

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW ARTICLE

DOI: 10.34763/devperiodmed.20182204.385389

Patryk Lipiński, Irena Jankowska

**POSTĘPUJĄCA RODZINNA CHOLESTAZA
WEWNĄTRZWĄTROBOWA TYPU 3*****PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE 3**Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska**Streszczenie**

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typu 3 (PFIC-3) należy do grupy rodzinnych cholestaz wewnątrzwątrobowych, dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. Patogeneza choroby wiąże się z obecnością patogennych wariantów molekularnych w genie *ABCB4*. Dotychczas, w literaturze opisano ok. 200 pacjentów z różnymi schorzeniami wątroby i dróg żółciowych, stanowiących ekspresję kliniczną PFIC-3.

Celem pracy jest charakterystyka patogenety, obrazu klinicznego, diagnostyki oraz leczenia PFIC-3 na podstawie aktualnego przeglądu piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: cholestaza, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową, gen *ABCB4*, białko MDR3, marskość wątroby, kwas ursodeoksycholowy, przeszczepienie wątroby

Abstract

*Progressive familial intrahepatic cholestasis is caused by mutations in the *ABCB4* gene and belongs to the family of familial intrahepatic cholestasis disorders inherited in an autosomal recessive pattern. To date, about 200 patients with various hepatobiliary disorders associated with *ABCB4* gene mutations have been described in the literature.*

The aim of this manuscript was to describe the pathogenesis, clinical presentation, diagnostic process and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, based on the literature review.

Key words: cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, *ABCB4* gene, MDR3 protein, liver cirrhosis, ursodeoxycholic acid, liver transplantation

DEV PERIOD MED. 2018;XXII,4:385-389

DEFINICJA

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typu 3 (ang. *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3*, PFIC-3) [OMIM 602347], obok postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 1 i 2 (PFIC-1, PFIC-2) oraz deficytu białka TJP-2 (ang. *Tight Junction Protein 2*) należy do grupy rodzinnych cholestaz wewnątrzwątrobowych, dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny, będących przyczyną postępującego uszkodzenia wątroby [1, 2].

PATOGENEZA

Patogeneza choroby wiąże się z obecnością patogennych wariantów molekularnych genu *ABCB4* [OMIM 171060], położonego na chromosomie 7q21 i kodującego białko MDR3 (ang. *Multi-Drug Resistance class III*), należące do rodziny białek ABC (ang. *ATP-binding cassette*) i podrodziny B (ABCB) [3-4]. Ekspresja białka MDR3 jest niemal wyłącznie ograniczona do błony kanalikowej hepatocytów, gdzie odpowiada za translokację fosfolipidów (zwłaszcza fosfatydylocholiny) do światła

*Praca napisana w ramach grantu statutowego IP-CZD (zadanie badawcze służące rozwojowi młodych naukowców) numer M28/17.

kanalików żółciowych [3, 4]. W wyniku braku/zmniejszonej ekspresji białka MDR3 dochodzi do produkcji żółci o zmniejszonej zawartości fosfolipidów, a także zwiększonym wysyceniu cholesterolem, wywierającej toksyczny efekt w stosunku do cholangiocyty [5-7].

Obecność patogennych wariantów molekularnych w co najmniej jednym allelu genu *ABCB4* zidentyfikowano u pacjentów z różnymi schorzeniami wątroby i dróg żółciowych:

- a. przejściowa cholestaza niemowlęca,
- b. idiopatyczna przewlekła (≥ 6 miesięcy) cholestaza u starszych dzieci i dorosłych,
- c. kamica żółciowa związana z niskim stężeniem fosfolipidów w żółci (ang. *Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis*),
- d. kryptogenna marskość żółciowa wątroby,
- e. wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ang. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*),
- f. cholestaza polekowa (indukowana np. stosowaniem środków antykoncepcyjnych) [4, 7, 9-12].

Wszystkie powyższe zaburzenia stanowią ekspresję kliniczną postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 3.

OBRAZ KLINICZNY

Szacuje się, że zaledwie 1/3 wszystkich przypadków PFIC-3 ma swój początek w okresie niemowlęcym (bardzo rzadko w okresie noworodkowym). Zwykle pierwsze objawy choroby pojawiają się w późnym dzieciństwie, a także mogą zostać zaobserwowane dopiero u dorosłych.

W zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów, obraz kliniczny PFIC-3 jest różny. U najmłodszych dzieci choroba przebiega zwykle w postaci cholestazy z towarzyszącym świądem skóry (czasami świąd skóry jest jedynym objawem); w badaniu przedmiotowym z odchyłen można stwierdzić hepatomegalię, rzadziej splenomegalię, natomiast w wynikach badań laboratoryjnych podwyższoną aktywność aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy oraz podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy.

W naturalnym przebiegu PFIC-3 dochodzi do rozwoju nadciśnienia wrotnego, stąd objawy kliniczne u starszych dzieci czy dorosłych mogą wynikać z powikłań nadciśnienia wrotnego, np. krwawienia z żyłaków przełyku. W badaniu przedmiotowym typowo stwierdza się wówczas splenomegalię, a w wynikach badań laboratoryjnych cechy hipersplenizmu [1, 4, 8-9].

Pacjenci z PFIC-3 mają zwiększone ryzyko rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego czy wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (stąd wielokrotnie mylnie objawy łączone są ze stwierdzaną kamica), zwiększone ryzyko rozwoju *hepatocarcinoma* czy *cholangiocarcinoma*, a także zwiększone ryzyko wystąpienia cholestazy polekowej czy cholestazy ciężarnych [10-13]. Choroba ma charakter postępujący, do rozwoju marskości wątroby dochodzi zwykle w 2. dekadzie życia.

Danych literaturowych dotyczących obrazu klinicznego PFIC-3 w populacji pediatrycznej jest stosunkowo niewiele. Do tej pory ukazały się opisy pojedynczych przypadków lub serie kilku przypadków. Jedną z pierwszych publikacji

był opis 2 przypadków autorstwa de Vree i wsp. z 1998 roku. Pierwszy opis dotyczył 3-miesięcznego chłopca z nawracającymi epizodami żółtaczką cholestatyczną i świądu skóry, który trafił do ośrodka referencyjnego w wieku 3 lat. Biopsja wątroby wykonana w tym wieku wykazała obecność dokonanej marskości narządu. Z uwagi na brak odpowiedzi na leczenie UDCA, kilka miesięcy po rozpoznaniu choroby wykonano zabieg przeszczepienia wątroby. Drugi opis dotyczył 8-miesięcznego chłopca, u którego jedynym objawem choroby był świąd skóry. W wieku 3 lat wykonano biopsję wątroby, która wykazała znaczne włóknienie narządu, bez dokonanej marskości narządu. W leczeniu stosowano UDCA, jednakże z uwagi na częściową odpowiedź i progresję choroby, w wieku 9 lat wykonano zabieg przeszczepienia wątroby.

Większą kohortę pacjentów z PFIC-3 przedstawili Jacquemin i wsp. w 2001 roku na łamach *Gastroenterology*, gdzie dokonali charakterystyki fenotypu choroby w grupie 17 pacjentów [4]. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów wynosił 34 miesiące (zakres 1 miesiąc – 20,5 lat), pierwszymi objawami były: żółtaczką cholestatyczną (u 12 pacjentów początek w 1. roku życia), hepatomegalia, splenomegalia, świąd skóry. U 2 starszych pacjentów (odpowiednio 13,5 lat oraz 20,5 lat) pierwszym objawem było krwawienie z żyłaków przełyku. Kamicę pęcherzyka żółciowego zaobserwowano u 3 pacjentów, a kamice wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych u 1 pacjenta. Do rozwoju niewydolności wątroby doszło u 9 pacjentów, średnio w wieku 7,5 lat (zakres 2 lata – 12,5 lat).

Z kolei, Colombo i wsp. w 2011 roku na łamach *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* opublikowali wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego we Włoszech, w którym opisali grupę 28 dzieci z PFIC-3 [9]. Mediana wieku wystąpienia pierwszych objawów wynosiła 10 miesięcy (zakres 1 miesiąc – 17 lat), pierwszymi objawami były: żółtaczką cholestatyczną (12/28), izolowany świąd skóry (7/28), natomiast u 7 bezobjawowych pacjentów rozpoznanie PFIC-3 zostało postawione w toku diagnostyki idiopatycznego podwyższenia aktywności aminotransferaz. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 72 miesiące – w tym okresie do rozwoju marskości wątroby doszło u 15 pacjentów (55%), spośród nich 6 rozwinęło niewydolność narządu – 1 pacjent zmarł w wieku 5 lat, u 5 pozostałych wykonano zabieg przeszczepienia wątroby.

Podobny odsetek pacjentów z PFIC-3 w grupie pacjentów z cholestatyczną chorobą wątroby o nieustalonej etiologii, przedstawili Gordo-Gilart i wsp. w 2016 roku. W grupie 48 dzieci z przewlekłą cholestatyczną chorobą wątroby o nieznaną przyczynę, u 9 pacjentów zidentyfikowano patogenne mutacje w 1 allelu genu *ABCB4*; mediana wieku pierwszych objawów wynosiła 2 lata.

Warto podkreślić, że o diagnostyce w kierunku PFIC-3 należy także pamiętać u starszych dzieci oraz wśród dorosłych. Vitale i wsp. w 2017 roku opublikowali wyniki badania, do którego włączono 48 pacjentów, w wieku powyżej 6 lat z kryptogenną cholestatą (definiowaną jako wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy lub obecność świądu skóry z towarzyszącym wzrostem stężenia kwasów żółciowych w surowicy utrzymujące się co najmniej 6 miesięcy), u których przeprowadzono

badania molekularne metodą NGS (sekwencjonowanie nowej generacji) w oparciu o panel 4 genów: *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2*. Wśród badanej grupy zidentyfikowano 6 dorosłych pacjentów z PFIC-3, w tym jednego pacjenta z *hepatocarcinoma*.

W 2017 roku na łamach *Journal of Hepatology* ukazały się bardzo ciekawe wyniki pracy Doge i wsp. [24]. Wśród 427 pacjentów z cholestazą o nieznanym etiologii, wyodrębniono grupę z cholestazą z podwyższoną aktywnością gamma-glutamylotranspeptydazy, a w tej podgrupie zidentyfikowano 43 pacjentów z obecnością patogennej mutacji na co najmniej 1 allelu genu *ABCB4*. Co ciekawe, aż u 13 pacjentów pierwsze objawy zaobserwowano dopiero w wieku dorosłym. Wśród kobiet wystąpienie cholestazy obserwowano w związku ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych lub w trakcie trwania ciąży. Do chwili obecnej ukazało się wiele artykułów wiążących obecność patogennych wariantów molekularnych genu *ABCB4* z wystąpieniem wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych (także geny *ABCB11*, *ATP8B1*) [28].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie PFIC-3 jest ustalane na podstawie:

1. wywiadów – rodzinne występowanie choroby, ale także poszczególnych fenotypów: cholestazy, w tym cholestazy ciężarnych czy polekowej, kamicy pęcherzyka żółciowego czy wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych,
2. obrazu klinicznego – żółtaczką (możliwe postaci bezżółtaczkowe), hepatomegalia, rzadziej hepatosplenomegalia, świąd skóry – czasami świąd skóry jest jedynym objawem klinicznym,
3. wyników badań dodatkowych:
 - a. badań laboratoryjnych – hiperbilirubinemia z przewagą stężenia bilirubiny bezpośredniej (cholestaza), podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (co odróżnia PFIC-3 od PFIC-1 czy PFIC-2), podwyższone stężenie kwasów żółciowych, podwyższona aktywność aminotransferaz,
 - b. badań obrazowych – ultrasonografia jamy brzusznej może wykazać powiększenie wątroby czy śledziony, a także obecność złożeń w pęcherzyku żółciowym czy drogach żółciowych,
 - c. badań histopatologicznych i immunohistochemicznych – cholestazy/zastój żółci, proliferacja przewodników żółciowych, tworzenie rozetek hepatocytów, cechy zapalenia i/lub włóknienia, badanie immunohistochemiczne z przeciwciałami p/MDR3 – wynik negatywny [1, 4, 8-9, 18].

Cechą charakterystyczną cholestazy w przebiegu PFIC-3 jest podwyższona aktywność GGTP, która wymaga różnicowania z innymi przyczynami cholestazy zewnątrzwątrobowej – atrezja dróg żółciowych, torbiele i inne wady dróg żółciowych, kamica pęcherzyka i dróg żółciowych, czy wewnątrzwątrobowej – niedobór alfa-1-antyproteazy, zespół Alagille'a, mukowiscydoza, toksyczne i polekowe uszkodzenie wątroby. Dla cholestazy zewnątrzwątrobowej typowe jest stwierdzenie odbarwionych stolców (także możliwe w niedoborze alfa-1-antyproteazy,

zespołe Alagille'a, mukowiscydozie czy innych typach PFIC), brak lub mały pęcherzyk żółciowy w badaniu USG jamy brzusznej. Cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego pozwala wykluczyć stwardniające zapalenie dróg żółciowych lub inne patologie dróg żółciowych. Prawidłowe stężenie alfa-1-antyproteazy w surowicy oraz fenotyp alfa-1-antyproteazy pozwalają wykluczyć jej deficyt. Prawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy (dostępny we wszystkich województwach w Polsce od czerwca 2009 roku) oraz prawidłowe stężenie chlorków w pocie (w sytuacji braku wyniku badania przesiewowego lub w sytuacjach wątpliwych) pozwalają wykluczyć mukowiscydozę. Nieobecność wady serca, kręgow motylich, prawidłowy wynik badania oftalmologicznego w lampie szczelinowej oraz nieobecność cech dysmorfii twarzy pozwalają oddalić podejrzenie od zespołu Alagille'a [19-21].

Boga i wsp. przedstawili opis przypadku 15-letniego chłopca ze splenomegalią, u którego w toku diagnostyki wykonano biopsję wątroby, która wykazała obecność stłuszczenia drobnokropelkowego oraz zwiększoną zawartość miedzi (>250 µg/g suchej tkanki) w biopsji wątroby sugerując podejrzenie choroby Wilsona. Analiza molekularna nie wykazała obecności patogennych wariantów molekularnych w genie *ATP7B*, jednakże powyższy przypadek pokazuje, że PFIC3, obok pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i pierwotnego żółciowego zapalenia wątroby (dawniej pierwotnej marskości żółciowej wątroby) należy dodać do grupy jednostek chorobowych przebiegających ze zwiększonym odkładaniem miedzi w wątrobie, sugerującym chorobę Wilsona [25].

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania PFIC-3 stanowi zwykle wynik badania molekularnego. Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*; NGS) to najbardziej zaawansowana wysokoprzepustowa metoda badania genomu człowieka, która pozwala na jednoczesne genotypowanie miliardów par zasad w znacznie krótszym czasie i za niższą cenę, w stosunku do dotychczas powszechnie stosowanego w diagnostyce genetycznej klasycznego sekwencjonowania według Sangera. Może ona obejmować analizę całego genomu (ang. *Whole Genome Sequencing*; WGS), dotyczyć mapowania zmian w sekwencji kodującej wszystkich genów, stanowiącej 2% genomu, (ang. *Whole Exome Sequencing*; WES) lub obejmować analizę wybranego panelu genów (od kilkadziesiąt do kilku tysięcy). Dzięki zastosowaniu metody sekwencjonowania nowej generacji w wielu ośrodkach na świecie, ale także i w Polsce (m.in. w IP-CZD) możliwe są przesiewowe testy molekularne wykorzystujące panel kilkadziesiąt-kilkuset genów. Takie badanie może stanowić mniej kosztowną procedurę i pozwolić na postawienie rozpoznania w znacznie krótszym czasie niż opisany wyżej tok diagnostyczny [22, 23].

LECZENIE

Lekiem pierwszego rzutu jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA) stosowany zwykle w dawce 10-20 mg/kg m.c./dobę, jednakże w ok. połowie przypadków PFIC-3 terapia

UDCA jest nieskuteczna. W przypadkach z cholestazą wskazana jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K). Z kolei, w przypadku rozwoju nadciśnienia wrotnego i związanych z nim powikłań stosowane jest leczenie endoskopowe (opaskowanie żyłaków przełyku), a w przypadku rozwoju niewydolności wątroby pacjenci wymagają przeszczepienia narządu [1, 4, 8-9]. Co więcej, pacjenci, u których widoczna jest poprawa kliniczna w trakcie leczenia UDCA, wymagają systematycznego monitorowania z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju kamicy żółciowej, *hepatocarcinoma*, *cholangiocarcinoma*, cholestazy polekowej czy cholestazy ciężarnych [10-13].

Istnieją także pojedyncze doniesienia na temat prób zastosowania zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. *Partial External Biliary Diversion*, PEBD) w grupie pacjentów z PFIC-3. Lemoine i wsp. w 2017 roku na łamach *Journal of Pediatric Surgery* przedstawili długofalową obserwację skuteczności zabiegu PEBD wśród pacjentów z PFIC, w tym u jednego pacjenta z PFIC3 [26]. Diao i wsp., w 2013 roku, przedstawili wyniki pracy oceniającej skuteczność alternatywnej do PEBD metody, a mianowicie laparoskopowej cholecystokolostomii, polegającej na połączeniu światła pęcherzyka żółciowego i okrężnicy (bez wstawki jelitowej – w odróżnieniu od częściowego wewnętrznego odprowadzenia żółci) wśród 20 pacjentów pediatrycznych z PFIC, w tym trzech z PFIC-3; wyniki jednak nie są zadowalające [27].

KORELACJA GENOTYP – FENOTYP

Wykazano, że obecność mutacji w obu allelach genu *ABCB4*, powodująca całkowity brak ekspresji białka MDR3, wiąże się z ciężkim przebiegiem PFIC-3 w postaci szybszej progresji do marskości wątroby i słabszej odpowiedzi na leczenie UDCA [15-17]. Z kolei, pacjenci z PFIC-3, heterozygotyczni pod względem mutacji w genie *ABCB4*, mają większe szanse na pozytywne rezultaty leczenia UDCA.

PIŚMIENNICTWO

1. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1.
2. Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers* 2015;3:e1026537.
3. Knisely AS, Gissen P. Trafficking and transporter disorders in pediatric cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2010;14:619-633.
4. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120:1448-1458.
5. Lammert F, Wang DQ, Hillebrandt S, et al. Spontaneous cholecysto- and hepatolithiasis in *Mdr2*^{-/-} mice: a model for low phospholipid-associated cholelithiasis. *Hepatology* 2004;39:117-128.
6. Poupon R, Barbu V, Chamouard P, Wendum D, Rosmorduc O, Housset C. Combined features of low phospholipid associated cholelithiasis and progressive familial intrahepatic cholestasis 3. *Liver Int.* 2010;30:327-331.
7. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:29.
8. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:25-36.
9. Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, Coviello DA, Costantino L, Tornillo L, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:73-83.
10. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008;135:131-141. 16.
11. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-459.
12. Wasmuth E, Glantz A, Keppeler A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007;56:265-270.
13. Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, et al. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol.* 2012;57:467-468.
14. van Ooteghem NAM, Klomp LWJ, van Berge-Henegouwen GP, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol.* 2002;36:439-443. 28.
15. Gordo-Gilart R, Andueza S, Hierro L, et al. Functional analysis of ABCB4 mutations relates clinical outcomes of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 to the degree of MDR3 floppase activity. *Gut* 2015;64:147-155.
16. Durand-Schneider AM, Abarane A, Delautier D, et al. Effect of missense mutations of the MDR3 gene identified in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type III. *Hepatology* 2003;44:622A.
17. Gordo-Gilart R, Hierro L, Andueza S, et al. Heterozygous ABCB4 mutations in children with cholestatic liver disease. *Liver Int.* 2016;36:258-267.
18. Vij M, Safwan M, Shanmugam NP, et al. Liver pathology in severe multidrug resistant 3 protein deficiency: a series of 10 pediatric cases. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19:277-282.
19. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:154-168.
20. Götz T, Blessing H, Grillhösl C, et al. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr.* 2015;3:43.
21. Lacaille F. Neonatal cholestasis. *Arch Pediatr.* 2016;23:309-316.
22. Togawa T, Sugiura T, Ito K, et al. Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2016;171:171-177.
23. Lee SJ, Kim JE, Choe BH, et al. Early Diagnosis of ABCB1 Spectrum Liver Disorders by Next Generation Sequencing. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20:114-123.

24. Dröge C, Bonus M, Baumann U et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. *J Hepatol.* 2017;67:1253-1264.
25. Boga S, Jain D, Schilsky ML. Presentation of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 3 Mimicking Wilson Disease: Molecular Genetic Diagnosis and Response to Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:202-208.
26. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familialintrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2017;52:268-272.
27. Diao M, Li L, Zhang JS, et al. Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressivefamilial intrahepatic cholestasis. *Ann Surg.* 2013;258:1028-1033.
28. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep.* 2017;7:11823.

Wkład Autorów/Author's contributions

Według kolejności/According to the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 23.05.2018 r.

Zaakceptowano/Accepted: 13.06.2018 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:

Patryk Lipiński

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,

Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii,

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

e-mail: patryk.lipinski.92@gmail.com