

NEJČASTĚJŠÍ METABOLICKY PODMÍNĚNÁ ONEMOCNĚNÍ JATER U NEMOCNÉHO V ADOLESCENTNÍM VĚKU

prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Práce shrnuje nejdůležitější poznatky o nejčastěji se vyskytujících metabolicky podmíněných chorobách, které se obvykle manifestují v adolescentním věku – benigní hyperbilirubinémii a Wilsonově chorobě. Hyperbilirubinémie je častým nálezem, zcela nezávažným. Úkolem lékaře je dobře ji diagnostikovat a vysvětlit nemocnému benignost onemocnění, zbavit jej obav a neordinovat žádná terapeutická či režimová opatření. Naopak při podezření na Wilsonovu chorobu je nutno postupovat zcela odpovědně od prvního okamžiku, protože dnes dostupná diagnostika dovoluje zachytit onemocnění již v klinicky latentním stadiu a včasnou léčbou zabránit rozvoji onemocnění. Léčba je natolik úspěšná, že nemocný může žít zcela normálním životem. Terapie musí být celoživotní. Ošetřující lékař proto musí pravidelně nemocného sledovat, případně spolupracovat s příslušným centrem. Neopomene vyšetřit všechny sourozence.

Klíčová slova: Gilbertův syndrom, benigní hyperbilirubinémie, nekonjugovaná hyperbilirubinémie, Wilsonova choroba, ceruloplazmin, poruchy metabolismu mědi.

THE MOST COMMON METABOLIC DISORDERS INVOLVING LIVER AMONG ADOLESCENT PATIENTS The article summarizes the most important information of the most frequent metabolic disorders to be found in adolescent age – benign hyperbilirubinemia and Wilson's disease. Hyperbilirubinemia occurs quite often, it is entirely benign. The task of a physician is to diagnose it correctly and explain harmless features of this disorder to a patient, to relieve him from anxiety and not to take any therapeutic or dietary precautions. On the contrary, when Wilson's disease is suspected, it is absolutely necessary to proceed with great responsibility from the very beginning, because present available diagnostic methods allow us to detect disease in clinically latent stage and thus to prevent it from fatal consequences by early therapy. The treatment is successful so far, that a patient can live normal life. Once initiated, therapy must be continued forever. A patient has to be followed up on regular basis by an attending physician or in cooperation with specialized center. All siblings have to be examined as well.

Key words: Gilbert's syndrome, benign hyperbilirubinemia, unconjugated bilirubinemia, Wilson's disease, ceruloplasmin, disorders of copper metabolism.

Velký význam jater pro metabolismus endogenních a exogenních látek je dobře znám (4, 12). Uplynulé století objevilo mnohé detaily v průběhu metabolických procesů za fyziologických i patologických situací, v jejich regulacích nejrůznějšími substráty a působky u zdravých i nemocných. Mezi játra a metabolicky podmíněnými chorobami můžeme najít oboustranný vztah. Primární metabolické poruchy jsou příčinou jaterní léze a naopak jaterní onemocnění, původně zcela jiné etiologie, vedou k metabolickým změnám, které mohou být často jen stěží odlišitelné jako sekundární ale jistě ovlivňují proces vyvolaný původně třeba zcela jiným, získaným, známým agens, např. viry hepatitid (5, 11).

Dvacáté století přineslo nové poznatky. Posunulo naše diagnostické možnosti až na molekulární úroveň a terapii až k jaterní transplantaci. V posledních letech bylo mnoho pozornosti věnováno především virovým zánětům jater, takže se o nich můžeme dočíst v mnoha publikacích a monografiích (10). Ale na onemocnění vyvolaná primárními poruchami metabolismu se poněkud zapomíná, přesto, že pro jejich četnost se s nimi setkává každý lékař a mnohé z nich může nejen úspěšně diagnostikovat, ale i léčit, a to již v první linii. Proto je toto sdělení věnováno právě chorobám s primárními poruchami metabolismu, které jsou příčinou poškození jater. Je myšleno jen jako krátké zopakování nejdůležitějších poznatků, jako krátký návod, jak postupovat diagnosticky a terapeuticky. Jsou uvedena zejména onemocnění, která nejsou raritní.

Familiární hyperbilirubinémie

Největší skupinu v praxi představují poruchy metabolismu bilirubinu – hyperbilirubinémie.

Hyperbilirubinémie v obecném slova smyslu znamená vlastně každé zvýšení hladiny sérového bilirubinu. V užším slova smyslu pak familiární hyperbilirubinémie, které představují v pozdějším věku obvykle lehké a pro nemocného nezávažné poruchy metabolismu bilirubinu, manifestující se různým stupněm subikteru až ikteru.

Domníváme se, nebo víme, že mají svůj genetický základ, a pokud je zastihneme třeba až ve vyšším věku, jde vesměs o zcela benigní stavy.

Porucha metabolismu bilirubinu vedoucí k hyperbilirubinémii může být v kterémkoliv kroku přeměny bilirubinu. Podle toho, zda výsledkem poruchy je zvýšení nekonjugovaného nebo konjugovaného bilirubinu, je rozdělujeme do 2 skupin:

1. hyperbilirubinémie se zvýšením nekonjugovaného bilirubinu, kam patří:
 - a) Gilbertův syndrom
 - b) Criglerův-Najjarův syndrom
2. hyperbilirubinémie se zvýšením konjugovaného bilirubinu, kam patří
 - a) Dubinův Johnsonův syndrom
 - b) Rotorův syndrom.

Gilbertův syndrom

V každodenní praxi má význam jen Gilbertův syndrom (juvenilní žloutenka, intermitentní hyperbilirubinémie). Byl

popsán začátkem 20. století Gilbertem a spol. (8, 17). Je charakterizován chronickým nevelkým zvýšením nekonjugovaného bilirubinu v séru bez přítomnosti bilirubinu v moči, bez hyperhemolýzy a dalších známek jaterního onemocnění. Frekvence se udává v širokých mezích až do 7–8 %, je častější u mužů než u žen – asi 4× (2, 16). Obvykle se diagnostikuje u adolescentů („juvenilní žloutenka“), ale projevuje se celý život. Hladiny bilirubinu kolísají typicky v závislosti na hladovění, psychické zátěži (studenti v období zkoušek), fyzickým přetížením, interkurentní infekci, operacích, úrazech, excessu alkoholu, u žen v premenstruu. Ke snížení dochází při nadměrném energetickém přísunu, po enzymatických induktoech.

Etiologicky jde asi o geneticky podmíněný defekt, který se dědí autozomálně dominantně, ale časté jsou sporadické případy.

Základem poruchy je asi snížená jaterní clearance pro bilirubin nebo porucha konjugace bilirubinu při snížené aktivitě glukuronyltransferázy (2, 17). Snad může jít i o získaný defekt po proběhlém virovém onemocnění jater (virových hepatitidách), ale spíše se přijímá názor, že hyperbilirubinémie byla přítomna již před onemocněním, jen nebyla diagnostikována.

Klinicky: většina postižených je zcela bez obtíží. Nemocní ani nikdo z okolí si žlutavého zabarvení sklér nemusí ani všimnout. Jiní přicházejí pro pocit únavnosti, nevykonosti, slabosti, špatnou schopnost soustředit se. Někdy je přítomná dyspepsie či bolestivý tlak pod pravým obloukem žeberním. Obtíže nejsou v korelaci s výší hyperbilirubinémie, spíše souvisí s úzkostným laděním postižených, které je často podpořeno lékaři, kteří dostatečně nevysvětlí benignost onemocnění a naopak nemocného fixují na poruchu nařizováním diety a různými režimovými opatřeními či častými kontrolami již v dětském věku. Objektivní nález je chudý – při pečlivém vyšetření nacházíme jen subikterus sklér či měkkého patra. Lehké zvětšení jater je spíše výjimkou.

Laboratorně je jediným patologickým nálezem zvýšení nekonjugovaného bilirubinu. Zvýšená hladina má být zjištěna opakovaně, nejméně 3×, protože kolísá (odtud intermitentní). Ostatní laboratorní nález je zcela normální. Ultrasonografické (USG) vyšetření též, jen někdy je popisována větší echogenita sleziny.

K doplnění vyšetření můžeme provést testy:

1. Test hladověním: Již v r. 1906 upozornil Gilbert, že hladovění hyperbilirubinémii prohlubuje. Můžeme tedy použít postup, při kterém snížíme energetický přísun, nejméně na 2 dny na 1680 J/den = 400 kcal/den. Dojde ke zvýšení hladiny bilirubinu obvykle na dvoj- až trojnásobek, a to pouze nekonjugované frakce (1, 2, 12). Zvýšení se vysvětluje různě, dnes hlavně změnou metabolismu bilirubinu ve střevě.
2. Test s fenobarbitalem: Podání 200 mg fenobarbitalu vede ke snížení hladiny bilirubinu v séru, zřejmě v důsledku enzymové indukce, ale stoupá i jaterní clearance bilirubinu (3, 6).

Diagnóza je jednoduchá. Stačí opakovaný nález zvýšené hladiny nekonjugovaného bilirubinu v séru při zcela normálním ostatním laboratorním nálezu. Jaterní biopsie není pří-

nosem, nález, pokud vůbec nějaký, je necharakteristický. Pro toto jaterní biopsii provádíme jen tam, kde máme pochybnosti o diagnóze (11, 16).

Diferenciální diagnóza: Rozlišení vrozené a získané formy nemá význam. Někdy doplníme vyšetření rodinných příslušníků, kde asi u poloviny můžeme najít také hyperbilirubinémii. Zvýšené hladiny nekonjugovaného bilirubinu můžeme najít i u závažnějších onemocnění jater. Jsou uvedeny v tabulce 1. Ale obvykle u těchto chorob nacházíme i další patologické nálezy.

Terapie není nutná. Není důvod k omezování tělesné aktivity (hyperbilirubinémii má řada vrcholových sportovců), nemocný si určuje zátěž dle svých pocitů, tolerance. Onemocnění nelze léčit žádnou dietou. Hlavním úkolem lékaře je, aby nemocnému vysvětlil benignost metabolické změny, že je „více žlutý než nemocný“, že je nejlepší ikterus nesledovat a tím se netraumatizovat. Důležité ale je, aby nemocný o svém onemocnění věděl, a to proto, že v době jakékoliv zátěže (choroba, operace, úraz) dojde k prohloubení ikteru a nemocný může být omylem odeslán na infekční oddělení s podezřením na infekční hepatitidu.

Antikoncepci povolujeme. Očkování proti hepatitidám je žádoucí.

Při řešení životního pojištění zdůrazníme naprostou nezávažnost poruchy pro další osud nemocného. Postup lékaře v první linii je uveden ve schématu 1.

Wilsonova choroba

Již v r. 1912 popsal Kinnier Wilson chorobu, kterou nazval hepatolentikulární degenerace. Je důsledkem vrozeného defektu metabolismu mědi, který progreduje a nakonec vede k letálnímu zaplavení a tím k poškození organismu mědi. Uvedl i, že onemocnění se dědí autozomálně recesivně a že excesivní množství mědi se akumuluje nejdříve v játrech a teprve postupně a později jsou postiženy centrální nervová soustava (CNS), ledviny, oči, erytrocyty a jiné orgány (20).

Etiologie: Dnes víme, že gen pro Wilsonovu chorobu je lokalizován na dlouhém raménku 13. chromozomu, byl označen jako ATP7B a vyskytuje se v celé řadě mutací, kterých je dnes již známo více než 200. Jde většinou o bodové mutace. Nejčastější je mutace se záměnou histidinu za glutamin v určité pozici (His 1069Q), kterou najdeme ve střední Evropě až u 60 % postižených. Patogeneticky je základní deficit ATPázy, která přenáší měď.

Primární poruchou je defekt transportu mědi především v oblasti lyzozomů a porucha syntézy bílkoviny přenášející měď – ceruloplazminu. Dochází k poruše exkrece mědi do žluče a jejímu hromadění především v CNS, játrech a dalších orgánech, což má za následek především nadbytek volných radikálů a pokles redukovaného glutathionu. Výsledkem je poškození buněčných a organelových membrán, substrátů bohatých na sulfhydrylové (SH) skupiny a DNA. Konečným výsledkem těchto změn je odumření postižených buněk. Ceruloplazmin chybí v plazmě u nemocných s Wilsonovou chorobou v 25 %, u většiny ostatních nacházíme hodnoty výrazně snížené (pod 0,1 g/l), jen asi u 5 % je snížení nepatrné nebo chybí (12, 19).

Prevalence choroby je udávána 1:30 000, u heterozygotů 1:90. Wilsonova choroba je nejčastějším geneticky podmíněným onemocněním jater v dětském věku (5).

Klinicky: Onemocnění se jen vzácně manifestuje před 6. rokem nebo po 50. roce života. Obvykle se odhalí v adolescentním věku s maximem v druhém desetiletí. Je častější u mužů. U většiny se jako první objeví neuropsychiatrická symptomatologie. Vzácnější jsou manifestace hematologické, ledvinové nebo endokrinní (12).

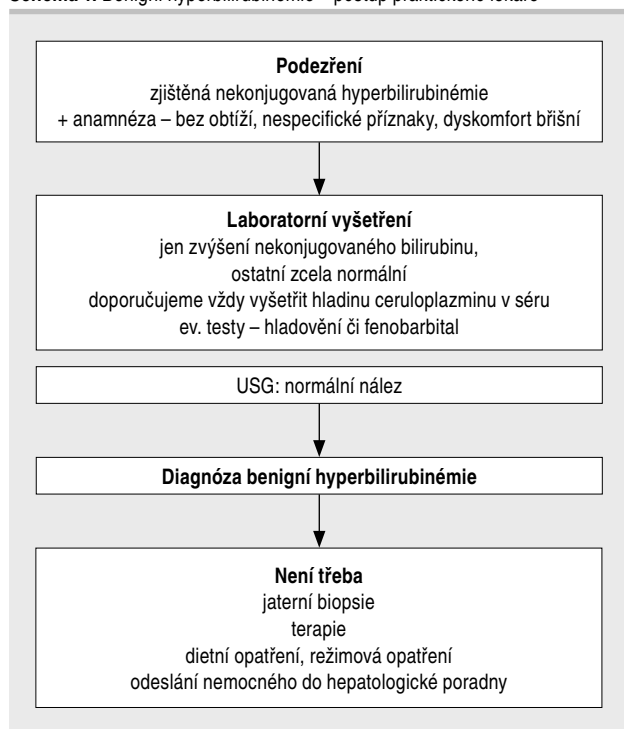
Podle převažujícího klinického obrazu je vhodné rozlišit formu neurologickou, jaterní a asymptomatickou.

1. Neurologicko-psychiatrická forma je nejčastějším typem onemocnění, tvoří asi 50 % případů. Je formou dospělých. Začíná nenápadně – lehkým třesem, poruchou písma. V pozdějších stadiích je přítomna dysartrie, dystonie, rigidita, hrubý třes, hyperkineze. Přidružují se změny psychiky – změna osobnosti, předrážděnost ale i deprese. Při vyšetření CNS buď počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR) nacházíme změny v bazálních gangliích, kortikální atrofii, změny mozečku či kmene. I když cíleným vyšetřením, např. morfologickým, prokážeme jaterní cirhózu,

Tabulka 1. Onemocnění, u kterých se můžeme setkat s nekonjugovanou hyperbilirubinémií

Gilbertův syndrom
Wilsonova choroba
stavy provázené hyperhemolýzou
jaterní steatóza
chronická hepatitida
jaterní fibróza
trombóza portální žíly

Schéma 1. Benigní hyperbilirubinémie – postup praktického lékaře



příznaky jaterního poškození chybí, laboratorní nález je nevýrazný (12).

2. Jaterní forma se může manifestovat pod různými obrazy, které mohou být jedinou manifestací, když příznaky neuropsychiatrické zcela chybí.

2.1. Epizoda akutní hepatitidy – často je spojená s přechodnou hemolytickou anémií s nekonjugovanou hyperbilirubinémií. Je přítomná splenomegalie, a tak často (v celé populaci) pozitivita protilátek proti EB viru svědčí k chybné diagnóze infekční mononukleózy.

Tato forma může předcházet i řadu let manifestaci Wilsonovy choroby a obvykle se zcela upraví, jen u části nemocných přetrvává lehké zvýšení nekonjugovaného bilirubinu v séru.

2.2. Fulminantní hepatitida s hemolytickou anémií se objevuje u adolescentů na začátku manifestace nebo u nemocných, kteří přerušili na delší dobu chronickou léčbu. Rychle během týdnů progreduje do těžké jaterní insuficience s výrazným ikterem, encefalopatií a často končí smrtelně. Správná diagnóza není často stanovena.

2.3. Chronická aktivní hepatitida není klinicky odlišitelná od chronických hepatitid jiné etiologie (virové, autoimunní). Vyskytuje se nejčastěji u nemocných pod 35 let.

2.4. Cirhóza jater je běžnou, nejčastější manifestující se formou. Může se projevit už u dětí, ale může být i desetiletí asymptomatická. U neléčených se rozvíjí portální hypertenze se splenomegalií, hypersplenismem a postupnou jaterní insuficiencí.

Nápadným příznakem bývají poruchy hemokoagulace. Jak už bylo řečeno, u neurologických forem probíhá obvykle skrytě.

Diagnóza: Klinický obraz a objektivní vyšetření umožní (u zkušeného, na onemocnění myslícího lékaře) obvykle vyslovit jen podezření. To je nutno potvrdit či vyvrátit.

Laboratorní vyšetření – nejdůležitější je vyšetření hladiny ceruloplazminu v séru (i opakovaně). U většiny, jak už bylo uvedeno, nacházíme hladiny pod 0,1 g/l. Snížení sérové mědi bývá také přítomno, ale je méně vyjádřeno.

Časté je lehké zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu v séru. Zvýšení aktivity jaterních enzymů a gama globulinů je malé, nekonstantní. Možno říci, že svou nenápadností při zjištěné jaterní lézi a jejího stadia musí vzbudit naši pozornost, zda právě nejde o metabolickou jaterní poruchu.

Cenné je sledování vylučování mědi v moči. Již nativně je vylučování zvýšeno nad 1,5 $\mu\text{mol}/24 \text{ hod}$ (100 $\mu\text{g}/24 \text{ hod}$), je pravidelným nálezem a je hodnoceno v diagnostice vysoko, dosahuje obvykle 4–5násobku.

Vylučování je možno zvýšit podáváním penicilaminu (3 dny podáváme 1 200 mg penicilaminu denně) a sledujeme vylučování mědi močí po podání. Zvýšení u Wilsonovy choroby by mělo být alespoň čtyřnásobné.

K definitivnímu potvrzení diagnózy je třeba provést jaterní biopsii a stanovit koncentraci mědi v jaterní tkáni. Jde o nejdůležitější vyšetření. Normální hodnoty mědi v játrech jsou nízké (25–50 µg Cu na g suché tkáně). U nemocných nacházíme nejčastěji koncentrace 500–1 200 µg/g sušiny. Horní hranice pro heterozygoty je udávána hodnotou 250 µg/l sušiny.

Vyšetření obvykle doplňujeme laparoskopií a při ní provedenou cílenou jaterní biopsií.

Kayserův-Fleischerův prstenec je nutno hledat pomocí šterbinové lampy, nesmíme se spolehnout na pouhé vyšetření okem. Je vždy přítomen u neurologické formy, často chybí u jaterní cirhózy (9, 12, 16, 19).

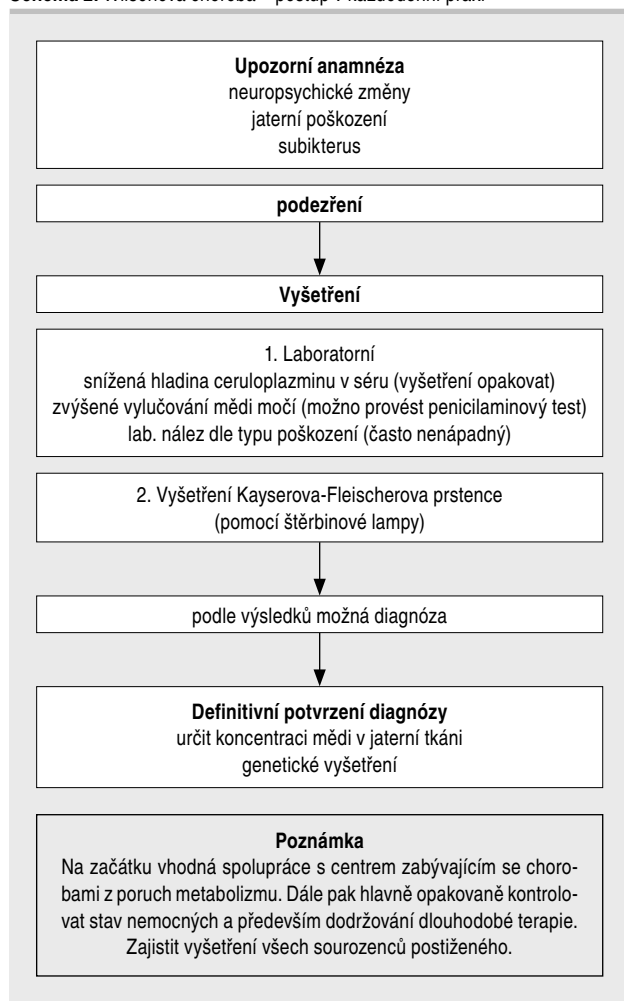
Diagnózu je dnes možno potvrdit genetickým vyšetřením, které lze zajistit v Praze i Brně (14).

Terapie: Dieta s nízkým obsahem mědi má jen malý význam (vynecháváme čokoládu, kakao, ořechy, mořské ryby).

Hlavním lékem je dlouhodobě beta-beta-dimetylcystein-penicilamin, který působí jako chelát, zvyšuje vylučování mědi močí. Léčba musí být celoživotní, nesmí být na delší dobu přerušena. Léčba se lépe toleruje, pokud začínáme nižší dávkou (150–300 mg/den) a postupně ji zvyšujeme až na 900–1 200 mg/den.

Nástup účinku je pomalý, zlepšení můžeme očekávat až po půl roce léčby. K dispozici máme preparáty Metalcapta-se a Trovolol.

Schéma 2. Wilsonova choroba – postup v každodenní praxi



Současně podáváme pyridoxin, který je při léčbě zvýšeně spotřebován. Pomalý nástup účinku vede někdy lékaře k zvyšování podávané dávky penicilaminu. To může být pro nemocného závažným zásahem do metabolismu a vést k prudkému zhoršení stavu (12).

Nevýhodou léčby je výskyt vedlejších účinků, ke kterým patří: horečka, kožní reakce, svědění, bolesti hlavy, svalů, kloubů, nespavost, myastenický syndrom, ulcerózní změny sliznic, zažívací obtíže. Obávané jsou zejména porucha kostní dřeně, nefrotický syndrom a stav, který připomíná lupus erythematosus.

Dnes je alternativní cestou léčby podávání zinku (7). Ten působí ve střevě snížení resorpce mědi a tím její zvýšené vylučování stolicí. Podáváme 3× 50 mg esenciálního zinku denně mezi jídlem.

K dispozici máme Zinkteral s obsahem 45 mg zinku v tbl. Účinek nastupuje ještě pomaleji než při terapii penicilaminem, ale léčba je lépe snášena a má méně vedlejších účinků.

Fulminantní formy je možno zvládnout pouze urgentní transplantací jater. Výsledky jsou velice uspokojivé.

Transplantace jater je indikována i tam, kde odpověď na léčbu je nedostatečná a onemocnění progreduje (18).

Prognóza je špatná u neléčených. Po zavedení penicilaminu se výrazně zlepšila a u ukázněných, spolupracujících nemocných má cirhóza lepší prognózu než cirhóza jiné etiologie. Pokud onemocnění diagnostikujeme v klinicky latentní fázi (obvykle u mladších sourozenců postižených), je možno současnou terapií onemocnění zastavit a zabránit jeho klinické manifestaci.

Gravidita není kontraindikací, naopak odčerpání mědi do plodu může být pro nemocnou žádoucí (14). Narozené děti nejsou ohroženy Wilsonovou chorobou, ale jejich vývoj je nutno sledovat.

Prevence spočívá především v pečlivém vyšetření všech sourozenců postiženého. Jak už bylo uvedeno, včasná léčba pak zabrání rozvoji onemocnění.

Diagnostický postup zachycuje schéma 2.

Závěrem

Probrali jsme dvě onemocnění, která jsou typická pro adolescentní věk a mají zcela rozdílný význam pro poškozeného. Na jedné straně zcela benigní familiární hyperbilirubinémie, na druhé pak život ohrožující nebo výrazně poškozující Wilsonova choroba. Diagnostika obou stavů je dnes dobře propracovaná a možná již v první linii. Přesto se setkáváme stále s případy, kdy nemocní s Wilsonovou chorobou přicházejí pozdě, často s výraznými, léčbou již neovlivnitelnými příznaky neuropsychiatrickými (do příslušných zařízení neurologických či psychiatrických), či na interní oddělení s pokročilým stadiem juvenilní cirhózy eventuálně na oddělení infekční při fulminantním průběhu jaterního selhání. Důvodem bývá především to, že na závažnější onemocnění nebylo pomysleno. Často je pak jaterní onemocnění bráno jako stav po hepatitidě, jako chronická infekce virem Epstein-Barr nebo právě jako benigní hyperbilirubinémie. Aby k této, pro nemocného tragické záměně nedocházelo, snažili jsme se upozornit

na jednoduchou možnost diagnózy, nebo alespoň vyslovení podezření, které by mělo vést k důkladnějšímu vyšetření nebo poslání nemocného na odborné pracoviště. V každém případě vyšetření sérového ceruloplazminu by mělo patřit k základnímu laboratornímu vyšetření u všech mladých nemoc-

ných s jaterním (či neuropsychiatrickým) onemocněním nejasné etiologie.

*Převzato z časopisu
Interní medicína pro praxi 2002; 1: 24–28.*

Literatura

1. Barrett PV. Effect of caloric and noncaloric materials in fasting hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 1975; 68: 361–360.
2. Rotschild MA, Berk PD, Noyer Ch. (ed). Bilirubin metabolism and the heredity hyperbilirubinemias. Thieme Medical, Publishers, inc. New York, Stuttgart 1994: 321–394.
3. Black M, Sherlock S. Treatment of Gilbert's syndrom with phenobarbitale. *Lancet* I 1970: 1359–1362.
4. Brodanová M. Hepatologie v praxi. Galén: Praha 1997: 380 s.
5. Danks DM. In: The metabolic basis of inherited diseases. Stanbury et al (ed). New York: Mc Graw-Hill 1989: 1411–1421.
6. Felsher BF, Craig JR, Carpio N. Hepatis bilirubin glucuronidation in Gilbert's syndrom. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 829–837.
7. Friedman LD. Zinc in the treatment of Wilson's disease. how it works. *Gastroenterology* 1993; 104: 1566–1568.
8. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med* 1901 21: 241–245.
9. Gitlin N. Wilson's disease: the scourge od cooper. *J Hepatolog.* 1998; 28: 734–739.
10. Horák J, Střítecký J. Chronické hepatitidy, Praha, Grada Publishing 1999: 173 s.
11. Kuntz E. Diagnostik der Leberkrankheiten. Deutsche Artzte Verlag, Koln 1982: 199 s.
12. Bianchi L, Gerok W, (ed). Liver in metabolic diseases. MTS Press, Boston 1983: 447 s.
13. Maier-Dobersberger T, Mannhalter C, Rack S. et.al. Diagnosis of Wilson's disease in an asymptotic sibling by DNA linkage analysis 1995; 109: 2015–2018.
14. Mareček Z. Wilsonova choroba. Galén, Praha 1996: 143 s.
15. Nevorál J. Onemocnění jater v dětském věku. *Postgradual med* 2001; 3: 896–900.
16. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed., Blackwell Scientific, Oxford 1997: 714 s.
17. Schmid R. Disorders of bilirubin metabolism. In: Liver in metabolic diseases. Bianchi L, Gerok W (ed.) MTS Press, Boston 1982: 369–378.
18. Stampfl DA, Munoz SJ, Moritz MJ, et al. Heterotopic liver transplantation for fulminant Wilson's disease. *Gastroenterology USA* 1990; 99: 1834–1836.
19. Sternlieb I. Wilson's disease. In: Liver in metabolic diseases. Bianchi L, Gerok W (ed.), MTS Press Boston 1982: 385–391.
20. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration.: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912: 295–309.