

## PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TİP 3 PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE 3

Şit UÇAR<sup>1</sup>, Pelin ZORLU<sup>1</sup>, Fulya DEMİRÇEKEN<sup>2</sup>, Nilüfer ARDA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara.

<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale.

<sup>3</sup> Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara.

### ÖZET

Progresif familial intrahepatik kolestaz, biliyer siroz ve kolestaz ile karakterize bir grup hastalıktır. Süt çocuğu döneminde başlar ve yaşamın ilk on yılında siroza ilerler. Klinik bulgular, laboratuvar incelemeleri ve morfolojik çalışmalarla diğer çocukluk çağı kolestatik karaciğer hastalıklardan ayrılmıştır. Son moleküler ve genetik çalışmalarla üç tipi için sorumlu genler tanımlanmıştır. Tip 3, yaşamın ilk aylarında görülen ve sonra biliyer siroza ilerleyen tekrarlayan kaşıntı ve/veya sarılık atakları ve artmış serum gama-glutamil transferaz ile karakterizedir. Karaciğer nakli bu hastalıkta tam tedavi sağlamaktadır. Ursodeoksikolik asit ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon karaciğer nakline alternatif tedaviler olarak sunulmaktadır. Bu yazıda, sarılık nedeniyle hastanemize başvuran, progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3 tanısı alan ve ursodeoksikolik asit ile tedavi edilen iki aylık erkek hasta sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı, familial intrahepatik kolestaz, GGT, PFIC.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Şit UÇAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
Çocuk Sağlığı ve Hast. Eğt. ve Arşt.  
Hastanesi, Altındağ, ANKARA

#### e-posta:

situcar@gmail.com

## ABSTRACT

Progressive familial intrahepatic cholestasis is a group of diseases characterised by biliary cirrhosis and cholestasis. This disease begins in infancy and usually progresses to cirrhosis within the first decade of life. It has been distinguished from other forms of cholestatic liver diseases in childhood by clinical findings, laboratory observations, and morphologic studies. Recent molecular and genetic studies have identified the genes responsible for the three types. Type 3 is characterised by recurrent pruritus or jaundice and/or high serum gamma-glutamyl transferase levels. Liver transplantation is a curative modality of treatment in this disease. Ursodeoxycholic acid and partial external biliary diversion may represent alternatives to liver transplantation. In this paper, we presented a 2-month-old male patient who admitted to our hospital because of jaundice, diagnosed as progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, and treated with ursodeoxycholic acid.

**Key words:** Childhood, familial intrahepatic cholestasis, GGT, PFIC.

## GİRİŞ

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), sıklıkla erken süt çocukluğu ve çocukluk döneminde görülen, yaşamın ilk dekadında siroza ilerleyen, otozomal resesif geçişli, nadir bir kolestaz formudur. Hepatobiliyer taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmekte ve gerçek sıklığı bilinmemektedir (1). Başlıca klinik bulguları sarılık, kaşıntı, gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve kolestazdır. Ursodeoksikolik asit ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon, karaciğer nakline alternatif tedaviler olarak uygulanmaktadır (2,3). Son moleküler ve genetik çalışmalarla PFIC'in üç tipi belirlenmiştir (4). Burada sarılık şikayetiyle başvuran, gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve kolestaz bulguları izlenen iki aylık PFIC tip 3 olgusu, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmaktadır.

## OLGU

İki aylık erkek hasta, iki haftalıkken başlayan sarılık şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinden 25 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, normal bir gebelik periyodunun ardından, hastanede, 37 haftalık olarak, normal yolla, 2200gr, mekonyumla bulaşmış doğduğu, hemen ağlamayıp morarması ve mekonyum aspirasyonu nedeniyle dört gün hastanede izlendiği öğrenildi. İlk gebeliğin dokuz aylıkken kordon dolanması nedeniyle ölü doğumla sonuçlandığı öğrenildi. Altı günlükken morarma, emmeme, hızlı nefes alıp verme şikayetleriyle, neonatal pnömoni tanısıyla hastanede izlendiği ve sarılığının bu dönemde başladığı belirtildi. Anne ve baba arasında birinci derece akrabalık var, kardeş ölüm öyküsü yoktu.

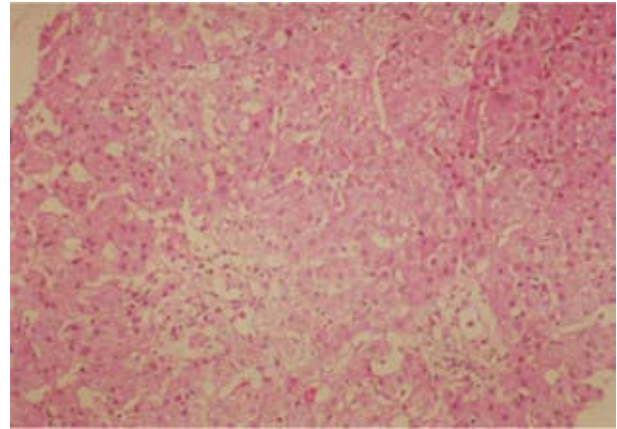
Fizik muayenede genel durumu iyi, aktif, emmesi iyi, bilinç açık, vücut ağırlığı 3200gr (<3p), boy 53cm (<3p), baş çevresi ve vital bulguları normal, sklera ve cilt ikterik olarak bulundu. Dinlemekle sternum solunda 2/6° sistolik üfürümü duyuldu ve orta klaviküler hatta karaciğer 5cm, dalak 7cm palpe edildi.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 7.7g/dL, MCV 88fL, lökosit sayısı 9.1x10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 135x10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup>; periferik yaymada %46 segment, %54 lenfosit, trombositler bol kümeli ve eritrosit morfolojisi normal bulundu. Retikülosit sayısı %3.5, direkt ve indirekt coombs testleri negatifti. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmadan önce alınan örnekte, ferritin 225 ng/mL, vitamin B12, folik asit, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve hemoglobin elektroforezi değerleri normaldi.

Biyokimyasal tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST) 125u/L, alanin aminotransferaz (ALT) 101u/L, total protein 5.8g/dL, albümin 3.1g/dL, alkalin fosfataz (AP) 695u/L, gama-glutamil transferaz (GGT) 527u/L, amonyak 65 µmol/L, kolesterol 166 mg/dL, serum laktat 26 mg/dL, total bilirübin 5.5 mg/dL, direkt bilirübin 2.7 mg/dL ve fosfor 3.8 mg/dL bulunurken böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve kan şekeri normal idi. Arteriyel kan gazları, tiroid fonksiyon testleri, alfa-1 antitripsin düzeyi, idrar incelemesi, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), hepatit A, B ve C virüsleri, sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, tokzoplazma, rubella ve HIV için bakılan serolojik incelemeler negatif bulundu. Kalıtsal metabolik hastalık için yapılan taramalarında idrarda redüktan madde negatif ve idrar-kan aminoasitleri, tandem mass spektrofotometresi ile idrarda organik asit incelemesi normaldi. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.

Transfontanel ultrasonografisi normal bulundu. Abdominal ultrasonografi (USG)'de kot kenarını karaciğerin 3cm ve dalağın 4cm geçtiği, ekojenite artışı olmayan, diffüz hepatosplenomegali görüldü. Safra kesesi görüntülenemezken böbreklerde bilateral grade-I ekojenite artışı tespit edildi. Ekokardiyografide hafif valvüler pulmoner stenoz tespit edildi. Hepatobiliyer sintigrafi normal olarak değerlendirildi. Serum açlık safra asitleri düzeyi orta derecede yüksek bulundu.

Hastanın karaciğer biyopsi materyalinin ışık mikroskopik incelemesinde; 13-14 adet portal alanı içeren portal mesafelerde yer yer safra duktus proliferasyonu, bazılarının lümeninde safra tıkaçı bulunan kolestatik rozet formasyonu, hidropik dejenerasyon, inflamatuvar hücrelerde artış, yer yer portal fibrozis ve Kupffer hücre hiperplazisi izlendi (Resim 1). Biyopsi materyalinin elektron mikroskopik incelemesi PFIC tip 3 ile uyumlu portal inflamasyon, hidropik dejenerasyon, duktus proliferasyonu ve portal fibrozisi gösteriyordu. Klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsi bulgularıyla ve diğer kolestatik nedenleri dışlanarak PFIC tanısı kondu. Çalışılan MDR3 gen mutasyonu pozitif bulundu. Elektron mikroskopi bulguları, kolestatik karaciğer hastalığı, GGT yüksekliği ve MDR3 gen mutasyon analizi pozitifliğiyle PFIC tip 3 tanısı kondu.



**Resim 1.** Portal inflamasyon, hidropik dejenerasyon ve yağlanma gösteren hepatositler ve rozet formasyonu, Kupffer hücre hiperplazisi .H&E. X100

Tedavi olarak A, D, E, K vitaminleri ve ursodeoksikolik asit (UDCA) başlandı. UDCA, 15 mg/kg/g dozunda başlanarak takibinde 20 mg/kg/g dozuna çıkıldı. Üç ay sonraki kontrolünde karaciğer ve dalak boyutlarında artış izlenmedi. Yapılan tetkiklerinde AST, ALT, GGT, total ve direkt bilirübin düzeylerinde düşme görüldü (Tablo 1). Laboratuvar değerlerindeki bu düzeltilmeler, UDCA tedavisine yanıt olarak değerlendirildi. Tedavinin üçüncü ayında yapılan abdominal USG'de diffüz hepatospleno-

Tablo 1. Olgunun Laboratuvar Bulguları

Değerlendirme zamanı	AST (0-82) u/L	ALT (0-56) u/L	AP (0-1076) u/L	GGT (0-204) u/L	T.prt. (4.8-7.6) g/dL	Alb. (3.5-5.5) g/dL	T.bil. (0-1) mg/dL	D.bil. (0-0.2) mg/dL	PT (10-14) sn	aPTT (25-39) sn
İlk başvuru	125	101	524	527	5.8	3.1	5.5	2.7	12.3	47.4
UDCA tedavi başlangıcı	122	90	516	460	5.8	2.6	8.6	4.2	11.7	40.3
UDCA tedavi 3. ay	73	71	428	383	6.7	3.5	6.7	0.8	11.9	32.5
UDCA tedavi 6. ay	81	53	731	318	8.2	4.2	0.4	0.1	11.3	26.4
UDCA tedavi 12. ay	99	83	406	175	7.8	3.0	0.7	0.3	13.4	33.2

megali ve karaciğer parankim ekojenitesinde artış izlendi. Altı ay sonraki kontrolünde vücut ağırlığı ve boy 3-10 percentilde, karaciğer 5 cm, dalak 5 cm palpe edildi ve sarılığının kaybolduğu görüldü. Altı ay ve 12 aylık kontrollerinde de GGT düzeyinin azalarak normal sınırlara geldiği izlendi (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Kolestaz, karaciğer hastalıklarının sık görülen belirleyici ve ciddi bir bulgusudur. Safra oluşumunu ya da akımını azaltan patolojik duruma kolestaz adı verilir ve safra ile atılması gereken maddelerin vücutta birikmesine neden olan her koşulu içerir.

Kolestaz, obstruktif ve hepatoselüler tip olarak ikiye ayrılır. Obstruktif tip kolestazda biliyer sistemde anatomik veya işlevsel tıkanmalar görülür. Biliyer atrezi, koledok kisti, safra taşı, safra kanal darlığı ve biliyer sisteme bası yapan kitle gibi nedenler ekstrahepatik obstruktif tip kolestaza yol açarken; konjenital hepatik fibrozis, Caroli hastalığı, Alagille sendromu, sklerozan kolanjit gibi hastalıklar da intrahepatik obstruktif kolestaza neden olurlar (5,6). Olgumuzda görüntüleme yöntemleri (abdominal ultrasonografi ve hepatobilier sintigrafi) ve karaciğer biyopsisi sonucuyla ekstrahepatik ve intrahepatik obstruktif kolestaz nedenleri ekarte edildi.

Kolestaz, safra oluşum ya da atılım mekanizmalarının bozulmasıyla ortaya çıkar. Safra transport bozuklukları, safra asit biyosentez bozuklukları, kolesterol biyosentez bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar, ilaç ve toksik etkenler sonucunda gelişebilir (1,2,5-7). Olgunun öyküsünde ilaç alımı veya toksik madde maruziyeti yoktu. Mitokondriyal sitopati düşündürecek başka bir sistem tutulumu tespit edilmedi. Serum GGT düzeyi, PFIC tip 1 ve 2'de normal, tip 3'te artmış olarak bulunur. Olguda GGT düzeyi yüksek, safra asit düzeyleri yüksek ve kolesterol düzeyi normal olduğu için PFIC tip 1 ve tip 2 ile safra asit ve kolesterol biyosentez bozukluklarından uzaklaşıldı. Olguda klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularla PFIC tip 3 hastalığı tanısı konuldu. MDR3 gen mutasyonu pozitif bulundu.

Progresif familial intrahepatik kolestazın tipik bulguları, yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkan sarılık, ciddi kaşıntı, hepatomegali, büyüme ve gelişme geriliğidir. Ayrıca ishal ve pankreatik yetmezlik gelişebilir. Süt çocukluğu döneminden erişkin periyoda kadar herhangi bir dönemde siroz gelişebilir (2,5,8). Olgumuzda yenidoğan dönemindeyken başlayan sarılık, büyüme ve gelişme geriliği ve muayenede hepatosplenomegali mevcuttu.

Progresif familial intrahepatik kolestaz, değişik etiyojilerin neden olduğu heterojen bir grup bozukluktur.

İlk kez 1965 yılında Clayton ve arkadaşları tarafından Amish soyunda “Byler hastalığı” olarak tanımlanmıştır (9). Hastalığın patogenezinin safra kanalcıkları düzeyinde safra asidi transportunun bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Safra içeriğinin kanaliküler taşınması genellikle safra akımının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Bu taşıyıcı proteinlerin çoğu ATP bağımlı olarak çalışmaktadır. Taşıyıcı proteinlerin genetik ve spesifik ayırımı ile hepatositlerden safra kanaliküllerine farklı taşıyıcı proteinlerin kullanıldığı gösterilmiştir. Bu taşıyıcı proteinler, safra asitlerini taşıyan safra tuzu salınım pompası (BSEP) ve sister of P glikoprotein (SPGP); organik anyonları taşıyan çoklu ilaç direnci ile ilgili protein 2 (MRP2) ve kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcısı (CMOAT); fosfolipidleri taşıyan çoklu ilaç direnci ile protein 3 (MDR3) olarak tanımlanmıştır. Bu taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, fonksiyonlarının bozulmasına, neticede safra asit sekresyonunda veya metabolizmasında defekte yol açmaktadır. Son moleküler ve genetik çalışmalar ile PFIC için sorunlu genler tanımlanmıştır (8,10). Bu taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla PFIC alt tipleri belirlenmiştir (8) (Tablo 2). Ayrıca PFIC benzeri karaciğer bulgularına neden olan primer safra asit sentez bozuklukları PFIC tip 4 olarak değerlendirilmektedir (4,8,10).

Serum GGT düzeyi, PFIC tip 1 ve 2’de karakteristik olarak normal veya hafif yüksektir ve ciddi kaşıntı görülür. Tip 3’te serum GGT düzeyi yüksek olup belirgin kaşıntı yoktur (5,11). PFIC tip 3’te safra yolları korunmuş olmasına rağmen duktular proliferasyon, portal fibrozis ve erken dönemde inflamatuvar cevap vardır. MDR3 p-glikoproteindeki mutasyon sonucunda safranin önemli elemanlarından olan fosfolipidlerin atılımında defekt oluşur. Tip 3, hafif kaşıntı, serum safra asitlerinde orta derecede yükseklik ve safrada safra asitlerinin normal olması ile karakterizedir (4,10,12-14). Laboratuvar bulgularında kolestazi olan olgunun GGT ve serum safra asit düzeyi yüksek olup, karaciğer biyopsisinde safra duktus proliferasyonu, hidropik dejenerasyon ve portal fibrozis izlendi.

Progresif familial intrahepatik kolestazın tedavisinde UDCA ve parsiyel biliyer diversiyon karaciğer nakline alternatif olarak uygulanmaktadır (3,15,16). İkinci ve arkadaşları inatçı kaşıntısı olan, medikal tedaviye yanıt alamadıkları PFIC’lı iki çocukta parsiyel eksternal diversiyon ile iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir (16). UDCA’in tüm PFIC tiplerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. GGT düzeyi yüksek ve normal iki PFIC grubu oluşturularak yapılan bir çalışmada, 20-30mg/kg/g do-

**Tablo 2. PFIC Tipleri ve Ayırıcı Tanısı\***

PFIC tipi	PFIC tip 1 (Byler hastalığı)	PFIC tip 2 (SPGP/BSEP eksikliği)	PFIC tip 3 (MDR3 eksikliği)
Gen defekti	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Kromozom lokalizasyonu	18q21-q22	2q24	7q21
Doku dağılımı	ince barsak, karaciğer	karaciğer	karaciğer
Taşınan substrat	aminofosfolipidler	safra asitleri	fosfolipidler
ALT	+	++	++
Bilirubin düzeyleri	++→N→+++	+→+++	+→+++
GGT	normal	normal	++
Serum safra asitleri	+++	+++	++
Histolojik bulgular	İntrakaliküler kolestaz, azalmış kanaliküler GGT	Dev hücre formasyonu	Duktus proliferasyonu, portal fibrozis, siroz
Tedavi	Parsiyel biliyer diversiyon, ileal bypass	Karaciğer nakli, biliyer diversiyon	UDCA, karaciğer nakli, biliyer diversiyon

\*Tümgör ve ark’ dan uyarlanmıştır (8).

zunda 2-4 yıl uygulanan UDCA tedavisiyle GGT yüksek grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (17). Ursodeoksikolik asit, kolestatik karaciğer hastalığında endojen safra asitlerinin hepatositlerden atılımını artırır ve barsaktan emilimini engelleyerek tekrar karaciğere dönüşünü sınırlar. Endojen safra asitlerinin yoğunlaşmasının azalmasıyla hepatosit fonksiyonları düzelir. Ayrıca kanaliküler/bazolateral transporterların salınımını artırır. Gama-glutamil transferaz düzeyi yüksek PFIC'lı vakalarda UDCA kullanımı safra asitleri bileşenlerinin hidrofilik safra asitleri lehine düzenlenmesi konusunda da ek yarar sağlar (3,5,8). Ursodeoksikolik asit başlanan olgumuzun üçer aylık takip sonucunda yapılan tetkiklerinde AST, ALT, GGT ve bilirübin düzeylerinin düştüğü görüldü ve bu durum tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. Hastanın 6. ve 12. aylarındaki kontrollerinde GGT düzeyinin normal sınırlara geldiği görüldü. Klinik olarak hastanın sarılığının kaybolduğu, boy ve kilosunun 3-10 persentile yükseldiği belirlendi. Ancak uygulanan bu tedavilere rağmen bazı çocuklarda erken dönemde karaciğer nakli ihtiyacı doğmaktadır (16).

## SONUÇ

Kolestazda klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularla ayırıcı tanıya gidilebilir. Progresif familial intrahepatik kolestaz kesin tanısı için moleküler çalışmalar ihtiyacı vardır. Progresif familial intrahepatik kolestazlı hastaların başlangıç tedavisinde UDCA ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon dikkate alınmalı ve bu tedavilerde yetersizlik düşünüldüğünde karaciğer nakli planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Cavestro GM, Frulloni L, Cerati E, Ribeiro LA, Corrente V, Sianesi M, Franze A, Di Mario F. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Acta Biomed.* 2002; 73: 53-56.
2. Ballow M, Margolis CZ, Schachtel B, Hsia YE. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics.* 1973;51: 998-1007.
3. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002; 36: 525-531.
4. Jansen PL, Müller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut.* 1998; 42: 766-767.
5. A-Kader HH, Balistreri WF. Cholestasis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18'th ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 1668-1675.
6. O'Leary JG, Pratt DS. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 232-236.
7. Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol.* 2000; 32: 129-140.
8. Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. Çocukluk çağına tanısıl problemlili kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005; 48: 355-360.
9. Mirza R, Abbas Z, Luck NH, Azam SM, Aziz S, Hassan SM, Soomro GB. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006; 16: 673-675.
10. Liu C, Aronow BJ, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R, Bezerra JA. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 2007; 132: 119-126.
11. Doğanç T, Akyol G, Bulaç S. Progressive familial intrahepatic cholestasis with normal GGT level appearing with lichenification and enlargement of hands and feet. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 385-389.
12. Degiorgio D, Colombo C, Seia M, Porcaro L, Costantino L, Zazzeron L, Bordo D, Coviello DA. Molecular characterization and structural implications of 25 new ABCB4 mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3). *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 1230-1238.
13. Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauser R, Keil A, Momhinweg E, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Kerb R. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11). *Drug Metab Dispos.* 2006; 34: 1582-1599.
14. Sundaram SS, Sokol RJ. The Multiple Facets of ABCB4 (MDR3) Deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007; 10: 495-503.
15. Metzelder ML, Bottländer M, Melter M, Petersen C, Ure BM. Laparoscopic partial external biliary diversion procedure in progressive familial intrahepatic cholestasis: a new approach. *Surg Endosc.* 2005; 19: 1641-1643.
16. Ekinci S, Karnak I, Gürakan F, Yüce A, Senocak ME, Cahit Tanyel F, Büyükpamukçu N. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today.* 2008;38:726-730.
17. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, Sokal EM, Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1997; 25: 519-523.
18. Bassas A, Chehab M, Heby H, Al Shahed M, Al Hussein H, Al Zahrani A, Wali S. Living related liver transplantation in 13 cases of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplant Proc.* 2003; 35: 3003-3005.