

**PRACA PRZEGLĄDOWA**  
**REVIEW PAPER**

## **Hepato- i splenomegalia w wybranych chorobach metabolicznych – diagnostyka i różnicowanie**

### Hepato- and splenomegaly in selected metabolic diseases – diagnostics and differentiation

Patryk Lipiński<sup>1</sup>, Irena Jankowska<sup>1</sup>, Edyta Szymańska<sup>2</sup>, Dariusz Rokicki<sup>2</sup>, Anna Tylki-Szymańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Paediatrics, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

#### **STRESZCZENIE**

Powiększenie wątroby i powiększenie śledziony są objawami nieswoistymi. Występują nie tylko w stanie patologii – niewielkie powiększenie może być fizjologiczne w pewnych grupach wiekowych. Powiększenie wątroby często, choć nie zawsze, wiąże się z upośledzeniem funkcji narządu. Dlatego też diagnostyka izolowanej hepatomegalii czy hepatosplenomegalii musi być kompleksowa.

W artykule przedstawiono patogenezę i diagnostykę hepato- i splenomegalii w wybranych chorobach metabolicznych.

#### **SŁOWA KLUCZOWE:**

**powiększenie wątroby, powiększenie śledziony, hepatomegalia, splenomegalia, diagnostyka.**

#### **ABSTRACT**

Hepatomegaly and splenomegaly are non-specific symptoms, which may be found both in pathology and in physiology in certain age groups. Liver enlargement may be associated with the dysfunction of this organ; however, it is not an obligatory fact. Therefore, the diagnostics of isolated hepatomegaly or hepatosplenomegaly should be complex, and it involves a multidisciplinary approach.

The aim of this manuscript was to present the pathogenesis and diagnostic process of hepato- and splenomegaly in metabolic diseases.

#### **KEY WORDS:**

**hepatomegaly, splenomegaly, diagnostic process.**

---

#### **ADRES DO KORESPONDENCJI:**

Patryk Lipiński, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: p.lipinski@ipczd.pl

## FIZJOLOGICZNE I RZEKOME POWIĘKSZENIE WĄTROBY I ŚLEDZIONY

U eutroficznych noworodków i niemowląt dolny brzeg wątroby może być wyczuwalny w badaniu palpacyjnym do 2–2,5 cm poniżej prawego łuku żebrowego, a u starszych dzieci na granicy lub nieco poniżej prawego łuku żebrowego. W stanie fizjologii śledziona może być wyczuwalna do 2 cm poniżej lewego łuku żebrowego u noworodków i niemowląt do 3.–4. miesiąca życia. U starszych dzieci śledziona w warunkach prawidłowych nie jest wyczuwalna.

Rzadko występuje tzw. rzekome (pozorne) powiększenie wątroby czy śledziny, m.in. w następujących sytuacjach:

- wąska klatka piersiowa lub wady klatki piersiowej, np. klatka piersiowa lejkowata (łac. *pectus excavatum*),
- niskie ustawienie przepony w wyniku obecności płynu lub powietrza w klatce piersiowej,
- obecność zmiany guzowatej w przestrzeni zaotrzewnowej o podobnej lokalizacji,
- powiększenie lewej nerki imitujące powiększenie śledziny w badaniu palpacyjnym,
- wariant budowy anatomicznej prawego płata wątroby, tzw. płat Riedla, wyczuwalny w badaniu palpacyjnym nawet znacznie poniżej prawego łuku żebrowego [1–2].

## POWIĘKSZENIE WĄTROBY, ŚLEDZIONY ORAZ WĄTROBY I ŚLEDZIONY (HEPATOMEGALIA, SPLENOMEGALIA I HEPATOSPLENOMEGALIA)

Wyróżnia się pięć głównych mechanizmów prowadzących do powiększenia wątroby: zapalenie, spichrzanie, utrudniony odpływ żółci, naciekanie oraz zastój w układzie krążenia [1–2] (tab. 1).

We wszystkich patologiach wątroby w początkowym stadium choroby, niezależnie od etiologii, najczęściej dochodzi do powiększenia jej objętości. W przypadku chorób infekcyjnych jest to zazwyczaj proces odwracalny. Kiedy natomiast zaczyna dominować proces włóknienia, a następnie bezładnej regeneracji (marskość), wątroba może nawet zmniejszyć swoją objętość [1–2].

Włóknienie wątroby jest procesem towarzyszącym wszystkim przewlekłym chorobom (w tym metabolicznym) tego narządu [4]. Proces włóknienia może mieć początek już na etapie embriogenezy, jak w przypadku wrodzonego włóknienia wątroby (*congenital hepatic fibrosis*), kiedy na skutek zaburzeń kształtowania wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych dochodzi do postępującego włóknienia wątroby. Do głównych manifestacji klinicznych należy nadciśnienie wrotne, jednak obecnie częściej dzieci diagnozowane są z powodu powiększenia wątroby i śledziny stwierdzanych w badaniu palpacyjnym lub przypadkowo podczas badania ultrasonograficznego jamy brzusznej wykonywanego z innych wskazań. Wrodzone włóknienie wątroby rzadko występuje jako izolowana patologia, zwykle współistnieje z chorobami nerek (z grupy ciliopatii) o typie autosomalnie recesywnej wielotorbielowatości nerek czy nefronoftyzy [5].

Proces włóknienia, choć potencjalnie odwracalny, może doprowadzić do marskości wątroby [4]. Zmieniona architektonika wątroby i włóknienie okołozatokowe mogą zwiększać opór naczyniowy wątroby, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia wrotnego. Stałym objawem wszystkich chorób przebiegających z nadciśnieniem wrotnym jest powiększenie śledziny – jej objętość zależy wówczas od lokalizacji bloku przepływu krwi. Im bliżej wnęki śledziny znajduje się przeszkoda w przepływie krwi, tym śledziona jest większa [9].

Podobnie jak w przypadku powiększenia wątroby mechanizmem prowadzącym do powiększenia śledziny może być utrudniony odpływ krwi (zastój żylny w naczyniach śledziny), powstanie torbieli lub krwiaka śledziny w przebiegu urazu, spichrzanie różnych substancji w przebiegu chorób metabolicznych, nacieki nowotworowy lub ognisko przerzutowe w śledzionie, a także wrodzona lub nabyta łagodna zmiana ogniskowa w mięszu śledziny [3, 10] (tab. 2). Do powiększenia śledziny dochodzi także w sytuacji namnażania komórek układu hematopoezy, gromadzenia produktów rozpadu krwinek (hemoliza) czy aktywacji układu odpornościowego [3, 10]. Powiększenie śledziny może być przyczyną hipersplenizmu, czyli sekwestracji i nadmiernego niszczenia krwinek (typowo ograniczone do 1 lub 2 linii komórko-

TABELA 1. Przyczyny powiększenia wątroby i mechanizmy ich powstania [1–2]

Mechanizm powstania	Przyczyna
zapalenie	procesy infekcyjne (wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze), procesy autoimmunizacyjne, toksyny, leki
spichrzanie	glikogenu (glikogenozy), lipidów (choroba Gauchera, Niemann-Picka, Wolmana, gangliozydozy), miedzi (choroba Wilsona), żelaza (hemochromatozy dziedziczne), białka (niedobór $\alpha$ 1-antyproteazy)
utrudniony odpływ żółci	schorzenia cholestatyczne, kamica dróg żółciowych, nowotwory naciekające drogi żółciowe
naciekanie	torbiele wątroby, guzy wątroby – łagodne (naczyniak, ogniskowy rozrost guzkowy) oraz złośliwe (rak wątrobowokomórkowy, wątrobiak zarodkowy), przerzuty i uogólnione choroby rozrostowe, hematopoeza pozaszpikowa
zastój w układzie krążenia	nadwątrobowy (prawokomorowa niewydolność serca, zaciskające zapalenie osierdzia), zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda i Chiariego), wewnątrzwątrobowy (choroba zarostowa żył wątrobowych)

**TABELA 2.** Diagnostyka różnicowa powiększenia śledziony [2–3]

Przyczyna	Przykłady chorób
przyczyny hematologiczno-onkologiczne	niedokrwistości hemolityczne wrodzone i nabyte, choroby rozrostowe
nadciśnienie wrotne	w przebiegu marskości wątroby (np. marskość poinfekcyjna, żółciowa) bez marskości (np. choroba zarostowa żył wątrobowych)
choroby spichrzeniowe	choroba Gauchera, Niemann-Picka, choroba spichrzenia estrów cholesterolu, gangliozydozy, mukopolisachrydozy
procesy infekcyjne	ostre: posocznica, infekcyjne zapalenie wsierdzia, mononukleozą zakaźną; przewlekłe: gruźlica, brucelloza, malaria, leishmanioza trzewna
przyczyny immunologiczne	choroby układowe: sarkoidoza, amyloidoza, toczeń układowy rumieniowaty, postać uogólniona młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; pierwotne niedobory odporności

wych, ale może dotyczyć wszystkich trzech) przez makrofragi śledziony.

Każdy mechanizm prowadzący do zwiększonego magazynowania elementów morfotycznych krwi w śledzionie, w tym stosowane leczenie, powoduje jej powiększenie. Przykładem jest terapia filgrastinem (czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych) u pacjentów z przewlekłą neutropenią (np. w glikogenozie typu Ib), czego skutkiem ubocznym jest wtórne powiększenie śledziony [11].

### HEPATOSPLENOMEGALIA W WYBRANYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH

Wątroba jest narządem, w którym wiele chorób metabolicznych manifestuje się szczególnie intensywnie (tab. 3). Izolowana hepatomegalia może występować w przebiegu glikogenoz, z wyjątkiem glikogenozy typu IV, w której dochodzi do włóknienia i marskości wątroby, a więc hepatomegalii może towarzyszyć splenomegalia [23–24]. W wybranych schorzeniach metabolicznych, np. w chorobie Niemann-Picka typu C czy deficycie transaldolazy (zaburzenie przemiany pentoz), znaczne powiększenie śledziony może występować już w okresie noworodkowym [6–8].

Powiększenie zarówno wątroby, jak i śledziony występuje, gdy proces spichrzenia dotyczy makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego [1–3, 12–14]. Komórki Browicz-Kupffera również pochodzą z układu fagocytarnego i stanowią największy rezerwuuar makrofagów człowieka. Powiększenie wątroby (i śledziony) występuje zatem w chorobie Gauchera, chorobie Niemann-Picka, mierne powiększenie w mukopolisacharydozach, mukolipidozach, deficycie wielu sulfataz [15–17, 20, 21].

Nie we wszystkich przypadkach chorób metabolicznych zaburzona jest funkcja hepatocytów, w większości występuje powiększenie obu narządów wynikające z nacieczenia komórkami z linii makrofagów (powyżej). Z kolei chorobom lizosomalnym, takim jak choroba Wolmana i choroba spichrzenia estrów cholesterolu (wczesna i późna postać deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy), towarzyszy uszkodzenie wątroby [18, 19].

Niektóre choroby metaboliczne mogą przebiegać z powiększeniem wątroby (i śledziony) z towarzyszącym zastojem żółci (cholestazą) w okresie niemowlęcym. Często przedłużająca się żółtaczka cholestatyczna jest objawem wyprzedzającym wystąpienie choroby Niemann-Picka [22].

### DIAGNOSTYKA METABOLICZNA HEPATOSPLENOMEGALII

W badaniu palpacyjnym, poza wielkością narządów, zwraca się uwagę na ich konsystencję, która pośrednio może sugerować etiologię zmian, np. twarda konsystencja wątroby czy śledziony może wskazywać na przewlekłe spichrzenie w przebiegu choroby metabolicznej. U każdego dziecka, u którego w badaniu palpacyjnym stwierdza się powiększenie wątroby i/lub śledziony, należy wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej w celu oceny objętości narządów. Ultrasonografia jamy brzusznej pozwala dodatkowo określić jednorodność oraz echogeniczność miąższu obu narządów, a także obecność ewentualnych zmian ogniskowych. Dodatkową zaletą USG jest możliwość obrazowania metodą Dopplera w celu oceny przepływów krwi, zarówno w układzie wrotnym, jak i żyłach wątrobowych.

Obrazowanie metodą tomografii komputerowej jest konieczne w diagnostyce ewentualnych zmian ogniskowych. Podobnie jak metoda rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) służy do oceny patologii dróg żółciowych. Elastografia dynamiczna (FibroScan) wątroby, opierająca się na ultrasonograficznym pomiarze sprężystości (elastyczności) narządu, jest coraz szerzej stosowaną nieinwazyjną metodą diagnostyczną. Wykazano wyraźną korelację elastograficznych pomiarów stopnia włóknienia i stłuszczenia wątroby z badaniem histopatologicznym w przewlekłych chorobach wątroby [25].

Powiększenie wątroby czy śledziony najczęściej traktowane jest jako powiększenie w ocenie palpacyjnej, ewentualnie w badaniu USG. Należy pamiętać, że mówiąc o powiększeniu narządów, mówi się o powiększeniu ich objętości, którą możemy bezpośrednio określić np. w badaniu MRI (*liver volumetry*).

TABELA 3. Powiększenie wątroby (i śledziony) w wybranych chorobach metabolicznych

Hepatomegalia (bez cech uszkodzenia hepatocytów) ze splenomegalią	choroba Gauchera, mukopolisacharydozy, mukolipidozy, deficyt wielu sulfataz, gangliozydozy
Izolowana hepatomegalia (bez cech uszkodzenia hepatocytów)	glikogenozy (z wyjątkiem glikogenozy typu IV)
Hepatomegalia lub hepatosplenomegalia z cholestazą	choroba Niemann-Picka, galaktozemia, tyrozynemia, choroba Zellwegera i zaburzenia biogenezy peroksysomów
Hepatomegalia lub hepatosplenomegalia z cechami uszkodzenia hepatocytów	galaktozemia, tyrozynemia, deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba Wolmana i choroba spichrzania estrów cholesterolu)

TABELA 4. Laboratoryjne wykładniki funkcji wątroby [26–28]

Funkcja komórki wątrobowej	aktywność aminotransferaz w surowicy: alaninowej (ALT) <sup>1</sup> i asparaginianowej (AST) <sup>2</sup>
Funkcja syntetyczna wątroby	wartość INR (czasu protrombinowego), stężenie albuminy w surowicy
Funkcja wydzielnicza wątroby	stężenie bilirubiny całkowitej z podziałem na frakcje, aktywność $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGT) <sup>3</sup> w surowicy

<sup>1</sup>Zakresy norm dla ALT: < 18. miesiąca życia:  $\leq 60$  IU/l, 18. miesiąc życia – 12. rok życia: chłopcy  $\leq 40$  IU/l, dziewczęta  $\leq 35$  IU/l, > 12 lat: chłopcy  $\leq 26$  IU/l, dziewczęta  $\leq 22$  IU/l. <sup>2</sup>Aktywność AST należy odnosić do wartości referencyjnych stosowanych przez laboratorium. <sup>3</sup>U niemowląt do 2. miesiąca życia prawidłowa wartość wynosi < 200 U/l.

TABELA 5. Skrining metaboliczny w przypadku hepatomegalii (uwaga: wiele metod skriningu dotyczy także innych grup chorób)

Rodzaj badania	Wybrane choroby metaboliczne z nieprawidłowym wynikiem badania
profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS	nieleczona tyrozynemia
stężenie polioli w moczu	deficyt transaldolazy
aktywność chitotriozydazy w surowicy	choroba Gauchera, choroba Niemann-Picka
wydalanie oligosacharydów i glikozaminoglikanów z moczem	mukopolisacharydozy, glikoproteinozy, gangliozydoza GM1
izoformy transferyny w surowicy	galaktozemia, fruktozemia, wrodzone zaburzenia glikozylacji

U dziecka, u którego powiększenie wątroby i/lub śledziony zostało potwierdzone wyżej wymienionymi metodami, należy wykonać następujące badania laboratoryjne:

- morfologię krwi obwodowej z rozmazem ręcznym,
- wykładniki funkcji wątroby (tab. 4),
- stężenie glukozy we krwi,
- profil lipidowy,
- stężenia amoniaku i kwasu mlekowego w osoczu (ryc. 1).

Skrining w kierunku wrodzonych błędów metabolizmu przebiegających z powiększeniem wątroby lub wątroby i śledziony obejmuje następujące badania:

- profil kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas),
- stężenie polioli w moczu,
- aktywność chitotriozydazy w surowicy,
- wydalanie oligosacharydów i glikozaminoglikanów z moczem,
- izoformy transferyny w surowicy.

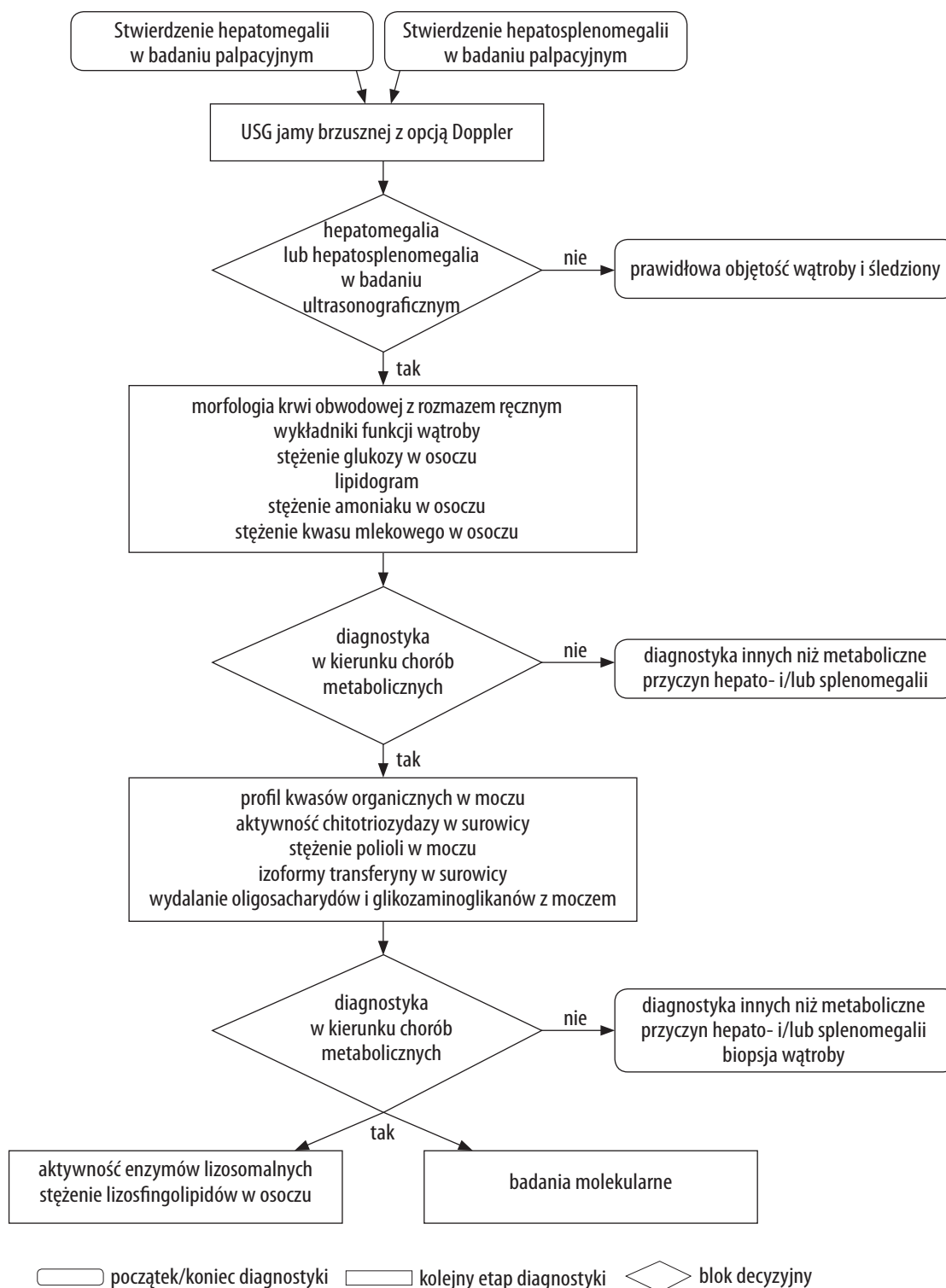
Badanie aktywności chitotriozydazy w surowicy jest ważnym badaniem w diagnostyce chorób lizosomalnych. Stanowi wiarygodną metodę rozróżniania, czy powiększenie obu tych narządów jest związane z zajęciem makrofagów. Chitotriozydaza jest enzymem syntetyzowanym przez aktywowane, obciążone sfagocytowanym substratem makrofagi. Zjawisko to występuje w niedo-

borach aktywności enzymów lizosomalnych metabolizujących sfingolipidy, które wchodzą w skład błon komórkowych. Makrofagi fagocytują rozpadłe elementy morfotyczne krwi, bogate w błony (membrany), dlatego aktywność chitotriozydazy wzrasta w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych, takich jak choroba Gauchera czy Niemann-Picka. Należy jednak pamiętać, że u ok. 6% populacji rasy kaukaskiej jest on zupełnie nieaktywny z powodu homozygotyczności dla częstej mutacji 24bp w genie *CHIT1* [12–14].

Nową grupą biomarkerów stosowanych w diagnostyce m.in. sfingolipidoz są tzw. lizosfingolipidy, czyli deacetylowane sfingolipidy (oznaczane metodą LC-MS/MS), tj. lysoGL1 w chorobie Gauchera oraz lysoSM i lyso SM509 w chorobie Niemann-Picka typu A/B i C [29, 30].

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania wymaga badania aktywności enzymów w suchej kropelki krwi, izolowanych leukocytach krwi obwodowej, hodowanych fibroblastach skóry lub surowicy czy analizy DNA.

Dzięki zastosowaniu metody sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing* – NGS) badanie genomu człowieka może obejmować analizę całego genomu (*whole genome sequencing* – WGS) lub dotyczyć mapowania zmian w sekwencji kodującej wszystkich genów, stanowiącej 2% genomu (*whole exome sequencing* –



RYCINA 1. Schemat postępowania u dziecka z powiększeniem wątroby i/lub śledziony

WES), lub obejmować analizę wybranego panelu genów (od kilkudziesięciu do kilku tysięcy) [31]. Przesiewowy test molekularny wykorzystujący panel genów może być mniej kosztowną procedurą, umożliwiającą ustalenie rozpoznania w znacznie krótszym czasie niż opisany wyżej tok diagnostyczny, jednakże badanie aktywności enzymów w suchej kropli krwi stanowi także wartościową metodę diagnostyczną.

W przypadku braku ostatecznego rozpoznania wskazana jest dalsza diagnostyka, np. biopsja wątroby. Biopsja wątroby, mimo inwazyjności, pozostaje złotym standardem w diagnostyce chorób wątroby. Co więcej, z biopsji uzyskuje się materiał nie tylko do badania mikroskopowego, lecz także badania aktywności enzymów w komórkach wątrobowych, np. w glikogenezach, czy do cienkowarstwowej chromatografii lipidów wątroby.

## OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Ped Rev* 2000; 21: 303-310.
2. Weinreb NJ, Rosenbloom BE. Splenomegaly, hypersplenism, and hereditary disorders with splenomegaly. *Open J Genet* 2013; 3: 24-43.
3. Pawłowska J, Klaudel-Dreszler M, Tylki-Szymańska A. Hepato- i splenoemgalia. W: *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). Wydawnictwo Media-Press Sp. z o.o., Warszawa 2016; 213-217.
4. Schuppan D. Liver fibrosis: common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 51-59.
5. Lipiński P, Jankowska I, Grenda R. Choroby wątroby i nerek w przebiegu ciliopatii. *Ped Pol* 2017; 92: 121-128.
6. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M i wsp. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 330-344.
7. Tylki-Szymanska A, Wamelink MMC, Stradomska TJ i wsp. Clinical and molecular characteristics of two transaldolase-deficient patients. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1679-1682.
8. Tylki-Szymańska A, Stradomska TJ, Wamelink MM i wsp. Transaldolase deficiency in two new patients with a relative mild phenotype. *Mol Genet Metab* 2009; 97: 15-17.
9. Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 419.
10. Ali N, Anwar M, Ayyub M i wsp. Hematological evaluation of splenomegaly. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 404.
11. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B i wsp. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 26.
12. Raskovalova T, Deegan PB, Yang R i wsp. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Syst Rev* 2017; 6: 87.
13. Ribas GS, Souza HM, de Mari J i wsp. Selective screening of Niemann-Pick type C Brazilian patients by cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol and chitotriosidase measurements followed by filipin staining and NPC1/NPC2 gene analysis. *Clin Chim Acta* 2016; 459: 57-62.
14. Motlagh B, Taghikhani M, Khatami S, Zamanfar D. Allelic Frequency of a 24-bp Duplication in Exon 10 of the CHIT1 Gene in the General Iranian Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 31-36.
15. Langereis EJ, Wagemans T, Kulik W i wsp. A multiplex assay for the diagnosis of mucopolisaccharidoses and mucopolipidoses. *PLoS One* 2015; 10: e0138622.
16. Leadley RM, Lang S, Misso K i wsp. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 173.
17. Garavelli L, Santoro L, Iori A i wsp. Multiple sulfatase deficiency with neonatal manifestation. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 86.
18. Tylki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril* 2014; 35: 99-106.
19. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings of 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58: 1230-1243.
20. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12: 72-81.
21. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F i wsp. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017. [https://doi: 10.3390/ijms18020441](https://doi.org/10.3390/ijms18020441).
22. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16.
23. Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali D. Phosphorylase kinase deficiency. W: *SourceGeneReviews*<sup>®</sup>. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH i wsp. (red.). University of Washington, Seattle; 1993-2014.
24. Roscher A, Patel J, Hewson S i wsp. The natural history of glyco-gen storage disease types VI and IX: long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 171-176.
25. Armstrong MJ, Corbett C, Hodson J i wsp. Operator training requirements and diagnostic accuracy of fibroscan in routine clinical practice. *Postgrad Med J* 2013; 89: 685-692.
26. Celiński K, Cichoż-Lach H. Badania laboratoryjne w diagnostyce chorób wątroby. W: *Wielka interna*. Gastroenterologia, część 1. Dąbrowski A (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010; 53-59.
27. Jańczyk W, Socha P. Podwyższona aktywność aminotransferaz. W: *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). Wydawnictwo Media-Press Sp. z o.o., Warszawa 2016; 220-222.
28. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ i wsp. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterol* 2013; 138: 1357-1364.
29. Vanier MT, Gissen P, Bauer P i wsp. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): a critical review. *Mol Genet Metabol* 2016; 118: 244-254.
30. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB i wsp. Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 403-414.
31. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW i wsp. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 745-755.