

Çocukluk çağıının tanısall problemlile kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz

Gökhan Tümgör¹, Çiğdem Arıkan¹, Sema Aydoğdu²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Uzmanı, ²Pediatrici Profesörü

SUMMARY: Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Cholestatic disorder of childhood with diagnostic dilemma: progressive familial intrahepatic cholestasis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 355-360.

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), originally described as "Byler disease" in an Amish kindred, has been distinguished from other forms of cholestatic liver disease in childhood by clinical findings, laboratory observations, and morphologic studies in biopsy, hepatectomy, and autopsy specimens. PFIC is an inherited disorder of childhood in which cholestasis of hepatocellular origin often presents in early infancy and childhood, progresses to cirrhosis within the first decade of life, and leads to death from liver failure at ages ranging from infancy to childhood. Recent molecular and genetic studies have identified genes responsible for three types of PFIC. Liver transplantation is a curative modality of treatment in this disease. Ursodeoxycholic acid (UDCA) and partial external biliary diversion may represent alternatives to liver transplantation.

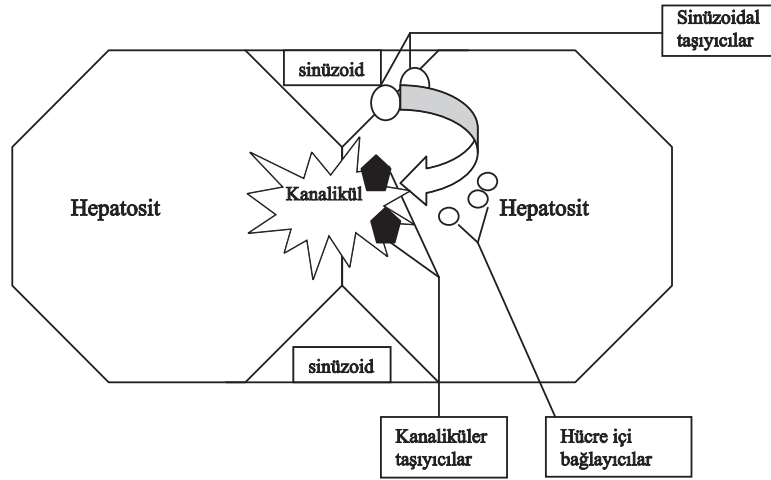
Key words: familial, intrahepatic cholestasis, childhood.

ÖZET: İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC), ilk kez Amish ırkında "Byler hastalığı" olarak tanımlanmış, klinik bulguları, laboratuvar incelemeleri ve biyopsi, hepatektomi ve otopsi örneklerindeki morfolojik çalışmalarla diğer çocukluk çağı kolestatik karaciğer hastalıklardan ayrılmıştır. PFIC sıklıkla erken süt çocukluğu ve çocukluk çağında görülen hepatosellüler kaynaklı kolestazla seyreden, ilk 10 yılda siroza ilerleyen ve süt çocukluğu döneminden başlayarak çocukluk çağında herhangi bir yaşta karaciğer yetmezliğinden dolayı ölüme neden olan çocukluk çağı kolestatik hastalığıdır. Son moleküler ve genetik çalışmalarla PFIC'in üç tipi için sorumlu genler saptanmıştır. Karaciğer nakli bu hastalığın tedavisinde tam tedavi sağlamaktadır. Ursodeoksikolik asit ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon karaciğer nakline alternatif tedaviler olarak sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ailevi, çocukluk çağı, intrahepatik kolestaz.

Kolestaz karaciğer hastalıklarının sık görülen, belirleyici ve ciddi bir bulgusudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hepatobiliyer transport sistemlerinin tanınması, safra oluşumu mekanizmasının ve kalıtsal ve edinsel kolestazların patofizyolojisinin anlaşılmasını sağlamıştır. Safra içeriğinin kanaliküler taşınması genellikle safra akımının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Bu taşıyıcı proteinlerinin fonksiyonlarındaki bozulma toksik maddelerin hepatosellüler birikimine yol açarak karaciğer zedelenmesi oluşturmaktadır. Birçok çalışmada bu taşıyıcıların çoğunun ATP'ye bağımlı olduğu

gösterilmiştir. Taşıyıcı proteinlerin genetik ve spesifik ayrımı ile hepatositlerden safra kanaliküllerine safra asitlerinin (safra tuzlarını eksport pompası (BSEP)/sister of P glikoprotein (SPGP), organik anyonların (multidrug resistansla ilgili protein 2 (MRP2)/ kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcısı (CMOAT)) ve fosfolipidlerin (multidrug rezistan protein 3 (MDR3)) taşınmasında ATP'ye bağılı transport sisteminin aracılık ettiği saptanmıştır (Şekil 1)¹. İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC) sıklıkla yenidoğan döneminde veya ilk bir yıl içinde gelişen hepatosellüler kaynaklı kolestazla



Şekil 1. Bazolateral ve kanaliküler taşıyıcılarla safranin sinüzoidal kandan safra kanaliküllerine akımı¹.

seyreden kalıtsal bir hastalık grubudur. Süt çocukluğu döneminden adölesan döneme kadar olan geniş bir sürede siroz gelişebilmektedir². İlk kez 1965 yılında Clayton ve arkadaşları³ tarafından Amish soyunda tanımlanmıştır. Yaşamın ilk ayında sarılık, kaşıntı, hepatomegali ve gelişme geriliği bu hastalığın tipik bulgularıdır. Hastalarda ayrıca ishal ve pankreatik yetmezlik gelişebilir⁴. Yaşam süresi ve kalitesi ilerleyici karaciğer yetmezliğinin komplikasyonları ve kaşıntı ortaya çıktıktan sonra önemli derecede azalmıştır. PFIC'nin başlıca semptomu sıklıkla yenidoğan döneminde ortaya çıkan ciddi kaşıntı, sarılık, büyüme gelişme geriliği, kolelitiazis, huzursuzluk, tekrarlayan burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler ve portal hipertansiyondur¹.

PFIC hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. PFIC'in genetik yerleşimine göre üç şekli tanımlanmıştır⁵⁻⁹. Hastaların sınıflaması gamaglutamil transferaz (GGT) düzeylerinin düşük veya yüksek oluşuna göre yapılmaktadır. Ayrıca PFIC'ye benzer karaciğer hastalığı tablosuna yol açan primer safra asit sentez bozuklukları PFIC-4 olarak sınıflandırılmaktadır. Serum primer safra asitleri düzeyleri yükselmemiş ve kaşıntısı olmayan normal serum GGT aktiviteli karaciğer hastaları primer safra asit sentez bozukluğu olarak sınıflanırlar¹⁰. PFIC tanısı konulmadan önce bu hastalıklar dikkate alınarak dışlanmalıdır. PFIC tipleri ve ayırıcı tanısı Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. İlerleyici ailevi intrahepatik kolestazın tipleri ve ayırıcı tanısı

| Hastalık | Byler hastalığı | SPGP/BSEP eksikliği | MDR3 eksikliği |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--|
| PFIC tipi | PFIC 1 | PFIC 2 | PFIC 3 |
| Defektif transport gen | ATP8B1 | ABCB11 | ABCB4 |
| Kromozomal lokalizasyon | 18q21-q22 | 2q24 | 7q21 |
| Doku dağılımı | İncebarsak-karaciğer | Karaciğer | Karaciğer |
| Transport ettiği substrat | Aminofosfolipidler(?) | Safra asitleri | Fosfolipidler |
| Alanin aminotransferaz | + | ++ | ++ |
| Bilirubin düzeyleri | ++ → Normal → +++ | + → +++ | + → +++ |
| Kolesterol ve GGT düzeyleri | normal | normal | ++ |
| Serum safra asit düzeyleri | +++ | +++ | ++ |
| Histolojik bulgular | İntrakanaliküler kolestaz; azalmış kanaliküler GGT | Dev hücre transformasyonu | Duktular proliferasyon portal fibrozis/siroz |
| Özgün tanı testleri | Elektron mikroskopi | Biliyer safra asitleri | Lipoprotein X, Biliyer fosfolipidler |
| Tedavi | Parsiyel biliyer diversiyon; ileal bypass | Karaciğer nakli; biliyer diversiyon? | Karaciğer nakli |

BSEP: Safra asit eksport pompası; SPGP="sister of P glycoprotein".

PFIC tip 1

PFIC tip 1 ilk kez Byler ailesinde tanımlandığı için Byler hastalığı da denilmektedir. Kromozom 18'deki, familial intrahepatik kolestaz-1 (FIC-1) genindeki defekten dolayı oluşmaktadır. Bu gendeki defektin aminofosfolipidlerin membran dağılımının bozulmasına ve safra asitlerinin safraya atılımının dolaylı olarak bozulmasına neden olduğu sanılmaktadır. FIC-1 geni karaciğer dahil çeşitli organlardan eksprese edilir. Ancak bağırsakta çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu PFIC-1'li çocukların bazılarında oluşan kronik ishal gibi ekstrahepatik bulguları açıklamaktadır¹¹.

Benign Tekrarlayan İntrahepatik Kolestaz (BRIC)

FIC-1 gen bölgesi, benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRIC) geni ile aynı bölgedir; ancak bu PFIC fenotipi için lokus heterojenitesi vardır¹². Bu gendeki mutasyonlar tekrarlayıcı veya kalıcı kolestaza neden olmaktadır. Tekrarlayan kolestaz atakları ile karakterize BRIC herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve haftalar veya aylarca sürebilir¹³. İlk kez 1959 yılında tanımlanan BRIC otozomal resesif geçişli bir karaciğer hastalığıdır¹⁴⁻¹⁷. Bu hastalarda kalıcı karaciğer zedelenmesi gelişmediği bilirse de bazı yayınlarda klinik ve histopatolojik olarak BRIC tanılı dört olgunun sonradan PFIC'ye ilerlediği gösterilmiştir¹⁴. Kalıcı tipi Byler hastalığı olarak adlandırılır. Karaciğer biyopsi örneklerinin ışık mikroskopisi ile incelenmesinde hem BRIC'te hem de Byler hastalığının erken döneminde en belirgin bulgu intrakanaliküler kolestazdır.

PFIC tip 2

Adenozin trifosfata bağlı safra asit taşıyıcısı, BSEP genindeki (2q24) mutasyondan dolayı gelişmektedir. Bu gene "sister of P glycoprotein", (SPGP) de denilmektedir. Bu genin kodladığı safra tuzları eksport pompası safra asitlerinin hepatosit kanaliküler membranını geçerek safra içine taşınmasından sorumludur¹⁸.

Her iki tipte de kolestaz erken başlar ve hastalar sarılık ve kaşıntıdan dolayı sıkıntılıdır¹⁹⁻²². Karaciğer biyopsilerinde fibrozisle birlikte ciddi kolestaz vardır²³. Karaciğer nakli yapılmazsa birinci veya ikinci onyılda hepatik yetmezlikten dolayı ölüm kaçınılmazdır²⁴. PFIC tip 1 ve tip 2'de serum gamaglutamiltransferaz (GGT) aktivitesi düşük veya normaldir.

PFIC tip 3

PFIC'nin bu tipi yüksek serum GGT düzeyleri ve ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları korunmuş olmasına rağmen duktular proliferasyon, portal fibrozis ve erken dönemde enflamatuar cevap gösteren karaciğer histolojisi ile diğer tiplerden ayrılabilir¹⁰. Tersine PFIC'nin bu tipi genellikle yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve portal hipertansiyon, gastrointestinal sistem kanaması, sonuçta karaciğer yetmezliği için yüksek risk taşır. Hafif kaşıntı, serum primer safra asitlerinin orta derecede yükselmesi ve safrada primer safra asitlerinin normal konsantrasyonda olması ile karakterizedir. Bu hastalarda kolanjiyogram ile intra- ve ekstrahepatik safra yollarının normal olduğu saptanır. Bunlar PFIC'in bu tipinin altta yatan mekanizmalarının değişik olduğunu göstermektedir.

MDR3 genindeki (7q21) genetik defektin bu tip PFIC'e neden olabileceği sanılmaktadır²⁵. MDR3 p-glikoprotein hepatositlerde kanaliküler fosfolipid taşınmasında aracı rol oynar. Bu genin defektinde safranın önemli elemanlarından fosfolipidlerin ekskresyonunda önemli defekt vardır. Fosfolipid azlığı safranın litojenik olmasına, artmış deterjan fonksiyonu göstermesine neden olur. Bunun sonucunda biliyer epitel ve safra kanalikülleri üzerine toksik etki göstermektedir. Ayrıca düşük safra fosfolipid seviyelerine neden olabilen nonsense ve missense mutasyonları benzer hastalarda ve etkilenmiş kardeşlerde gösterilmiştir. Bu hastalarda kolestrol yüksektir. Lipoprotein X gibi anormal proteinler saptanmaz. Ailevi hiperkolestrolemeden ayırıcı tanısında önemli bir bulgudur. Histopatolojisi biliyer atreziyi anımsatır. Serum GGT aktivitesi bu hastalarda yükselmiştir²⁶.

Bununla birlikte yüksek GGT-PFIC'li hastalarda MDR3 mutasyon sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda Asya'lı çocuklarda MDR3 mutasyonu taşıyıcılığı gösterilmemiştir. Chen ve arkadaşlarının²⁷ yaptıkları bir çalışmada ise Tayvan'da süt çocukluğu döneminde kolestazla başvuran bebeklerde MDR3 mutasyon sıklığını %2 olarak saptamışlardır²⁷.

Histopatolojik bulgular

PFIC'in histolojik değişiklikleri içinde safra tıkaçları ile psödoasiniler, sellüler kolestaz, hepatositlerin dev hücreli transformasyonu, hepatositlerin balon dejenerasyonu, kronik

enflamasyon, santral ven sklerozu, portal alanda fibrozis ve köprüleşme fibrozisleri vardır. Safra yolları proliferasyonu veya azlığı seyrek görülen bulgulardır ve büyük çocuklarda bildirilmiştir²⁸⁻³⁰. PFIC'nin tipik ultrastrüktürel yapısında dilate kanaliküllerde kaba granüler safra oluşumu vardır. Diğer bulgular kanaliküler mikrovillüs sayısında azalma, perikanaliküler mikrofilamentlerde artıştır²⁸.

Ayrırcı tanı

Kolestazın etiyojisinin doğru belirlenmesi tedavi açısından son derece önemlidir. Tanı intrahepatik kolestaza yol açan diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra karakteristik klinik ve laboratuvar parametreleri ve genetik inceleme ile konulabilir³¹. Bu nedenle öncelikle anatomik bozuklukların dışlanması gerekmektedir. Bu amaçla ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme yöntemiyle safra yollarının görüntülenmesi (MR-CP), perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP) incelemeleri kullanılabilir. MRCP PFIC ile sklerozan kolanjit ayrırcı tanısında önemlidir.

Byler hastalığı ile alfa-1 antitripsin eksikliği, Aagaes sendromu (kalıtsal kolestaz ve lenfödem³² ve Alagille sendromunun (arteriohepatik displazi)³³ tanımlanması aynı döneme rastlamaktadır^{34,35}. Alfa-1 antitripsinin serolojik ve hepatik özellikleri ile neonatal hepatitin diğer şekillerinden ayrılması mümkündür. Aagaes sendromu ve Alagille sendromunun her ikisinin hepatik bulguları daha az spesifiktir. Aagaes sendromunda neonatal hepatit benzeri bulgular³⁶ görülürken diğerinde hem safra yollarında hiperplazi hem de interlobüler safra yollarının yokluğu söz konusudur³⁷⁻³⁹. Tanı her iki hastalığında ekstrahepatik bulgularına göre konulur. Birincisinde alt ekstremitede ödem varken, diğerinde kardiyak, iskelet ve oküler bulgulara rastlanır. Alagille sendromunun tanımı için ekstahepatik bulguların varlığı, nonsendromik safra yolları azlığının³⁹ ve duktal "plate" malformasyon⁴⁰ ayrımı içinde gereklidir.

Tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDCA) ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon (PEBD) karaciğer nakline alternatif olarak sunulmaktadır.

Çocukların kliniklerinin ve karaciğer testlerinin düzelmesinde tüm PFIC tiplerinde etkili olduğu görülmüştür. UDCA; nontoksik hidrofilik safra asiti olması ve kolestazda biriken endojen safra asitlerinin potansiyel hepatotoksitesitesini tersine çevirdiği düşünüldüğü için kullanılmaktadır. Kolestatik karaciğer hastalığında endojen safra asitlerin hepatositlerden atılımını artırır ve bağırsaktan emilimini engelleyerek tekrar karaciğere dönüşünü sınırlar. Endojen safra asitlerinin konsantrasyonunun azalması ile hepatosit fonksiyonları düzelir¹⁸. Deneysel intrahepatik kolestazda UDCA'nın kronik verilmesi ile hepatositlerin endojen safra asitlerini sekrete etme kapasitelerinin düzeldiği gösterilmiştir. Ek olarak UDCA'nın kolestazda defektif bir mekanizma olan kanaliküler ekzositozu indükleyebildiği gösterilmiştir. Bu UDCA'nın safra asit kanaliküler transport üzerine doğrudan etkisi olduğunu kolestazda hepatositin transport fonksiyonunu sürdürmede UDCA'nın rolü olduğunu göstermektedir⁴¹.

Gama glutamil transpeptidaz düzeyleri yüksek olan PFIC'li vakalarda UDCA kullanımı safra asitlerinin bileşenlerinin hidrofilik safra asitlerin lehine düzenlenmesi konusunda ek yarar sağlar⁴². Parsiyel defektli (örneğin missense MDR3 mutasyonu) UDCA'ya cevaplı ve safrada rezidüel fosfolipidi olan hastalarda, parsiyel UDCA replasmanı ile safra tuzlarının toksik seviyelerini kritik sınırların altına çekmek mümkün olabilir⁴³.

Geçmişte PFIC ortotopik karaciğer naklinin en sık beş endikasyonu arasında gösterilmekte idi. Son on yılda alternatif cerrahi işlem PEBD, PFIC'li vakaların tedavisinde popüler hale gelmiştir. Siroz gelişmeden önce PEBD tedavinin ilk seçeneği olabilir. Parsiyel eksternal biliyer diversiyonun normal GGT PFIC'li vakalarda karaciğer hastalığı bulgularını tersine çevirdiği ve kaşıntıda rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Biliyer diversiyon safra asit havuzunu ve muhtemelen defektif transport mekanizmaları için ön yükü azalttığı düşünülmektedir^{44,45}.

UDCA ve PEBD, PFIC'li hastaların başlangıç tedavisinde dikkate alınmalıdır. Bu tedavilere rağmen bazı çocuklarda erken dönemde karaciğer nakli ihtiyacı doğar. Bu tedavilerde yetersizlik düşünüldüğünde karaciğer nakli yapılmalıdır⁴⁶. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezin'de PFIC'li yedi haftaya (üçü canlı, dördü kadavra) karaciğer nakli

yapıldı. Eksplantlarında PFIC tanısı patoloğ tarafından doğrulandı. Bu hastalardan ikisinde kaşıntı en belirgin semptomdu. PFIC tanısı normal GGT'li kolestatik karaciğەر hastalığı olan olgulara daha kolay konulabilirken, yüksek GGT'li tip 3 PFIC'lerin tanınmasında zorluk çekilmektedir. Bu tip hastaların kesin tanısı ancak moleküler genetik inceleme ile mümkün olacaktır.

İlerleyici ailevi intrahepatik kolestatiz FIC-1, SPGP ve MDR3 genlerindeki defektlere göre üç alt gruba ayrılmıştır. Bu hastalıklar otozomal resesif geçiş olup bu hastalıkların prenatal tanısı önemlidir. Bu genlerdeki mutasyonların sınıflaması genotip ve fenotip korelasyonuna olanak verir. Bu korelasyonlarla önceden UDCA veya bilyer diversiyon ile tedavi edilmiş hastalarda bu tedavilerden yararlanma konusunda fikir verebilir. Gen tedavisi ve hücre tedavisi gelecekte dikkate alınabilir.

KAYNAKLAR

- Shneider BL. Biliary transport. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IA (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. (4th ed). Ontario: BC Decker, 2004: 1363-1375.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 594-599.
- Clayton RJ, Iber FL, Ruchner BH, Mckusick VA. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am Pediatr Soc* 1965; 67: 1025-1028.
- Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 124-131.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 753-763.
- Colombo C, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Advances in familial and congenital cholestatic diseases. Clinical and diagnostic implications. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 152-159.
- Jansen PL, Muller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut* 1998; 42: 766-767.
- Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1999; 31: 377-381.
- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
- Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis. 3 β -hydroxy-C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-84.
- Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219-223.
- Carlton V, Knisely AS, Freimer NB. Mapping on a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22, the benign recurrent intrahepatic cholestasis region. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1049-1053.
- van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum *J Hepatol* 2002; 36: 439-443.
- Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989;11: 546-551.
- Bijleveld CM, Vonk RJ, Kuipers F, Havinga R, Fernandes J. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a long-term follow-up study of two patients. *Hepatology* 1989; 9: 532-537.
- Lachaux A, Loras-Duclaux I, Bouvier R, Dumontet C, Hermier M. Benign recurrent cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity. *J Pediatr* 1992; 121: 78-80.
- De Pagter AG, van Berge-Henegouwen GP, Ten Bokkel Huinink JA, Brandt KH. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis: interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? *Gastroenterology* 1976; 71: 202-207.
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001 35: 134-146.
- Knisely AS. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a personal perspective. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 113-125.
- Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 134-141.
- Maggiore G, Bernard O, Riely CA, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Normal serum gamma-glutamyltranspeptidase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis. *J Pediatr* 1987; 111: 251-252.
- Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 21-26.
- Winklhofer-Roob BM, Shmerling DH, Soler R, Briner J. Progressive idiopathic cholestasis presenting with profuse watery diarrhoea and recurrent infections (Byler's disease). *Acta Paediatr* 1992; 81: 637-640.
- Odievre M. Clinical presentation of metabolic liver disease. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 526-530.
- Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al. Defect of multidrug resistance 3 gene expression in a sub type of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996; 23: 904-908.
- Jansen PL, Sturm E. Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver Int* 2003; 23: 315-322.
- Chen HL, Chang PS, Hsu HC, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis with high gamma-glutamyltranspeptidase levels in Taiwanese infants: role of MDR3 gene defect? *Pediatr Res* 2001; 50: 50-55.
- Bull LN, Carlton VEH, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997; 26: 155-164.

29. Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK, Whittington PF. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 128-133.
30. Felberbauer FX, Amann G, Rebhandl W, Huber W-D. Follow-up after partial external biliary diversion in familial cholestasis of infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 322.
31. Rebhandl W, Felberbauer FX, Huber WD, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease): current genetics and therapy. *Klin Padiatr* 2000; 212: 64-70.
32. Aagenaes O, Sigstad H, Bjørn-Hansen R. Lymphoedema in hereditary recurrent cholestasis from birth. *Arch Dis Child* 1970; 45: 690-695.
33. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48: 459-466.
34. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 934-939.
35. Johnson AM, Alper CA. Deficiency of a1-antitrypsin in childhood liver disease. *Pediatrics* 1970; 46: 921-925.
36. Aagenaes O, van der Hagen CB, Refsum S. Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth. *Arch Dis Child* 1968; 43: 646-657.
37. Novotny NM, Zetterman RK, Antonson DL, Vanderhoof JA. Variation in liver histology in Alagille's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 449-450.
38. Dahms BB, Petrelli M, Wyllie R, et al. Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: a longitudinal study of six patients. *Hepatology* 1982; 2: 350-358.
39. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odie`vre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
40. Jorgensen MJ. The ductal plate malformation. *Acta Pathol Microbiol Scand A Suppl* 1977; 257: 1-88.
41. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997; 25: 519-523.
42. Smit JJ, Shinkel AH, Oude ER et al. Homozygous disruption of the murine mdr-2 p-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 1993; 75: 451-462.
43. De Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 282-287.
44. Kurbegov AC, Setchell KD, Haas JE, et al. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1227-1234.
45. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3522-3528.
46. Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 219-224.