

# COLESTAZA CRONICĂ LA SUGAR

## *Chronic cholestasis in infancy*

**Dr. Daniela Patrichi**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Articolul este focalizat pe o serie de entități/afecțiuni care se asociază cu colestaza cronică la sugar. În articol se discută: definiția și fiziopatologia colestazei; consecințele colestazei; abordarea diagnosticului colestazei la sugari și copii; diagnosticul diferențial al colestazei cronice; colestaza obstructivă cronică (colestaza cronică în asociere cu «paucitatea» căilor biliare; colestaza cronică hepatocelulară).

**Cuvinte cheie:** colestaza cronică; sugar.

### ABSTRACT

This article focuses on the few disorders that produce chronic cholestasis in infants. The author presents: definition and pathophysiology of cholestasis; the consequences of cholestasis; an approach to diagnosis of cholestasis in infancy and childhood; the differential diagnosis of chronic cholestasis in infancy (chronic obstructive cholestasis; chronic cholestasis in association with ductal paucity; chronic hepatocellular cholestasis).

**Key words:** chronic cholestasis; infancy.

Colestazele nou-născutului și sugarului au o frecvență diferit apreciată de autori, dar nu neglijabilă. Diferențierea între colestaza extrahepatică și intrahepatică este fundamentală și trebuie efectuată cât mai din vreme, pentru că prima beneficiază de tratament chirurgical.

Reducerea fluxului biliar conduce la retenție biliară, clinică și biologică.

### 1. SEMNE COMUNE ALE COLESTAZEI EXTRA-ȘI INTRAHEPATICE

*Pe plan clinic* se descriu următoarele semne clinice comune celor două tipuri de colestază: icter al tegumentelor și mucoaselor, urini hiperchrome, scaune decolorate, prurit, hepatomegalie.

Aprecierea decolorării scaunelor, a gradului acestei decolorări și a evoluției sale (intermitentă sau permanentă) prin supravegherea zilnică a copilului în

mediu spitalicesc permite diferențierea colestazei complete de cea incompletă și a colestazei permanente de cea intermitentă. Pruritul nu apare niciodată înaintea vârstei de 4-5 luni; el apare mai devreme în colestaza intrahepatică decât în colestaza extrahepatică.

*Biologic* se întâlnesc următoarele modificări: hiperbilirubinemie conjugată, hiperlipemie, hipercolesterolemie, creșterea în sânge a fosfatazelor alcaline și a 5-nucleotidazei, steatoree (mai mult sau mai puțin evidentă). Valori foarte mari ale colesterolului total pot orienta spre o colestază intrahepatică și anume prin hipoplazie ductulară. Studiul retenției de BSP nu are valoare în caz de icter.

La aceste date se adaugă cele obținute prin investigații radiologice. Astfel, colangiografia intravenoasă sub perfuzie timp de 12 ore permite excluderea unui obstacol complet pe căile biliare extrahepatice dacă substanța de contrast radioopacă apare în tubul digestiv.

Adresă de corespondență:

Dr. Daniela Patrichi, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

## 2. DIFERENȚIEREA CELOR DOUĂ TIPURI DE COLESTAZĂ

Diferențierea colestazei extrahepatice de colestaza intrahepatică se face pe baza datelor anamnestice, clinice, biologice.

Anamneza corect efectuată poate depista la aceeași familie alte cazuri de colestază neonatală prelungită, situație ce poate orienta către o atrezie a căilor biliare intrahepatice „sindromatică” sau izolată, spre o mucoviscidoză sau deficit de alfa-antitripsină.

*Examenul clinic* permite recunoașterea fa-ciesului particular, al hipoplaziei ductulare sindromatice sau a celui particular trisomiei 21, ultima afecțiune fiind asociată mai frecvent cu o hepatită neonatală. Examenul clinic poate depista un sindrom de polisplenie cu *situs inversus*, ficat situat median și simetric, mezenter comun, malformații întâlnite mai frecvent în atrezia de căi biliare extrahepatice. Asocierea colestazei la un nou-născut sau sugar subfebril, cu stare generală alterată, cu prezența unui hidrocel sau hernii inghinale sau ombilicale, la nivelul cărora tegu-mentele au o colorație verzuie, orientează spre o peritonită biliară, secundară de obicei perforației spontane a căilor biliare.

Pentru diferențierea celor două tipuri de colestază se iau în discuție patru criterii clinice; aprecierea culorii scaunelor 10 zile consecutiv, greutatea la naștere, vârsta la debutul decolorării scaunelor și caracterele hepatomegaliei.

În favoarea unei colestaze extrahepatice pledează greutatea normală la naștere, decolorarea precoce, completă și permanentă a scaunelor, hepatomegalia dură. În plus, evoluția lent des-crescândă a icterului pledează pentru colestaza intrahepatică, în timp ce accentuarea progresivă a icterului este un argument în favoarea atreziei de căi biliare extrahepatice.

Urmărirea evoluției clinice necesită prelungirea supravegherii copilului cu sindrom de colestază. Din cauza necesității unei intervenții chirurgicale precoce în caz de atrezie a căilor biliare extrahepatice, prelungire perioadei de urmărire nu se poate lua în discuție în aceste situații.

*Examenul biologic* propuse pentru dife-rențierea colestazei complete de cea incompletă sunt puțin evocatoare; aceasta, din cauză că pe de o parte există colestaze intrahepatice complete greu de diferențiat de colestazele din atrezia de căi biliare extrahepatice și, pe de altă parte, există colestaze extrahepatice incomplete la debut, timp de zile sau săptămâni și care devin complete mai

târziu. Printre aceste examene pot fi citate : testul hemolizei *in vitro* în prezența apei oxigenate și testul absorbției vitaminei K. O creștere a a-fetoproteinei serice este întâlnită în hepatitele neonatale; determinarea sa prin metode radio-imunologice evidențiază totuși o zonă de supra-punere între concentrațiile observate în cursul hep-atitei neonatale și cele constatate în atrezia de căi biliare extrahepatice. Lipoproteina X din ser este prezentă în toate colestazele severe, extra- sau intrahepatice. Concentrația acizilor biliari în ser este mai crescută, dar în mod nesemnificativ, în cursul atreziei de căi biliare extrahepatice: deter-minarea raportului chenodezoxicolat/colat nu pare să aibă valoare în diferențierea celor două tipuri de colestază.

Mai sensibile sunt următoarele investigații: determinarea 5-nucleotidazei sanguine cu valori mai crescute în atrezia de căi biliare extrahepatice și determinarea în scaun a excreției colatului marcat radioactiv cu carbon (14 C), cu valori foarte scăzute în cazul atreziei de căi biliare extrahe-patice.

Aceste două ultime investigații au inconve-nientul că necesită tehnici laborioase și nu sunt mai sensibile decât testul cu roz Bengal marcat radioactiv cu iod, test mult mai ușor de realizat. Testul constă în administrarea de roz Bengal intra-venos și urmărirea excreției în scaun a izotopului injectat timp de 72 de ore. Valori mai mici de 10% din doza injectată se întâlnesc în colestazele com-plete și corespund în marea majoritate a cazurilor atreziilor de căi biliare extrahepatice; o excreție superioară valorii de 20% permite infirmarea obsta-colului complet pe căile biliare extrahepatice. Dificultatea survine în colestazele în care excreția este situată între 10 și 20%. Unii autori au propus sensibilizarea testului cu roz Bengal radioactiv, prin repetarea sa după administrarea de feno-barbital sau de colestiramină; în acest caz, există riscul de a se prelungi momentul intervenției chi-rurgicale.

*Examenul histologic* al fragmentului de ficat recoltat prin puncție biopsie hepatică nu este specific anumitor tipuri de colestază.

Cele mai frecvente modificări histologice, în ordine descrescândă, sunt: proliferarea neocana-liculară, prezența trombilor biliari în spațiul port, fibroză portală importantă, necroză focală hepato-citară. Proliferarea neocaniculară, prezența trombilor biliari în canaliculele biliare interlo-bulare, pledează în favoarea unui obstacol pe calea biliară principală.

Aproximativ 95% dintre colestazele extrahepatice pot fi diagnosticate înainte de intervenția chirurgicală prin asocierea datelor anamnestice, clinice și biologice simple cu proba cu roz Bengal marcat și cu examenul histologic al ficatului.

Proba cu roz Bengal marcat și examenul histologic al ficatului nu sunt necesare dacă în cursul observației minuțioase de 10 zile colestaza rămâne completă și permanentă.

### 3. ETIOLOGIA COLESTAZEI LA SUGAR

Principalele cauze ale colestazei obstructive la sugar, cauzele principale de colestază hepatocelulară sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1.** Cauzele majore ale colestazei la sugar

<p><b>Colestaza obstructivă:</b>            Atrezia biliară            Chistul de coledoc            Colelitiaza            Colangita sclerozantă primară            Colangita infecțioasă            Colangita asociată cu histiocitoza celulelor Langerhans</p> <p><b>Colestaza asociată „paucității” căilor biliare:</b>            Sindromul Alagille            Paucitatea ductală nonsindromatică            Colestaza asociată rejecției grefei <i>ductopenice</i></p> <p><b>Colestaza hepatocitară:</b>            Hepatita            Deficiența de <math>\alpha</math>1-antitripsină            Erori „înnăscute” ale sintezei acizilor biliari            Colestaza indusă de „medicamente”            Colestaza asociată TPN (<i>total parenteral nutrition</i>)            Colestaza intrahepatică familială progresivă</p>
--

O serie de mecanisme au fost identificate experimental în colestaza hepatocelulară și se consideră a fi importante de asemenea și în colestazele întâlnite la ființa umană. Aceste mecanisme sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2.** Mecanisme moleculare ale colestazei hepatocelulare

<p>„Injurie” primară a membranei hepatocitare            Inhibiție a proceselor de transport activ            „Afectare” anatomică subcelulară            „Amplificare” prin diverse mecanisme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retenția colesterolului cu alterarea fluidității membranei</li> <li>• Retenția sărurilor biliare cu injurie secundară a membranei</li> <li>• Formare secundară de acizi biliari „colestatici”</li> <li>• Reducerea <i>pool</i>-ului sărurilor biliare și recirculația enterohepatică</li> </ul>
--

„Injuria” primară a membranei hepatocitare poate fi rezultatul „injuriei” oxidative chimice sau „injuriei” ischemice – reperfuzie, sau administrării de substanțe cum ar fi, cyclosporina, care se încorporează în membrane și alterează „fluiditatea”.

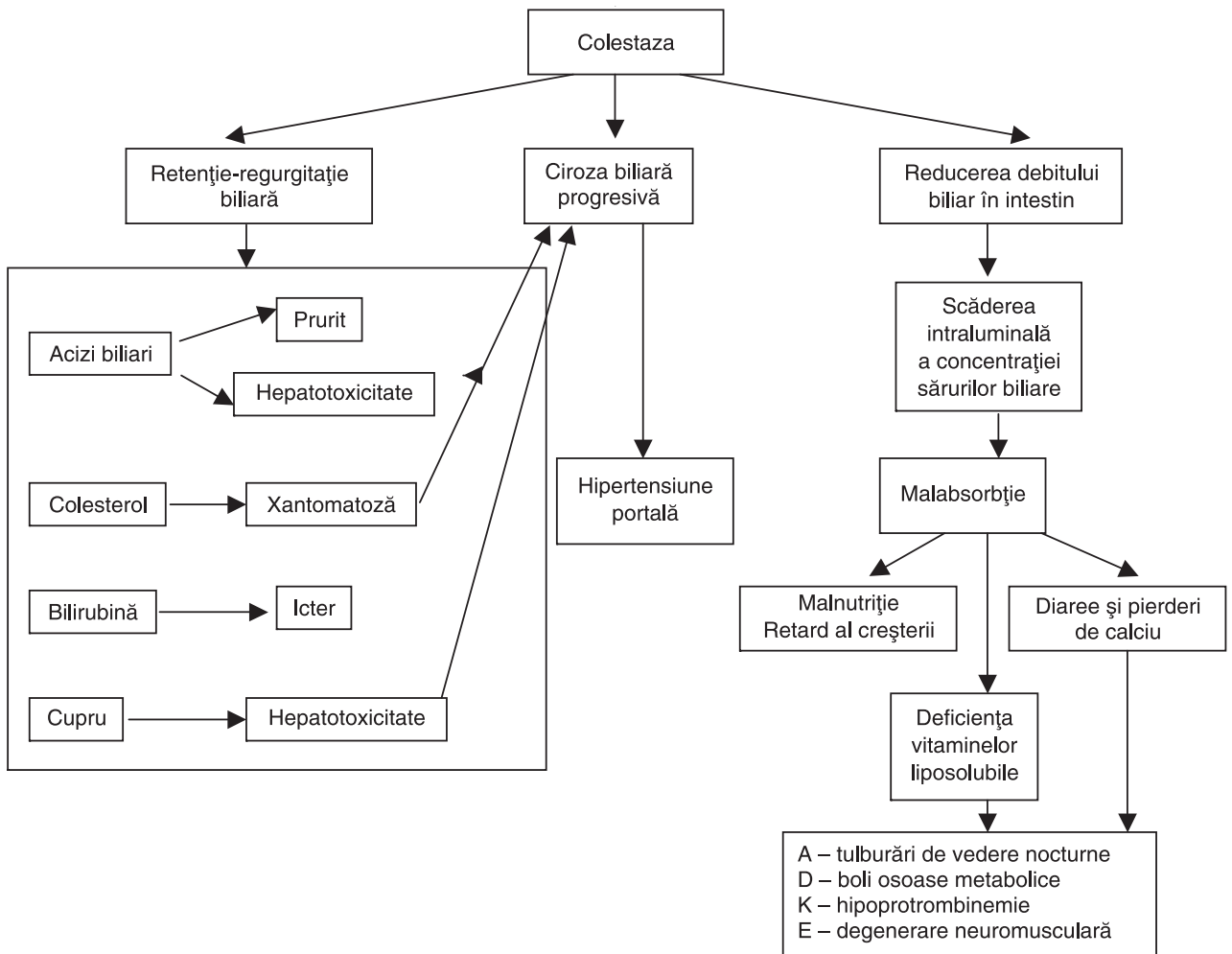
Inhibiția proceselor de transport active a fost sugerată ca un mecanism al nutriției parenterale totale – inductoare a bolii hepatice și a „colestazei” induse de cyclosporină. Transformările și modificările anatomice subcelulare pot interfera cu mecanisme excretorii importante. De exemplu, modificările în complexul paracanicular al microtuburilor poate fi un eveniment prim în *colestaza copiilor indieni nord-americani* (Weber et al, 1981) și în unele cazuri de colestază induse de medicamente. Oricare ar fi cauza, odată ce colestaza debutează, apare amploarea sa prin diverse mecanisme.

### 4. CONSECINȚELE COLESTAZEI

Efectele colestazei sunt profunde și larg extinse (Balistreri WF, 1985, Ramirez RO et al, 1994). Deși principalele efecte interesează funcția ficatului și intestinului, efectele secundare pot afecta fiecare sistem de organe. Fig. 1 prezintă consecințele colestazei: efecte majore (retenția de bilă, injuria hepatică, reducerea debitului biliar în intestin).

Efectele primare sunt retenția și regurgitația bilei în sânge și reducerea debitului biliar în intestine. Aceste efecte determină secundar agravarea bolii hepatice și a bolilor sistemice.

Retenția constituenților biliari determină o serie de evenimente clinice importante. Inițial, se produce retenția bilirubinei conjugate și regurgitarea sa în serul sanguin. Excreția bilirubinei conjugate este o treaptă limitată ca valoare a clearance-ului bilirubinei. Mecanismul excreției bilirubinei monoglucuronid și diglucuronid de către hepatocite nu a fost exact determinat (Crawford JM, 1993). Deși este posibil implicat ATP-transportor anion organic dependent, acesta nu este singura cale clară. Date recente sugerează că microtubii sunt implicați în excreția bilirubinei conjugate. Căile pot fi suplimentare și suprapuse. Rata excreției bilirubinei conjugate de către ficat se corelează cu rata transportului sărurilor biliare și cu rata de formare a bilei; de aceea, orice situație care determină reducerea formării de bilă determină retenția bilirubinei conjugate. În cursul colestazei, conjugarea bilirubinei continuă, dar excreția sa este redusă. Mecanismul prin care bilirubina conjugată regurgitează în serul sanguin este neclar dar poate fi diferit în



**Figura 1.** Unele dintre consecințele colestazei. Efectele majore sunt: retenția biliară, „injuria” hepatică, reducerea debitului biliar în intestin. Acestea produc efecte secundare, unele dintre ele amplificând colestaza.

raport cu etiologia bolii. În colestaza hepatocelulară, în care formarea bilei este redusă, bilirubina conjugată refluează direct prin hepatocite *via* difuziune sau exocitoză celulară. Pe de altă parte, în colestaza obstructivă bilirubina conjugată poate intra în spațiul canalicular și să se scurgă prin o joncțiune cu etanșitate slăbită.

Prezența concentrației scăzute a bilirubinei conjugate este un semn principal de colestază. Rezultatul său este icterul care poate fi detectat prin icterul scleral la o concentrație scăzută de 2mg/dl și prin urinile închise la culoare. Concentrația bilirubinei conjugate este afectată de rata de producere a bilirubinei, de gradul colestazei și căile alternative de eliminare și în principal de excreția renală. Magnitudinea creșterii bilirubinei nu este importantă pentru diagnostic, deoarece nu reflectă tipul sau gradul colestazei. De exemplu, alte investigații indică clar faptul că pacientul tipic cu hepatită neonatală cu celule gigante are un flux biliar mai mare decât pacientul cu atrezie biliară,

concentrația bilirubinei conjugate serice la acesta din urmă este, de obicei, mai înaltă, situație care probabil reflectă o creștere în producerea bilirubinei. O concentrație a bilirubinei conjugate ce depășește 30mg/dl este neobișnuită, deși poate apărea. Pentru că bilirubina conjugată este legată relativ slab de albumină, ea poate să se separe relativ ușor și să fie filtrată în urină. Situații ca: urină intens închisă la culoare, sau scutece, chiloși pătați de urină sunt raportate de părinții copiilor cu colestază, iar examenul urinii este util pentru evaluarea copilului cu icter.

Creșterea concentrației serice a bilirubinei neconjugate este prezentă la mulți pacienți cu colestază. Rata conjugării bilirubinei este probabil redusă prin inhibiția produsă final sau ca rezultat al injuriei hepatocitelor. Rata producției de bilirubină poate, de asemenea, să fie crescută ca rezultat al hemolizei care poate acompania colestaza. Noile metode de determinare a bilirubinei în serul sanguin au dus la descoperirea unei fracțiuni a bilirubinei

serice care este legată covalent de albumină, cunoscută ca *delta bilirubină* sau *biliprotein*. Această fracțiune poate explica proporția mai mare a bilirubinei totale la pacienții cu icter colestatic, dar aceasta este absentă la pacienții cu hiperbilirubinemie neconjugată. Acest complex este format în plasmă printr-un proces nonenzimatic care implică *acyl migrarea* bilirubinei de la esterul glucuronid cu formarea unei legături amide între un acid propionic *side chain* și o lezină reziduală din albumina din plasmă. Prezența unei cantități largi de *bilirubină delta* indică o colestază de durată (*longstanding*). Orice cantitate de bilirubină în sângele cordonal sau în sângele nou-născutului este un semn important, indicator al colestazei, care antedatează nașterea (Weber AM et al, 1981).

Hipercolemia sau creștere concentrației serice a sărurilor biliare este o consecință universală a colestazei (Whittington PF 1996). Transportul sărurilor biliare din plasmă în bilă este principala forță motorie în formarea bilei (Erlinger S, 1990; Nathanson MH et al, 1991). Insuficiența transportului sărurilor biliare poate fi un mecanism principal al colestazei sau poate fi o consecință a efectelor colestazei asupra funcției hepatocitare. În fiecare din aceste situații, retenția sărurilor biliare apare în celulele hepatice, fapt care determină *down-regulation* a sintezei noilor acizi biliari și o reducere în general a dimensiunii *pool*-ului total. Sărurile biliare sunt regurgitate din hepatocit, situație care determină o creștere a concentrației sărurilor biliare în circulația periferică.

Deoarece mișcarea sărurilor biliare în circulația enterohepatică reprezintă forța motorie majoră pentru formarea bilei, gradul de colestază este amplificat de aceste evenimente. În general, pacientul cu colestază prezintă o creștere a concentrației serice a sărurilor biliare în hepatocite, o scădere a sărurilor biliare în circulația enterohepatică și o scădere a *pool*-ului total al sărurilor biliare.

Una dintre consecințele clinice comune ale colestazei este *pruritul*. Mecanismul de realizare al pruritului în boala hepatică nu este integral înțeles și există o serie de dezbateri majore privitor la relația sa cu retenția sărurilor biliare (Jones EA et al, 1990 și 1992). Concentrația serică sau tisulară a sărurilor biliare nu se corelează bine cu intensitatea (gradul pruritului, deși toți pacienții cu prurit asociat cu boala hepatică prezintă o creștere semnificativă a sărurilor biliare serice). Abordarea terapeutică, care reduce în general pruritul, reduce de asemenea și concentrația serică a sărurilor biliare.

Teorii noi sugerează că pacienții care prezintă diferite reacții de hipersensibilitate la creșterea

concentrației serice a sărurilor biliare, care acționează pe nervii aferenți periferici ai durerii, prezintă senzații de arsură. Aceasta afectează căile mediate de opiacee și căile *cholestasis-associated itching* ce pot fi blocate de antagoniștii opiaceelor (Bergasa NV et al, 1991). „Arsurile“ nu par să fie asociate cu eliberarea de histamină, deci terapia cu antihistaminice este ineficace (Whittington PF, 1996).

Pentru pacientul cu colestază, pruritul poate fi o problemă minoră, dar poate fi și severă cu afectarea calității vieții, și chiar „amenințătoare de viață“. „Scărpinatul“ este cel mai determinabil efect al pruritului. Intensitatea/gradul pruritului poate fi „cuantificat“ prin manifestările clinice legate de „scărpinat“, situație care a permis urmărirea răspunsului la terapie și mai recent a „*computer-assisted scratchometers*“ (Talbot TL et al, 1991). Scărpinatul duce la abraziuni și mutilări ale tegumentelor la unii pacienți. Pot să apară secundar infecții ale tegumentelor. Scărpinatul constant are consecințe serioase. Acești copii prezintă insomnie, tulburări de atenție, performanțe școlare slabe și o formă de hiperchinezie care poate fi importantă în ceea ce privește afectarea echilibrului psihic. Deși manifestările psihice nu au fost raportate, copilul mare este neputincios și poate deveni candidat la suicid. Un prurit care nu se remite și nu răspunde la tratament poate fi o indicație de transplant hepatic (Whittington PF et al, 1990 și 1991).

Efectele pruritului sunt dependente de vârstă. Mulți părinți și medici pediatri se întrebă de ce copiii mici cu colestază nu prezintă prurit. Whittington PF, (1996) consideră că sugarul și copilul mic prezintă prurit, dar ei sunt din punct de vedere „al procesului de dezvoltare“, incapabili să se scarpine. Scărpinatul implică folosirea brațelor, antebrațelor și degetelor într-o mișcare coordonată, care apare cu o frecvență tipică (Talbot TL et al, 1991). Se pare că abilitatea de scărpinare apare în a 6-a sau a 7-a lună de viață, de obicei în jurul urechilor sau la rădăcina nasului. De la aceste niveluri, semnele determinate de scărpinat se extind la cap, apoi la trunchi și în final la extremități la vârsta de 12-14 luni.

Semnele de mutilare determinate de scărpinat se văd la copiii mai mari, dar ele nu apar decât după prima copilărie. Copilul mic nu se scarpină, dar asta nu înseamnă că el nu prezintă prurit. Sugarii și copiii mici cu colestază sunt adesea iritabili și nesociabili, acesta fiind răspunsul lor la prurit.

Retenția sărurilor biliare determină injuria membranelor biologice în tot corpul. Ficatul este cel

mai mult afectat. Retenția sărurilor biliare hidrofobe determină încorporarea lor în interiorul membranelor, care alterează fluiditatea și funcția acestora (Reichen J et al, 1994). Injuria membranelor hepatocitelor de către sărurile biliare constituie un important amplificator al colestazei. Formarea și retenția secundară a acizilor biliari cholestatici ca acidul lithocolic determină mai departe „injuria” membranei. Sărurile biliare pot fi de asemenea, un mediator al fibrozei hepatice.

„Injuria” eritrocitelor poate determina *anemie hemolitică spur-cell* (aspectul de *spur-cell*/eritrocite „spiculate” ce au valoare diagnostică în anemia hemolitică „spur-cell” din bolile hepatice.

Mulți pacienți cu colestază cronică prezintă *asthma-like sindrom*, care poate fi destul de sever, fără răspuns la terapia convențională a astmului bronșic (Whittington PF et al, 1994, 1996). Wheezing-ul dispare cu terapia efectivă a colestazei, fapt ce sugerează că este un eveniment secundar. Opinia lui Whittington PF este că retenția sărurilor biliare determină iritația membranelor respiratorii și un tablou clinic *asthma-like picture*.

Pacienții cu colestază cronică au frecvente epistaxisuri care sunt cauzate probabil prin același mecanism ca „*asthma-like picture*”. Acești pacienți pot prezenta epistaxisuri amenințătoare de viață, fără parametri anormali de coagulare și fără probleme anatomo-clinice la nivelul căilor aeriene nazale.

Hiperlipidemia este caracteristică unor boli colestatice, dar nu tuturor (Sabesin SM, 1982).

Colesterolul seric este crescut în colestază din cauza faptului că degradarea metabolică și excreția lui sunt afectate. Bila este calea excretorie normală pentru colesterol și cu reducerea formării bilei, colesterolul este reținut. Retenția colesterolului poate determina o creștere a conținutului în colesterol al membranei și o reducere a fluidității membranei, în acest fel amplificând colestaza. De altfel, sărurile biliare sunt produse metabolice ale colesterolului. La pacienții cu colestază sinteza sărurilor biliare este redusă. O cantitate mare din colesterolul plasmatic este sub formă de lipoproteină-X, o lipoproteină anormală văzută numai în serul pacienților care prezintă colestază. Deși densitatea sa prin centrifugare este similară cu a *lipoprotein-low density*, structura sa este foarte diferită. Colesterolul are un conținut înalt în fosfolipide și albumină și o structură *plate-like rouleau* când este vizionat în microscopie electronică.

Marcata creștere a colesterolului seric, văzută la copiii care prezintă colestază, care frecvent depășește 1000 mg/dl și uneori atinge 4000 mg/dl, probabil

că nu are un efect atât de mare asupra sistemului cardiovascular ca o creștere similară a *lipoprotein-low density* în hipercolesterolemia familială. Aceasta poate fi cauzată de „împachetarea” colesterolului în lipoproteina X, care împiedică astfel interacțiunea cu endoteliul vascular. Deși ea trebuie să fie luată în considerație în strategia terapeutică, potențialul pentru boala vasculară este probabil scăzut (Ramirez RO et al, 1994). Câteva studii la copiii cu colestază cronică au demonstrat accelerarea bolii cardiovasculare. Contribuția colesterolului din alimentație la creșterea colesterolului seric la pacienții cu colestază este probabil minimală. Limitarea dietei pentru a reduce colesterolul seric nu este justificată, deoarece această atitudine poate avea efecte secundare asupra nutriției. În plus, utilizarea agenților orali de legare a sărurilor biliare (*oral bile salt-binding agents*) tip cholestyramina, are efect mic asupra colesterolului în această situație. Folosirea de agenți care blochează sinteza colesterolului a fost utilizată rar în colestază și nu poate fi recomandată în prezent. Abordarea corectă a tratamentului hipercolesterolemiei în boala hepatică colestatică constă în tratamentul bolii hepatice înseși.

Xantoamele pot fi rezultatul depozitării de colesterol în derm. Dezvoltarea xantoamelor este mult mai întâlnită în colestaza obstructivă decât în colestaza hepatocelulară. Xantoamele se pot dezvolta rapid, în câteva luni în obstrucția biliară extrahepatică acută. Xantoamele dezvoltate acut sunt de obicei de tip eruptiv, care sunt leziuni pustulare albe de 1-2 mm cu vârful ascuțit, care apar întâi pe trunchi și în aria scutețelor. Xantoamele planare care apar inițial în jurul ochilor, dar, de asemenea, la nivelul pliurilor palmare și plantare și în regiunea gâtului, se dezvoltă mai lent și sunt văzute în principal în sindroamele de colestază cronică. Xantomele tuberoase sunt asociate cu o durată lungă a colestazei și se dezvoltă deasupra suprafețelor extensoare (ex.: coatele, tendoanele achiliene și la nivelul genunchilor); ele sunt neobișnuite la copii (Ramirez RO et al, 1994).

Unul dintre efectele majore ale colestazei, în particular ale colestazei cronice, este insuficiența creșterii (Kaufmann SS și colab, 1987; Shepherd KW, 1994). Mecanismul insuficienței creșterii include: malabsorbția, anorexia, utilizarea redusă de nutrienți, tulburările hormonale și injuria secundară tisulară. Malabsorbția în boala hepatică colestatică este rezultatul reducerii transportului sărurilor biliare în intestin, care determină insuficiența digestiei și absorbției grăsimilor. Digestia

este afectată, deoarece sărurile biliare sunt importante în funcționarea lipazei, dependentă de sărurile biliare și în stabilizarea complexului lipază-co-lipază. Suplimentar, sărurile biliare sunt importante în stabilizarea emulsiei de lipide, care este importantă prin creșterea ariei asupra căreia acționează lipaza. Absorbția este inefficientă din cauza formării reduse de miceli intestinale, importante pentru îndepărtarea produselor finale ale lipolizei, afectându-se absorbția lor. Rezultatul acestor evenimente este malabsorbția grăsimilor și vitaminelor liposolubile. Malabsorbția grăsimilor determină pierderea unei surse de calorii care este importantă în nutriția sugarului (Kaufmann SS și colab., 1987; Shepherd KW, 1994).

În continuare, transportul grăsimilor în colon poate determina secreție colonică și diaree. Adulții cu malabsorbție a grăsimilor adesea prezintă anorexie. Anorexia poate apărea, de asemenea, la sugar, dar mult mai frecvent aceștia primesc cantități crescute de formule dietetice pentru compensarea pierderilor de calorii. În final, pierderea de grăsimi în scaun determină, de asemenea, pierderea de calciu prin formarea de „calcium soaps“ din acizi grași. Aceasta poate avea un rol important în *boala osoasă la copiii și adulții cu coleastăză cronică* (Whittington PF, 1996). Tratatamentul malabsorbției grăsimilor implică, în principal, substituție dietetică. La copilul mare, o dietă bogată în glucide și proteine poate fi înlocuită cu o dietă ce conține trigliceride cu lanț lung. La sugar, la care această dietă poate să nu fie posibilă, substituția cu o formulă ce conține trigliceride cu lanț mediu poate ameliora absorbția grăsimilor și nutriția. Această dietă nu este totuși bine probată, și formula cu trigliceride cu lanț mediu poate să „nu merite banii“ (*not be worth their expense*) (Whittington PF, 1996). Terapia de substituție cu săruri biliare nu este practică. Acidul ursodeoxicolic, care este utilizat în tratamentul unor boli colestatice, nu formează un amestec de miceli și nu are rol în absorbția grăsimilor. Malabsorbția vitaminelor liposolubile poate determina deficit al vitaminelor respective. Vitaminele E, D, K și A sunt „malabsorbite“ în coleastăza hepatică. Deficiența de vitamină E poate determina neuropatie periferică și posibil hemoliză. Deficiența de vitamină D determină osteomalacie și rahitism. Deficiența de vitamină K determină coagulopatie și posibil reduce dezvoltarea cerebrală (Whittington PF, 1996). Deficiența de vitamină A nu determină o boală clinică în cadrul coleastăzei. În coleastăza cronică, o atenție deosebită trebuie acordată prevenirii deficienței vitaminelor liposolubile. Aceasta

se realizează prin administrarea vitaminelor liposolubile și monitorizarea răspunsului la terapie (Ramirez RO et al, 1994).

## 5. ABORDAREA DIAGNOSTICULUI COLESTAZEI LA SUGAR

Diagnosticul diferențial al coleastăzei la nou-născut și sugar este mult mai larg decât la copilul mare (Alagille D, 1979; Balistreri WF, 1985; Fitzgerald JF, 1988; Sass-Kortsak, 1974; Suchy FJ 1994) din cauza faptului că imaturitatea ficatului este mai sensibilă la diverse injurii și din cauza răspunsului mai limitat, secundar imaturității ficatului.

Colestaza se dezvoltă ca răspuns la o largă varietate de „insulte“. Deși rațiunile pentru acest răspuns nu sunt pe deplin clare, se consideră că ar fi rezultatul mai multor mecanisme critice ale formării bilei (Suchy FJ, Balistreri WF, Houby JE et al, 1981). Așa numita *coleastăză fiziologică* este rezultatul imaturității acestor mecanisme (Suchy FJ; Balistreri WF; Houby JE et al 1981). Aceasta este mai corect prezentată ca *hipercholeremia fiziologică*, și se caracterizează prin creșterea concentrației sărurilor biliare în serul sanguin la sugarii normali, fiind la un nivel egal cu acela de la adulții cu coleastăză patologică. Dezvoltarea acestei entități este posibil întâlnită la copiii sensibili la o varietate de „insulte“ ca *sepsisul cu germeni gram negativi, insuficiența cardiacă, boli metabolice și expunerea la doze minime de substanțe toxice*. Din această cauză, este înțelept de „a privi“ cauza „dincolo de ficat“ pentru a găsi etiologia bolii hepatice printr-o serie de investigații care trebuie luate în considerație.

Diagnosticul diferențial al bolii hepato-biliare cu coleastăză neonatală este limitat. Surse bibliografice recente prezintă liste lungi cu entități ce pot produce „potențial“ coleastăză hepatică, dar numai 15 entități prezentate în *tabelul 1* determină peste 95% dintre cazurile de coleastăză neonatală (a se vedea tabelul 1).

## 6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COLESTAZEI CRONICE LA COPIL

### Colestaza obstructivă cronică

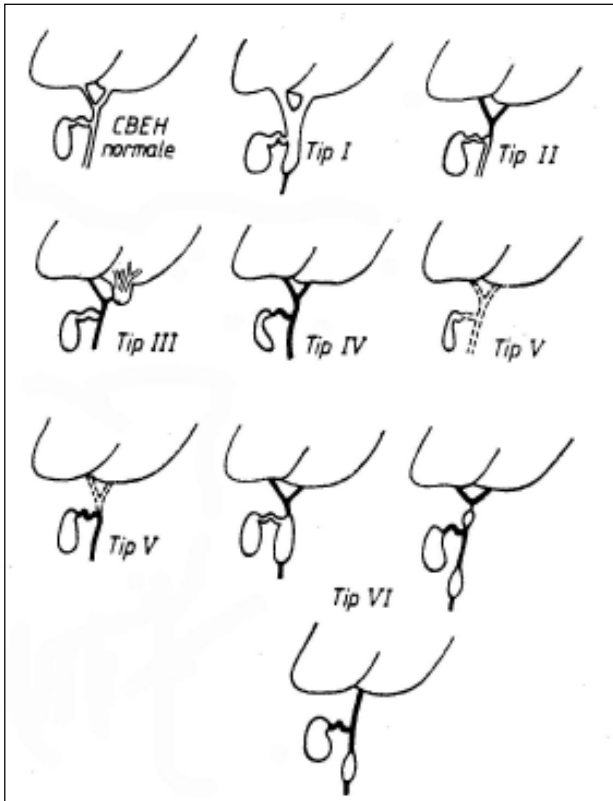
**Atrezia biliară** (atrezia de căi biliare extra-hepatice-ACBEH)

Atrezia de căi biliare extrahepatice (ACBEH) reprezintă o maladie rară.

În cifre absolute, diferiți autori dau frecvențe între 1 caz la 8.000-20.000 de nou-născuți, cifrele

fiind de 4-5 ori mai mari în țările din jurul Oceanului Pacific și Indian, în special în Japonia.

ACBEH interesează de obicei totalitatea CBEH sau cel puțin canalul hepatic în întregime. Uneori însă, atrezia este parțială, segmentară (figura 2).



**Figura 2.** Tipuri anatomice de atrezie a căilor extrahepatice (după Ladd și Gross, modificat de Alagille).

Căile biliare sunt înlocuite fie de un cordon fibros, fie de un canal gol, întrerupt din loc în loc de porțiuni atreziante sau fibroase. Procesul de atrezie se poate extinde și la nivelul originii intrahepatice a canalelor hepatice.

Patogenia ACBEH este discutată. Se iau în discuție două teorii: teoria malformativă și teoria inflamatorie.

*Teoria malformativă* explică ACBEH ca o consecință a unei anomalii genetice produse în perioada ontogenezei sau mai târziu. Este vorba fie de absența dezvoltării căilor biliare extrahepatice, fie mai precis de absența de „canalizare” a schiței epiteliale primitive în stadiul embrionar.

*Teoria inflamatorie* explică ACBEH ca fiind secundară unor procese, cel mai probabil de natură infecțioasă.

Datele obținute prin studiul histologic al cupelor seriate din canalul fibros, reliefat al CBEH, prelevat în cursul hepatoportoenterostomiei, sunt în favoarea unei leziuni câștigate și evolutive a procesului atreziant:

- prezența reacției inflamatorii în grosimea peretelui conductului atreziat;
- prezența în plină fibroză disecantă a unor canale cu epiteliu cubic conținând bilă.

### Tablou clinic și paraclinic

Evoluția ACBEH se face în două etape distincte din punct de vedere clinic, biologic și histologic:

**Prima etapă** – primele 2 luni de viață – afecțiunea se prezintă sub aspectul unei colestaze cronice, cu următoarele particularități:

- pe *plan clinic*: icter cu debut variabil, de obicei precoce, în prima săptămână de viață, pretând la confuzie cu icterul neonatal; icterul poate fi prezent chiar în primele 24 ore de viață (în 33%-45% dintre cazuri după unele statistici), sau, mai rar, debutul este tardiv după 1-2 săptămâni sau chiar mai târziu;
- decolorarea scaunelor, adesea precoce, din primele zile de viață, uneori progresivă, în cursul primei luni de viață;
- urini hiperchrome precoce;
- hepatomegalie, ce apare din primele zile de viață;
- splenomegalie, de obicei absentă în primele zile de viață.

Ceea ce este remarcabil în toată această perioadă este faptul că nu există tulburări digestive, apetitul este normal, copilul continuă să crească în greutate, starea generală este bună, nu se constată semne infecțioase sau neurologice.

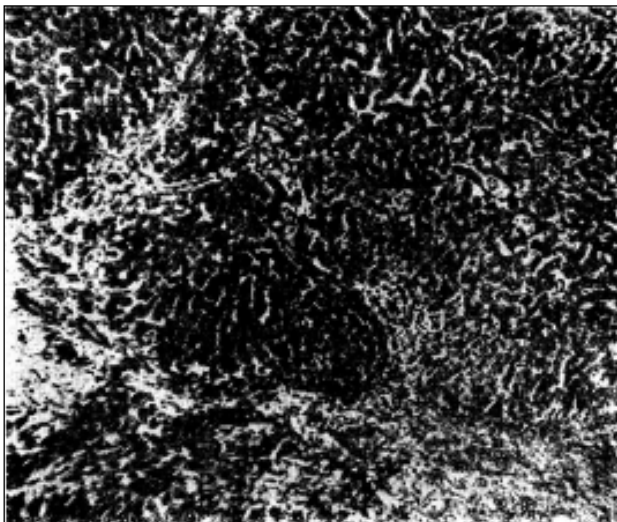
*Examenle biologice* confirmă colestaza: hiperbilirubinemie de tip conjugat, creșterea în sânge a colesterolului total, fosfatazelor alcaline și 5-nucleotidazei; transaminazele glutampiruvice sunt moderat crescute și concentrația gammaglobulinelor normală. Dintre testele de laborator cu valoare în aprecierea absenței complete a excreției biliare cităm testul cu roz Bengal marcat radioactiv.

*Examenle radiologice.* Radiografia toracică, examenul baritat al tubului digestiv pot pune în evidență o serie de malformații coexistente ACBEH și care fac parte din sindromul de polisplenie: *situs inversus*, levocardie, interpunerea unui ficat simetric între marea tuberozitate gastrică și hemicupola diafragmatică, mezenter comun, absența venei cave inferioare, proeminența anormală a venei azygos la nivelul mediastinului drept pe clișeul toracic de față. Scintigrafia evidențiază prezența eventuală a mai multor spline. Coexistența acestor anomalii este relativ frecventă (într-un studiu american, în 8 cazuri din 29 și de 18 pacienți din 165 de cazuri într-un studiu francez).

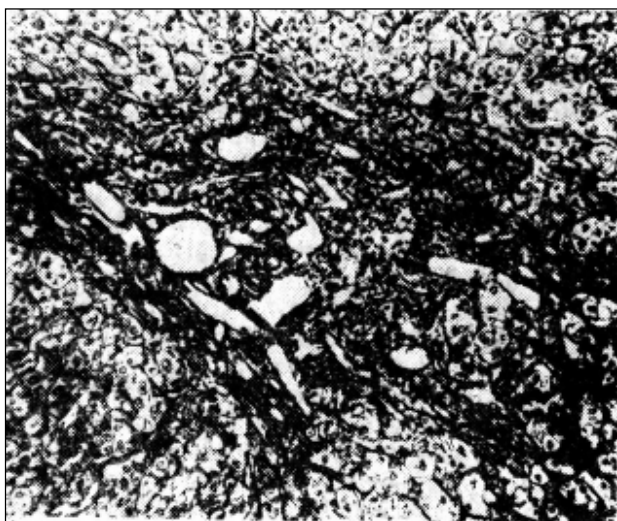


*Histopatologic* se constată:

- la nivelul canaliculelor biliare: stază intracaniculară și intracaniculară (mai ales la periferia lobulului); uneori sunt vizibili trombi biliari în canalele biliare din spațiile porte; proliferarea neocaniculelor biliare (fig. 3 și fig. 4);



**Figura 3.** Atrazia căilor biliare extrahepatice. Ficat. Tricrom Masson x75. Numeroși trombi biliari în neocaniculele biliare din spațiul port : fibroză portală densă.



**Figura 4.** Atrazia căilor biliare extrahepatice. Tricrom Masson, lumină verde x 175. Fibroză portală moderată. Proliferarea neocaniculară evocatoare a unui obstacol la nivelul căilor biliare extrahepatice.

- modificări ale vaselor și țesutului conjunctiv; limfaticile lărgite până la formațiuni chistice și uneori proliferate; uneori se observă un edem al spațiului port, considerat ca limfedem. Aceste modificări se datorează stazei biliare și dispar odată cu îndepărtarea obstacolului. Mezenchimul prezintă o

proliferație a fibrelor conjunctive, care formează manșoane în jurul neocaniculelor biliare. Proliferarea fibroasă portală și periportală tinde să încercuiască lobulul hepatic conservându-i în această etapă structura;

- modificările parenchimatose sunt consecința directă a colestazei: degenerescența celulelor periportale, necroze celulare și, mai rar, adevărate lacuri biliare;
- prezența de celule gigante (în 15-20% dintre cazuri) ca o reacție a ficatului la diferite noxe.

**Etapa a doua.** Această etapă corespunde cirozei biliare care se instalează cel mai frecvent după 2-3 luni de viață.

*Tablou clinic.* Debutul cirozei este dificil de precizat; uneori este precoce spre sfârșitul primei luni de viață.

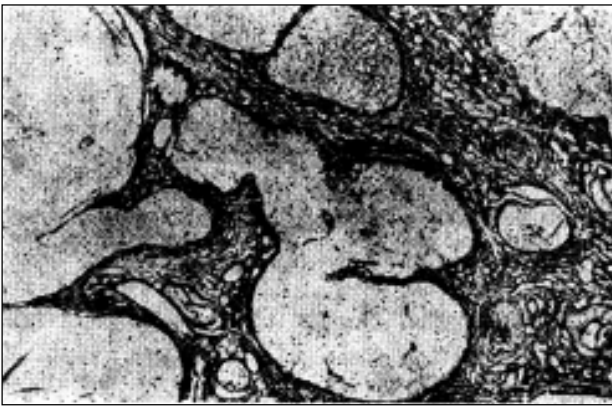
Tabloul clinic de ciroză se instalează după 4-5 luni de evoluție și constă în accentuarea icterului, a hepatomegaliei (care devine dură cu marginea antero-superioară tăioasă), a splenomegaliei (care devine de asemenea, dură); în apariția circulației abdominale colaterale, a ascitei și a hemoragiilor digestive (prin ruperea varicelor esofagiene).

*Tabloul biologic.* Se caracterizează prin alterarea testelor funcționale hepatice, odată cu dezvoltarea în timp a insuficienței hepatocelulare. Se constată: hiposerinemie, prelungirea timpului Quick (care nu mai este normalizat de administrarea de vitamină K), creșterea transaminazelor glutampiruvice, pozitivarea testelor de floculare, hipergammaglobulinemie. Sindromul biologic colestatic se accentuează: hiperbilirubinemie conjugată, hipercolesterolemie, hiperlipemie, creșterea fosfatazelor alcaline serice și a 5-nucleotidazei.

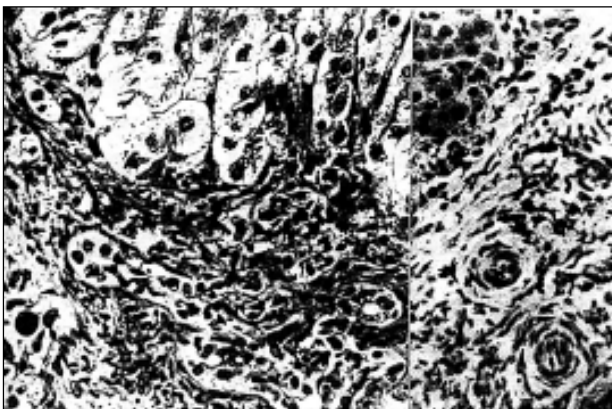
*Examenul histopatologic.* Puncția biopsie hepatică evidențiază: semne de scleroză perilobulară intensivă, cu difuziune intralobulară și constituirea de formațiuni nodulare (fig. 5, 6, 7), greu de diferențiat de nodulii regenerativi cirogeni (constituirea unui tablou de ciroză biliară); semne de colestază portală și intralobulară; proliferarea canaliculelor biliare în interiorul benzilor de scleroză; infiltrat inflamator moderat, constituit din celule mononucleare. Fibroza inter- și intralobulară poate fi reversibilă în stadiile precoce, în condițiile în care intervenția chirurgicală precoce este urmată de restabilirea fluxului biliar.

### **Evoluție și complicații**

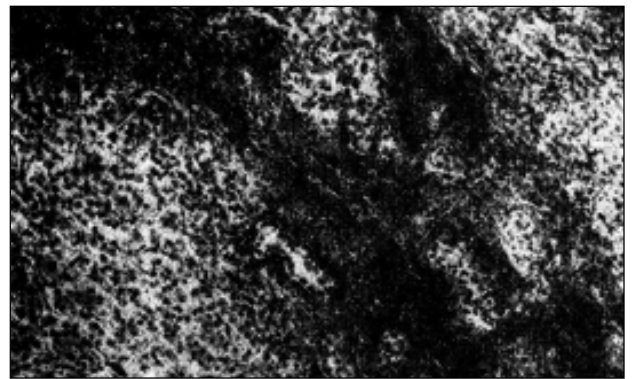
În cazul evoluției prelungite a atreziei de căi biliare extrahepatice pot apărea o serie de complicații și fenomene secundare, consecință a



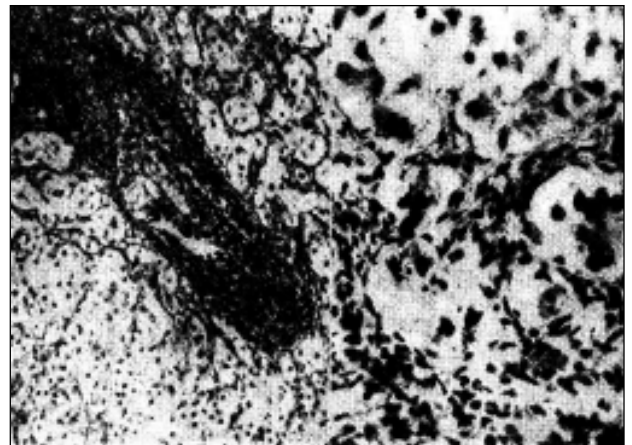
**Figura 5.** Atrezia căilor biliare extrahepatice. Picro indigo carmin x 45. La 5 ani de la hepatopotoenterostomie, urmată de regresivitatea colestată. Fibroză portală importantă ce delimitează nodulii de talie variată (după D. Alagille și M. Odièvre).



**Figura 6.** Atrezie de căi biliare extrahepatice (detaliu). HE x 300. Lobul hepatic parțial vizibil, cu hepatocitele balonizate și granulații de pigment biliar intracelular. Proliferare marcată de neocanalicule biliare, cu prezența de trombi biliari. Hiperplazia ramurilor arterei hepatice într-un spațiu portal modificat fibros.



**Figura 7.** Atrezie de căi biliare extrahepatice. HE x 100. Benzi neregulate de fibroză cu proliferare marcată de neocanalicule biliare. Hialinizarea parțială a țesutului conjunctiv. Colestază moderată în hepatocite. Tendință etrogenă.



**Figura 8.** Atrezie de căi biliare extrahepatice. Van Gieson x 100. În câmpurile portale lărgite se găsesc ramurile venei porte și arterei hepatice, cu absența colangioloanelor. Grupe izolate de hepatocite (în medalion) și proces inflamator portal.

tulburărilor fiziopatologice produse (tabelul 3). Se observă hemoragii, leziuni rahitice, demineralizări

**Tabelul 3.** Consecințele fiziopatologice ale colestată prelungite

Anomalii	Efecte
Diminuarea excreției sărurilor biliare	Prurit și malabsorbție
Hipercolesterolemie	Xantelasma
Diminuarea absorbției grăsimilor	Steatoză, întârziere în creștere
Scăderea calciului și magneziului	
Scăderea vitaminelor liposolubile	
– vitamina K	Hipoprotrombinemie
– vitamina D	Rahitism
– vitamina A	Hemeralopie
– vitamina E	Anemie hemolitică
Ciroză	
Hipertensiune portală	
Insuficiență hepatocelulară	Retenție de lichide, encefalopatie, hipoprotrombinemie ce nu răspunde la vitamina K
Creșterea susceptibilității la infecții	

și leziuni ale smalțului dentar, tulburări de creștere inițiate de carența vitaminelor liposolubile și accentuate de insuficiența hepatică. Când lipidemia depășește 13g% și se menține mult timp la valori crescute poate apărea xantomatoza. Xantomatoza este generalizată când valorile lipidemiei depășesc 20g%.

Evoluția cirozei biliare este rapidă în absența tratamentului curativ. Pacienții mor în primul an de viață în proporție de 65-80%, majoritatea în primele 6 luni de viață. Supraviețuirii mai lungi au fost raportate în mod excepțional, până la vârsta de 5 ani. Decesul se produce prin comă hepatică, prin hemoragii sau din cauza unei infecții acute supraadăugate.

## Tratament

### *Tratamentul chirurgical*

Intervenția chirurgicală cuprinde două etape: etapa diagnostică și etapa curativă.

Eta diagnostică are drept scop efectuarea unui bilanț complet al leziunilor intra- și extra-hepatice și, mai rar, are scop curativ prin repermeabilizarea unei căi biliare nefuncționale.

Elementele componente ale explorării chirurgicale sunt: măsurarea presiunii portale, colangiografia intraoperatorie, explorarea directă și biopsia hepatică.

Diagnosticul precoce al atreziei biliare este esențial, deoarece evoluția pacienților tratați prin portoenterostomie (operație Kasai) înainte de vârsta de 2 luni este mult mai bună decât la pacienții la care intervenția a fost întârziată (Kasai M et al, 1968, Lilly JR et al, 1985 și 1989). Sunt utilizate mai multe variante ale procedurii descrise de Kasai și colab. (1968); hepato-, gastro-, duodeno sau jejunostomie. Principiul intervenției constă în abordarea hilului hepatic și practicarea unei secțiuni transversale, vizualizând căile biliare intrahepatice, eventual încă permeabile la emergența lor în ficat. La nivelul secțiunii respective se face apoi anastomoză cu stomacul, duodenul sau cu o ansă jejunală în Y. Majoritatea copiilor cu atrezie biliară, care anterior nu puteau fi tratați, au în prezent, după efectuarea portoenterostomiei hepatice, un drenaj biliar satisfăcător. Vârsta la care se face operația este crucială în determinarea rezultatelor postenterostomie. Copiii operați înainte de vârsta de 2 luni au o șansă de 90% de a avea un drenaj biliar satisfăcător; după această vârstă, rata succesului scade rapid și este nulă la vârsta de 5 luni (Nelson R, Brit Med J, 1989, 298,1471). Unii pacienți, ca urmare a portoenterostomiei hepatice efectuate precoce, au trecut de vârsta de 20 de ani fără afectare hepatică.

Atrezia biliară cu suferință hepatică în stadiu avansat reprezintă principala indicație de transplantație hepatică.

Atrezia biliară este, de departe, cea mai comună indicație pentru OLT (orthotopic liver transplantation) la copii, constituind 50-75% dintre transplantele efectuate (Whittington PF, Balistreri WF, 1991).

### *Tratamentul medical*

Tratamentul medical va viza complicațiile legate de colestaza prelungită, complicații care nu sunt vizate de intervenția chirurgicală (a se vedea tabelul 3).

Malabsorbția grăsimilor cauzată de diminuarea sau absența în intestin a sărurilor biliare, determină malabsorbția și diminuarea vitaminelor liposolubile. Înlocuirea grăsimilor normale cu trigliceride cu lanț mediu corectează malabsorbția proteino-calorică asociată. Vitaminele D și K trebuie administrate în doze eficiente pentru a preveni apariția rahitismului și a menține timpul de protrombină normal. Vitaminele liposolubile vor fi administrate pe cale orală, în doze de 2-4 ori mai mari față de normal; uneori este necesară administrarea lor pe cale parenterală. Când rahitismul apare ca rezultat al tulburării hepatice de hidroxilare a colesterolului se va administra 25-UH-colecalciferol, 50μg/zi.

Pruritul, consecință a retenției sărurilor biliare, rar la copil, poate fi ameliorat prin administrarea de colestamină în doză de 4g/zi, în 4 prize zilnice.

Secundar se poate produce deficiența de acid folic și în acest caz pare prudent să se administreze profilactic acid folic. Dacă pruritul devine iritabil, norethandrolonul în doză de 1-2 mg/zi poate fi eficient.

Fenobarbitalul, ale cărui proprietăți coleretice sunt cunoscute, crește sinteza hepatică a sărurilor biliare și excreția lor fecală, în cazul în care calea biliară este permeabilă. În unele cazuri, sub tratament cu fenobarbital, în doză de 5-10mg/kg, se notează diminuarea icterului și/sau pruritului.

Drenajul biliar și prognosticul par mai bune dacă pacienții cărora li s-a efectuat portoenterostomie sunt hrăniți parenteral și li se administrează corticosteroizi și antibiotice pentru a reduce riscul de colangită precoce și, eventual, coleretice pentru a stimula secreția bilei.

### **Colangita sclerozantă primară (CSP)**

CSP, această entitate colestatică cronică idiopatică, se caracterizează prin inflamația căilor biliare, care evoluează spre fibroză sau distrucție (Balistreri WF et al, 1991; Lee YM, Kaplan MM, 1995).

CSP interesează canalele biliare mari, atât intra-hepatice cât și extrahepatice, ca și canalele biliare mici până la canalele interlobulare, în orice combinație. Afectarea poate interesa ficatul integral sau focal cu implicarea unui canal biliar sau difuz, cu implicarea sistemului canalelor biliare ale unui lob sau segment al ficatului. Canalele biliare devin neregulat strâmtate sau obliterate, cu dilatații focale alternante; rezultă un aspect de „șirag de mărgelă”, caracteristic pe colangiogramă.

Prevalența colangitei sclerozante primare este de 1-6/100.000 din populație; media de vârstă la efectuarea diagnosticului este de 39 de ani (Lee YM, Kaplan MM, 1995). Colangita sclerozantă primară este o entitate neobișnuită la sugari și copii; cu toate acestea, incidența sa este subestimată din cauza subdiagnosticării (Sisto A et al, 1987). O relație bine stabilită există între colangita sclerozantă primară și boala intestinală inflamatorie (IBD-*inflammatory bowel disease*), în special cu colita ulcerasă.

Pacienții cu colită ulceroasă au un risc de 2,5-7,5% de a prezenta CSP și majoritatea copiilor cu colangită sclerozantă primară, dacă sunt studiați cu atenție, se constată că au IBD (*inflammatory bowel disease*). Cauza colangitei sclerozante primare este necunoscută, deși se pare că factorii genetici și imunologici au un rol important (1996).

Colangita sclerozantă primară se asociază cu alte boli autoimune, o asociere evidentă existând cu boala autoimună asociată cu haplotipurile HLA B8 și HLA DR3 și o incidență familială documentată. Autoanticorpii pot fi constatați în serul sanguin al majorității pacienților cu colangită sclerozantă primară. Alte teorii privind etiologia acestei entități implică bacteriemia portală, produsele toxice bacteriene și infecțiile virale. Colangita sclerozantă primară este clasificată ca o colangită obliterativă idiopatică, iar la nou-născut poate fi confundată cu atrezia biliară (Whittington PF, 1986).

Diagnosticul colangitei sclerozante primare se bazează pe colangiografie și histopatologie (Lee YM, Kaplan MM, 1995).

Colangita sclerozantă primară este suspectată la orice pacient cu IBD (*inflammatory bowel disease*) și anomalii biochimice hepatice sau cu orice evidență de boală hepatică, în special manifestări de coleastăzie prezente. Datele biochimice ale colangitei sclerozante primare nu au rol în diagnostic. Boala se asociază adesea cu creșterea marcată a fosfatazei alcaline și a gamma glutamyl-transpeptidazei (GGTP). La 10 pacienți cu colangită sclerozantă primară valorile medii ale FA erau  $1418 \pm 1056$  (SD) U/L și ale GGTP erau  $2138 \pm 1477$  U/L (Whittington PF, 1994).

Colangita sclerozantă primară este una din cele trei entități pe care Whittington PF (1996) le-a întâlnit la sugarii care nu sunt transplantați și au prezentat o creștere marcată a GGTP ( $> 1.500$  U/L); celelalte două entități sunt sindromul Alagille și hepatita granulomatoasă idiopatică. O creștere foarte mare a GGTP nu este un test foarte sensibil pentru depistarea uneia din cele trei entități, dar, dacă este prezent, limitează diagnosticul diferențial. Prezența autoanticorpilor serici (anticorpi perinucleari antineutrofili, anticorpi antimușchi neted și anticorpi antinucleari – cel mai frecvent constatat) este sugestivă pentru diagnostic dar nu este sensibilă sau specifică. Mai puțin de 30% dintre pacienții cu cele trei entități enunțate prezintă icter. Aceste date prezintă probabil natura focală a bolii și capacitatea excretorie restricționată a ficatului.

Vizualizarea căilor biliare este esențială pentru diagnostic. Vizualizarea poate fi realizată prin ERC, PTC și colangiogramă; manifestările includ „strâmtorarea” neregulată, focală și segmentară asociată cu dilatația căilor biliare și uneori completa obliterare a canalelor biliare. Acestea susțin diagnosticul de colangită sclerozantă primară la pacienții netransplantați.

Deoarece o variantă a colangitei sclerozante primare numită *small duct cholangitis* pare să nu afecteze canalele biliare mari, datele obținute prin colangiografie apreciază ramificațiile sistemului canalicular.

Biopsia hepatică poate sprijini diagnosticul. Constatările sunt focalizate pe triada portală, și includ: inflamația, edemul și fibroza triadei, pericolangită fibroză periductală, colangită și pierderea ducturilor. Leziunile histologice nu sunt prezente frecvent și rar sunt cu valoare pentru diagnostic.

Nu există o terapie specifică pentru colangita sclerozantă primară. Antiinflamatoarele și imunosupresoarele au fost utilizate cu succese limitate. Deși acidul ursodeoxycholic pare să amelioreze simptomele și să scadă concentrația enzimelor serice, efectul pe termen lung în evoluția bolii este necunoscut.

Deși evoluția sa este variabilă, la cei mai mulți pacienți conduce la ciroză în stadiul final, de obicei în decurs de 15 ani de la stabilirea diagnosticului.

În ciuda rarității sale, colangita sclerozantă primară este a patra dintre cele mai comune indicații ale transplantului hepatic orthotopic la adult.

### **Colangita distructivă asociată cu celulele histiocitare Langerhans**

Histiocitoza cu celule Langerhans (histiocitoza X) cuprinde un spectru complex de boli,

toate fiind caracterizate prin leziuni histiocitare. Fiziopatologia bolii este neclară și nu se știe dacă anomalia primară este la nivelul celulei Langerhans, sau într-o „cale reglatoare“ este necunoscut.

Boala hepatică este asociată cu celule Langerhans, ce pot fi evidențiate la biopsia hepatică.

Unii pacienți dezvoltă un tablou acut de hepatită-like și la punția biopsic hepatică se evidențiază prezența de histiocite. În alte cazuri, se dezvoltă o coleastă progresivă severă cu leziuni ale căilor biliare (Rand EB, Whittington PF, 1992). Aceasta a fost clasificată ca o colangită sclerozantă (pe o serie de 78 de copii cu colangită sclerozantă, 15% aveau asociat prezența de celule histiocitare Langerhans). Odată procesul inițiat, evoluția este inexorabil progresivă spre ciroză biliară.

Anatomo-patologic, leziunile sunt dominate de distrucția canalelor biliare – este vorba nu de colangită sclerozantă, ci mai degrabă de colangită distructivă; odată procesul lezional inițiat, evoluția este progresivă spre ciroză biliară.

La examenul histopatologic se constată: necroza pereților canalelor biliare hepatice majore cu prezența de inflamație intensă și fibroză. Sunt prezente adesea lacuri biliare periductale ce rezultă din extrusia bilei în parenchimul înconjurător.

Colangiografia este remarcabilă în această entitate. Demonstrează prezența de leziuni *puff-of-smoke* în parenchimul din jurul canalelor biliare majore.

Diagnosticul se bazează pe prezența de leziuni distructive ale canalelor biliare în asociere cu celule histiocitare Langerhans.

Nu există o terapie specifică pentru colangita distructivă la pacienții cu histiocitoză cu celule Langerhans. Odată diagnosticul stabilit, terapia unică este transplantul hepatic ortotopic (*orthotopic liver transplant-OLT*). Evoluția bolii de la debut la stadiul final de ciroză biliară, de obicei se face în mai puțin de 2 ani.

### **Colestaza cronică în asociere cu „paucitatea“ căilor biliare**

*Sindromul Alagille* și *paucitatea* ductală non-sindromatică nu pot fi ușor clasificate ca fiind colestaze obstructive sau hepatocelulare.

Dacă *paucitatea* căilor biliare este cauza colestazei, situație în care ar trebui clasificate ca boli obstructive, sau ca *rezultatul anomaliilor hepatocelulare* este o problemă în dezbateri.

În cadrul sindromului Alagille, sărăcia căilor biliare este „cheia“ care situează această entitate în cadrul colestazelor intrahepatice cu căi biliare extrahepatice permeabile.

### **Sindromul Alagille**

Sinonime: displazia arterio-hepatică, sindromul „paucității“ căilor biliare interlobulare, hipoplazia biliară intrahepatică, sindromul Watson-Alagille.

Acest sindrom asociază colestaza cronică cu boală congenitală de cord, anomalii osoase, manifestări oftalmologice și un facies tipic (Alagille D et al, 1987; Alagille D, Odievra M, Gautier M et al, 1975; Riely CA, 1987 și 1994).

Sindromul Alagille este o boală genetică moștenită autozomal dominant, cu o genă care este defectivă, se pare, pe cromozomul 20 (Dhorne-Pollet S et al, 1994). Majoritatea pacienților totuși, nu au un istoric familial și rata mutațiilor genetice noi sau penetranța incompletă pare să fie înalte (Shulman SA et al, 1984). Ea apare pretutindeni la populația de pe glob. În SUA apare la albi, negri și populația hispanică cu o frecvență proporțională cu distribuția lor în ansamblul populației. Sindromul Alagille este unul dintre cele mai comune, dacă nu cea mai întâlnită cauză, cu excepția atreziei biliare pentru colestaza cronică la sugari. Incidența este estimată la aproximativ 1 caz la 40.000 de nou-născuți vii (Riely CA, 1987).

Boala hepatică în sindromul Alagille este caracterizată prin variate grade de coleastă. Unii pacienți prezintă o coleastă severă, ce debutează la naștere sau la scurt timp după aceasta și care nu se remite. Aceștia prezintă adesea cel mai sever grad de hipoplazie a canalelor biliare majore și cea mai mare înclinație pentru evoluția progresivă la ciroza biliară. La alți pacienți, icterul este minimal, pruritul este sever și cicatricile cutanate secundare scărpinatului sunt evidente și tardive în cursul vieții. Deși boala hepatică este cel mai frecvent non-progresivă, evoluția spre ciroză biliară este prezentă la unii pacienți.

Diagnosticul sindromului Alagille se bazează pe demonstrarea paucității canalelor biliare la biopsia hepatică și pe prezența altor manifestări clinice (Riely CA, 1994).

Boala congenitală de cord, de obicei stenoza pulmonară periferică, este prezentă la 50-90% dintre pacienți (Riely CA, 1994). Deși boala cardiacă nu este frecvent o manifestare clinică importantă, ea poate fi o manifestare remarcabilă în sindromul Alagille și poate complica problema transplantului hepatic – OLT (*orthotopic liver transplant*).

Anomaliile scheletice, de obicei de tipul *butterfly vertebrae or hemivertebrae*, sunt prezente la 30-90% dintre pacienți. Acestea nu au, de obicei, importanță clinică. Deformațiile articulare sunt văzute și sunt asemănătoare cu cele

din artrita reumatoidă. La unul dintre pacienții lui Whittington PF (1996) a fost observată o artrită poliarticulară deformantă, care era manifestarea proeminentă a bolii.

O manifestare importantă pentru diagnostic este prezența de embryotoxon, care este o „îngroșare“ a liniei Schwalbe's (Brodsky MC et al, 1993). Acesta nu este un defect clinic important, dar este un sprijin pentru diagnostic. El este prezent în aproximativ 90% dintre pacienții cu sindrom Alagille și doar în 8-10% în populația generală. Acest defect determină rar o deformare pupilară și glaucom.

Faciesul unui pacient cu sindrom Alagille tipic este „neobișnuit“ și caracteristic (Alagille D et al, 1987; Reichen J et al. 1994). El are ochii „înfundați“ în orbită, bose frontale, rădăcina nasului lățită cu un nas „borcănat“, buze subțiri, gura îndreptată în jos, o mandibulă mică cu bărbie ascuțită. Unii autori sugerează că cei cu sindrom Alagille au un facies „colectic“, iar în opinia altor autori, pacienții cu sindrom Alagille au un facies caracteristic sau un „facies diagnostic“ (Soko RJ et al 1983).

Boala renală clinic semnificativă este văzută la o minoritate de pacienți (Habib R et al, 1987; Hyams JS et al, 1983).

Insuficiența creșterii este frecvent profundă (legată de o „insensibilitate“ la hormonul de creștere a copiilor cu sindrom Alagille) și pare să fie „o parte“ a sindromului și nu rezultatul malnutriției secundare. Acești copii nu cresc, în ciuda eforturilor de a-i alimenta și a le trata boala hepatică, incluzând și OLT (*orthotopic liver transplantation*).

Datele biochimice în sindromul Alagille nu au rol diagnostic, dar sunt caracteristice. Fosfatazele alcaline au înregistrat la 14 cazuri de sindrom Alagille valori de  $1148 \pm 466$  U/L, GGTP ( $> 1.500$  U/L). Aproximativ jumătate dintre pacienți aveau valori ce depășesc 2.000 U/L, unii pacienți atingând valori de 4.000 U/L. Valorile colesterolului seric, sunt de asemenea, crescute (media la 14 pacienți era de  $777 \pm 439$  mg/dL și aproximativ 10% dintre pacienți prezentau valori ale colesterolului seric ce depășeau 3.000 mg/dL). Valorile HDL colesterolului sunt scăzute, iar lipoproteina X este totdeauna prezentă. Mulți pacienți sunt icterici cu concentrația bilirubinei serice cu o medie de  $10,7 \pm 5,4$  mg/dL; unii copii sunt discret icterici, sau nu prezintă icter. Concentrația serică a sărurilor biliare este crescută în toate cazurile cu colestază, media fiind de  $346 \pm 9,3$   $\mu$ mol/L (normal  $< 10$ ).

Datele obținute prin puncție biopsie hepatică sunt caracteristice și sunt utile în diagnostic.

Elementele cheie sunt *paucitatea* căilor biliare care este cuantificată prin stabilirea procentajului triadei portale ce cuprinde canalele biliare interlobulare (Dahms BB et al, 1982; Kahn EJ et al, 1983 și 1989; Markiwitz I et al, 1983). Identificarea căilor biliare și o colorație cu cytokeratin pot fi utile (Treem WR et al, 1992).

Paucitatea căilor biliare poate să nu fie demonstrată prin biopsiile obținute precoce în evoluția bolii; leziunile distructive ale căilor biliare de tipul colangitei canalelor biliare mici pot fi observate.

Arhitectura parenchimului hepatic poate fi normală, sau, poate să evidențieze o injurie de tip colangitic și prezența de celule gigante. Tardiv, în evoluție, unii pacienți pot prezenta: expansiunea spațiului port, fibroză în „punte“ – *bridging fibrosis* – și ciroză biliară.

Nu există o terapie specifică în sindromul Alagille. O atenție deosebită se va acorda prevenirii complicațiilor colestazei, ce includ deficiențele de vitamine liposolubile. Administrarea de acid ursodeoxycolic poate ameliora dramatic colestaza la unii pacienți: reduce concentrația sărurilor biliare, ameliorează pruritul și determină scăderea colesterolului seric (Balistreri WF, 1991). Diversiunea parțială cutanată a bilei poate realiza o schimbare în bine a pacienților cu sindrom Alagille, deși nu se realizează totdeauna o eliminare completă a simptomelor clinice (Whittington PF et al, 1992). Se poate realiza o reducere marcată a valorilor colesterolului seric și dispariția xantomelor. OLT (*orthotopic liver transplantation*) este performant ca indicație în sindromul Alagille pentru ciroză și pentru terapia unei morbidități severe (Whittington PF, 1990 și Whittington PF et al, 1995).

### „Paucitatea“ nonsindromatică primară a căilor biliare

„Paucitatea“ căilor biliare este o entitate rară dacă ea totuși există (Bruguera M et al, 1992). În mod obișnuit, „paucitatea“ căilor biliare nu apare în afara contextului de sindrom Alagille, dar este aproape totdeauna, dacă nu totdeauna, secundară altor diverse entități. Ca exemplu, sunt citate: colestaza intrahepatică familială progresivă, colangita căilor biliare mici, boala „grefă-contra-gazdă“ și rejecția grefei. A fost observată chiar în atrezia căilor biliare, în care proliferarea căilor biliare este o manifestare proeminentă precoce. Ea poate apărea chiar ca o formă frustrată de sindrom Alagille, o posibilitate care nu poate fi testată anterior stabilirii diagnosticului genomic. Dacă „paucitatea“ căilor

biliare este o manifestare histologică proeminentă la biopsia hepatică a unui pacient cu coleastă, ar trebui efectuate investigații și pentru alte entități printre care „paucitatea“ nonsindromatic primară a căilor biliare. Whittington PF (1996) a stabilit acest diagnostic o singură dată și crede că pacientul avea sindrom Alagille.

### Colestaza hepatocelulară cronică

Colestaza hepato celulară cronică este rară la sugar și diagnosticul său diferențial este foarte limitat. Cea mai mare confuzie a colestezei hepatocelulare cronice se face cu hepatita neonatală idiopatică cu celule gigante. Majoritatea pacienților cu hepatită neonatală au o completă remisiune clinică a colestezei între vârsta de 6 și 9 luni și mai puțin de 10% în experiența a diverși autori pot fi depistați cu diverse grade de coleastă la vârsta de 1 an (Alagille D, 1972; Danks DM et al, 1977; Deutsch J et al, 1985; Lawson EE et al 1974; Mowat AP et al, 1976). De asemenea, majoritatea pacienților cu deficit de  $\alpha$ 1- antitripsină au tablou clinic de coleastă rezolvat la vârsta de 1 an (Nemeth A et al, 1982). „Tulburările“ care produc colestaza încep la sugar, și tabloul de coleastă cronică include: (1) colestaza intrahepatică familială progresivă; (2) boli genetice ale sintezei acizilor biliari; (3) unele entități care sunt limitate, de obicei, la populații izolate (ex.: colestaza norvegiană, colestaza indienilor nord-americani, colestaza indienilor groenlandezi) (Aagenes O et al, 1974; Weber AM et al, 1981; Orvola K et al, 1989). Colestaza benignă recurentă (boala Summerskill) a fost descrisă la sugari, dar nu este încadrată în definiția colestezei hepatocelulare cronice de Suchy FJ – *Liver Disease in Children*, St Louis, Mosby Year Book, 1994, p. 443-459. Colestaza intrahepatică progresivă familială (PFIC – *progressive familial intrahepatic cholestasis*) este prezentată în continuare.

### Colestaza intrahepatică progresivă familială

Colestaza hepatocelulară ereditară a fost descrisă prima dată în 1965 de către Clayton, la un copil Amish, și numită boala Byler după numele de familie al copilului (Clayton RJ et al, 1965). Cazuri similare sau identice au fost descrise la populația din diverse părți ale lumii, termenul de PFIC (*progressive familial intrahepatic cholestasis*) a fost introdus pentru descrierea acestei entități.

Modul de transmitere genetică este AR. Această entitate nu este rară, ea apărând cu aproximativ aceeași frecvență ca și sindromul Alagille.

În mod tipic, pacientul se prezintă în primele 6 luni de viață cu icter, prurit și insuficiența procesului

de creștere. Toți pacienții autorilor s-au prezentat cu prurit și hiperbilirubinemie directă. Deși icterul este în *creștere și scădere*, pruritul este persistent și, de obicei, sever. Aproximativ 1/4 dintre pacienți prezintă mutilări cutanate și mulți alții au un prurit constant, însoțit de excoriații semnificative.

Simptomele respiratorii sunt proeminente. Aproximativ 1/4 dintre pacienți prezintă *wheezing* și tuse, iar 3/4 au epistaxis recurent și sever, în absența unei coagulopatii sau trombocitopenii.

Toți pacienții prezintă hepatomegalie semnificativă în momentul stabilirii diagnosticului și splenomegalie ce poate fi rezultatul hipertensiunii portale. Insuficiența creșterii este severă la aproape toți pacienții netratați. Xantoamele nu au fost observate niciodată. Colelitiaza este observată la aproximativ o treime dintre pacienți.

Studiile biochimice recente la pacienții cu PFIC diferă de cele de la copiii cu boală hepatică colestatică, din cauza obstrucției și „paucității“ căilor biliare. Deși majoritatea anomaliilor la pacienții cu PFIC reflectă injuria hepatocelulară și colestaza, valorile GGTP și ale colesterolului sunt caracteristic scăzute. Valorile GGTP la pacienții cu PFIC, efectuate înainte de inițierea terapiei cu fenobarbital, erau  $14,9 \pm 11,8$  IU/L, iar după terapia cu fenobarbital erau  $34,1 \pm 21,1$  IU/L (Whittington PF et al, 1994). Media nivelelor serice ale GGTP la copiii cu coleastă cronică din cauza obstrucției și „paucității“ căilor biliare sunt „înalte“. Câțiva pacienți cu PFIC au nivel al GGTP mai mare decât 100 IU/L, în timp ce primesc inductori ai proliferării de microsomi, cum ar fi fenobarbitalul și rifampicina. De asemenea, nivelul colesterolului la pacienții cu PFIC și coleastă este relativ scăzut din cauza obstrucției și „paucității“ canalelor biliare, la o medie de  $156 \pm 66$  mg/dL. Diagnosticul poate fi suspectat la un sugar cu tablou de coleastă la care pruritul este proeminent și evaluarea paraclinică evidențiază niveluri relativ scăzute de GGTP și colesterol. Alte cauze/boli cunoscute ce determină coleastă intrahepatică trebuie să fie în mod specific excluse. Examenul histopatologic obținut prin biopsie hepatică este util în diagnosticul PFIC (Alonson EM et al, 1994). Colestaza hepatocelulară și canaliculară sunt cele mai frecvente constatări. Injuria hepatocelulară este evidențiată prin formarea de celule gigante, balonizate, pierderea arhitecturii normale a ficatului și formarea de pseudoacini; aceste leziuni apar în cursul primelor câteva săptămâni de viață și persistă în tot cursul evoluției. „Modificările“ la nivelul epiteliului canalelor biliare, ce include degenerarea francă a acestuia sunt proeminente în PFIC și conduc la

„paucitatea“ ductelor biliare. Fibroza apare inițial ca scleroză pericentrală sau ca fibroză portală sau simultan în ambele arii. La nivelul fibrozei portale se remarcă proliferarea neocaniculelor biliare, ceea ce face dificilă afirmația integrității neocaniculelor. Dezvoltarea progresivă a fibrozei portale și intralobulare este constatăată la examenele histopatologice succesive, traducând caracterul evolutiv al acestei afecțiuni.

Evoluția se face prin puseuri de colestatică, separate de remisiuni mai mult sau mai puțin complete. Declanșarea fiecărui puseu colestatic succedă, de obicei, unei infecții intercurrente, cel mai frecvent rinofaringiene; aceasta explică recomandarea de unii autori a adenoidectomiei și a amilgdalectomiei pentru a evita numărul mare de puseuri colestatice. Durata puseurilor poate fi de la câteva săptămâni până la 20 de luni. Cu timpul, ficatul devine dur, cu suprafața neregulată, nodulară, traducând instalarea cirozei biliare. În cursul PFIC, pot apărea litiaza biliară, pancreatita cronică. Litiaza veziculară sau pancreatică rămân, de obicei, asimptomatice.

**Tratament.** Nu este o terapie specifică în PFIC. Terapia medicală uzuală, incluzând administrarea de acid ursodeoxicolic are efecte minore. Diverșiunea parțială biliară, dacă este instituită anterior dezvoltării de punți de fibroză, poate avea efect benefic asupra pruritului, pe care îl elimină și poate opri progresiunea bolii la majoritatea pacienților (Whittington PF et al, 1988 și 1994). Pacienții cu fibroză extensivă, chiar fără semne evidente de insuficiență hepatică, sunt în situația de a nu răspunde la terapia clasică și, în final, se va apela la necesitatea instituirii OLT (*orthotopic liver transplantation*) și a procedurilor utilizate la un sugar (Whittington PF, 1990; Whittington PF et al, 1991).

### Erori ale sintezei acizilor biliari

Calea pentru sinteza acizilor biliari este complexă și o serie de boli congenitale de metabolism din această cale metabolică au fost descrise.

Insuficiența de sinteză a acizilor biliari care devin incapabili de a fi conjugați și exportați prin hepatocite produce colestatică, deoarece transportul acizilor biliari este forța motrice necesară pentru formarea în condiții normale a bilei.

Anomaliile/defectele precoce în calea biosintezei acizilor biliari produc o colestatică neonatală profundă.

Pacienții cu aceste erori ale sintezei acizilor biliari pot dezvolta o disfuncție hepatică severă, tradusă printr-un tablou de insuficiență hepatică subacută.

Cheia diagnosticului este de a lua în considerare posibilitatea unei „erori înnăscute de metabolism“, la orice pacient cu colestatică care nu este altfel explicată, în special dacă este severă și asociată cu o disfuncție hepatică severă.

Alte idei sunt procurate de investigațiile biochimice de rutină. Valorile GGTP la acești pacienți sunt scăzute, ca și în PFIC, în timp ce FA (fosfatazele alcaline) și aminotransferazele, de obicei sunt crescute. Concentrația sărurilor biliare în serul sanguin poate fi scăzută sau absentă, în funcție de metoda de analiză. Diagnosticul este realizat prin evaluarea calitativă a acizilor biliari în serul sanguin și urină, investigație disponibilă în câteva centre specializate. Această analiză trebuie solicitată la orice sugar sau copil mic cu colestatică hepatocelulară persistentă sau severă, incluzând aici și pacienții la care se crede că au PFIC.

Erorile sintezei acizilor biliari și PFIC sunt entități rare, care produc rapid o boală hepatică progresivă și insuficiență hepatică. Diagnosticul precoce permite tratamentul cu acizi biliari exogeni, care au efect favorabil în stabilizarea pool-ului acizilor biliari și în formarea bilei, la fel ca și în reglarea scăderii sintezei sterolilor anormali care pot fi hepatotoxici. O terapie de asemenea eficientă, este OLT (*orthotopic liver transplantation*).

### BIBLIOGRAFIE

1. **Aagenes O, Van der Hagan CB, Refsum S** – Hereditary recurrent cholestasis with limphoedema *Acta Paediatr Scand*, 1974, 63, 465-471
2. **Alagille D** – Clinical aspects of neonatal hepatitis. *Am J Dis Child*, 1972, 123, 287-291.
3. **Alagille D** – Cholestasis in the first three months of life. În: popper H, Schaffer F (eds): *Progress in liver diseases*, voll V, New-York, Grune and Stratton, 1979, pp 471-485
4. **Alagille D, Estrada A, Hadchonel M et al** – Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic displasia). Review of 80 cases. *J Paediatr*, 1987, 110, 195-200.
5. **Alagille D, Odievre M, Gautier M et al** – Hepatic ductular Hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J Paediatr*, 1975, 86, 63-71
6. **Allen K, Whittington PF** – Evaluation of liver function. În: Polin R, Fox W (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, ed2, Philadelphia, WB Saunders, 1995
7. **Alonson EM, Snover D, Whittington PF et al** – Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 18, 1281-133.



8. **Balistreri WF** – Neonatal cholestasis. *J Pediatr*, 1985, 106,171-184
9. **Balistreri WF, A-Kader HH, Ryckman FC** et al – Biochemical and clinical response to ursodeoxycholic acid administration in pediatric patients With chronic cholestasia. In: Lentze MJ, Reichen J (eds): Folk symposium No 58, Pediatric Cholestasis: Novel approaches to therapy. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic, 1991, pp, 323-333.
10. **Bergasa NV, Jones EA** – Management of the pruritus of cholestasis: Potential rol of opiates antagonists. *Am J Gastroenterol*, 1981, 86, 1404-1422.
11. **Brodsky MC, Cunniff C** – Ocular anomalies in the Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia) *Ophthalmology*, 1993, 100,1767-1774
12. **Bruguera M, Llach J, Rodes J** – Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood. The same syndrome? *Hepatology*, 1992,15,830-834.
13. **Bucvalas JL, Horn JA, Carlsson L** et al – Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin. Endocrinol Metab*, 1993, 76, 1477-1482.
14. **Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH** – Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish Kindred. *Am. J. Dis Child*, 1965, 117, 112-124.
15. **Crawford JM, Gollan JL** – Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In: Schiff L, Schiff ER, (eds): Diseases of liver, ed 7, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, p. 42-84.
16. **Dahms BB, Petrelli M, Wylle R** et al – Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood. A longitudinal study of six patients. *Hepatology*, 1982,2,350-358.
17. **Danks DM, Campbell PE, Smith AL** – Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis. Child*, 1977, 52,368-372.
18. **Deutsch J, Smith AL, Danks DM** et al – long term prognosis for babies with neonatal disease. *Arch Dis. Child*, 1985, 60, 447-451.
19. **Dhorne-Polett S., Deleuze JF, Hadchonel M** et al – Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Jened*, 1994, 32, 453-457.
20. **Erlinger S** – Recent concept in bile formation and cholestasis. *Medicina*, 1990, 81, 387-391.
21. **Fitzgerald JF** – Cholestatic disorders of infancy – *Pediatr. Clin North Am*, 1988, 35,357-373.
22. **Habib R, Dommergues JP, Gubler MC** et al – Glomerular mesangioliopidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol*, 1987, 1, 155-164.
23. **Hiams JS, Berman MM, Davis BH** – Tubulointerstitial nephropathy associated with arteriohepatic dysplasia. *Gastroenterology*, 1983,85,430-434.
24. **Jones EA, Bergasa NV** – the pruritus of cholestasis. Grom bile acid to agonists. *Hepatology*, 1990,11, 884-887
25. **Jones EA, Bergasa NV** – The pruritus of cholestasis and the opioid system. *JAMA*, 1992, 268, 3359-3362.
26. **Kahn EJ, Daum F, Markovitz Jet** al – Arteriohepatic dysplasia II: Hepatobiliary morphology. *Hepatology*, 1983,3, 77-84.
27. **Kahn EJ, , Markovitz J, Aiges H** et al – human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology*, 1989,10,21-23.
28. **Kasai M, Kimura M, Asakura Y** et al- Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 1968,3,665-675.
29. **Kaufman SS, Murray ND, Wood RP** et al – Nutritional support of infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*, 1987, 110, 679-686.
30. **Lawson EE, Boggs JD** – Long-term follow-up of neonatal hepatitis. Safety and value of surgical exploration. *Pediatrics*, 1974, 53, 650-655.
31. **LeeYM, Kaplan MM** – Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*, 1995, 332, 924-933.
32. **Lilly JR, Karrer FM** – Contemporary surgery of biliary atresia. *Pediatr. Clin North Am*, 1985, 32, 1233-1246.
33. **Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ** et al – The surgery of biliary atresia. *Ann Surg*, 1989, 210, 289-294.
34. **Markovitz J, Daum F, Kahn EI** et al – Arteriohepatic dysplasia. I: Pitfalls in diagnosis and management. *Hepatology*, 1983, 374-376.
35. **Mowat AP, Pscharopoulos HT, Williams R** – Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. A review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child*, 1976, 51,763-770.
36. **Nathanson MH, Boyar JL** – Mechanisms of regulation of bile secretion *Hepatology*, 1991,17, 551-556.
37. **Nemeth A, Strandvik B** – Natural history of children with alpha-1 antitrypsin deficiency and neonatal cholostasis. *Acta Pediatr Scand*, 1982, 71, 993-999.
38. **Ornvold K, NielsemJM, Poulsen H** – Fatal familial cholestatic syndrome in Greenland Eskimo children. A histopstholological analysis of 16 cases. *Virchow's Archiv Pathol Anat*, 1989, 415, 275-281.
39. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Colestazele copilului În: Popescu V, Arion C, Dragomir D- Icterele copilului. Ictere cu bilirubină conjugată cap. 4, p 59-84, Ed. Med. București, 1990.
40. **Popescu V, Arion C** – Bolile ficatului la copil. În: Buligescu L, Ribet A – Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, vol. II, p,1132-1182, Ed Med București, 1981.
41. **Ramirez RO, Sokol RJ** – Medical management of cholestasis. In: Suchy FJ (ed): Liver disease in children, St Louis, Mosby Year Book, 1994, pp.356-368.
42. **Rand EB, Whittington PF** – Successful orthotopic liver transplantation in two patients with liver failure due to sclerosing cholangitis with Langerhans histiocytosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 15, 202-207
43. **Reichen J, Simon FR** – Cholestasis. În: Arias IM, Boier JL, Fausto N et al (eds): The Liver: Biology and Pathobiology, ed 3, New York, Raven, 1994, pp, 1291-1326.
44. **Ryely CA** – Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Sem Liver Dis*, 1987, 7, 119-133.
45. **Sabesin SM** – Cholestatic lipoproteins: Their pathogenesis and significance. *Gastroenterology*, 1982, 83, 704-709
46. **Sass Kortsak A** – Management of young infants presenting with direct-reacting hyperbilirubinemia. *Pediatr Clin North Am*, 1974. 21, 777-799.
47. **Shepherd RW** – Nutritional support of child with chronic liver disease. În Suchy FJ(ed): Liver disease in children: St Louis, Mosby Year Book, 1994, pp.389-400.
48. **Shulman SA, Hyams JS, Gunta R** et al – Arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome): Extreme variability among affected family members. *Am J Med Genet*, 1984, 19, 325-332.
49. **Sisto A, Feldman P, Garel L** et al – Primary sclerosing cholangitis in children. Study of five cases and review of the literature. *Pediatrics*, 1987, 80, 918-923.
50. **Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF** – Intrahepatic „cholestasis facies“. Is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr*, 1983, 103,205-208.
51. **Suchy FJ** – Approach to the infant with cholestasis. În: Suchy FJ (ed): Liver Disease in Children, St Louis, Mosby Year Book, 1994, pp.349-355.
52. **Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF** et al – Physiologic cholestasis. Elevation of the primary serum bile acid concentration in normal infants – *Gastroenterology*, 1981, 80, 1037-1041.
53. **Talbot TH, Schmidt JM, Bergasa M** et al – Application of piezo film technology for the quantitative assessment of pruritus. *Biomed Instr Technol*, 1991, 25,400-403.
54. **Treem WR, Krzymowski GA, Cartun RW** et al – Cytocheratin immunohistochemical examination of liver biopsies in infants with Alagille syndrome and biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutri*, 1992, 15,73-80.
55. **Weber AM, Tuchweber B, Yousef I** et al – Sever familial cholestasis in North American Indian children. A clinical model of microfilament dysfunction? *Gastroenterology*, 1981, 81, 653-668.
56. **Whittington PF** – Advances in pediatric liver transplantation. În: Barnes LA (ED) Advances in Pediatrics, vol 37, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp.357-390.
57. **Whittington PF, Alonso EM** – Disorders of bilirubin metabolism. În: Nathan DG, Osky FA(ed): Hematology of Infancy and Childhood, ed.5; Philadelphia, WB Saunders, 1995.
58. **Whittington PF, Balistreri WF** – Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications and pretransplant management. *J Pediatr*, 1991, 118, 169-177.
59. **Whittington PF, Whittington GL** – Partial external diversion of bile for the treatment of intractabil pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988, 95, 13-136.
60. **Whittington PF, Freese DK, Alonso EM** et al – Progressive familial intrahepatic cholestasis(Byler' disease). În: Lentze MJ, Reich J(eds). *Pediatric cholestasis: Novel Approaches to Treatment*. Dordrecht, The Netherlands Kluwer Academy, 1992 pp.165-180.
61. **Whittington PF, Freese DK, Sharp LH** et al – Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994,18,134-141.
62. **Wright K, Christie DL** – Use of  $\alpha$ -glutamyl transpeptidase in the diagnosis of biliary atresia. *Am J Dis Child*, 1981, 135, 134-136.