیک مادرزادی کبدی در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران صورت گرفت.

## روش بررسی

این مطالعه به روش توصیفی - مقطعی بر روی بیماران مبتلا به بیماری متابولیک مادرزادی کبدی، مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲ انجام شد. داشتن سن بین ۱۸-۰ سال و تظاهرات بالینی مطابق با بیماری متابولیک مادرزادی کبدی از معیارهای ورود به مطالعه بود.

معیارهای خروج عبارت بودند از: وجود مارکرهای عفونی مانند ویروس هپاتوتروپیک، تأیید اکسترا-هپاتیک پورتال هیپرتانسیون، نقص در اطلاعات موجود در پرونده و عدم دسترسی به آن.

بیماری مزمن کبدی، از علل مهم بستری کودکان مبتلا به این بیماری در بخش گوارش و کبد مرکز طبی کودکان تهران می‌باشد (۱). یکی از علل مهم ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی در کودکان، بیماری‌های متابولیس ارثی است (۲). بیماری‌های متابولیس مادرزادی به دلیل نقص آنزیمی منفرد ناشی از سنتز یا کاتابولیس غیرطبیعی پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها ایجاد می‌شوند. به‌طور عمده نقص در آنزیم یا انتقال پروتئینی موجب تغییر مسیر متابولیک شده و در ایجاد بیماری نقش دارد (۳).

شیوع تک‌تک بیماری‌های متابولیک ارثی پایین است، اما در مجموع شیوع آن برابر ۱ در ۸۰۰ تا ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده می‌باشد که در کل، از شیوع بالایی برخوردار است (۵،۴). به دلیل شایع بودن ازدواج‌های فامیلی در ایران، تقریباً از هر ۶۶۶ نوزاد، یک نفر دچار بیماری‌های متابولیک ارثی است که به دلیل عدم تشخیص به‌موقع، در آینده با عوارض شدیدی روبه‌رو می‌شوند. همچنین افراد مبتلا به اختلالات متابولیک ارثی، یک ژن معیوب دارند که منجر به کمبود آنزیم می‌شود.

بیماری‌های متابولیک بسیار متنوع است، ولی به‌طور کلی به سه گروه اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند:

**گروه اول (Intoxication Type):** این گروه از بیماری‌ها مشتمل بر اختلال در مسیرهای متابولیکی واسطه‌ای هستند که موجب تجمع مواد توکسیک ماقبل از بلوک آنزیمی شده و شامل آمینواسیدوپاتی‌ها، اغلب ارگانیک اسیدمی‌ها، اختلالات سیکل اوره، گالاکتوزمی و عدم تحمل ارثی فروکتوز، اختلال در متابولیس فلزات سنگین و پورفیری می‌باشند.

**گروه دوم (Energy Deficient Type):** علائم این گروه از بیماری‌های متابولیک ناشی از تولید ناکافی انرژی یا عدم توانایی استفاده از انرژی به‌واسطه نقص در کبد، میوکارد، عضله یا مغز است. اختلال متابولیسم کراتین، اختلال مسیر پنتوز، کمبود پیرووات کربوکسیلاز، پیرووات دهیدروژناز، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب، اختلال سیکل کربس و زنجیره تنفسی میتوکندری در این گروه قرار می‌گیرند.

**گروه سوم (Complex Molecule Disorders):** این گروه با نقص در سنتز یا کاتابولیس مولکول‌های کمپلکس تظاهر می‌کنند و

ذخیره گلیکوژن (۱۲ مورد)، گالاکتوزمی (۸ مورد) و ویلسون (۷ مورد) تشکیل می‌دادند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲. فراوانی علل بیماری متابولیک کبدی در افراد مورد بررسی مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی اطفال، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲

علل متابولیک	تعداد	درصد
تیروزینمی	۲۲	۲۵
فیروز کیستیک	۱۵	۱۷
بیماری ذخیره گلیکوژن	۱۲	۱۴
گالاکتوزمی	۱۰	۱۱
ویلسون	۷	۸
هیپاتوپاتی میتوکندریال	۵	۶
هموکروماتوز نوزادی	۴	۵
گوشه	۴	۵
هیپوتیروئیدی	۳	۳
اختلال سنتز bile acid	۲	۲
کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین	۲	۲
نیمن پیک	۱	۱
جمع	۸۷	۱۰۰

## بحث

در این مطالعه، اتیولوژی و تظاهرات بالینی بیماری‌های متابولیک مادرزادی کبدی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی اطفال، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲ مورد بررسی قرار گرفت. تیروزینمی، بیشترین عامل بیماری متابولیک کبدی گزارش شد (۲۲ مورد) و بیماری ویلسون در ۷ بیمار (۸٪) مشاهده گردید. در مطالعه‌ای که کیانی و همکاران در مشهد انجام دادند علت ۱۴٪ بیماری‌های مزمن کبدی در کودکان، بیماری‌های متابولیک شامل: گالاکتوزومی، بیماری‌های ذخیره گلیکوژن، هموکروماتوز و تیروزینمی بود (۲)؛ در حالی که در مطالعه Roy و همکاران، بیماری ویلسون، بیشترین عامل اتیولوژیک بیماری متابولیک کبدی در کودکان (۳۳٪) گزارش گردید (۷). در مطالعه Yachha و همکاران نیز بیماری ویلسون (۳۳٪)، شایع‌ترین عامل بیماری متابولیک کبدی بود (۸). بروز بیماری ویلسون از کشورهای غربی، ۱ در ۵۰۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰۰ گزارش شده است (۹). اما مطالعات در شبه‌قاره هند نشان می‌دهد شیوع این بیماری در جنوب شرق آسیا بسیار بالاتر بوده (تقریباً ۱ در ۵۰۰۰۰-۳۰۰۰۰) و یکی از علل اصلی بیماری کبدی مزمن و متابولیک در کودکان

ابتدا اطلاعات بیماران شامل جزئیات سابقه بیماری (آنتروپومتري، معاینات گوارشی، نورولوژی، شبکیه چشم و معاینات سیستمیک مرتبط) جمع‌آوری شد، سپس تمام بیماران تحت بررسی‌های لازم تشخیصی ویژه قرار گرفتند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آمار توصیفی تجزیه و تحلیل شدند.

## یافته‌ها

در این مطالعه، از میان ۸۷ کودک مبتلا به بیماری متابولیک مادرزادی کبدی مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی کودکان، ۴۸ کودک، دختر (۵۵٪) و ۳۹ کودک، پسر بودند (۴۵٪). بازه سنی بیماران از نوزادی تا ۱۸ سالگی با میانگین سنی  $9 \pm 9/9$  سال برآورد شد.

رنگ پریدگی (۹۰٪)، هیپاتومگالی (۷۵٪)، درد شکم (۷۰٪)، استفراغ (۷۰٪) و زردی (۷۰٪)، بیشترین علائم بالینی گزارش شده در این بیماران بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی علائم و نشانه‌ها در افراد مورد بررسی مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی اطفال، طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۲

علامت و نشانه‌ها	تعداد	درصد
زردی	۶۱	۷۰
کاهش رشد	۴۳	۵۰
اتساع شکم	۲۶	۳۰
هماتومز	۱۳	۱۵
درد شکم	۶۱	۷۰
پراشهایی	۱۳	۱۵
رنگ پریدگی	۷۸	۹۰
تاخیر رشد و تکامل	۴۳	۵۰
استفراغ	۶۱	۷۰
هماچوری	۱۳	۱۵
خارش شدید	۴	۵
هیپاتومگالی	۶۵	۷۵
اسپنومگالی	۴۳	۵۰
آسیت	۴۸	۵۵
دیستونی	۲	۳
اکستراپیرامیدال	۴	۵
تر مور	۴	۵

تیروزینمی، بیشترین عامل بیماری متابولیک کبدی گزارش شد (۲۰ مورد). عوامل دیگر را فیروز کیستیک (۱۵ مورد)، بیماری

شایع‌ترین علت بود. در این مطالعه، شایع‌ترین علل بیماری متابولیسم کبدی؛ ایندکس بالای پایدار، تشخیص و غربالگری زودرس، رژیم ساده تعدیل‌شده و تجویز داروهای مقرون‌به‌صرفه با پذیرش خوب بیمار برای درمان و پیشگیری از بروز آن اعلام شد (۷).

در یک مطالعه که توسط Kelly DA و همکاران (سال ۱۹۹۸) باهدف «بررسی بیماری متابولیک کبدی در کودکان» انجام گرفت. بیشترین بیماری متابولیک کبدی در دوره نئوناتال با کلاستاز و نارسایی حاد کبدی بیماران گزارش شد. بیماری متابولیک کبدی در کودکان و بزرگسالان به صورت Overlap در نظر گرفته شد. همچنین با روش‌های تشخیصی و درمانی جدید مانند پیوند کبد، پیامد بیماران مبتلا به بیماری متابولیک کبدی تغییر داده شد (۱۴).

نتایج مطالعه Pietrangelo در سال ۲۰۰۹ با هدف «بررسی بیماری متابولیک کبدی مادرزادی» نشان داد دانستن پاتوژنز این اختلال موجب بهبود توانایی تشخیص و درمان این بیماران می‌شود (۱۵). معتمد و همکاران (سال ۱۳۹۰) نیز در مطالعه‌ای با هدف «بررسی بیماری ذخیره‌سازی کبد در ایران بر روی ۲۲۱۶ نمونه پاتولوژی بیماران مراجعه کننده به مرکز طبی اطفال» نشان دادند ۱۱۷ بیمار دچار بیماری ذخیره‌سازی کبد بوده‌اند. بیماری ذخیره گلیکوژن در ۸۵ مورد و بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی (گوشه و نیم پیک) در ۳۱ مورد گزارش شد. هپاتومگالی و میزان بالای ترانس آمینازها نیز از یافته‌های مهم مطالعه بود (۱۶).

در مطالعه حاضر، شایع‌ترین علائم بالینی شامل: رنگ پریدگی، هپاتومگالی، زردی، درد شکم و استفراغ بود و زردی در ۷۰٪ موارد گزارش شد که این مقادیر بالاتر از مقادیر اعلام شده توسط Roy و همکاران است (۴۷٪) (۷). هماتومز نیز در ۱۵٪ موارد گزارش شد.

روش‌های متعدد رژیم تغذیه‌ای و درمان دارویی برای کودکان مبتلا به بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک وجود دارد. درمان تغذیه‌ای با نشاسته خام، به‌ویژه تغذیه شبانه وضعیت بالینی بیماران را بهبود می‌بخشد، ولی نمی‌تواند به‌طور کامل از وضعیت بیوشیمی و عوارض بیماری جلوگیری کند.

مחسوب می‌شود (۱۰-۱۲). در مطالعه‌ای که خداداد و همکاران در مرکز طبی کودکان تهران انجام دادند، ۶/۶٪ از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی کریپتوژنیک دچار بیماری ذخیره‌ای مس کبد بودند (۱). در مطالعه حاضر، گالاکتوزمی در ۱۱٪ موارد گزارش شد؛ درحالی‌که در مطالعات دیگر میزان این بیماری بالاتر بوده است (۷). داده‌های حاصل از ۸ مرکز پزشکی در هند نشان داد گالاکتوزمی کلاسیک، از علل مهم کلاستاز نوزادی است (۸).

بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک، بیماری اتوزومال مغلوب است. همچنین در نتیجه تولید ناکافی گلوکز، بیماران در حالت ناشتا دچار هیپوگلیسمی شدید شده و اختلالات متابولیکی ثانویه همچون لاکتیک اسیدی، هیپراوریسمی و هیپرلیپیدی در آنان بروز می‌کند. در بیمارانی که درمان نشوند علائمی همچون شکم بسیار برجسته به‌علت بزرگی کبد (تجمع گلیکوژن و چربی)، قد کوتاه، چاقی تنه‌ای، صورت عروسکی، عضلات تحلیل‌رفته، تمایل به خونریزی به‌علت اختلال عملکرد پلاکتی مشاهده می‌شود (۱۳). در مطالعه حاضر بیماری ذخیره گلیکوژن، سومین عامل شایع بود (۱۴٪). در مطالعه Roy و همکاران، این بیماری به‌عنوان دومین عامل شایع گزارش شد (۲۳٪)، همچنین ۹ نفر از بیماران دارای Type-Ia یا بیماری Von Gierke بودند و یک نفر Type-Ib و ۲ نفر Type-IV یا بیماری Anderson داشتند (۷).

در مطالعه‌ای که توسط Roy و همکاران (سال ۲۰۱۳) با هدف «بررسی اتیولوژی، طیف بالینی و پیامد بیماری متابولیک کبدی در کودکان» انجام شد، تمام کودکان (۱۲-۰ ساله) که دارای ویژگی‌های بالینی با هالمارک تشخیصی بیماری متابولیک کبدی بودند، وارد مطالعه شدند. پس از کنترل بیماری و ترخیص، بیماران به مدت ۶ ماه پیگیری شدند که در نتیجه شایع‌ترین علائم در ۱۷ نفر بیماری ویلسون، ۱۲ نفر اختلال ذخیره گلیکوژن، ۱۰ نفر گالاکتوزمی، ۶ نفر کبد چرب غیرالکلی، ۳ نفر بیماری گوشه، دو نفر موکوپلی ساکارید، یک نفر هیپرلیپوپروتئینمی فامیلیال نوع یک، ۲۴ نفر جان‌دیس و ۴۷ نفر هپاتومگالی گزارش شد. در ۷ نفر از ۱۷ نفری که پاسخ به درمان نداشتند، بیماری ویلسون،

در حال حاضر، با پیشرفت امکانات و انجام آزمون‌های جدید غربالگری در بدو تولد می‌توان به وجود بیماری‌های متابولیک ارثی پی برد که در صورت تشخیص صحیح و به موقع، این بیماری‌ها در داخل کشور قابل درمان خواهند بود. با انجام آزمون‌های بیوشیمیایی و فناوری جدیدی به نام آزمون‌های غربالگری و استفاده از روش‌های نوین درمانی در کشور، این بیماری‌های متابولیک ارثی که اغلب نتیجه ازدواج‌های فامیلی است، قابل تشخیص و درمان خواهند بود.

بنابراین، علت فوت بیماران بیش از آن که مربوط به اختلالات متابولیکی بیماری باشد مربوط به عوارض است. با پیشرفت سن بیماران، عوارضی همچون پیشرفت بیماری کلیوی و آدنوم کبدی می‌تواند دو عامل اصلی مرگ و میر در این بیماران باشد (۱۷).

## نتیجه گیری

به دلیل بالا بودن آمار ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های متابولیک ارثی به عنوان بیماری‌های بومی کشور شناخته می‌شوند. ضایعات شدید مغزی، عقب ماندگی ذهنی، فلج‌های عضلانی، مشکلات کبدی، سنگ‌های ادراری، نارسایی‌های چشمی (مانند آب مروارید، آب سیاه و بیماری‌های قلبی) از عوارضی هستند که در این کودکان باعث بروز مشکلاتی می‌شوند.

## References:

1. Khodadad A, Iranikhah A, Mir-Nasseri S, NajafiSani M. Liver copper storage disease in children with cryptogenic chronic liver disease. *Govareh* 2012;11(2):75-9. [Full Text in Persian] Link
2. Kianifar HR, Partovi S, Jafari SA, Alizadeh N, Khakshour A, Khorashadizadeh F. Endocrine disorder in children with chronic liver diseases. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2012;55(1):21-27. [Full Text in Persian] Link
3. Saudubray J-M, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. Switzerland: Springer; 2006. Link
4. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105(1):e10. PubMed
5. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91:896-9. PubMed
6. Samari S, Younesi B, Lashgary P, Asiabanha Rezaee M. Newborn metabolic screening: reference diagnostic method evaluation. *Sarem J Reprod Med* 2016;1(4):179-85. [Full Text in Persian] Link
7. Roy A, Samanta T, Purkait R, Mukherji A, Ganguly S. Etiology, clinical spectrum and outcome of metabolic liver diseases in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23(3):194-8. PubMed
8. Yachha S. Consensus report on neonatal cholestasis syndrome. *Pediatric gastroenterology subspecialty chapter of Indian academy of pediatrics*. *Indian Pediatr* 2000;37(8):845-51. PubMed
9. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369(9559):397-408. PubMed
10. Pandit A, Bavdekar A, Bhav S. Wilson's disease. *Indian J Pediatr* 2002;69(9):785-91. PubMed

11. Ray G, Ghoshal U, Banerjee P, Pal B, Dhar K, Pal A, et al. Aetiological spectrum of chronic liver disease in eastern India. *Trop Gastroenterol* 2000;21(2):60-2. PubMed
12. Tahir A, Malik FR, Ahmad I, Akhtar P. Aetiological factors of chronic liver disease in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011;23(2):12-4. PubMed
13. Saltik-Temizel I, Koçak N, Ozen H, Yüce A, Gürakan F, Demir H. Inflammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. *Turk J Pediatr* 2005;47(2):180-2. PubMed
14. Kelly DA, McKiernan PJ. Metabolic liver disease in the pediatric patient. *Clin Liver Dis* 1998;2(1):1-30. PubMed
15. Pietrangelo A. Inherited metabolic disease of the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):209-14. PubMed
16. Motamed F, Monajemzadeh M, Seifirad S, Ashrafi M, Rasti A, Mahjoub F. Liver Storage Disease in Iran: A ten year study of liver biopsies in children medical center hospital in Tehran-Iran. *Hepat Mon* 2011;11(8):652-5. PubMed
17. Rafeey M, Safaralizadeh A. Glycogen storage disease with inflammatory bowel disease and hepatic adenoma. *Iran J Pediatr* 2006;16(4):497-500. [Full Text in Persian] Link