

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Οικογενής ενδοηπατική χολόσταση
τύπου 2**

Ό. Βεριγάκη
Ά.-Β. Σκιαθίτου
Ε. Λαγκώνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφεται περίπτωση θήλεος βρέφους με παρατεινόμενο νεογνικό ίκτερο, στο οποίο διαγνώστηκε προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση τύπου 2. Η ασθενής αρχικά αντιμετωπίστηκε με συντηρητικά θεραπευτικά μέσα χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σε δεύτερο χρόνο υπεβλήθη σε χολοκυστοεντεροστομία με εξωτερική παροχέτευση της χολής. Μετά την επέμβαση η ασθενής σημείωσε ύφεση της συμπτωματολογίας και αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(2):169-175*)

Λέξεις ευρετηριασμού: βρεφική χολόσταση, προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση τύπου 2, αντλία εξόδου χολικών αλάτων (*Bile Salt Export Pump, BSEP*), χολοκυστοεντεροστομία (*Partial Biliary Diversion*).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση (*Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC*) είναι μια προοδευτική ηπατική νόσος της παιδικής ηλικίας με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα που αφορά στη διαταραχή της μεταφοράς των χολικών αλάτων. Περιγράφηκε για πρώτη φορά σε μια οικογένεια *Amish* απογόνων του *Jacob Byler*, γι' αυτό αρχικά ονομάστηκε νόσος του *Byler*. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονο κνησμό δυσανάλογο με τα επίπεδα της υπερχολερυθριναιμίας, ίκτερο, στεατόρροια, αδυναμία θρέψης και ραχίτιδα. Η νόσος οδηγεί προοδευτικά σε κίρρωση και θάνατο πριν το εικοστό έτος της ζωής.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Θήλυ βρέφος νοσηλεύτηκε στην κλινική μας σε ηλικία 2 μηνών, λόγω βρογχιολίτιδας. Επρόκειτο για το δεύτερο παιδί φαινοτυπικώς υγιών γονέων μη συγγενών μεταξύ τους. Το πρώτο παιδί της οικογένειας, κορίτσι επίσης, ήταν υγιές. Το βρέφος γεννήθηκε μετά

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων
«Η Αγία Σοφία»
Παρουσιάστηκε στην 39η θεραπευτική
ενημέρωση

Υποβλήθηκε: 30/11/06

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΑ ΒΡΕΦΙΚΗΣ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

A. Εξωηπατικά

Ατρησία χοληφόρων
Κύστη χοληδόχου πόρου

B. Ενδοηπατικά

1. Βλάβη ηπατοκυττάρων

Λοιμώξεις συγγενείς, ιογενείς
Μεταβολικές διαταραχές
Θησαυρισμώσεις
Διαταραχές βιοσύνθεσης και μεταβολισμού χολικών αλάτων
Ινοκυστική νόσος
Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης
Υποθυρεοειδισμός
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
Παρεντερική διατροφή
Νεογνική αιμοχρωμάτωση
Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Νόσος Wilson

2. Βλάβη χοληφόρων

Σύνδρομο Alagille
Υποπλασία χοληφόρων χωρίς άλλες συγγενείς ανωμαλίες
Νόσος Caroli



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία θώρακος. Διαπιστώθηκαν υπεραερισμός πνευμόνων και τρία κατάγματα πλευρών με πύρο.

από ανεπίπλεκτη κύηση διάρκειας 37 εβδομάδων με φυσιολογικό τοκετό και βάρος γέννησης 2.950 γρ. Η περιγεννητική περίοδος υπήρξε ομαλή, ενώ εμφάνισε νεογνικό ίκτερο. Δεν θήλασε και σιτιζόταν με τροποποιημένο γάλα 1ης βρεφικής ηλικίας.

Κατά την εισαγωγή του το βρέφος ήταν σε σχετικά καλή γενική κατάσταση. Παρουσίαζε ήπια αναπνευστική δυσχέρεια, υπικτερική χροιά δέρματος, ψηλαφητό ήπαρ περίπου 4 εκ., μεγάλη προσθία πηγή και κρανιόφθιση. Το βάρος και το μήκος σώματος βρίσκονταν στην 75^η Ε.Θ. και η περιφέρεια κεφαλής μεταξύ 50^{ης} και 75^{ης} Ε.Θ. Στον εργαστηριακό έλεγχο της εισαγωγής διαπιστώθηκε υπερτρανσαμιναιμία, αυξημένη ALP, αμέσου τύπου υπερχοληρυθριναιμία και φυσιολογική γGT.

Στην ακτινογραφία θώρακος (Εικ. 1) διαπιστώθηκαν υπεραερισμός πνευμόνων και τρία κατάγματα πλευρών με πύρο. Το ενδεχόμενο κακοποίησης αποκλείστηκε. Στο υπερηχογράφημα κοιλίας η ηχοδομή του ήπατος και των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων απεικονίστηκε φυσιολογική. Το βρέφος επομένως παρουσίαζε χολόσταση με

σαφείς ενδείξεις ραχίτιδας.

Ως βρεφική χολόσταση ορίζεται η παράταση του νεογνικού ικτέρου πέραν της 14ης ημέρας ζωής με άμεση υπερχοληρυθριναιμία που υπερβαίνει το 1,5 mg/dl ή το 15% της ολικής χοληρυθρίνης.

Τα αίτια της βρεφικής χολόστασης είναι πολλά και ποικίλα (Πίν.1). Διακρίνονται σε εξωηπατικά και ενδοηπατικά, όπου το χολοστατικό σύνδρομο προκαλείται, είτε από βλάβη των ηπατοκυττάρων, είτε από βλάβη των χοληφόρων.

Προχωρήσαμε ακολούθως σε εκτενή διερεύνηση της χολόστασης.

Το σπινθηρογράφημα ήπατος - χοληφόρων (Εικ. 2) απέκλεισε την ατρησία χοληφόρων. Υπήρξε ικανοποιητική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τα ηπατοκύτταρα, ενώ η διόδός του στο έντερο ήταν βραδεία.

Ο έλεγχος για λοιμογόνους παράγοντες, συγγενείς λοιμώξεις, μεταβολικά νοσήματα, v.Wilson, ινοκυστική, έλλειψη α1 αντιθρυψίνης, αυτοάνοσα και ενδοκρινολογικά νοσήματα ήταν αρνητικός. Ο καρδιολογικός και οφθαλμολογικός έλεγχος ήταν χωρίς παθολογικά προβλήματα.

Η βιοψία ήπατος και η διερεύνηση με συμβατικά μέσα, όπως και οι εικόνες από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ανέδειξαν εικόνα ηπατικού παρεγχύματος ως επί νεογνικής ηπατίτιδος χολοστατικού τύπου, μη διαγνωστική.

Παράλληλα με τη διερεύνηση της χολόστασης, έγινε διερεύνηση για τη ραχίτιδα. Στην ακτινογραφία πηχεοκαρπικής άρθρωσης (Εικ. 3) διαπιστώθηκαν



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ακτινογραφία πηχεοκαρπικής άρθρωσης. Διαπιστώθηκαν σημεία οστικής ατροφίας με λέπτυνση του φλοιού, υπερδιαύγαση των μεταφύσεων και κυπελλοειδής διαμόρφωση των γραμμών οστεοποίησης.

σημεία οστικής ατροφίας με λέπτυνση του φλοιού, υπερδιαύγαση των μεταφύσεων και κυπελλοειδής διαμόρφωση των γραμμών οστεοποίησης.

Οι ακτινογραφίες των μακρών οστών ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο προσδιορισμός της βιταμίνης D και της PTH επιβεβαίωσε και εργαστηριακά τη ραχίτιδα.

Για την αντιμετώπιση της χολόστασης και της ραχίτιδας το βρέφος ετέθη σε αγωγή με φαινοβαρβιτάλη, ουρσοδεσοξυχολικό οξύ, λιποδιαλυτές βιταμίνες και ειδική διατροφή με μέσης αλύσου τριγλυκερίδια. Λόγω υπασβεστιαϊμίας που εμφάνισε στη πορεία, του χορηγήθηκε και γλυκονικό ασβέστιο. Το βρέφος εξήλθε της κλινικής σε σταθεροποιημένη γενική κατάσταση με οδηγία να επανέρχεται σε



ΕΙΚΟΝΑ 2. Σπινθηρογράφημα ήπατος - χοληφόρων. Απέκλεισε την ατρησία χοληφόρων.

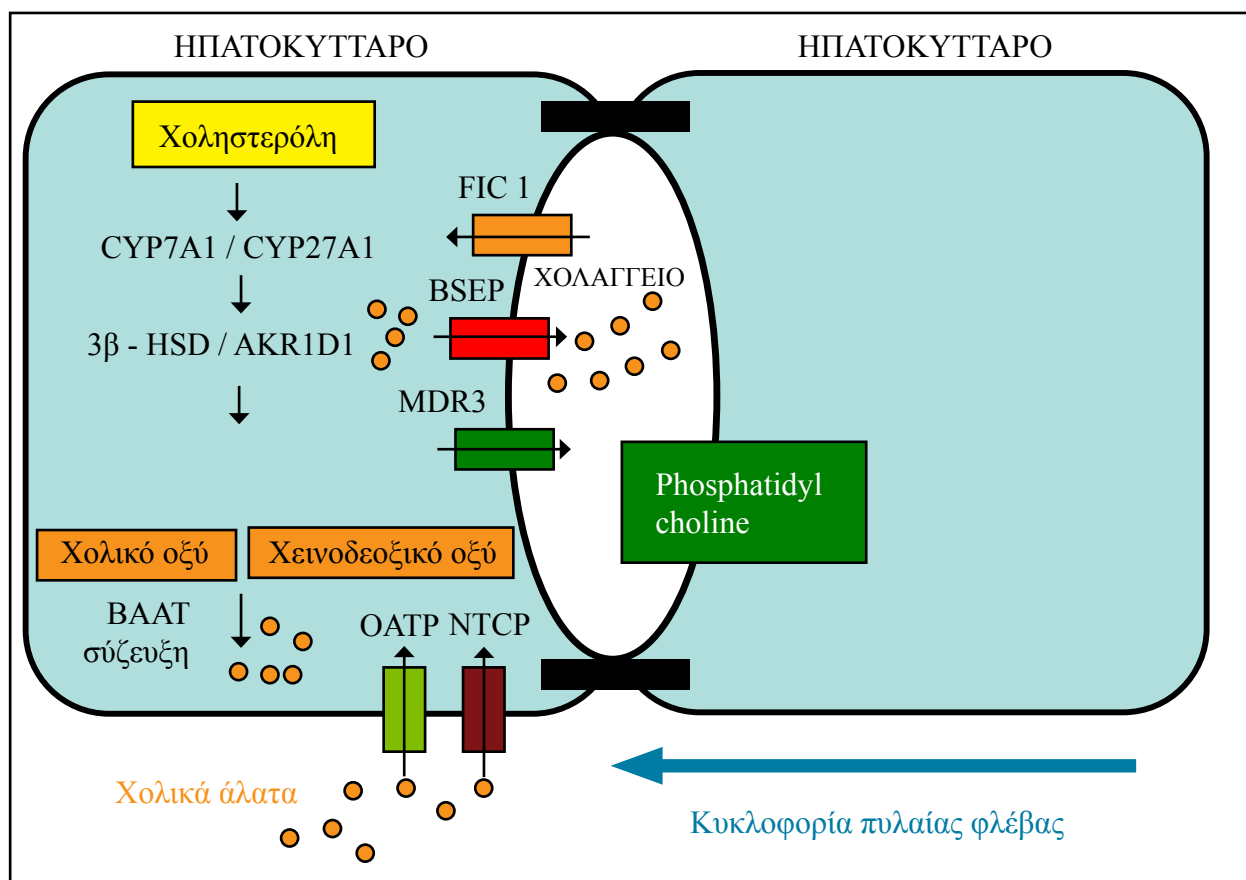
τακτά χρονικά διαστήματα, ανά 15θήμερο περίπου, για επανεκτίμηση.

Στους μήνες που ακολούθησαν, το προφίλ των ηπατικών δοκιμασιών παρέμεινε παρόμοιο με εκείνο της αρχικής εισαγωγής, δηλαδή το βρέφος παρουσίαζε υπερτρανσαμινασαιμία, προοδευτικά επιτεινόμενη υπερχοληρυθριναιμία αμέσου τύπου, υψηλές τιμές ALP, ενώ τα επίπεδα της γGT σε επανειλημμένες μετρήσεις ήταν σταθερά εντός φυσιολογικών ορίων. Γενικότερα η λειτουργία του ήπατος ήταν σχετικά καλή χωρίς διαταραχή άλλων παραμέτρων.

Το σύμπτωμα που υποβάθμιζε την ποιότητα ζωής του βρέφους ήταν ο έντονος κνησμός για το περιορισμό του οποίου δοκιμάστηκε υδροξυζίνη, χολεστυραμίνη και ριφαμπικίνη χωρίς σημαντικά αποτελέσματα.

Η κλινική εικόνα του βρέφους, ο γενόμενος έλεγχος που είχε αποκλείσει άλλες πιθανές διαγνώσεις, η χαρακτηριστικά σταθερά φυσιολογική τιμή της γGT και η πενιχρή ανταπόκριση στη χορηγούμενη συντηρητική θεραπευτική αγωγή, οδηγούσαν πλέον τη διαγνωστική μας σκέψη προς την κατεύθυνση των διαταραχών της βιοσύνθεσης ή του μεταβολισμού των χολικών αλάτων.

Στο ήπαρ συντίθενται δύο είδη χολικών οξέων, το χολικό και το χηνοδεσοξυχολικό (πρωτογενή χολικά οξέα). Πριν την έκκρισή τους συζεύγνυνται με τη γλυκίνη και τη ταυρίνη. Κατά το γεύμα, η χοληδόχος κύστη συσπάται και αποβάλλει χολικά οξέα στο έντερο για να υποβοηθηθεί η απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Το 95% αυτών επιστρέφουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και προσλαμβάνονται από τα ήπα-



ΕΙΚΟΝΑ 4. Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των χολικών αλάτων.

τοκύτταρα (εντεροηπατικός κύκλος), ενώ το 5% αποβάλλονται στα κόπρανα και αντικαθίστανται με de novo σύνθεσή τους στο ήπαρ (εικ. 4).

Λόγω της πιθανότητας η χολόσταση να οφείλεται σε διαταραχή στη σύνθεση των χολικών οξέων, χορηγήθηκε στο βρέφος χηνοδεσοξυχολικό οξύ (Chenofalk) χωρίς, όμως, βελτίωση.

Με τη διάγνωση πλέον της διαταραχής στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, σε ηλικία ενός έτους η ασθενής εστάλη σε κέντρο του εξωτερικού, όπου επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της προϊούσας οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης τύπου 2 (PFIC 2).

Η ασθενής εν συνεχεία υπεβλήθη σε εξωτερική εκτροπή της χολής με στομία. Σε απόσταση 15 εκ. από το σύνδεσμο του Treitz, έγινε εκτομή εντέρου μήκους 10 εκ., το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός για την εκτροπή της χολής μέσω εξωτερικής στομίας (Εικ. 5).

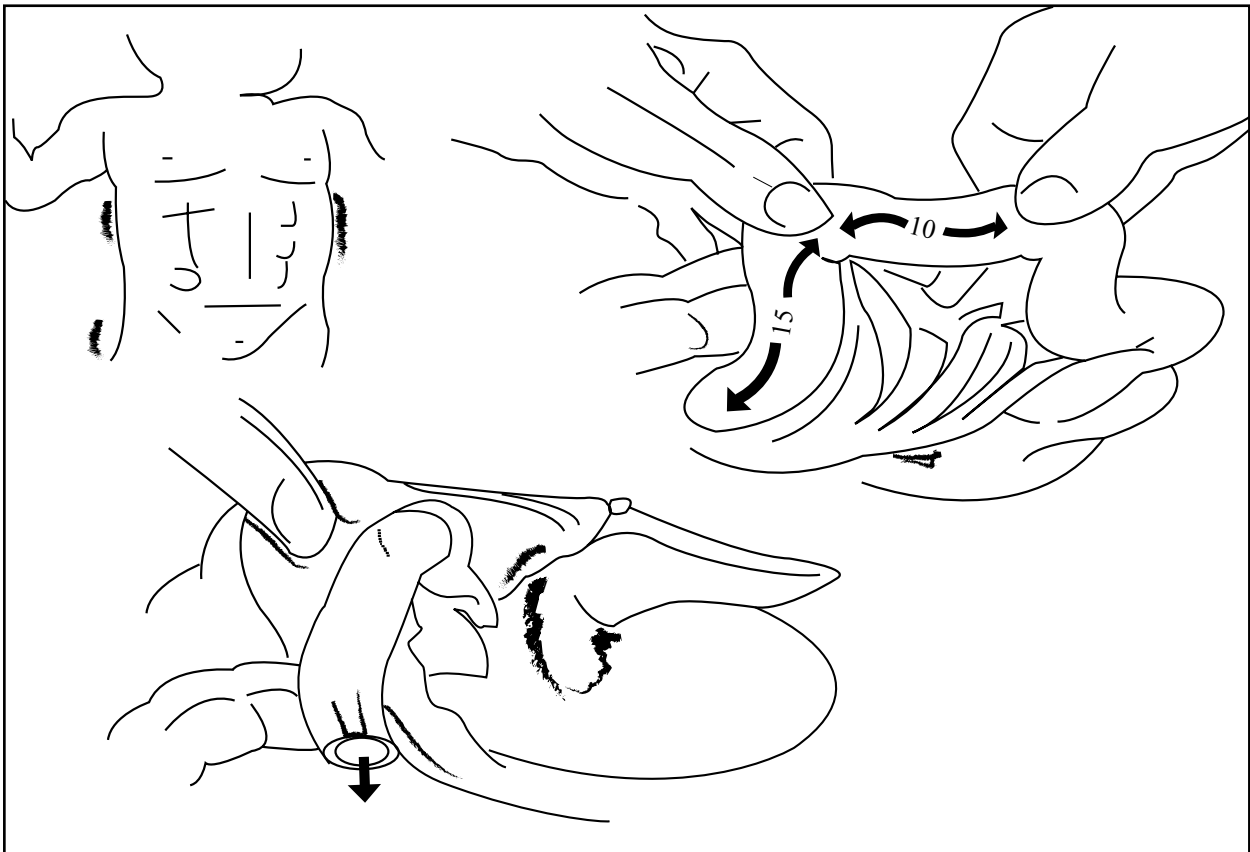
Πέντε μήνες μετά την επέμβαση, η ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση, είχε βελτιωθεί ο κνησμός, ενώ οι τιμές της χολερυθρίνης και των τρανσαμινασών βρίσκονταν σε φυσιολογικά όρια. Συνέχιζε να διατρέφεται με ειδικό γάλα (MCT Peptide) και να λαμβάνει λιποδιαλυτές βιταμίνες και ουρσοδεσοξυχολικό οξύ.

Η ασθενής βρίσκεται σε τακτική παρακολούθηση με την ελπίδα η ανάπτυξη κίρρωτικών αλλοιώσεων να αποσωβηθεί, ώστε η ανάγκη μεταμόσχευσης να μετατεθεί στο απώτερο μέλλον.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έως σήμερα έχουν περιγραφεί διάφοροι φαινότυποι της προϊούσας οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης, για τρεις από τους οποίους έχουν προσδιορισθεί τα μοριακά ελαττώματα.

Στην PFIC1 (v. Byler) η μετάλλαξη βρίσκεται στο γονίδιο FIC1 ή ATP8B1 που κωδικοποιεί μια ΑΤΡάση



ΕΙΚΟΝΑ 5. Εξωτερική εκτροπή της χολής με στομία. Σε απόσταση 15εκ. από το σύνδεσμο του Treitz, έγινε εκτομή εντέρου μήκους 10εκ., το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός για την εκτροπή της χολής μέσω εξωτερικής στομίας.

τύπου P, η οποία πιθανόν να συμμετέχει στη μεταφορά των αμινοφωσφολιπιδίων στο ηπατοκύτταρο. Αυτή η πρωτεΐνη, εκτός από το ήπαρ βρίσκεται στο έντερο και το πάγκρεας, γι' αυτό στην PFIC1 παρατηρούνται και εξωηπατικές εκδηλώσεις, όπως διάρροια ή παγκρεατίτιδα.

Στην PFIC2 η μετάλλαξη βρίσκεται στο γονίδιο ABCB11 που κωδικοποιεί την αντλία εξόδου των χολικών αλάτων (Bile Salt Export Pump, BSEP). Η ηπατοκυτταρική συγκέντρωση των χολικών οξέων οδηγεί σε ηπατοκυτταρική βλάβη και προοδευτικά κίρρωση του ήπατος.

Στην PFIC3 η μετάλλαξη βρίσκεται στο γονίδιο MDR3 ή ABCB4, το οποίο κωδικοποιεί μια φωσφολιπιδική λιπάση της σωληναριακής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων.

Η διάγνωση των διαταραχών του μεταβολισμού των χολικών αλάτων τίθεται από:

A. την κλινική εικόνα

B. τα εργαστηριακά ευρήματα της χολόστασης και της ραχίτιδας (φυσιολογική γGT στους τύπους PFIC 1,2)

Γ. τον προσδιορισμό των χολικών οξέων ορού και χολής με τη μέθοδο FAB - mass spectrometry (fast atom bombardment ionization mass spectrometry)

Δ. την ανοσοϊστοχημεία ηπατικού ιστού

Ε. το γονιδιακό έλεγχο

Η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ GT), ένα ένζυμο που κατεχοχίν αυξάνει στα διάφορα χολοστατικά σύνδρομα, κυμαίνεται εντός των φυσιολογικών ορίων στη χολοστατική νόσο των ασθενών αυτών (PFIC 1,2). Το εργαστηριακό αυτό «παράδοξο» βρίσκει εξήγηση στο γεγονός ότι η γ GT, που υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται σταθερά συνδεδεμένη με μία «άγκυρα» γλυκοσυλ-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης στη σωληναριακή μεμβράνη των ηπατοκυττάρων, δεν αυξάνει, διότι ο δεσμός αυτός δεν καταστρέφεται από την καθαρτική δράση των χολικών αλάτων,

λόγω της χαμηλής περιεκτικότητάς τους στη χολή των ασθενών αυτών.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών επιχειρείται:

Α. συντηρητικά με ειδική διατροφή με μέσης αλύσου τριγλυκερίδια, λιποδιαλυτές βιταμίνες (ΑΔΕΚ), ουρσοδεσοξυχολικό οξύ που τροποποιεί τη συγκέντρωση με επικράτηση των λιγότερο τοξικών χολικών αλάτων. Χολεστυραμίνη, ριφαμπικίνη και αντιισταμινικά χρησιμοποιούνται χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία στη θεραπεία του κνησμού.

Β. χειρουργικά με χολοκυστοστομία, χολοκυστοεντεροστομία, ειλεϊκό by-pass, εσωτερική παροχέτευση της χολής στην ουροδόχο κύστη και τέλος με μεταμόσχευση ήπατος.

Σημαντικά μειονεκτήματα της χολοκυστοστομίας είναι η έλλειψη αντιπερισταλτικού μηχανισμού και ο κίνδυνος χολαγγειίτιδας, ενώ η εσωτερική παροχέτευση της χολής στο έντερο (ειλεϊκό by-pass) συχνά επιπλέκεται με επίμονο διαρροϊκό σύνδρομο.

Για την εσωτερική παροχέτευση της χολής στην ουροδόχο κύστη υπάρχουν επιφυλάξεις, λόγω του κινδύνου καρκινογένεσης από το χρόνιο ερεθισμό του βλεννογόνου από τη χολή.

Η τεχνική της χολοκυστοεντεροστομίας (Partial Biliary Diversion, PBD) περιγράφηκε το 1995. Στόχος της είναι να διακοπεί ο εντεροηπατικός κύκλος, ώστε να μειωθεί η συσσώρευση των τοξικών χολικών αλάτων στο ηπατοκύτταρο που θα συνεπαγόταν την προοδευτική καταστροφή του. Προϋπόθεση για την εφαρμογή της είναι να μην έχουν επέλθει κίρρωτικές βλάβες στο ήπαρ. Φαίνεται σε γενόμενες βιοψίες ότι η επέμβαση όχι μόνο αναχαιτίζει, αλλά βελτιώνει τις ήδη υπάρχουσες ηπατοκυτταρικές αλλοιώσεις. Σημαντική είναι η συμβολή της στην υποχώρηση του κνησμού. Μεταθέτει στο χρόνο τη μεταμόσχευση, που μέχρι πρόσφατα θεωρείτο μοναδική θεραπεία της νόσου, όταν η προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση αποτελούσε μία από τις πλέον συνήθεις ενδείξεις της ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος. Τέλος, ανοίγει ευοίωνες προοπτικές και για άλλα χολοστατικά σύνδρομα στα οποία βρίσκει εφαρμογή, όπως το σ. Alagille.

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί ριζική θεραπεία της νόσου, ειδικά όταν υπάρχει κίρρωση, αλλά ενέχει τους γνωστούς κινδύνους της μεταμόσχευσης και της χρόνιας ανοσοκαταστολής.

Η αλλογενής μεταμόσχευση ηπατικών κυττάρων

(ex vivo γονιδιακή θεραπεία) αποτελεί εναλλακτική προοπτική της ορθοτοπικής μεταμόσχευσης. Με τη χρήση ανασυνδυασμένων ρετροϊών γίνεται η μεταφορά φυσιολογικών γονιδίων στα πάσχοντα ηπατοκύτταρα, τα οποία, γενετικώς διορθωμένα πλέον, επανεισάγονται στον ασθενή μέσω των μεσεντέριων ή των ομφαλικών αγγείων. Η τεχνική βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, αλλά αποτελεί τη θεραπευτική ελπίδα του μέλλοντος.

Η περίπτωση της ασθενούς μας ήρθε να προστεθεί στις άλλες 200 περίπου που έχουν αναφερθεί μέχρι την τελευταία 5ετία στη διεθνή βιβλιογραφία. Σημειώνεται ότι αν και οι πρώτες περιπτώσεις περιγράφηκαν στους απογόνους του Jacob και της Nancy Byler, σήμερα τα κρούσματα αφορούν πλέον σε άτομα και των δύο φύλων και όλων των φυλών.

Ξαναβλέποντας σφαιρικά όλο το φάσμα των χολοστατικών συνδρόμων της βρεφικής ηλικίας, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η διαφοροδιαγνωστική μας σκέψη πρέπει πλέον να περιλαμβάνει την προϊούσα οικογενή ενδοηπατική χολόσταση σε περιπτώσεις βρεφικής χολόστασης και ότι η διαγνωστική μας φαρέτρα θα πρέπει να εμπλουτισθεί με τεχνικές, όπως ο προσδιορισμός των χολικών αλάτων και η ανάλυση της σύστασης της χολής.

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου, πριν την ανάπτυξη κίρρωτικών αλλοιώσεων, θα επιτρέψει την εφαρμογή χολοκυστοεντεροστομίας που θα βελτιώσει την ποιότητα της ζωής των ασθενών και θα μεταθέσει την αναγκαιότητα της μεταμόσχευσης στο μέλλον.

Familial intrahepatic cholestasis

O. Verigaki, A.B. Skiathitou, E. Lagona
(*Ann Clin Paediatr* 2007, 54(2):169-175)

The case of a 2-month-old female is described with neonatal persistent cholestasis. The baby presented with jaundice, hepatomegaly, pruritus, failure-to-thrive, craniotabes and bone fractures. Laboratory findings consisted of hypocalcemia, hyperbilirubinemia of direct type, elevated liver enzymes but with normal γ GT levels.

The extensive investigation of cholestasis revealed a disorder in the cholic acids metabolism: elevated serum cholic acids levels and Bile Salt Export Pump (BSEP) deficiency, findings which set the diagnosis of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 2

(PFIC 2).

The administration of medical therapeutic agents such as ursodeoxycholic acid, rifampicin, antihistamines was unsuccessful. At the age of twelve months, the patient underwent an operation of Partial Biliary Diversion (PBD) with external discard of the bile. Soon after the surgery both clinical symptomatology and laboratory parameters improved.

We conclude that biliary diversion in our patient delayed progression to hepatic fibrosis postponing liver transplantation which is the treatment of choice of PFIC.

Key words: *Intrahepatic cholestasis, partial biliary diversion.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van Mil S W C , Houwen R H J & Klomp L W J . Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. J. Med. Gen 2005; 42:449-463.
2. Jansen P L M, Muller M . The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. Gut 2000; 45:1-5.
3. Whittington P., Emerick K.M. Progressive familial intrahepatic cholestasis.<http://www.emedicine.com/ped/topic2771.htm>
4. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Journal of Gastroenterology and Hepatology June 1999 volume 14 issue 6 page 594.
5. Shneider BL. Progressive intrahepatic cholestasis.mechanisms, diagnosis and therapy. PediatrTransplantation 2004; 8:609-612.
6. Wan Lin g, Soroka C.J and Boyer J.L. The role of bile salt export pump mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. J Clin Invest110:965-972(2002).
7. Kurbegov A.C, Setchell K.D.R., Hass J.E., Mierau G.W., Narkewicz M., Bancroft J.D., Karrer F. and Sokol R.J. Biliary Diversion for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Improved Liver Morphology and Bile Acid Profil. Gastroenterology 2003; 125:1227-1234.
8. Taylor K.A., Knisely A.S., Bull L. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 1 and 2. 2003 funded by the NIH Developed at the University of Washington, Seattle.
9. Emond J.C. and Whittington P.F. Selective Surgical Management of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (Byler's Disease). J Ped Surg 1995; 30:1635-1641.