



Kolestaza u dojenčeta

Cholestasis in infants

Matea Kovačić Perica¹ , Mirna Natalija Aničić^{1,2}, Jurica Vuković^{1,2}

¹Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

ŽUTICA; KOLESTAZA; KONJUGIRANA
HIPERBILIRUBINEMIJA; ATREZIJA ŽUČNIH VODOVA;
NEONATALNI HEPATITIS

Key words

ICTERUS; CHOLESTATIC JAUNDICE; CHOLESTASIS;
BILIARY ATRESIA; NEONATAL HEPATITIS

SAŽETAK. Kolestaza je poremećaj stvaranja i/ili protoka žuči koji dovodi do zadržavanja žuči u jetri. Javlja se kod 1 : 2500 terminske dojenčadi, najčešće u prva tri mjeseca života. Konjugirana hiperbilirubinemija je biokemijska manifestacija kolestaze o kojoj govorimo kada je konjugirani bilirubin veći od 17 umol/L i/ili na njega otpada više od 20% ukupnog bilirubina. Kolestaza je uvijek patološka i zahtijeva opsežnu obradu. Najčešći pojedinačni uzroci su atrezija žučnih vodova, infekcija, kolestaza uzrokovana parenteralnom prehranom i manjak alfa-1 antitripsina, dok u četvrtine bolesnika etiologija ostaje nerazjašnjena pa govorimo o idiopatskom neonatalnom hepatitisu. Kliničke su manifestacije kolestaze žutica, pruritus i pojava svijetlih (hipokoličnih ili akoličnih) stolica i tamnijeg urina. Otežana apsorpcija masti i vitamina topivih u masti, pothranjenost i pruritus izazovni su klinički problemi koje susrećemo u ovih bolesnika. **Zaključak:** Kolestaza u dojenačkoj dobi rijetko je stanje koje je često uzrokovano teškim bolestima, te je stoga temeljna zadaća svakog pedijatra pravovremeno prepoznati ove bolesnike i uputiti ih na daljnju obradu.

SUMMARY. Cholestasis is a disorder of bile production and/or flow that leads to the retention of bile in the liver. It is found in 1:2500 term infants, typically during the first three months of life. Conjugated hyperbilirubinemia is a biochemical manifestation of cholestasis defined as a conjugated bilirubin > 17 umol/L and/or > 20% of the total bilirubin. Cholestasis is always pathological and requires extensive workup. The most common individual causes of cholestasis are biliary atresia, infection, parenteral nutrition-associated liver disease, and alpha-1 antitrypsin deficiency. A quarter of patients in whom the etiology of cholestasis remains unexplained are diagnosed with idiopathic neonatal hepatitis. Clinical manifestations of cholestasis are jaundice, pruritus, light-colored stools, and dark urine. Impaired absorption of fat and fat-soluble vitamins, malnutrition, and pruritus are challenging clinical problems encountered in these patients. **Conclusion:** Cholestasis in infancy is a rare condition that is often caused by life-threatening diseases, and therefore the main task of every pediatrician is to recognize these patients in time and refer them for further workup.

Kolestaza je poremećaj stvaranja i/ili protoka žuči koji dovodi do zadržavanja žuči i njezinih sastavnica (konjugirani bilirubin, žučne kiseline, kolesterol, razgradni produkti ksenobiotika) u jetri.

Riječ je o relativno rijetkom stanju koje se javlja kod 1 : 2500 terminske dojenčadi, a znatno je češće u prijevremeno rođene djece i u novorođenčadi maloj za gestacijsku dob. (1)

Konjugirana hiperbilirubinemija biokemijska je manifestacija kolestaze te se ta dva pojma često upotrebljavaju kao sinonimi. U novim je smjericama europskog i američkog pedijatrijskog gastroenterološkog društva, konjugirana hiperbilirubinemija definirana kao hiperbilirubinemija kod koje je frakcija konjugiranog bilirubina >17 umol/L (1 mg/dL), neovisno o vrijednosti ukupnog bilirubina. (2) Ipak, mnogi se i dalje koriste starom definicijom prema kojoj je hiperbilirubinemija konjugirana ako je konjugirana frakcija >20% ukupnog bilirubina, odnosno >17 umol/L ako je ukupni bilirubin ispod 85 umol/L. (3)

Gotovo svaka noksa koja djeluje na nezrelu jetru može dovesti do razvoja kolestaze te se nazivi novorođenačka i dojenačka kolestaza često upotrebljavaju kao sinonimi za svaku kolestazu u prva tri mjeseca života.

Nekonjugirana hiperbilirubinemija u prvim tjednima života (fiziološka i laktacijska žutica) vrlo je česta i u pravilu blaga i bezopasna. Nasuprot tome, konjugiranu hiperbilirubinemiju nalazimo znatno rjeđe, ali je gotovo uvijek patološka i zahtijeva hitnu i opsežnu dijagnostiku. Pravodobna detekcija kolestaze i promptno upućivanje pedijatrijskom gastroenterologu ključni su za ishod liječenja.

Etiologija

Brojna stanja mogu uzrokovati kolestazu u dojenčeta, a neka od njih izdvojena su u **tablici 1**. Najčešći su

Adresa za dopisivanje:

Matea Kovačić Perica, dr. med.; <https://orcid.org/0009-0006-7897-1714>
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: mkovaci4@kbc-zagreb.hr

TABLICA 1. NASLJEDNA STANJA KOJA SE MOGU PREZENTIRATI KOLESTAZOM U DOJENAČKOJ DOBI, MODIFICIRANO PREMA (4)
 TABLE 1. GENETIC CAUSES OF CHOLESTASIS IN INFANCY, ADAPTED FROM (4)

Bolest / Disease	Zahvaćeni proteini / Defective protein	Zahvaćeni geni / Gene
Niske ili uredne vrijednosti GGT-a / Low or normal GGT		
PFIC 1	FIC1	<i>ATP8B1</i>
PFIC 2	Bile salt export pump (BSEP) / Bile salt export pump (BSEP)	<i>ABCB11</i>
PFIC 4	Tight junction protein 2 (TJP2) / Tight junction protein 2 (TJP2)	<i>TJP2</i>
PFIC 5	FXR	<i>NR1H4</i>
PFIC 6	MYO5B	<i>MYO5B</i>
Poremećaji stvaranja žučnih kiselina: / Bile salt synthesis defects:		
manjak Δ^4 -3- oksosteroid-5 β -reduktaze / Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductase deficiency	Δ^4 -3- oksosteroid-5 β -reduktaza / Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductase	<i>AKR1D1</i>
manjak 3 β -hidroksi- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehidrogenaze / 3 β -hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase deficiency	3 β -hidroksi- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehidrogenaza / 3 β -hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase	<i>HSD3B7</i>
manjak oksisterol 7 α -hidroksilaze / oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency	oksisterol 7 α -hidroksilaza / oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency	<i>CYP7B</i>
ARC sindrom / ARC syndrome	VPS33B protein, VIPAR protein / VPS33B protein, VIPAR protein	<i>VPS33B, VIPAR</i>
Manjak transaldolaze / Transaldolase deficiency	TALDO	<i>TALDO1</i>
Povišene vrijednosti GGT-a / High GGT		
PFIC 3	Multidrug resistance protein 3 (MDR3)	<i>ABCB4</i>
Alagilleov sindrom / Alagille syndrome	Notch2, Jagged-1	<i>NOTCH2, JAG1</i>
Manjak α 1-antitripsina / α 1-antitrypsin deficiency	α 1-antitripsin / α 1-antitrypsin	<i>SERPINA1</i>
Cistična fibroza / Cystic fibrosis	CFTR	<i>CFTR</i>
Citruinemia / Citrin deficiency	citrin	<i>SLC25A13</i>
Neonatalni sklerozirajući kolangitis / Neonatal sclerosing cholangitis	Doublecortin domain-containing protein 2 (DCDC2)	<i>DCDC2</i>
Ostala stanja koja se mogu prezentirati prolongiranim kolestazom u dojenačkoj dobi / Other conditions that could present with prolonged neonatal cholestasis		
Niemann-Pickova bolest tip C / Niemann-Pick disease type C	NPC1	<i>NPC1</i>
Gestacijska aloimunna bolest jetre (GALD) / Gestation alloimmune liver disease (GALD)		-
Hipopituitarizam / septo-optička displazija / Hypopituitarism / septo-optic dysplasia		
Zellwegerov sindrom / Zellweger syndrome	PEX proteini / PEX proteins	<i>PEX geni</i>

PFIC – progresivna obiteljska intrahepatična kolestaza / progressive familial intrahepatic cholestasis; ARC sindrom / syndrome – arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome; CFTR cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

pojedinačni uzroci (prikazani u tablici 2) atrezija žučnih vodova, infekcija, kolestaza uzrokovana parenteralnom prehranom (engl. *parenteral nutrition associated liver disease*, PNALD) i manjak alfa-1 antitripsina. Najčešći identificirani infektivni uzročnik je citomegalovirus (CMV), a slijedi ga bakterijska sepsa, koja je najčešće uzrokovana *Escherichia coli* iz urinarnog trakta. (1)

U čak četvrtine bolesnika, nakon iscrpne obrade, etiologija prolongirane kolestaze ostaje nerazjašnjena te u njih govorimo o idiopatskom neonatalnom hepatitisu. Riječ je o dijagnozi isključivanja koja se, zahvaljujući napretku dijagnostike i otkriću brojnih novih bolesti, postavlja u sve manje bolesnika (prije 50-ak godina udio djece s ovom dijagnozom bio je i do 70%). (4)

TABLICA 2. NAJČEŠĆA STANJA KOJA UZROKUJU KOLESTAZU U DOJENAČKOJ DOBI, MODIFICIRANO PREMA (1)

TABLE 2. MOST COMMON CAUSES OF CHOLESTASIS IN INFANCY, ADAPTED FROM (1)

Dijagnoza / Diagnosis	Udio dojenčadi s kolestazom / Proportion of infants with cholestasis
Idiopatski neonatalni hepatitis / Idiopathic neonatal hepatitis	26%
Atrezija žučnih vodova / Biliary atresia	25%
Infekcija / Infection	11%
PNALD	6%
Metaboličke bolesti / Metabolic disease	4%
Manjak α 1-antitripsina / α 1-antitrypsin deficiency	4%
Perinatalna asfiksija / Perinatal asphyxia	4%
Cista koledokusa / Choledochal cyst	2%
Hipopituitarizam/hipotiroidizam / Hypopituitarism/hypothyroidism	2%
Alagilleov sindrom / Alagille syndrome	1%
PFIC	1%

PNALD kolestaza uzrokovana parenteralnom prehranom / parenteral nutrition associated liver disease; PFIC – progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza / progressive familial intrahepatic cholestasis

Klinički prikaz

Neovisno o uzroku, u dojenčadi s kolestazom nalazimo žuticu (klinički evidentna kad je ukupni bilirubin iznad 50-ak $\mu\text{mol/L}$), a često i blijedožute (hipokolične) ili bijelo-sive (akolične) stolice te tamni urin. Inicijalno je najčešće evidentna samo žutica, koja može biti i blaga, a vizualno nije moguće pouzdano procijeniti vrijednost bilirubina, ni je li riječ o konjugiranoj žutici. Bitno je uzeti detaljnu anamnezu, s posebnim osvrtom na vrijeme nastupa simptoma, te ispitati obiteljsku i perinatalnu anamnezu.

Aspekt djeteta i druge promjene u fizikalnom nalazu ovisе o etiologiji kolestaze. Tako, primjerice, dojenčad s atrezijom žučnih vodova prvih nekoliko tjedana života najčešće izgleda zdravo i uredno napreduje na težini, dok je dojenčad s infekcijom ili metaboličkom bolesti uglavnom narušenog općeg stanja uz brzu progresiju kliničke slike. U statusu je bitno obratiti pozornost na prisutnost hepatomegalije i splenomegalije, ascitesa, šuma na srcu, dizmorfičnih stigmi, koštanih abnormalnosti i kožnih promjena, što može upućivati na etiologiju ili komplikacije kolestaze. Iritabilnost (posebice prije spavanja i tijekom noći) te lezije od če-

šanja po koži upućuju na postojanje pruritusa (svrbeža) uzrokovanog nakupljanjem žučnih soli u koži.

Dijagnostički testovi i postupci

Prvi i osnovni zadatak svakog pedijatra, a posebice pedijatra u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, je pravodobno dijagnosticirati kolestazu. U zajedničkim smjernicama europskog i američkog pedijatrijskog gastroenterološkog društva (2) stoji da probir na kolestazu, odnosno određivanje ukupnog bilirubina i konjugirane frakcije treba učiniti svakom novorođenčetu koje je vidljivo ikterično u dobi od dva tjedna, dok se kod isključivo dojene djece (kod koje je laktacijska žutica u toj dobi vrlo česta) to može odgoditi do dobi od tri tjedna pod uvjetom da imaju uredan fizikalni nalaz te normokolorirane stolice i urin. Dojenče koje je vidljivo ikterično na prvom pregledu pedijatra sa četiri tjedna treba uputiti na određivanje ukupnog i konjugiranog bilirubina. Svako dijete s konjugiranom hiperbilirubinemijom treba bez odgađanja uputiti pedijatrijskom hepatologu.

Dijagnostički algoritmi i praksa u različitim se centrima (2,5,6) razlikuju, no ciljevi su isti. Opsežna dijagnostika mora biti brza u cilju procjene težine jetrene bolesti, razlikovanja ekstrahepatalne opstrukcije (atrezija žučnih vodova, cista koledokusa) od intrahepatalnih uzroka, identifikacije komplikacija kolestaze i što skorijeg postavljanje konačne dijagnoze. U tablici 3 navedena je okvirna obrada kojoj je u prvome redu cilj isključiti životno ugrožavajuća stanja koja možemo liječiti, potom druga češća stanja, a na kraju se okrećemo traženju iznimno rijetkih bolesti, često uz pomoć genske analize.

Osnovna laboratorijska dijagnostika uključuje određivanje ukupnog bilirubina i konjugirane ili pak direktne frakcije bilirubina. Optimalno je određivati konjugiranu frakciju, no u mnogim centrima se određuje direktna frakcija, koja je nešto veća jer uz konjugirani bilirubin mjeri i delta-bilirubin, odnosno bilirubin kovalentno vezan za albumin.

Gama-glutamilttransferaza (GGT) u serumu povišena je u većini stanja koja se prezentiraju kolestazom, primjerice u atreziji žučnih vodova, Alagilleovom sindromu i PNALD-u.

Nizak ili normalan GGT u prisutnosti konjugirane hiperbilirubinemije upućuje na jedno od vrlo rijetkih stanja koje se uglavnom nasljeđuju autosomno recesivnim putem (tablica 1) (4). Neka od navedenih stanja su progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC) tipa 1 i 2, bolesti iz skupine poremećaja stvaranja žučnih kiselina i panhipopituitarizam. U ovih se bolesnika, u pravilu, vrlo rano odlučujemo za gensku analizu. Većina gena čije poremećaje izravno povežujemo s navedenim bolestima dio su komercijalno dostupnih kolestatskih panela koji su cjenovno rela-

TABLICA 3. OBRADA DOJENČETA S KOLESTAZOM

TABLE 3. INVESTIGATIONS IN CHOLESTATIC INFANT

Laboratorijske pretrage / Laboratory testing	Ostalo / Other investigations
<ul style="list-style-type: none"> - KKS / CBC + differential - koagulogram, uk. proteini, albumin, GUK / coagulogram, total protein, albumin, glucose - ukupni i konjugirani bilirubin, AST, ALT, GGT, AF / total and conjugated bilirubin, AST, ALT, GGT, AP - lipidogram / lipid profile - ABS, laktat / BGA, lactate level - amonijak / serum ammonia - razmaz periferne krvi (vakuole u limfocitima) / peripheral blood smear (vacuolated leukocytes) - hitotriozidaza / chitotriosidase - α-1-antitripsin (Pi fenotip) / α-1-antitrypsin (Pi phenotype) - aminokiseline i organske kiseline / organic and amino acids - reduktivne tvari u urinu / urinary reducing substances - kulture (HK, UK) / blood and urine bacterial cultures - TORCH - PCR na CMV u urinu / CMV DNA in the urine - kloridi u znoju / sweat chloride analysis - žučne kiseline u serumu / serum bile acids - TSH, T4, kortizol / TSH, T4, cortisol 	<ul style="list-style-type: none"> - UZV abdomena / abdominal ultrasound - hepatobilijarna scintigrafija (HIDA) / hepatobiliary scintigraphy scan (HIDA) - UZV srca / echocardiogram - RTG kralježnice / spine x-ray - oftalmološki pregled / ophthalmology - MRCP - biopsija jetre / liver biopsy - intraoperativni kolangiogram / intraoperative cholangiogram - konzultiranje genetičara i metaboličara / metabolic/genetic consult - genska analiza / genetic analysis

ativno povoljni, a rezultati su dostupni unutar nekoliko tjedana.

Žučne kiseline u serumu bit će povišene kod svih kolestatskih stanja osim kod poremećaja u stvaranju žučnih kiselina. Vrijednosti glukoze u serumu, albumina i koagulogram pomoći će nam u procjeni sintetske funkcije jetre.

Potrebno je uzeti i adekvatne mikrobiološke uzorke kako bi se detektirali česti uzroci kolestaze, primjerice bakterijska sepsa i CMV hepatitis. Kako zaraženo dojenče ne mora biti viremično, a ni razviti protutijela do trenutka uzimanja uzoraka, za probir na CMV najbolje je napraviti PCR na CMV u urinu. Od radioloških pretraga prvo ćemo napraviti ultrazvuk abdomena kojim možemo procijeniti veličinu i strukturu parenhima jetre, veličinu slezene te verificirati postojanje ascitesa, ciste koledokusa ili tumorske tvorbe. Odsutan ili mali žučnjak i znak „triangular cord“ (fibrozni tračak u porti jetre) upućuju na atreziju žučnih vodova. Kad je atrezija žučnih vodova visoko suspektna (akolične stolice, visok GGT, sugestivan ultrazvučni nalaz), najčešći sljedeći korak je hepatobilijarna scintigrafija (HIDA), kojom se procjenjuje prohodnost ekstrahepatalnih žučnih vodova. Riječ je o vrlo osjetljivoj, ali i nedovoljno specifičnoj pretrazi koja može biti pozitivna i kod drugih kolestatskih stanja. (4) Biopsija jetre (perkutana ili klinasta tijekom kirurškog zahvata) sigurna je i često vrlo informativna, zbog čega je i dalje sastavni dio obrade u većine dojenčadi s kolestazom. Konačno, intraoperativna kolangiografija je zlatni standard za dijagnosticiranje atrezije žučnih vodova, nakon čega se najčešće u istom aktu učini i hepatoportoenterostomija po Kasaiju.

Atrezija žučnih vodova

Atrezija žučnih vodova najčešći je uzrok kolestaze u dojenačkoj dobi, s incidencijom od oko 1 : 18 000 u Europi, odnosno 1 : 23 606 živorođene djece u Republici Hrvatskoj (7), te najčešća indikacija za transplantaciju jetre u dječjoj dobi. Riječ je progresivnoj obliterativnoj kolangiopatiji nerazjašnjena uzroka koja u neliječene djece dovodi do razvoja bilijarne ciroze i smrti u prvoj godini života. Klinička slika u vidu pojave žutice, tamnijeg urina te hipokoličnih i akoličnih stolica, razvija se tek u dobi od nekoliko tjedana (najčešće četiri do osam) u djece koja su dotad uglavnom izgledala zdravo. Hepatoportoenterostomija po Kasaiju, kojom se pokušava uspostaviti drenaža žuči u crijevo, jedina je terapijska mogućnost (uz transplantaciju jetre), a uspjeh zahvata drastično pada s rastućom dobi djeteta u trenutku operacije. (8) Prediktori dobrog ishoda su obojene stolice i rezolucija žutice tri mjeseca nakon operacije po Kasaiju. (9)

U brojnim državama, posebice u Aziji, gdje je incidencija atrezije žučnih vodova znatno veća nego u Europi, provodi se probir sve novorođenčadi na kolestazu, uglavnom s pomoću kartica s fotografijama stolica (eng. *stool color card*) na kojima su označene patološke stolice kako bi se roditelji, u slučaju njihove pojave, što prije javili pedijatru. (10)

Zbrinjavanje dojenčeta s kolestazom

Izuzev specifičnog liječenja pojedinih bolesti, postoje neki generalni principi liječenja koji su primjenjivi kod sve dojenčadi s kolestazom.

Potrebno je obratiti pozornost na prehranu, parametre rasta i koncentraciju vitamina. Zbog smanjenog

dotoka žuči i u njoj sadržanih žučnih kiselina u tanko crijevo, znatno je otežana apsorpcija masti i vitamina topivih u masti (vitamini A,D,E,K), što rezultira teškom hipovitaminomom u brojnih bolesnika. (11) Riječ je o kronično bolesnoj djeci koja zahtijevaju minimalno 130% uobičajenog kalorijskog unosa, što je često vrlo teško postići. Kako bi se spriječio razvoj pothranjenosti i hipovitaminoze, nužna je pravodobna i adekvatna nutritivna potpora i supstitucija vitamina u visokim dozama. (12) Naglasak treba staviti na enteralni unos kalorijski obogaćene hrane, što se može postići dodavanjem maltodekstrina i MCT ulja (koje se apsorbira direktno iz tankog crijeva, neovisno o žučnim kiselinama) u mliječne obroke i obroke dohrane te primjenom gotovih hiperkalorijskih enteralnih napitaka (1 kcal/ml). Parenteralna prehrana rezervirana je za one bolesnike u kojih ni na koji način ne uspijevamo postići zadovoljavajući kalorijski unos.

U slučaju značajnog pruritusa, terapijske opcije uključuju primjenu ursodeoksikolične kiseline, rifampicina, kolestiramina i antihistaminika. Novi lijekovi koji inhibiraju *re-uptake* žučnih kiselina u ileumu (maralixibat, odevixibat) indicirani su u liječenju teškog pruritusa kod Alagilleovog sindroma i PFIC-a. (13) Kirurške mjere (bilijarna diverzija, transplantacija jetre) rezervirane su za bolesnike kod kojih izostane odgovor na konzervativnu terapiju.

Zaključak

Kolestaza u dojenačkoj dobi je rijetka, ali je često uzrokovana teškim bolestima koje zahtijevaju promptno liječenje i stoga uvijek zahtijeva hitnu i ekstenzivnu obradu. Sve dijagnostičke i terapijske opcije neće pomoći ako dojenče s kolestazom ne prepoznamo i ne obradimo na vrijeme. Napredak dijagnostike, u prvome redu genske analize, pomaže nam rasvijetliti narav bolesti u sve većeg broja bolesnika, ali nam se time nameću i brojna nova pitanja na koja još ne znamo odgovor. Ostaje nam pratiti nove spoznaje i u svijetlu njih ponovno promišljati o našim bolesnicima čijoj kolestatskoj bolesti još nismo dali ime.

LITERATURA

- Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15:192. doi:10.1186/s12887-015-0506-5
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, i sur. 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(1):154-168. doi:10.1097/MPG.0000000000001334
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, i sur. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):115-128. doi:10.1097/00005176-200408000-00001
- Hadžić N, Verkade HJ. The Changing Spectrum of Neonatal Hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):316-319. doi:10.1097/MPG.0000000000001203
- Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, Barboni C, Cereda A, Iacone M, i sur. Diagnostic Yield of an Algorithm for Neonatal and Infantile Cholestasis Integrating Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2019;211:54-62.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2019.04.016
- Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, i sur. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis.* 2022;54(1):40-53. doi:10.1016/j.dld.2021.09.011
- Grizelj R, Vuković J, Novak M, Batinića S. Biliary atresia: the Croatian experience 1992–2006. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1529-1534.
- Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):479-485. doi:10.1016/s0022-3468(97)90611-4
- Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, i sur. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportocenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr.* 2016;170:211-7.e72. doi:10.1016/j.jpeds.2015.11.058
- Rabbani T, Guthery SL, Himes R, Shneider BL, Harpavat S. Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23(12):28. doi:10.1007/s11894-021-00825-2
- Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, Montanari C, Zuccotti G, Verduci E. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review. *Nutrients.* 2023;15(11):2491. doi:10.3390/nu15112491
- Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, Colucci A, Vajro P, Mandato C. Malnutrition in Pediatric Chronic Cholestatic Disease: An Up-to-Date Overview. *Nutrients.* 2021;13(8):2785. doi:10.3390/nu13082785
- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *Neoreviews.* 2021;22(12):e819-e836. doi:10.1542/neo.22-12-e819