



Neonatalni sklerozantni holangitis

Neonatal sclerosing cholangitis

Nina Vrabc¹, Matjaž Homan^{1,2}, Anja Praprotnik Novak¹, Jernej Breclj^{*1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 34–40

Ključne besede: novorojenček, holestatska zlatenica, DCDC2 protein, biliarna ciroza, ciliopatija

Keywords: neonate, cholestatic jaundice, DCDC2 protein, biliary cirrhosis, ciliopathy

IZVLEČEK

Neonatalni sklerozantni holangitis je redka bolezen žolčevodov, ki se izrazi s holestatsko zlatenico v obdobju novorojenčka ali prvih mesecih življenja. Povezana je z avtosomno recesivno dedovano mutacijo v genu *DCDC2*, ki povzroča moteno funkcijo primarnih cilij holangiocitov. Klinično sliko lahko spremljajo povišane vrednosti γ -glutamyltransferaze (GGT) in drugi znaki jetrne okvare. Bolniki imajo lahko pridružene razvojne motnje, naglušnost in motnje v delovanju ledvic. Vsi razvijejo jetrno cirozo in večinoma potrebujejo presaditev jeter v obdobju adolescence. V diagnostiki neonatalnega sklerozantnega holangitisa se poslužujemo laboratorijske analize venske krvi, magnetnoresonančne holangiopankreatografije (MRCP), jetrne biopsije in molekularnogenetske analize. V izvidih je prisotna intrahepatična holestaza s raznolikimi spremembami žolčevodov in jetrnega parenhima brez zapore žolčevodov ter mutacija v genu *DCDC2*. Diferencialno diagnostično izključujemo druge možne vzroke jetrne okvare in monogeneske intrahepatične holestaze pri otrocih. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom potrebujejo redno spremljanje jetrne funkcije, psiho-

ABSTRACT

Neonatal sclerosing cholangitis is a rare biliary duct disease that presents with cholestatic jaundice in the neonatal period or the first few months of life. Its cause is connected to an autosomal recessive mutation in the *DCDC2* gene, which causes abnormal function of cholangiocyte primary cilia. High serum γ -glutamyltransferase activity (GGT) and other signs of liver damage can accompany the clinical presentation. Patients can also have developmental abnormalities, deafness, and kidney malfunctions. All of them develop liver cirrhosis and most require liver transplantation in adolescence. Blood tests, MRCP, liver biopsy, and genetic analysis are used to diagnose the patient. Patients' exams show intrahepatic cholestasis with varying bile duct and liver parenchyma changes with patent bile ducts and a *DCDC2* mutation. In the differential diagnosis, we must consider other possible causes of liver damage and monogenetic intrahepatic cholestasis syndromes in children. Patients with neonatal sclerosing cholangitis require frequent controls of liver function, evaluations of their psychomotor development and the need for a liver transplant. They can develop kidney failure later in life. Some patients

*doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

E-pošta: jernej.breclj@kclj.si

motoričnega razvoja in potrebe po presaditvi jeter. Ledvično okvaro lahko razvijejo tudi kasneje v življenju. Prognoza je raznolika z možnostjo hudih zapletov jetrne ciroze in jetrne odpovedi, zdravljenje pa je zgolj simptomatsko. Delež bolnikov mutacije v genu *DCDC2* nima, kar pomeni verjetno prisotnost drugih možnih genetskih etiologij bolezni.

lack the *DCDC2* mutation, which implies the possibility of other genetic causes of this disease.

Neonatalni sklerozantni holangitis je redka avtosomno recesivna jetrna bolezen s prizadetostjo žolčevodov, ki se kaže s pojavom holestatske zlatenice in vodi v končno jetrno odpoved (1). Prvič je bil neonatalni sklerozantni holangitis opisan leta 1987 pri 8 zlateničnih bolnikih starosti do dveh tednov s hepatosplenomegalijo, visoko serumsko koncentracijo γ -glutamilttransferaze (GGT) in aholičnim blatom. Pri vseh so opazili anomalije intrahepatičnih žolčevodov z izmenjujočimi se območji stenoze in segmentne razširjenosti stene, pri nekaterih s pridruženo prizadetostjo ekstrahepatičnih in pankreatičnih vodov. V starosti 2 do 9 let so izvidi jetrne biopsije pri vseh bolnikih pokazali jetrno cirozo biliarnega tipa (2).

Etiopatogeneza

Pri neonatalnem sklerozantnem holangitisu pride do motnje v izločanju žolča, holestaze, ki povzroči zvišanje koncentracije direktnega bilirubina, žolčnih soli in motnje metabolizma maščob ter se izrazi z zlatenico in aholičnim blatom (3). Vzroki holestaze pri otroku so lahko ekstrahepatični ali intrahepatični. Neonatalni sklerozantni holangitis spada v skupino jetrnih motenj z nastankom intrahepatične holestaze in je dedna oblika sklerozantnega holangitisa pri otrocih. Sklerozantni holangitis pri otrocih lahko sicer etiološko razdelimo v tri skupine: sklerozantni holangitis s pridruženo motnjo uravnavanja imunskega sistema (avtoimuni sklerozantni holangitis, histiocitoza X, sindromi imunske pomanjkljivosti, kronična vnetna črevesna bolezen, luskavica), primarni sklerozantni holangitis otroške dobe v ožjem pomenu (brez znane etiologije) in neonatalni sklerozantni holangitis (4,5). Pri primarnem sklerozantnem holangitisu, če se pojavi pri dojenčkih, pride v drugi

polovici prvega leta življenja do biokemičnih znakov holestaze, vendar brez pojava zlatenice, kar ga razlikuje od neonatalnega sklerozantnega holangitisa (6).

Leta 2016 je bila opisana povezava neonatalnega sklerozantnega holangitisa z mutacijo v genu za angl. *doublecortin domain containing protein* (*DCDC2*) (1,7). Genetski zapis za beljakovino *DCDC2* se nahaja na kromosomu 6p22.3 in se deduje avtosomno recesivno. Neonatalni sklerozantni holangitis povzroča homozigotna ali sestavljena heterozigotna mutacija z opisanimi različnimi variantami spremembe genskega zapisa (8). Beljakovina *DCDC2* spada v družino beljakovin s beljakovinsko domeno angl. *doublecortin*. Beljakovine iz te družine sodelujejo v prenosu signalov in uravnavanju citoskeleta (9). Izražanje gena *DCDC2* naj bi vplivalo na migracijo nevronov in pri razvoju disleksije (10). Točkovna mutacija *DCDC2* preko motene funkcije dlačnic in podpornih celic notranjega ušesa povzroča motnjo sluha (avtosomno recesivna gluhost 66) (11). Beljakovina *DCDC2* se nahaja v bližini α -tubulina na aksonemi primarnih cilij holangiocitov in celic ledvičnih tubulov. Zaradi svoje regulatorne funkcije ob vezavi na mikrotubule ima vpliv na razvoj normalne funkcije cilij (9). Mutacija v *DCDC2* povzroča nefronoftizo (nefronoftiza 19) (12).

Primarne cilije na holangiocitih zaznavajo spremembe v pretoku, sestavi žolča ter osmotskem ravnovesju (13). Pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom je odsotno ali okrnjeno izražanje beljakovine *DCDC2* v primarnih cilijah holangiocitov. Na elektronski mikroskopiji so primerno funkcionalne primarne cilije odsotne ali prisotne zgolj točkasto v interlobularnih žolčevodih. Patogeneza razvoja neo-

natalnega sklerozantnega holangitisa je tako najverjetneje povezana z motnjo v zaščitni vlogi epitelijskega žolčevoda in spremembi v sestavi žolča (1). Z neonatalnim sklerozantnim holangitisom so povezane različne variante sprememb v genskem zapisu za *DCDC2*, možno je tudi delno ohranjeno izražanje beljakovine v holangiocitih s pojavom bolezni kasneje v otroštvu v blažji obliki (14).

Drugi gen, povezan z razvojem neonatalnega sklerozantnega holangitisa, je klavdin-1 (*CLDN1*), ki povzroča neonatalni sklerozantni holangitis povezan z ihtiozo (NISCH sindrom). Preko okvare tesnih stikov v hepatocitih in holangiocitih pri sindromu pride do holestaze, bolniki pa imajo hkrati prisotne dermatološke znake in simptome (aloecijo, hipotrihozo, ihtiozo in holestazi nesorazmerno hudo srbečico) (15).

Delež bolnikov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom (t. j. holestazo v neonatalnem obdobju, zvišanimi nivoji GGT in holangiopatijo) v raziskavi Grammatikopoulos s sod. (1) ni imel prisotne mutacije v genu *DCDC2*, kar pomeni verjetno prisotnost drugih možnih genetskih etiologij bolezni, ki pa zaenkrat še niso bile raziskane.

KLINIČNA SLIKA

Holestaza pri neonatalnem sklerozantnem holangitisu vodi v pojav zlatenice, aholičnega blata in hepatosplenomegalije. Klinično sliko spremljajo povišane vrednosti GGT v serumu (2). Simptomi in znaki se izrazijo v prvih dneh do prvih mesecih življenja in spominjajo na klinično sliko atrezije žolčevoda. Pri nekaterih bolnikih, predvsem pri že prisotni napredovali okvari jetrne funkcije ali diagnozi pri višji starosti otroka, je lahko prisotna tudi koagulopatija, krvavitev iz prebavil in ascites (1). Zlatenica lahko v nekaj mesecih od pojava simptomov upade, a se pri vseh bolnikih s časom razvijejo klinični, histološki in biokemični znaki jetrne fibroze ali ciroze (2).

Bolniki so v večini primerov brez pridruženih bolezni in posebnosti v prenatalni dobi. Bolezen je po-

gostejša ob prisotnosti konsangvinosti v družinski anamnezi. V manjšini opisanih primerov je pri mutacijah *DCDC2* ob prvem pojavu simptomov pridružena ledvična okvara. Opisana je bila prisotnost nefronoftize, ledvične odpovedi ali kronične ledvične bolezni ter prirojenih nepravilnosti sečil (3, 7, 16–18). Opisani so bili tudi klinični primeri s sočasno prisotnostjo sensorinevralne naglušnosti, možganskih malformacij, anevrizem možganskih ali notranjih karotidnih arterij in zaostanka v psihomotoričnem razvoju (1, 18, 19).

Pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom pride do razvoja jetrne ciroze. Razvijejo lahko zaplete (varice požiralnika, ascites, koagulopatija, zaostanek v rasti) in končno jetrno odpoved. Pri večini je potrebno presaditi jetra v obdobju adolescence (3). Možen je pojav blažje oblike z *DCDC2* povezane jetrne bolezni kasneje v otroštvu z drugačnim histopatološkim izvidom in ohranjenim izražanjem beljakovine *DCDC2* v holangiocitih (14).

DIAGNOSTIKA

Na neonatalni sklerozantni holangitis pomislimo ob zlatenici in aholičnem blatu v neonatalnem obdobju ali prvih mesecih življenja, predvsem ob pridruženih družinski anamnezi bolezni, konsangvinosti ali sorojencih z znano boleznijo. V začetnih laboratorijskih izvidih izstopajo povišane vrednosti GGT, celokupnega in direktnega bilirubina, lahko tudi jetrnih transaminaz, alkalne fosfataze in INR (1).

Od slikovno-diagnostičnih preiskav lahko opravimo magnetnoresonančno holangio-pankreatografijo (MRCP) (20), ki pokaže intrahepatično holangiopatijo z raznolikimi spremembami žolčevoda. Skupni žolčevod je na sliki poudarjen z nepravilno porazdeljenimi zožitvami, žolčevodi manjšega premera pa so nepravilno mestoma izbočeni in zožani do žolčevoda tretjega reda. Žolčnik je normalen in bolniki nimajo žolčnih kamnov. Lahko so pridružene posamezne spremembe ekstrahepatičnih žolčevoda (2, 7).

Pri bolnikih opravimo perkutano jetrno biopsijo. Histološko se lahko neonatalni sklerozantni holangitis kaže enako kot prirojena jetrna fibroza ali atrezija žolčevodov (1). Opazovanja v izvidu biopsije so znaki portalne fibroze različnih stadijev, holestaze in blagega portalnega vnetja, čemur je lahko pridružena proliferacija žolčnih vodov in prisotnost zgoščenega žolča znotraj vodov (1, 3). Dodatna strukturna značilnost z DCDC2 povezane bolezni je malformacija duktalne plošče, prisotna pri nekaterih bolnikih (1). Kasneje v poteku bolezni pride do jetrne ciroze s portalno hipertenzijo, kar dokažemo in sledimo z ultrazvočno Dopplersko preiskavo (3, 7). Oceniti moramo prisotnost izvenjetrne simptomatike (21).

Pri imunohistokemični analizi ni izražanja beljakovine DCDC2, pri čemer so ohranjeni večji žolčevodi v septumih in jetrnem hilusu. Te namreč obdajajo visokoprizmatški holangiociti, v katerih je izražanje DCDC2 šibko (1). Elektronskomikroskopsko so pri NSH povezanem z mutacijo *DCDC2* odsotne cilije holangiocitov, kar bolezen razlikuje od ostalih holestatskih motenj, pri katerih ne pride do zapore žolčevodov. Označevalec primarnih cilij acetiliran alfa tubulin (ACALT) je bil pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom brez mutacije v *DCDC2* primerno izražen (1).

Zaradi znanega genetskega ozadja bolezni in ker se jih več kaže z enakimi simptomi in znaki, se poslužujemo molekularnogenetske analize s sekvenciranjem naslednje generacije ali celotnega eksoma (22).

Diferencialna diagnoza

V diferencialno diagnozo neonatalnega sklerozantnega holangitisa spadajo stanja, ki se kažejo s holestatsko zlatenico (z direktno hiperbilirubinemijo) v neonatalnem obdobju. Holestatska zlatenica je praviloma vedno patološka, zato zahteva nadaljnjo diagnostiko. Najpogostejši vzrok ekstrahepatične holestaze v neonatalnem obdobju je atrezija žolčevodov (23). Če ima otrok aholično blato, gre bolj verjetno za kirurški (ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov) vzrok holestaze, kar podpre prisotnost portalne fibroze na

jetrni biopsiji (23). Razlikovanje atrezije žolčevodov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom je težavno, saj sta si podobna tako po klinični sliki (zlatenica in aholično blato s povišanimi vrednostmi GGT) kot histopatološkem izvidu jetrne biopsije (2). Tudi pri atreziji je prisotna okvara primarnih cilij holangiocitov (24). Opravimo lahko scintigrafijo HIDA s fenobarbitonom, ki v primeru neonatalnega sklerozantnega holangitisa lahko pokaže izločanje obarvanega žolča v črevo, kar izključuje zaporo žolčevodov (25).

Večina motenj s pojavom intrahepatične holestaze je pri otrocih monogeneskega izvora (22). Mednje prištevamo motnje v biliarnem kanalikularnem transportu, med katerimi je najpogostejša skupina progresivnih familialnih intrahepatičnih holestatskih bolezni (angl. *progressive familial intrahepatic cholestasis*; PFIC 1, 2 in 3). Histološka slika PFIC-3 z mutacijo v genu *ABCB4* je lahko podobna sklerozantnemu holangitisu z znaki biliarne obstrukcije in povišano GGT (26). Druga stanja, ki povzročajo intrahepatično holestazo, so še motnje v medceličnih tesnih stikih, sintezi žolčnih kislin, druge razvojne motnje žolčevodov (npr. Alagillov sindrom) in prirojene bolezni presnove (27). Na PFIC ali prirojene motnje sinteze žolčnih kislin pomislimo ob normalnih ali nizko povišanih vrednostih GGT, ki so nesorazmerne z drugimi znaki holestaze (27).

Z jetrno okvaro se lahko izrazijo tudi cistična fibroza, Carolijeva bolezen, policistična jetrna bolezen in druge ciliopatije (hepatorenalne fibrocistične bolezni, npr. avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic). Do kongenitalne jetrne fibroze in sklerozantnega holangitisa, ki se sicer redko lahko izrazi tudi v neonatalnem obdobju, a ga ne uvrščamo med neonatalni sklerozantni holangitis, lahko privedejo tudi mutacije v genih *ZFYVE19*, *KIF12* in *PPM1F* (28). Neonatalni sklerozantni holangitis zaradi mutacije *DCDC2* bi lahko zaradi patogeneze uvrstili med hepatorenalne ciliopatije. Pri mutaciji *DCDC2* jo od slednjih razlikuje prevladujoča poškodba jeter z okvaro ledvic le pri manjšini, prav tako pa so odsotni ostali znaki ciliopatij (osteohondrodisplazija in večorganske cistične spremembe) (1). Neonatalni sklero-

zantni holangitis zato uvrščamo med monogenške holestatske bolezni (27).

Izključujemo najpogostejše genetske vzroke holestaze – PFIC, Alagillov sindrom, klasično galaktozemijo in pomanjkanje alfa-1-antitripsina. Prisotnost presnovnih bolezni ocenjujemo na podlagi biokemičnih označevalcev (aminokislina v plazmi, organske kisline v urinu). Za izključevanje drugih etiologij jetrne bolezni pri bolnikih opravimo testiranje na okužbo s hepatitisom C in B, HIV, citomegalovirusom ter iontoforezo za prisotnost cistične fibroze (29, 30). S pojavom neonatalne holestatske zlatenice so povezani še nedonošenost, prejetje parenteralne prehrane, okužbe in panhipopituitarizem (29).

NISCH sindrom z mutacijo *CLDN1* od z *DCDC2* povezanega neonatalnega sklerozantnega holangitisa razločimo po prisotnosti ostalih kliničnih znakov (hipotrihoze, alopecije) (15). Opisan je bil primer sočasne prisotnosti mutacije v *DCDC2* in *ABCB11*. Gen *ABCB11* kodira beljakovino, zadolženo za transport in posledično koncentracijo žolčnih kislin znotraj žolčevodov, bolezen pa uvrščamo v skupino progresivne družinske intrahepatične holestaze (PFIC 2). Neznačilna za PFIC 2 je bila povišana vrednost GGT pri bolniku, zaradi česar so genetsko analizo stopenjsko razširili (31).

Diagnoza neonatalnega sklerozantnega holangitisa je tako postavljena s prisotnostjo holestaze, intrahepatične holangiopatije in dokončno z dokazom mutacije v genu *DCDC2* (z *DCDC2* povezana ciliopatija).

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Zlatenica lahko pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom izzveni spontano v roku nekaj mesecev, pri bolnikih z vztrajajočo ali ponavljajočo se zlatenico pa je prognoza slaba (4). Standardno je zdravljenje z ursodeoksiholno kislino za izboljšanje srbečice in biokemičnih označevalcev holestaze. Indicirana je prehranska podpora z maščobotopnimi vitamini in srednjeveržnimi maščobnimi kislinami.

Kronična holestatska bolezen jeter je zaradi progressa v cirozo in končno jetrno okvaro vodilni vzrok presaditve jeter pri otrocih (22). Indikacija za presaditev jeter je simptomatsko nenadzorovana holestaza s hudo fibrozo in cirozo, če je le možno še pred pojavom jetrne odpovedi (27). V raziskavi Grammatikopoulos in sod. (1) je 55 % bolnikov imelo presaditev jeter, skupna umrljivost je bila 15 %. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom in mutacijo v *DCDC2* so imeli presaditev v adolescenci (1).

Zapleti in spremljanje v odrasli dobi

Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom lahko razvijejo zaplete jetrne fibroze in ciroze s portalno hipertenzijo že v otroški ali v zgodnji odrasli dobi (1, 3). Mutacije v genu *DCDC2* in ostale ciliopatije so povezane z disleksijo, motnjami v razvoju nevronske mreže možganov (10) in gluhostjo (11). Opisana sta primera bolnikov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom in zaostankom v psihomotoričnem razvoju (19). Kljub manjšemu deležu opisanih primerov, kjer so imeli bolniki pridruženo okvaro ledvic, ne moremo izključiti razvoja ledvične bolezni kasneje v življenju (3).

Pri odraslih glede na vzrok sklerozantni holangitis delimo na primarni sklerozantni holangitis, ki mu je v 50–80 % pridružena kronična vnetna črevesna bolezen, in sekundarni sklerozantni holangitis. Vzroki za nastanek sekundarnega so lahko ishemični, vnetni, toksični, imunsko posredovani ali povezani z okužbo (32). Čeprav je bolezen drugačna od neonatalnega sklerozantnega holangitisa, obstajajo podobnosti v patogenezi primarnega sklerozantnega holangitisa tipa 2, saj je ta prav tako povezana z okvaro cilij. Okvara *DCDC2* pri bolnikih s primarnim sklerozantnim holangitisom ni prisotna (33). Primarni sklerozantni holangitis odraslih je povezan z večjim tveganjem za holangiokarcinom in rak debelega črevesa in danke (32). Pri otrocih s sklerozantnim holangitisom so opisani primeri hepatocelularnega, ne pa tudi holangiokarcinoma. Pri otrocih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom, ki so imeli presaditev jeter, ni prišlo do ponovitve bolezni (4).

Genetske holestatske bolezni lahko povzročajo okvaro jeter pri odraslih in tudi nekatere pridobljene oblike holestaze in jetrne okvare pri odraslih so bile povezane z genetskimi različicami (22). Poznavanje monogenetskih holestatskih jetrnih bolezni je pomembno ne le za pediatrije, temveč za učinkovito zdravljenje in spremljanje teh bolnikov, ki danes zaradi sodobnih načinov zdravljenja in presaditve jeter večinoma preživijo do odrasle dobe (21).

ZAKLJUČKI

Neonatalni sklerozantni holangitis je glavna klinična predstavitev z DCDC2 posredovane ciliopatije. Ne-zdravljena hiperbilirubinemija pri novorojenčkih lahko vodi v razvoj encefalopatije ali kernikterusa s trajnimi posledicami (22). Ker so najpogostejši vzroki intrahepatične holestaze pri novorojenčkih monogenetski, je smiselna genetska analiza glede na laboratorijske izvide in prisotno klinično sliko (31). Glavna značilnost pomanjkanja DCDC2 je poleg holestaze vnetje s segmentnim brazgotinjenjem žolčnih vodov (3). Prognoza je raznolika z možnostjo hudih zapletov jetrne ciroze in jetrne odpovedi, zdravljenje pa je zgolj simptomatsko. Pogosto je potrebna presaditev jeter. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom potrebujejo redne preglede za nadzor rasti, biokemičnih in kliničnih znakov jetrne bolezni, bolezni ledvic in psihološke ocene sposobnosti in socialno-čustvenega funkcioniranja.

Literatura

1. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain-containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2016; 65: 1179-87.
2. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225-9.
3. Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, et al. DCDC2-Related ciliopathy: report of six Polish patients, novel DCDC2 variant, and literature review of reported cases. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13. doi: 10.3390/diagnostics13111917.
4. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124: 49-56.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 681-90.
6. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 588-93.
7. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, et al. DCDC2 Mutations cause neonatal sclerosing cholangitis. *Hum Mutat* 2016; 37: 1025-9.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 605755: 13 Apr 2022. <https://www.omim.org/entry/605755?search=DCDC2&highlight=dcdc2> (accessed 23rd April 2024).
9. Kim MH, Cierpicki T, Derewenda U, et al. The DCX-domain tandems of doublecortin and doublecortin-like kinase. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 324-33.
10. Meng H, Smith SD, Hager K, et al. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 17053-8.
11. Grati M, Chakchouk I, Ma Q, et al. A missense mutation in DCDC2 causes human recessive deafness DFNB66, likely by interfering with sensory hair cells and supporting cell cilia length regulation. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 2482-91.
12. Schueler M, Braun DA, Chandrasekar G, et al. DCDC2 mutations cause renal-hepatic ciliopathy by disrupting Wnt signalling. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 81-92.
13. Masyuk AI, Masyuk T V, LaRusso NF. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. *Dev Dyn* 2008; 237: 2007-12.
14. Azabdaftari A, Sczakiel HL, Danyel M, et al. Biallelic known and novel DCDC2 variants in cholestatic liver disease: Phenotype-genotype observations in four children. *Liver International* 2023; 43: 1089-95.
15. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 1386-90.
16. Lin Y, Zhang J, Li X, et al. Biallelic mutations in DCDC2 cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: e103-8. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.015.
17. Li JQ, Lu Y, Qiu YL, et al. Neonatal sclerosing cholangitis caused by DCDC2 variations in two siblings and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2018; 56: 623-7.
18. Slater B, Bekheirnia N, Angelo J, et al. Nephronophthisis due to a novel DCDC2 variant in a patient from African-Caribbean descent: A case report. *Am J Med Genet A* 2020; 182: 527-31.
19. Syryn H, Hoorens A, Grammatikopoulos T, et al. Two cases of DCDC2-related neonatal sclerosing cholangitis with developmental delay and literature review. *Clin Genet* 2021; 100:447-52.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77: 761-806.
21. Chan AP, Venick RS. childhood cholestatic liver diseases that persist into adulthood: lessons for the adult gastroenterologist. *J Clin Gastroenterol* 2023; 57: 686-93.
22. Chen HL, Wu S-H, Hsu S-H, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018; 25: 75.

23. Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, et al. 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.
24. Chu AS, Russo PA, Wells RG. Cholangiocyte cilia are abnormal in syndromic and non-syndromic biliary atresia. *Mod Pathol* 2012; 25: 751-7.
25. Salvatori M, Valenza V, De Franco A, et al. Hepatobiliary scintigraphy in the study of neonatal hepatic cholestasis. *Radiol Med* 1989; 78: 638-44.
26. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 134-46.
27. Nicastro E, D'Antiga L. Genetic cholestatic disorders. In: D'Antiga L, ed. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Springer International Publishing 2019; 227-45.
28. Luan W, Hao C-Z, Li J-Q, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. *J Med Gene*. 2021; 58: 514-25.
29. 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: 154-68.
30. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 743-51.
31. Vogel G-F, Maurer E, Entenmann A, et al. Co-existence of ABCB11 and DCDC2 disease: Infantile cholestasis requires both next-generation sequencing and clinical-histopathologic correlation. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 840-4.
32. Karlsen TH, Følseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017; 67: 1298-323.
33. Cheung AC, Juran BD, Moore RM, et al. Doublecortin domain-containing protein 2 (DCDC2) genetic variants in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 651-2.