

SÍNDROME DE ALAGILLE

EXPERIENCIA CLÍNICA DE CATORCE CASOS EN MEDELLÍN, COLOMBIA

MARÍA ELSY SEPÚLVEDA-HINCAPIÉ, M.D.^{1,2}, FERNANDO ALBERTO GUTIÉRREZ-MENDOZA, M.D.³,
GERMÁN OSORIO-SANDOVAL, M.D.⁴, NORA LUZ YEPES-PALACIO, M.D.^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Alagille corresponde a una alteración autosómica dominante con expresión variable. Se caracteriza por colestasis crónica con escasez de los conductos biliares interlobulares asociada a alteraciones cardiovasculares, oftálmicas, sistema esquelético, riñones y facies característica. Su distribución es mundial con frecuencia de 1 por cada 100000 nacidos vivos. **Objetivo:** Describir las características clínicas, la evolución y la supervivencia de catorce pacientes, con diagnóstico de Síndrome de Alagille atendidos en un período de 16 años en Medellín, Colombia. **Materiales y métodos:** Es un trabajo observacional descriptivo de reporte de casos de los hallazgos morfológicos y la evolución de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alagille. **Resultados:** Grupo compuesto por ocho niños y seis niñas, con edades entre los dos meses y los diez años al momento de diagnóstico. El síndrome completo se presentó en 28%. Los hallazgos más frecuentes, estenosis valvular de la arteria pulmonar y la alteración vertebral se presentaron en el 79%. Tres pacientes 21%, fallecieron, uno de ellos después de recibir trasplante hepático. De los once sobrevivientes dos niñas fueron sometidas a trasplante y se encuentran en buenas condiciones. Los nueve restantes padecen hepatopatía colestásica crónica y reciben tratamiento médico. **Conclusión:** El Síndrome de Alagille se debe tener en cuenta en el diagnóstico de colestasis crónica infantil. Para establecer la distribución y frecuencia de esta enfermedad en nuestro país es necesario desarrollar investigaciones que idealmente incluyan el estudio de la mutación genética en los pacientes y su familia cercana.

Palabras claves: *Colestasis, Síndrome de Alagille, Displasia arteriohepática, Escasez de conductos interlobulares, Ductopenia sindromática*

¹Profesor Asociado. Departamento de Pediatría y Puericultura. Grupo de Gastrohepatología y Trasplante Hepático. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

²Pediatra Gastroenteróloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

³Médico Patólogo. Clínica Las Vegas. Medellín, Colombia

⁴Profesor Asociado. Departamento de Patología. Grupo de Gastrohepatología y Trasplante Hepático. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2012

Aceptado para publicación: julio 15, 2012

SUMMARY

Introduction: The Alagille Syndrome is an autosomic dominant disorder with variable expression. Chronic cholestasis, characteristic facial appearance and abnormalities heart, skeleton, eye, kidney with hypoplasia of the biliary ducts. Initial description in France, with mundial distribution her frequency is 1/100000. **Objective:** To describe the clinical characteristic and evolutions of fourteen patients with diagnosis Alagille Syndrome in Medellín Colombia. **Materials and methods:** Descriptive retrospective study with variables obtained from clinical records of patients with diagnosis Alagille Syndrome. **Results:** Eight boys and six girls. The age at diagnosis varied two months at nine years. Complete syndrome was present in 28%. The most frequent alterations were valvular stenosis pulmonary artery and failure of anterior vertebral arch fusion (butterfly vertebrae) 79%. The clinical evolution was variable, death occurred in three patients 21%, one girl post liver transplantation. Nine children had chronic hepatopathy controlled with medical treatment and two girls had liver transplantation with satisfactory evolution. **Conclusions:** In Colombia, the poblational incidence is not defined it is necessary to know the distribution of syndrome at future study.

Key words: *Cholestasis, Alagille syndrome, Arteriohepatic dysplasia, Paucity interlobular bile ducts, Syndromatic ductopenic*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alagille fue descrito en Francia en 1975 por Daniel Alagille¹, aunque previamente, en 1968, ya se habían descrito las alteraciones hepáticas y vasculares, bajo la denominación de displasia arteriohepática². Este nombre se conserva aún en la literatura médica y se utiliza como uno de sus sinónimos. Su herencia es autosómica dominante con expresión clínica variable³.

La frecuencia del Síndrome de Alagille se desconoce tanto en Antioquia como en Colombia. En otros países, como en los Estados Unidos de Norteamérica, se le atribuye una incidencia de 1/100000 nacidos vivos. En América Latina se han publicado series de casos en México, Uruguay, Argentina y Cuba; en Colombia existen publicaciones de algunos casos esporádicos⁴⁻⁷.

El síndrome se caracteriza por colestasis crónica, escasez o disminución numérica de los conductos biliares interlobulares asociadas con un conjunto de alteraciones físicas. Estas alteraciones se clasifican en dos grupos, alteraciones mayores: alteración cardiaca, embriotoxon posterior, vértebras en forma de mariposa y facies peculiar con frente prominente, nariz gacha (de tapir), ojos profundos, y mentón puntiagudo; y las asociadas, como artropatía, trastornos renales, voz atiplada o aguda y retardo en el desarrollo mental, ponderal y puberal, estas alteraciones aunque importantes, no son indispensables para configurar el diagnóstico^{8,9}. Se reconocen formas completas e incompletas del síndrome; las primeras corresponden a aquellas en las cuales se presentan todas las alteraciones mayores acompañadas o no de alguna de las manifestaciones asociadas. Para el diagnóstico de las formas incompletas se requiere, como mínimo, tres alteraciones mayores además de la biopsia hepática que demuestre la ductopenia¹⁰. Otras afecciones que se encuentran a menudo en los pacientes, como la hipercolesterolemia, la hiperqueratosis y la coagulopatía, se interpretan como un efecto secundario de la colestasis crónica (figuras 1 y 2).



Figura 1. Rasgos faciales en el Síndrome de Alagille. Frente prominente, ojos hundidos, nariz gacha, mentón puntiagudo. Observar las lesiones papulares en cuello y cara correspondientes a xantomas y xantelasmas secundarios a hipercolesterolemia

La frecuencia descrita para las alteraciones mayores es la siguiente: facies peculiar: 95%; colestasis crónica: 91%; embriotoxon posterior: 88%; vértebras en forma de mariposa o de corbatín: 87% y soplo cardiaco: en 85% de los casos¹¹. Para confirmar el diagnóstico se debe disponer de una biopsia hepática que verifique la disminución o la escasez de los conductos biliares interlobulares. En el estudio histológico del lobulillo hepático normal se observa en cada tríada portal o espacio porta una vénula que es rama de la porta, una arteriola y uno o dos conductos biliares interlobulares. La relación normal entre el número de conductos biliares y el número de espacios porta debe oscilar entre 0,8 y 1,8. En el Síndrome de Alagille, se encuentran disminuidos estos conductos, de tal manera que la relación es menor de 0,4. Este dato es un requisito fundamental para el diagnóstico; otros hallazgos histológicos frecuentes son: colestasis intracelular, fibrosis e incluso cirrosis¹².

La distribución por géneros se ha descrito en forma variada. En algunos reportes el síndrome es tan frecuente en hombres como en mujeres, en otros se informa mayor frecuencia en el género masculino. La incidencia también ha variado en algunos grupos étnicos y en ciertos grupos familiares¹³. Actualmente, se sabe que su herencia es autosómica dominante, con expresión variable y se debe a una alteración en el brazo corto del cromosoma 20 que está relacionada con una mutación del gen *Jagged 1*^{14,15}.

El pronóstico depende de la gravedad de la alteración hepática y de la cardiopatía. A largo plazo, la primera puede evolucionar hacia cirrosis e incluso hacia carcinoma hepatocelular¹³. La mortalidad global varía entre el 10 y 15%, mientras que la esperanza de vida a veinte años oscila entre 75 y 80%¹⁴. El trasplante del hígado mejora la disfunción hepática y la calidad de vida¹⁶. Se recomienda cuando la colestasis o sus efectos secundarios como el prurito, la hipercolesterolemia o la osteopenia severa no mejoran con el tratamiento médico, cuando la hipertensión portal o la coagulopatía son de difícil control y cuando se presentan signos de falla hepática^{11,16}. Se debe hacer siempre y cuando la cardiopatía se haya corregido o no implique riesgo para el paciente^{14,15}.

En el siguiente informe se presentan las características clínicas y el comportamiento a largo plazo de catorce



Figura 2. Lesiones dermatológicas en un niño con Síndrome de Alagille: xantomas, excoriaciones por rascado y engrosamiento articular por artropatía asociada

pacientes con Síndrome de Alagille atendidos durante un período de diez y ocho años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un trabajo observacional descriptivo de reporte de casos de los hallazgos morfológicos y la evolución de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alagille diagnosticados durante un período de 18 años en el Servicio de Gastroenterología y Hepatología Infantil de la Universidad de Antioquia en los Hospitales Pablo Tobón Uribe y Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia. Para considerar positivo el diagnóstico se tuvo en cuenta: a) demostrar en el estudio histológico del hígado la reducción en el número de los conductos biliares interlobulares, y b) la presencia de colestasis crónica de aparición temprana asociada con los otros hallazgos físicos. Los pacientes fueron remitidos a la consulta con diferentes edades, pero todos presentaron ictericia colestásica desde los primeros meses de vida; todos se sometieron a una evaluación clínica completa efectuada con la asesoría de otros especialistas oftalmólogos, cardiólogos y radiólogos, buscando tanto las manifestaciones mayores como las asociadas. Además de la ecografía abdominal, todos los pacientes tuvieron estudio de gamagrafía hepatobiliar con el fin de evaluar la excreción biliar hacia el intestino. El estudio histológico se hizo en todos los casos y las biopsias hepáticas fueron revisadas evaluando cuidadosamente la relación entre los conductos interlobulares y los espacios porta.

Durante la evaluación inicial y a lo largo del período de seguimiento, se valoró la gravedad de la alteración funcional hepática mediante los exámenes de laboratorio utilizados habitualmente para este fin: aminotransferasas, tiempo de protrombina, bilirrubinas

total y directa, fosfatasas alcalinas, electroforesis de proteínas, colesterol y triglicéridos, y se evaluó el deterioro clínico mediante el control de la ganancia de peso y talla, la persistencia del prurito a pesar de tratamiento médico, la aparición de esplenomegalia o de signos de hipertensión porta y la presencia de ascitis y edemas periféricos. Otros exámenes como la urografía excretora, el ionograma y la creatinina sérica, sólo se realizaron en algunos casos específicos de acuerdo con la evolución individual o cuando se sospechó una alteración asociada. El tratamiento se indicó en cada caso de acuerdo con las diferentes manifestaciones clínicas y su gravedad.

RESULTADOS

El grupo lo conformaron ocho niños y seis niñas cuyo rango de edad al momento del diagnóstico osciló entre los dos meses y los nueve años; la razón por género fue de 1,3 a 1. Ninguno tuvo antecedente familiar del síndrome. Las gamagrafías hepatobiliares con el isótopo derivado del ácido iminodiacético, no mostraron la excreción del fármaco hacia el intestino, hallazgo que corroboró el diagnóstico de colestasis. Todos los pacientes tuvieron antecedentes de laparotomía y de derivación biliodigestiva efectuadas en sus primeros meses de vida por el antecedente de colestasis neonatal y el diagnóstico presuntivo de atresia de vías biliares; dicha derivación no mejoró la excreción biliar en ningún caso. Las biopsias hepáticas tomadas durante la exploración quirúrgica corroboraron la disminución del número de los conductos biliares interlobulares.

En esta serie la distribución específica de cada una de las manifestaciones mayores fue la siguiente: facies peculiar en 14 (100%), la colestasis crónica en 14

(100%), el embriotoxon posterior en 6 (43%), las vértebras en forma de mariposa o de corbatín y el soplo cardíaco se presentaron en 11 (79%) respectivamente (Tabla 1).

Las alteraciones asociadas se presentaron en forma variada. Dos pacientes (14%) sufrieron sendas coagulopatías que se manifestaron, en un caso, por un hematoma extradural secundario a un trauma craneano debido a una caída del paciente desde su propia altura, y en el otro, por un hematoma epicraneano posterior a un trauma cefálico leve. La coagulopatía se controló con la aplicación de factores de la coagulación, plasma fresco y vitamina K durante el periodo agudo y, posteriormente, con un suplemento permanente de la misma vitamina. No se presentaron recidivas de la coagulopatía. Dos pacientes adicionales tuvieron alteraciones en las articulaciones de las manos e hiperqueratosis de difícil control. Todos sufrieron retardo del crecimiento y los dos mayores evolucionaron con retardo puberal (Tabla 2).

Por razones de carencia en el medio e imposibilidad de acceso a laboratorio especializado no fue posible

efectuar el estudio genético para identificar las mutaciones. Se hizo estudio de cariotipo, a dos niños y fue normal. En todos los casos se administró el tratamiento de soporte consistente en fenobarbital y vitaminas A, D, E y K con el fin de controlar los efectos secundarios de la colestasis como el déficit de vitaminas liposolubles, el prurito, las alteraciones de la coagulación. En cuatro casos que padecieron de prurito persistente se agregó ácido ursodeoxicólico, el cual produjo resultados satisfactorios en tres.

El rango de seguimiento varió entre 12 y 132 meses. Tres niñas que manifestaron colestasis persistente, con prurito de difícil control y retraso importante en su crecimiento, recibieron trasplante de hígado; dos de ellas fueron sometidas antes del trasplante a una dilatación neumática de la rama izquierda de la arteria pulmonar, su evolución fue satisfactoria; la otra niña recibió el trasplante a los cinco años de edad y falleció dos semanas después.

Dos pacientes adicionales fallecieron a consecuencia de insuficiencia hepática después de doce y 43 meses de seguimiento respectivamente; el estudio posmortem

Tabla 1
Características clínicas y evolución de 14 pacientes con Síndrome de Alagille

Caso	Sexo y edad al diagnóstico	Colestasis Crónica	Facies	Embriotoxon posterior	Estenosis valvular pulmonar	Vértebras en mariposa	Tiempo control (Meses)	Evolución
1	M. 5 m	+	+	-	+	+	43	Muerto
2	M. 6 a	+	+	+	-	+	132	V/ S
3	M. 4 a	+	+	-	-	+	72	V/ S
4	M. 9 a	+	+	+	+	+	120	V/ S
5	F. 2 m	+	+	+	+	+	60	Muerto/TH
6	F. 12 m	+	+	-	+	-	24	V/TH
7	M. 10 m	+	+	-	+	+	12	V/ S
8	F. 16 m	+	+	+	+	+	24	V/ S
9	F. 4 m	+	+	-	+	-	12	Muerto
10	M. 4 m	+	+	-	+	+	12	V/ S
11	F. 10 m	+	+	+	+	+	48	V/TH
12	F. 28 m	+	+	-	+	+	12	V/S
13	M. 6 m	+	+	-	-	+	16	V/S
14	M. 14 m	+	+	+	+	-	6	V/S

F: femenino; M: masculino; m: meses; a: años; V: vivo; S: sintomático; TH: trasplante hepático

Tabla 2

Frecuencia de las alteraciones asociadas en catorce pacientes con Síndrome de Alagille

Tipo de alteración	Frecuencia relativa
Hipercolesterolemia severa (Xantelasmas, xantomias)	4/14
Alteración renal	3/14
Coagulopatía complicada	2/14
Artropatía	2/14
Retraso ponderal	10/14
Retraso puberal	2/2*

*Durante el seguimiento sólo dos niños con edad puberal

efectuado en el último, demostró cirrosis sin degeneración maligna. El paciente que ha alcanzado una edad mayor cumplió diecinueve años y durante el seguimiento no presentó signos de disfunción hepática grave que indicara necesidad de trasplante hepático.

DISCUSIÓN

Para establecer el diagnóstico del Síndrome de Alagille se requiere la biopsia hepática que verifique la disminución del número de los conductos interlobulares con una relación entre conductos y espacios porta menor de 0,4 y al menos tres manifestaciones clínicas mayores incluyendo la colestasis crónica. De los casos presentados cuatro (28%) corresponden a la forma completa del síndrome y diez (72%) a la incompleta o parcial, cifra que coincide con el 67% informado en la serie de 80 casos de Alagille², y con lo publicado por Castañeda en Cuba⁴. La forma incompleta es la presentación más frecuente del síndrome. En la literatura se describen las siguientes prevalencias para las alteraciones mayores: facies peculiar: 95%; colestasis crónica: 91%; embriotoxon posterior: 88%; alteraciones vertebrales (vértebras en forma de mariposa o de corbatín): 87% y soplo cardiaco: 85% de los casos^{1,7}. Los hallazgos clínicos de nuestros pacientes son comparables con los descritos en estos informes, con excepción del embriotoxon posterior que fue menor en nuestra serie. Esta anomalía se presenta tempranamente y no se tiene ningún argumento conocido para explicar las variaciones en su frecuencia de aparición.

En algunas publicaciones sobre el síndrome se amplía la lista de alteraciones, por ejemplo: se han encontrado pacientes con afectación del nervio óptico o con queratocono, así como con alteraciones cardiacas diferentes de las descritas en la arteria pulmonar, tales como la comunicación interventricular y la tetralogía de Fallot, y alteraciones vertebrales diferentes de las descritas inicialmente por Alagille¹. En los pacientes estudiados por nosotros se tuvieron en cuenta los criterios clínicos descritos originalmente².

Aunque la mayoría de los enfermos presentan colestasis desde el nacimiento o en el periodo neonatal, es difícil establecer el diagnóstico del síndrome en los lactantes menores, toda vez que las características faciales son menos evidentes y la colestasis neonatal, una de sus manifestaciones más importantes, es una situación frecuente en esta edad; y además por causas diferentes del síndrome que nos ocupa, algunas son de pronóstico desfavorable, como la atresia de vías biliares, lo que obliga a practicar intervenciones quirúrgicas como la exploración de las vías biliares o la derivación biliodigestiva en los casos dudosos o que no son sospechosos de padecer el Síndrome de Alagille, lo que muy probablemente sucedió en nuestros pacientes, ya que todos tuvieron la derivación en edad temprana. Esta derivación biliodigestiva no está indicada como tratamiento, su beneficio es dudoso porque la vía biliar afectada es la intrahepática, lo que evita que se restablezca el flujo de bilis hacia el intestino. Algunos autores opinan que dicha cirugía no empeora el pronóstico⁷, pero cuando por los hallazgos clínicos se tiene definido el diagnóstico, la exploración quirúrgica es innecesaria, puesto que con la biopsia hepática es suficiente para demostrar la ductopenia o escasez de conductos.

Hasta el momento no se conocen signos histológicos hepáticos específicos que permitan predecir la evolución de los pacientes a largo plazo. En algunos casos en los cuales se han practicado biopsias hepáticas tardías de seguimiento posterior al diagnóstico, al compararlas con biopsias previas se observa una disminución mayor en el número de conductos biliares, sin embargo, este control histológico no se justifica en el seguimiento de rutina; el deterioro de la función hepática se detecta mediante el cuadro clínico y los parámetros bioquímicos. Se informa que la mayor agresividad del síndrome se relaciona con la aparición de ictericia en el periodo neonatal¹¹.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las siguientes enfermedades: la colestasis crónica y la colestasis neonatal de otras causas; las enfermedades metabólicas y las infecciones, especialmente la enfermedad de inclusión citomegálica; la hepatotoxicidad y la nutrición parenteral¹². Todas estas situaciones pueden ocasionar, por diferentes mecanismos, que disminuya el número o desaparezcan los conductos biliares, pero los demás hallazgos físicos propios del Síndrome de Alagille están ausentes. A estos casos se les denomina en la literatura médica: ductopenia, desaparición o disminución no sindrómica de los conductos biliares^{2,17}.

El trasplante hepático es el tratamiento para las enfermedades hepáticas crónicas que se encuentran en fase de descompensación irreversible. En la literatura actual el Síndrome de Alagille se ubica entre las cinco primeras causas de trasplante hepático en niños, y este se recomienda cuando la colestasis no se controla con un tratamiento médico adecuado y aparecen efectos secundarios como prurito incontrolable, osteopenia, fracturas espontáneas, hipertensión porta con várices, cirrosis o ascitis de difícil control. El trasplante ha dado resultados satisfactorios en el tratamiento^{8,9,16}. En nuestra serie, dos pacientes fallecieron sin tener la oportunidad de recibir el trasplante de hígado, dos de tres niñas que lo recibieron han sobrevivido en condiciones de salud satisfactorias y la otra falleció pocos días después del trasplante.

Reconocer el Síndrome de Alagille y tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de la colestasis infantil, permitirá en un futuro acumular nuevos casos y poder determinar su frecuencia en nuestro medio. Elaborar protocolos de investigación con el fin de hacer el estudio genético de la mutación en cada caso y de su familia cercana, será la forma de conocer el comportamiento del síndrome en nuestro medio su distribución familiar, la prevalencia de la mutación y diagnosticar los heterocigotos para definir la necesidad de la consejería genética. El análisis de un número mayor de casos con un seguimiento prolongado, permitirá allegar mayor experiencia en la aplicación de terapias como es el trasplante hepático y establecer estudios colaborativos con otros países.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Jorge Hernando Donado Gómez. Epidemiólogo Clínico. Unidad de Investigación. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. por su orientación y la revisión del artículo.

REFERENCIAS

1. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic fascies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63-71
2. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200
3. Riely CA. Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Sem Liv Dis* 1987; 7: 119-133
4. Castañeda C, Fragoso T, Gra B, Guerra L, Castellanos O, Trujillo ME. El síndrome de Alagille en Cuba: Informe de nueve casos. *GEN* 1992; 4: 341-346
5. Yepes NL, Sepúlveda ME, Gutiérrez FA. Síndrome de Alagille: presentación de cuatro casos. Póster. Memorias XX Congreso Colombiano de Pediatría, Julio 30 al 2 de Agosto de 1997, pág: 356-357
6. Guerrero R, Alvarado R, Suárez M, Luque A. Síndrome de Alagille: Presentación de un caso. Póster. Memorias XX Congreso Colombiano de Pediatría, Julio 30 al 2 de Agosto de 1997, pág: 357-358
7. Sepúlveda ME, Yepes NL, Gutiérrez FA. Síndrome de Alagille. Presentación de un caso. *latreia* 1999; 12: 110-114
8. Zhang F, Deleuze JF, Aurias A, Dutrillaux AM, Hugon RN, Alagille D et al. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille Syndrome). *J Pediatr* 1990; 116: 73-77
9. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia. *Arch Dis Child* 1973; 48: 459-466
10. Mueller RF. Syndrome of the month. The Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *J Med Gen* 1987; 24: 621-626
11. Lykavieris P, Hadchowel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in child with Alagille Syndrome: A study of 163 patient. *Gut* 2001; 49: 431-435
12. Riely CA. Familial intrahepatic Cholestatic Syndromes. *Sem Liv Dis* 1987; 7: 119-133
13. Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR, Van Thiel DH. Hepatocellular carcinoma in Alagille's Syndrome: A family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 26-30
14. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli D. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999, 29: 822-829
15. McKiernan PJ. The infant with prolonged jaundice: investigation and management. *Current Pediatr* 2001; 11: 83-89
16. Englert C, Grabborn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: Indications and outcome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 154-158
17. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 29: 493-496