

HEPATOMEGALIE V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Vratislav Smolka

Dětská klinika FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc

Hepatomegalie je častým klinickým příznakem v dětském věku a může být jediným nálezem při jaterním onemocnění. O velikosti jater, sleziny a žlučových cest dostatečně informuje neinvazivní sonografické vyšetření, které je v současné době již snadno dostupné v ambulantní péči. V diferenciální diagnostice hepatomegalie je v článku upozorňováno na akutní a chronické jaterní infekce, na hepatitidy autoimunního původu a na benigní, maligní a metastatické jaterní tumory. Jsou zmíněny i vzácnější jaterní nemoci spojené se zvětšením jater, z nichž některé jsou typicky přítomny v určitém období dětského věku. Velká část článku je věnována dědičným metabolickým poruchám (DMP), u kterých je hepatomegalie důležitou součástí klinické symptomatologie. I když frekvence jednotlivých DMP je velmi malá, výskyt nemoci této skupiny je až překvapivě častý. Správná diagnostická rozvaha dětského praktického lékaře může urychlit stanovení diagnózy a u některých jaterních nemocí ovlivnit jejich prognózu.

Klíčová slova: hepatomegalie, infekční nemoci, autoimunní nemoci, nádory jater, dědičné metabolické poruchy.

HEPATOMEGALY IN CHILDHOOD

Hepatomegaly is a frequent and sole manifestation of liver diseases in childhood. Noninvasive ultrasonography can provide sufficient information about liver and spleen enlargement and about bile ducts. This investigation is easy accessible currently in outpatient care. The paper reports on acute and chronic liver infections, autoimmune hepatitis and benign, malignant and metastatic liver tumors covered by differential diagnosis of hepatomegaly. More rare liver diseases associated with enlargement of liver are reported, some of them being typical at a certain period of childhood. The major part of the paper is devoted to inborn metabolic diseases (IMD) in which hepatomegaly is an important component of manifestation. Although the frequency of particular IMD is very low, occurrence of metabolic diseases is surprisingly frequent. Correct diagnostic approach of a pediatrician can hasten determination of diagnosis and favorably influence prognosis in some liver diseases.

Key words: hepatomegaly, infectious diseases, autoimmune diseases, liver tumors, inherited metabolic diseases.

Hepatomegalie je frekventním a při pozorném vyšetření nepřehlédnutelným příznakem, se kterým se často setkáváme v ambulantní pediatričce. Patří mezi časné symptomy většiny jaterních nemocí, ale je taky součástí klinického obrazu chorob jiného původu než primárně jaterního. Hmatná játra pod pravým žeberním obloukem však nemusí vždy znamenat jejich zvětšení. Především u kojenců a batolat se může jednat o fyziologický nález. O velikosti jater nás přesně informuje sonografické vyšetření, které je vyšetřovací metodou první volby pro svou neinvazivitu a nulová rizika. Kromě velikosti se při sonografickém vyšetření hodnotí echogenita jaterního parenchymu, stav intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest včetně žlučníku. K sonografickému vyšetření pro hepatomegalii patří i stanovení velikosti sleziny a její echogenity. Při využití Dopplerovské metody lze sledovat hemodynamické poměry v lénální a portální žíle včetně kolaterálního oběhu u portální hypertenze a toků v jaterní tepně.

Hepatomegalie je přítomna při akutních i chronických infekcích hepatotropními viry. V současné době bylo identifikováno šest virů, které způsobují primární virovou hepatitidu (*virus hepatitidy A, B, C, D, E, G*). Příčinou chronických virových hepatitid je virus hepatitidy C, virus hepatitidy B a virus hepatitidy D, který je diagnostikován vždy společně s přítomnou hepatitidou B. O ostatních z těchto virů není známo, že by byly původcem chronické hepatitidy (6). V ambulantní praxi u pacientů v dětském věku se nejčastěji setkáváme s akutní infekcí virem *Ebstein-Barrové (EBV)*, která způsobuje sekundární postižení jater a je spojena s hepatomegalii asi u 15–25 % nemocných. Infekce *cytomegalovirem (CMV)* může být příčinou hepatomegalie

především v kojeneckém věku. U malého počtu pacientů jsou po proběhlé infekci při histologickém vyšetření přítomny chronické změny jaterního parenchymu. U imuno-deficitních pacientů způsobuje CMV infekce život ohrožující stavy se známkami jaterního postižení a hepatomegalii. Hepatomegalie a zvýšené sérové hladiny transamináz jsou spojeny s mnohými dalšími virovými, bakteriálními i parazitárními infekcemi (tabulka 1) (17).

Z chronických jaterních nemocí neinfekčního původu je hepatomegalie důležitým příznakem u *autoimunní hepatitidy (AIH)* a *primární sklerozující cholangitidy (PSC)*. Podle přítomných protilátek se AIH rozlišuje na dva hlavní typy. U 1. typu jsou zjištěny protilátky proti hladkému svalstvu (SMA) a antinukleární protilátky (ANA). Pravá AIH 2. typu je charakterizována přítomností protilátek proti mikrozomům jater a ledvin (anti-LKM 1). Oba typy jsou asi ve 25 % spojeny s extrahepatální symptomatologií (9). PSC je chronické, progresivní, cholestatické onemocnění, které postihuje extrahepatální i intrahepatální žlučovody. Senzitivním a specifickým znakem PSC je přítomnost protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA),

Tabulka 1. Infekční jaterní nemoci

Virové infekce	Bakteriální infekce	Parazitární infekce
hepatitida A,B,C,D,E,G	tuberkulóza	toxoplazmóza
EBV	brucelóza	toxokaróza
CMV	syfilis	echinokokóza
herpetické viry	leptospiróza	amébové infekce
echoviry	infekce chlamydiemi*	schistomatóza
adenoviry		leishmanióza
HIV		

* perihepatitida při chlamydiové infekci (Fitz-Hugh-Curtisův syndrom)

i když jejich přítomnost byla zjištěna i u jiných autoimunitních nemocí. V 55–75 % se PSC vyskytuje společně s idiopatickými střevními záněty. Definitivní diagnóza PSC je stanovena pouze na základě nálezů obstrukce a dilatace žlučovýchodů při endoskopické retrográdní cholecystopankreatografii (13).

Hepatomegalie je součástí cholestatických syndromů, které se klinicky manifestují již v novorozeneckém a kojeneckém věku (12). Do této skupiny nemocí patří *atrémie žlučových cest*, která je nejčastější indikací k transplantaci jater u dětských pacientů. Včasné stanovení diagnózy zlepšuje prognózu nemocí. Je nutné odlišit atrémii žlučových cest od *idiopatické neonatální hepatitidy*, jejíž klinický obraz je velmi podobný. Cholestatický syndrom je přítomný u *progresivní familiární intrahepatické cholestázy* (Bylerova nemoc), *Allagilova syndromu* (arteriohepatální dysplázie), *Aganosaova syndromu* (hereditární cholestáza s lymfodémy). Hepatomegalie byla také popsána u *Caroliho syndromu* (dilatace intrahepatálních žlučovýchodů).

Zvětšení levého jaterního laloku je typické pro *kongenitální jaterní fibrózu*. Protože se jedná o poruchu histogeneze jater a ledvin, je fibróza jater spojena s cystickými změnami na ledvinách. Hepatomegalie u idiopatické steatohepatitidy je popsána skoro výlučně u obézních dětí v době dospívání (1). Asymetrická hepatomegalie se vyskytuje u jaterních nádorů. Z primárních maligních tumorů se nejčastěji diagnostikuje *hepatoblastom*, méně často *hepatocelulární karcinom*, jehož výskyt je vázán na předchozí chronické postižení jater. Hepatomegalie je obvyklým nálezem u hemoblastóz. Ze solidních tumorů v dětském věku do jater nejčastěji metastázuje *neuroblastom*, ale mohou se najít metastázy i jiných tumorů (*Wilmsův tumor*, *rhabdomyosarkom*, *Ewingův sarkom* atd.). Z benigních nádorů jsou typickým nálezem cysty různého původu a kongenitální vaskulární tumory (*hemangioendotelom*, *hemangiom* a *hamartomy*) (5).

Hepatomegalie je tradičním symptomem nemocí, které primárně nepostihují jaterní parenchym. Je důležitým příznakem chronického srdečního onemocnění se selháváním pravého srdce a je přítomna při akutní srdeční insuficienci. Nekardiální obstrukce jaterních žil nebo suprahepatické části dolní duté žíly (*Budd-Chiariho syndrom*) je u akutní formy většinou důsledkem trombofilních stavů a klinicky se projevuje fulminantním jaterním selháním. U chronické formy, která je nejčastěji popisována u membranózní obstrukce dolní duté žíly, je začátek příznaků spojen s fulminantním selháním nebo s narůstající velikostí jater a ascitem (18). Opakované převody krevních derivátů u některých hematologických nemocí, kromě zvýšeného rizika infekcí, jsou příčinou *sekundární hemosiderózy* s hepatomegalií z důvodu zvýšené dodávky železa. Při endokrinopatiích byla popsána hepatomegalie při *kongenitální hypotyreóze* a u *diabetes mellitus I. typu*, kdy se vyskytuje přibližně u 5–6 % pacientů. S hepatomegalií jsou spojena některá systémová onemocnění pojiva (*idiopatická juvenilní artritida*, *systémový lupus erythematodes*), imunodeficitní stavy (*AIDS*, *Wiskott-Aldrichův syndrom*, *chronická granulomatózní nemoc*).

Se zlepšením péče o pacienty s *cystickou fibrózou* se více manifestuje onemocnění jater s hepatomegalií a s progresí do biliární cirhózy. Jaterní postižení s hepatomegalií je běžné také u dětí s dlouhodobou parenterální výživou.

Velkou skupinu nemocí s hepatomegalií tvoří dědičné metabolické poruchy (DMP). I když jednotlivé nemoci jsou spíše raritní, počet diagnóz celé této skupiny je až překvapivě velký. Nejvíce pacientů je s prokázaným *deficitem alfa-1-antitrypsinu (AAT)* a *Wilsonovou nemocí (WN)*. Dědičnost u obou nemocí je autozomálně recesivní. Jaterní postižení u deficitu AAT se objevuje pouze u 10–15 % homozygotů. V novorozeneckém a kojeneckém věku se klinicky manifestuje neonatální hepatitidou s výrazným cholestatickým rysem. Do cirhózy s příznaky chronické jaterní nedostatečnosti postupně progreduje 10 % dětí s klinickými projevy jaterního postižení v kojeneckém věku. Další formou projevu deficitu AAT je chronický průběh s rozvojem cirhózy a portální hypertenze, která se může manifestovat v dětském nebo až v dospělém věku. U dospělých pacientů je zvýšený výskyt primárních jaterních nádorů. U 75 % dětí s biochemickými známkami jaterního postižení se sérové hladiny transamináz upravují do 12 let věku (2, 11). Proto většina dětí s deficitem AAT vyžaduje pouze sledování a podpůrnou léčbu. Pouze pacienti se závažným jaterním postižením a projevy nedostatečnosti jsou indikováni k jaterní transplantaci.

WN je dědičná porucha metabolismu mědi, která vede k její akumulaci v játrech a následně v dalších tkáních. Porucha transportu mědi je přítomná již od narození, ale klinické symptomy se objevují jen zcela výjimečně před 5. rokem věku. Iniciální příznaky WN, které jsou rozpoznány u pacientů ve školním věku nebo v době dospívání, jsou spojeny s obrazem akutního nebo chronického jaterního postižení. Lehká forma jaterní nemoci se nezdá objevovat několik let před klinickou manifestací neurologické formy WN a nemusí naplňovat Sternliebova diagnostická kritéria:

1. Kayser-Fleischerův prstenec
2. neurologické symptomy
3. sérová hladina ceruloplasminu pod 0,2 g/l
4. obsah mědi v jaterní sušině vyšší než 250 µg/g.

Včasná diagnóza a zahájení léčby je nejlepší ochranou před rozvojem jaterní nedostatečnosti a vznikem ireverzibilních neurologických komplikací (15).

Mezi metabolické nemoci, jejichž dominantním symptomem je hepatomegalie, patří poruchy metabolismu cukrů. Do této skupiny jsou zařazeny glykogenózy, poruchy metabolismu galaktózy a fruktózy a poruchy glukoneogeneze (4). *Glykogenózy* jsou poruchy metabolismu glykogenu, který se patologicky hromadí v buňkách jednoho nebo více orgánů. Jaterní formy glykogenóz jsou seřazeny v tabulce 2.

S hepatomegalií je spojena klasická *galaktosémie*. Klinické projevy jako poruchy pití, hypoglykémie a ikterus s konjugovanou hyperbilirubinemií začínají již koncem prvního týdne života. Katarakta se objevuje do 2 měsíců věku. Léčba spočívá v eliminaci laktózy ze stravy, avšak

při dlouhodobém sledování pacientů výsledky dietní léčby nejsou uspokojivé. Z poruch metabolismu fruktózy je klinicky nejvýznamnější *hereditární intolerance fruktózy*. Hypoglykémie, zvracení, letargie, ikterus, hepatomegalie se u dětí objeví po přidání ovoce do stravy. Vzácné metabolické nemoci z poruchy glukoneogeneze se klinicky manifestují již v prvních týdnech života laktátovou acidózou, poruchou vědomí a hepatomegalií. Hepatomegalie s hypoglykemií je častým a specifickým klinickým příznakem a důležitou indicií při podezření na DMP (tabulka 3) (14).

Velmi typickým nálezem u poruch metabolismu aminokyselin je hepatomegalie u *tyrosinémie I. typu*, která se může dianostikovat od novorozeneckého věku až do dospělosti. Klinicky se deficit enzymu manifestuje jako fulminantní jaterní selhání nebo jako postupná progresse jaterního onemocnění až do rozvoje cirhózy s možným maligním zvratem (16). S hepatomegalií je spojena většina poruch při deficitu enzymů cyklu močoviny. Společným jmenovatelem těchto onemocnění je hyperamonémie a porucha vědomí často s akutní manifestací pod obrazem Reye-like syndromu. V České republice je nejčastěji diagnostikován *deficit ornitinkarbomoyltransferázy (OTC)*. Dědičnost OTC je X-linked, ale i ženy - přenašečky mohou mít klinické příznaky nemoci (14).

Významnou skupinou DMP s mírnou hepatomegalií, která ale není základním diagnostickým kamenem, jsou poruchy *mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin*. Beta-oxidace (BOX) je důležitým zdrojem energie a zajišťuje energetické potřeby organismu při hladovění. Klinicky se porucha BOX manifestuje v energeticky zátěžových situacích neketotickou hypoglykemií nebo Reye-like syndromem. Hepatomegalie je přibližně u 50 % pacientů a při histologickém vyšetření je prokázána malokapénková steatóza. Nejfrekventovanější poruchou je *deficit acyl CoA dehydrogenázy pro mastné kyseliny o středně dlouhých řetězcích (MCAD)*, jehož výskyt je asi 1:10 000. Při včasné diagnóze, správně vedeném dietním režimu a zvládnutí energeticky náročných zátěžových stavů je prognóza onemocnění příznivější a pacienti jsou dlouhodobě bez obtíží (18). Do skupiny mitochondriálních poruch patří deficity aktivity enzy-

matických komplexů respiračního řetězce. Typ dědičnosti těchto poruch je buď mendelovský nebo maternální. Výskyt mitochondriálních nemocí se nyní považuje za nejfrekventovanější mezi DMP. Klinický obraz je velmi široký a projevuje se především postižením tkání s vysokou energetickou potřebou. Hepatomegalie je častým klinickým příznakem a pacienti s deficitem enzymů respiračního řetězce mohou být přijati na jednotky intenzivní péče pod obrazem Reye-like syndromu. Typickým biochemickým znakem je závažná laktátová acidóza. Onemocnění pro svou nezadržitelnou progresi mají nepříznivou prognózu (10). S hepatomegalií může být spojena porucha pyruvát dehydrogenázového komplexu, který má důležitou úlohu v aerobním metabolismu.

Výrazná hepatomegalie je dominantním příznakem *deficitu lysozomálního enzymu kyselých lipázy*. Onemocnění se klinicky projevuje infantilní maligní formou (*Wolmannova nemoc*) nebo benignější formou zvanou *nemoc ze strádání esterů cholesterolu (CESD)*. Maligní forma, která je spojena s malabsorpčním syndromem, neurologickým postižením a kalcifikacemi v nadledvinkách, končí fatálně do jednoho roku věku. Benignější forma, která může být vyjádřena již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku, se u některých pacientů zjistí až ve druhém deceniu. U nejbenignějších variant je hepatomegalie přítomna až v pozdním věku. Pacienti mají hypecholesterolémii, někteří hypertriglycerolémii, vysokou hladinu LDL cholesterolu a nízkou hladinu HDL cholesterolu a jsou ohroženi předčasným vznikem aterosklerózy. Obě nemoci jsou dědičné autozomálně recesivně (3). Hepatomegalie společně se splenomegalií je hlavním příznakem u viscerální formy *Niemann-Pickovy nemoci* s deficitem kyselých sfingomyelinázy. Hepatomegalie odpovídá závažnosti průběhu nemoci a prognóze. Hepatosplenomegalie je také u infantilní formy s psychomotorickou retardací a neprospíváním. Nevýrazná hepatomegalie na rozdíl od splenomegalie je u *Niemann-Pickovy nemoci* s normální aktivitou sfingomyelinázy a s defektní intracelulární esterifikací cholesterolu. Velká hepatosplenomegalie (s převahou splenomegalie) je u všech třech klinických fenotypů *Gaucherovy nemoci*. Kromě I. typu u zbývajících dvou jsou přítomny progredující

Tabulka 2. Klasifikace glykogenóz

Typ Deficitní enzym	orgánové postižení	klinický obraz
Ia glukózo-6-fosfatáza	játra	hepatomegalie, neprospívání, laktátová acidóza, hypoglykémie, hyperlipidémie, hyperurikémie, zvětšení ledvin
Ib	játra	odpovídá Ia + neutropenie, časté infekce
Ic		
IIa kyselá maltáza, infantilní f.	generaliz.	hypotonie, kardiomegalie, hepatomegalie, úmrtí do 2 let
IIb juvenilní forma	játra, svaly	myopatie, hepatopatie
III amylo-1, 6-glukosidáza (debranching enzyme)	játra, svaly, srdce	hepatomegalie, myopatie s hypotonií, hypoglykémie, hyperlipidémie, porucha růstu
IV amylo-1,4-1,6-trans-glukosidáza (branching enzyme)	játra	hepatosplenomegalie, cirhóza, ascites, úmrtí na jaterní selhání ve druhém roce života
VI Jaterní fosforyláza	játra	hepatomegalie, opoždění tělesného růstu
VIII jaterní fosforyláza inaktivní forma	játra, mozek	hepatomegalie, ataxie, nystagmus, progresivní degenerace CNS
IXa fosforyláza-b-kináza	játra	hepatomegalie, opoždění růstu
IXb		odpovídá IXa, X – linked dědičnost
IXc	játra, svaly	hepatomegalie, myopatie
X c AMP závislá kináza	játra, svaly	hepatomegalie, svalová slabost

Tabulka 3. Hypoglykémie u DMP s postižením jater

Jaterní postižení	Období prvních příznaků	Nemoc
izolovaná hepatomegalie	kojenecké	glykogenóza typ III
steatóza	neonatální až kojenecké	porucha beta oxidace mastných kyselin
fibróza	rané kojenecké	deficit SAH hydrolázy
cirhóza	kojenecké	nemoci respiračního řetězce glykogenóza typ I deficit FDP deficit PEPCCK galaktosémie tyrosinémie typ I intolerance fruktózy
Jaterní selhání s nekrózami	neonatální a rané kojenecké	galaktosémie tyrosinémie typ I neonatální hemochromatóza nemoci respiračního řetězce

FDP – fruktózo-difosfatáza, GS – glykogen syntetáza, PEPCCK – fosfoenolpyruvát karboxykináza, SAH – S-adenosyl homocystein

příznaky z postižení CNS. Z ostatních strádavých nemocí je hepatosplenomegalie vedlejším příznakem u *infantilní formy GM1 gangliosidózy* (7).

Mírná hepatomegalie bez biochemických známek funkčního postižení je častým nálezem u nemocí ze skupiny mukopolysacharidóz (tabulka 4). K hlavním a nepřehlédnutelným klinickým příznakům patří výrazná faciální dysmorfie. U většiny pacientů dochází k regresi mentálního vývoje, k rozvoji katarakty a kostních změn (4). Mírná hepatomegalie je u *sialidózy*, *mukolipidózy II (I cell disease)*, *alfa-mannosidózy*, které patří do skupiny glykoproteinóz (7).

Hepatomegalie se žloutenkou v novorozeneckém a kojeneckém věku je součástí klinického obrazu *cerebrohepa-*

Tabulka 4. Klinické nálezy u MPS

MPS	Nemoc	ment. retard.	Katarakta	Hepato-megalie	RTG změny
I–H	Hurler	+	+	+	+
I–S	Schei	–	+	±	+
II–A	Hunter A	+	–	+	+
II–B	Hunter B	±	–	+	+
III	Sanfilippo	+	–	+	+
IV–A	Morquio A	±	+	–	+
IV–B	Morquio B	±	+	+	+
VI	Maroteaux-Lamy	–	+	+	+
VII	Sly	+	+	+	+

torenálního syndromu (Zellwegerův syndrom) a *infantilní formy Refsumovy nemoci*. Obě nemoci patří klinicky a biochemicky do heterogenní skupiny vzácných peroxisomálních poruch (7). Jako vedlejší příznak byla hepatomegalie popsána u *syndromu uhlohydrát deficitního glykoproteinu*, u kterého jsou přítomny nejrozmanitější klinické příznaky (8). Zvětšení jater je také diagnostikováno u některých *porfýrií* (poruchy metabolismu hemu).

Hepatomegalie je častým klinickým nálezem u dětských pacientů a diferenciálně diagnostický pohled na tuto problematiku je velmi široký. Pro efektivní zvládnutí diagnostického problému je nutné získat co nejvíce informací o pacientovi a jeho rodině. Na podkladě těchto údajů společně s výsledky klinických a biochemických vyšetření je možné indikovat další diagnostické postupy. K dořešení diagnostického rébusu jsou v některých případech potřebná kromě jednoduchých také složitá imunologická a enzymatická vyšetření, která je často nutné doplnit o náročná invazivní vyšetření.

Literatura

- Baldrige A. D., Perez-Atayde A. R., Greame-Cook F. et al. (1995): Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr*, 127: 700–704.
- Duřpektová M. (1992): Deficit alfa-1-antitrypsinu u dětí. *Čs Pediatr*, 47: 622–624.
- Elleder M., Poupětová H., Ledvinová J., Hyánek J., Zeman J., Sýkora J., Stožický F., Chlumská A., Lohse P. (1999): Deficit kyselých (lysozomálních) lipáz: přehled českých pacientů. *Čas Lék Čes*, 138: 719–724.
- Fernandes J., Saudubray J.-M., Van den Berghe G. (1996): Inborn metabolic disease: diagnosis and treatment. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Finegold M. J. (1994): Tumors of the liver. *Seminars in Liver Disease*, 14: 270–281.
- Horák J., Striteský J. (1999): Chronické hepatitidy. Grada Publishing, Avicenum.
- Hyánek J. (1991): Dědičné metabolické poruchy, Avicenum, Praha.
- Jaeken J., Carchon H. (1993): The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: an overview. *J Inher Metab Dis*, 16: 813–820.
- Nevoral J. et al. (1994): Onemocnění jater v dětském věku. Scientia Medica, Praha.
- Nissenkorn A., Zeharia A., Lev D. et al. (1999): Multiple presentation of mitochondrial disorders. *Arch Dis Child*, 81: 209–215.
- Perlmutter D. H. (1995): Clinical manifestation of alpha1-antitrypsin deficiency. *Ped Clinics North Am*, 24: 27–43.
- Poupon R., Chazouilleres O., Poupon R. E. (2000): Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol*, 32, Suppl 1, 129–140.
- Roberts E. A. (1999): Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*, 14: 588–593.
- Scriver Ch. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D. (1995): The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed., McGraw-Hill, New York.
- Smolka V., Fryšák Z., Kozák L. a kol. (2000): Jaterní forma Wilsonovy nemoci u mladých pacientů. *Vnitřní lékařství*, 46: 24–29.
- Teckman J., Perlmutter D. H. (1995): Conceptual advances in the pathogenesis and treatment of childhood metabolic liver disease. *Gastroenterology*, 108: 1263–1279.
- Walker W. A., Durie P. R., Hamilton J. R., Walker-Smith J. A., Watkins J. B. (1996): Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 2nd ed, Mosby, St. Luis.
- Zeman J., Kmoch S., Ondrová L. et al. (1998): Poruchy „medium chain“ acyl-CoA dehydrogenázy (MCAD) a „long chain“ 3-OH-acyl-CoA dehydrogenázy (LCHAD): Klinická, biochemická a molekulárně biologická studie u 10 dětí. *Čs Pediatr*, 53: 251–255.