

Kistik fibrozisli çocuklarda hepatobiliyer etkilenme

Sevim Çakar,^{1,*} Pınar Kuyum,² Betül Aksoy,² Yeşim Öztürk³

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Gastroenteroloji Uzmanı, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü

*İletişim: drsevimgokgoz@gmail.com

SUMMARY: Çakar S, Kuyum P, Aksoy B, Öztürk Y. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Hepatobiliary involvement in children with cystic fibrosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 51-56.

The rate of hepatobiliary involvement in patients with cystic fibrosis (CF) is given at varying percentages. The reason for this may be the lack of clear diagnostic criteria for hepatobiliary involvement in CF. The aim of this study was to investigate the frequency and characteristics of hepatobiliary involvement in CF patients. Records of CF cases were examined retrospectively; age at diagnosis, gender, nutritional status, liver function test results, ultrasound findings, drug therapy and follow-up were noted. Fifty-five patients diagnosed with CF were included in the study; their ages ranged from two months to 16 years, and 54.5% were female. The follow-up period was between six and 144 months (mean, 65 months). We detected disturbances in liver function tests during follow-up in 15 cases (27.3%). In none of these fifteen patients was hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia or prolongation of prothrombin time observed. Among the fifteen cases, one had hepatic steatosis, one had an increase in the echogenicity of the liver parenchyma and granular pattern, and two had hepatomegaly. Hepatomegaly was detected in one patient without elevated transaminase levels, and cholelithiasis in another. In 80% of the patients with elevated transaminase levels, the records showed antibiotic treatment in the previous two weeks. At the time of diagnosis, 2 of the 17 patients with hepatobiliary disorders were over 10 years of age (11 and 12); all of the others were under 10. Age at diagnosis, gender and malnutrition were not associated with the presence of hepatobiliary involvement. In the CF patients in our study, the rate of hepatobiliary involvement was found to be 30.9%. Most patients (88.2%) were <10 years old; the most frequent finding was transaminase elevation (88.2%). In over a third of patients, pathological sonographic findings were observed (35.3%). Most CF cases with elevated transaminases had a history of drug use and infection. Although a high frequency of hepatobiliary involvement was observed in children with cystic fibrosis, it is difficult to say whether this was due to primary or secondary effects of the disease.

Key words: cystic fibrosis, hepatobiliary involvement, child.

ÖZET: Kistik fibrozisli (KF) olgularda hepatobiliyer tutulum literatürde değişen oranlarda verilmektedir. Bunun nedeni KF'de hepatobiliyer tutulumla ilgili kesin tanı kriterlerinin bulunmaması olabilir. Bu makalede KF'li olgularda hepatobiliyer tutulum sıklığı ve özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Olguların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenerek tanı yaşı, cinsiyeti, beslenme durumu, karaciğer fonksiyon testleri, ultrasonografi bulguları, ilaç tedavileri ve izlem süreleri kaydedildi. Elli beş KF'li olgunun tanı yaşları 2 ay-16 yaş arasında olup %54.5'i kızdı. İzlem süresi altı ile 144 ay arasında (ortalama 65 ay) değişiyordu. İzlemlerinin herhangi bir döneminde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan olgu sayısı 15 (%27.3) idi. Hiçbirinde hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama gözlenmedi. On beş olgunun birinde hepatosteatoz, birinde karaciğer parankim ekojenitesinde artış ile ince granüler görünüm, ikisinde hepatomegali saptandı. İki hastanın serum transaminazlarında etkilenme olmaksızın, birinde kolelitiazis, diğerinde ise hepatomegali saptandı. Transaminaz yüksekliği süresince %80 hastanın son iki hafta içinde antibiyotik tedavisi aldığı gözlemlendi.

Hepatobiliyer etkilenmesi olan 17 hastanın hepatobiliyer bozukluğun tanı yaşının, birinin 11, birinin 12 yaş olduğu diğer olguların tanı yaşının 10 yaşın altında olduğu saptandı. Tanı yaşı, cinsiyet ve malnütrisyon varlığı ile hepatobiliyer etkilenme arasında ilişki bulunmadı. Kistik fibrozisli olgularda hepatobiliyer etkilenme %30.9 oranında bulundu. Olguların büyük çoğunluğu (%88.2) 10 yaşın altında olup en sık transaminaz yüksekliği (%88.2) daha sonra patolojik ultrasonografi bulguları (%35.3) gözlemlendi. Transaminaz yüksekliği olan KF'li çocukların çoğunda ilaç kullanımı ve enfeksiyon öyküsü vardı. Sonuç olarak kistik fibrozisli çocuklarda primer olarak hastalığın tutulumuna bağlı olduğu söylenemese de ikincil olarak hepatobiliyer etkilenme yüksek sıklıkta gözlenmektedir.

Anahtar kelimeler: kistik fibrozis, hepatobiliyer tutulum, çocuk.

Yenidoğan tarama programlarının kullanılması kistik fibrozis (KF) hastalarının erken tanınmasını sağlamış, beslenme ve solunum desteklerine daha kolay erişilmesi ile yaşam süresi uzamış ve komplikasyonlar daha sık görülür hale gelmiştir. Çok merkezli bir çalışmada KF'li olgularda ortalama yaşam süresi 37.4 yıl bulunmuş olup, Kanada'da ortalama yaşam süresinin 48.1 yıla dek uzadığı gösterilmiştir.^{1,2} Yaşam süresinin uzaması ile solunum dışı komplikasyonlar ve bunların tanı parametreleri daha da çok önem kazanmaya başlamıştır.

Genetik geçişli multisistemik bir hastalık olan KF'de solunum yolu, gastrointestinal yoldaki ve Wolf kanallarındaki salgısal epitelde tuz ve suyun taşınmasında bozukluk söz konusudur. KF'de en çok mortalite ve morbidite nedeni solunum sistemi enflamasyonu ve enfeksiyonu olup, mortalitenin ikinci nedeni transplantasyon komplikasyonları, üçüncüsü ise KF ilişkili karaciğer hastalığıdır.^{3,4} Bu tanı radyolojik ve biyokimyasal testlerle ve klinik olarak kesin tanımlanmamış kriterlerle konmaktadır. KF hastalarının pek çoğunda aralıklarla transaminazlar yüksek saptanmakta, hepatomegali ve diğer ultrasonografik bulgular kaydedilmektedir. KF'de hepatobiliyer komplikasyonlardan en sık görüleni karaciğer yağlanması olup, patognomonik bulgu fokal bilier sirozdur. Neonatal kolestaz, multilobüler siroz, safra kesesi ve safra kanal anormallikleri, ilaç ilişkili karaciğer hastalığı ile karaciğerin sentez fonksiyonlarının yetersizliği de hepatobiliyer komplikasyonlar arasındadır.

Pek çok çalışmada KF ilişkili karaciğer hastalığı aşağıdaki en az iki durumun bir yıl içinde en az iki kez varlığı olarak tanımlanmıştır: (1)

Klinik hepatomegali (orta klaviküler hatta kot kavsini iki cm geçen karaciğer büyüklüğü) ve ultrasonografi ile doğrulanması; (2) İki kattan daha yüksek ölçülen aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamiltransferaz (GGT); (3) hepatomegali dışı ultrasonografi anormallikleri (parankim ekojenitesinde heterojenite, nodülerite, düzensiz kenarlar ve splenomegali.⁵⁻⁷ Bazı çalışmalarda daha geniş tanısal kriterler ile çalışılmış ve yukarıdaki kriterlerden en az birinin altı aydan uzun sürmesi tanı için yeterli kabul edilmiş^{8,9} veya tanı klinik değerlendirmede hepatomegali, hepatosplenomegali veya splenomegali saptanması ile konmuştur.¹⁰ Ancak bu kriterlere sahip hastaların sadece %5-10'unda klinik bulgu veren multilobüler siroz ve portal hipertansiyon saptanmış olması oranların gerçek oranlardan abartılı olabileceğini düşündürmektedir. KF ilişkili karaciğer hastalığı genelde ilk on yılda tanı almakta ve yirmi yaşından sonra seyrek tanınabilmektedir.^{4,10-12} KF ilişkili karaciğer hastalığında karaciğer sentez fonksiyonlarında yetersizlik %10 oranında saptanmıştır.¹³ Bu yazıda merkezimizde izlenen hastalar değerlendirilerek sunulmuştur.

Materyal ve Metot

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 1999-2012 yılları arasında izlenen ve dosya kayıtları tam olan 55 KF'li çocuk çalışmaya alındı. Dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenerek tanı yaşı, cinsiyeti, beslenme durumu, karaciğer fonksiyon testleri, ultrasonografi bulguları, ilaç tedavileri ve izlem süreleri kaydedildi.

Kistik fibrozis tanısı klinik bulgularla birlikte iki

kez ter testi yüksekliği (>60 mEq/L) ve/ veya pozitif CFTR (cystic fibrosis transmembrane) gen mutasyonu veya aile öyküsü ile konmuştu. Diğer kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek durumlar dışlanmıştı.

Hepatobiliyer etkilenme değerlendirmesinde aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı yeterli kabul edildi: (1) Klinik hepatomegalinin saptanması ve ultrasonografi ile doğrulanması; (2) Bir buçuk kattan daha yüksek ölçülen AST, ALT ve GGT düzeyi (hepsinin eş zamanlı yüksekliği); (3) Hepatomegali dışı ultrasonografi anormallikleri. Olguların hiçbirine karaciğer biyopsisi yapılmamıştı ve portal hipertansiyon bulguları olmaması nedeniyle de üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmamıştı.

Waterlow sınıflamasına göre malnütrisyon değerlendirilerek boya göre vücut ağırlığı %90'ın altındaki hastalar malnütrisyonlu olarak değerlendirildi.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirildi (Protokol No: 1776-GOA, Karar no: 2014/35-36).

Bulgular

Elli beş KF'li olgunun tanı yaşları 2 ay-16 yaş (ortalama 45 ay, ortanca 19 ay) arasında değişmekte olup %54.5'i kızdı. Hastaların çalışmaya alındıkları yaş en küçük iki ay olup en büyük hasta 58 aylıktı (ortalama 13.2 ay, ortanca 5 ay). İzlemlerinin herhangi bir döneminde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan olgu sayısı 15 (%27.3) olup hipoalbüminemi, hiperbilirübinemi, protrombin zamanında uzama olguların hiç birinde gözlenmedi. Transaminaz yüksekliğinin bir olguda altı aydan uzun, iki olguda ise 3-6 ay arasında sürdüğü gözlemlendi. Diğer hastalardaki transaminaz yüksekliği üç aydan kısa sürmüştü. Transaminazları yüksek 15 olgunun birinde hepatosteatoz, birinde karaciğer parankim ekojenitesinde artış ile ince granüler patern, ikisinde hepatomegali saptandı. Ayrıca iki hastanın transaminazlarında etkilenme olmaksızın, birinde kolelitiazis diğerinde ise hepatomegali saptandı. Hastaların özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Hepatobiliyer etkilenmesi olan toplam 17 hastada bu etkilenmenin saptanma yaşı en küçükün iki ay olup en büyük hasta ise 146

aylıktı (ortalama 63.5 ay, ortanca 60 ay). Hepatobiliyer etkilenme tanı yaşının bir hastada 11 yaş diğerinin ise 12 yaş olup , diğer tüm olguların tanı yaşının 10 yaşın altında olduğu saptandı.

Karaciğer biyopsisi yapılan hasta yoktu. Transaminaz yüksekliği saptanan olguların %80'i transaminaz yüksekliği süresince akut pulmoner alevlenme geçirmekte ve son iki hafta içerisinde antibiyotik tedavisi alma öyküsü vardı.

İlk tanı anında KF tanılı tüm hastaların malnütrisyon oranı %60 olup (33/55), izlemde son kontrollerinde bu oranın %36.4'e (20/55) gerilediği saptandı. Hepatobiliyer etkilenmesi olanların tanı anında malnütrisyon oranı %76.5 olup (13/17) tedavi sonrası malnütrisyon oranlarında anlamlı bir fark izlenmedi.

Hepatobiliyer etkilenmesi olan KF'li çocuklar içinde mekonyum ileusu öyküsü olan olgu yoktu.

Tüm hastalar hepatobiliyer tutulum saptandıktan sonra UDCA (ursodeoksikolik asit) tedavisi 10-20 mg/kg/gün dozunda başlanmıştı. Transaminaz yüksekliği olanların laboratuvar değerleri normale gelinceye dek (bu 15 hastanın sadece birinde 6 ay, diğer iki hastanın 3-6 ay, diğerleri 3 aydan kısa süre ile ortalama transaminaz yüksekliği süresi 2.1 ay) UDCA tedavisi verildi. Sadece ultrasonografide patolojik bulgu saptanan ve kolelitiazis ile hepatosteatozu olan iki hastanın da bulguları izlemde sürdüğü için izlem boyu tedavi kesilmeden verildi.

Hepatobiliyer etkilenmesi olan hastaların en kısa izlem süresi 36 ay olup en uzun süre ile izlenen hasta 144 ay izlenmişti (ortalama 64.8 ay, ortanca 60 ay). Araştırmamızda izlem süresinin sonunda transaminaz yüksekliğinin hiçbir hastada sürmediği ve ultrasonografik patolojik bulguların devam ettiği saptandı.

Tanı yaşı, cinsiyet ve malnütrisyon varlığı ile hepatobiliyer etkilenme arasında ilişki saptanmadı (p>0.05).

Tartışma

Çocukluk çağı KF ilişkili karaciğer hastalığı ile ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır ve ulusal veriler sınırlıdır. KF'li olgularda hepatobiliyer etkilenmeyi %30.9 oranında saptadık. Literatürde bu oran %11-35 gibi geniş

Tablo I. Hepatobiliyer tutulumu olan kistik fibrozisli olguların özellikleri.

Olgu No	Cinsiyet	Hepatobiliyer etkilenme tanı yaşı	AST, ALT, GGT yüksekliği*	Antibiyotik kullanımı (başvurudan önceki iki hafta süre ile)	Başvuru yakınması	Ultrasonografi bulguları
1	K	6 yıl	≥2 kat	Var	Büyüme geriliği	Hepatomegali
2	E	7 yıl	≥2 kat	Yok	Büyüme geriliği	Normal
3	K	6 ay	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Karaciğer parankim ekojenitesinde artış
4	K	5 yıl	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
5	K	4.5 yıl	≥2 kat	Var	İshal	Normal
6	E	6 yıl	≥2 kat	Yok	Akciğer enfeksiyonu	Hepatomegali
7	K	5 yıl	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
8	E	12 yıl	≥2 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
9	K	2 ay	≥2 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
10	E	3 yıl	≥2 kat	Var	İshal	Evre 1 hepatosteatoz
11	K	4 yıl	1.5 kat	Yok	Büyüme geriliği	Normal
12	E	3 yıl	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
13	K	11 yıl	≥2 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
14	E	3 yıl	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
15	K	3 yıl	1.5 kat	Var	Akciğer enfeksiyonu	Normal
16	E	10 yıl	yok	Yok	Akciğer enfeksiyonu	Kolelitiazis
17	K	6 yıl	yok	Yok	Nazal polip	Hepatomegali

*AST, ALT ve GGT' nin beraber yüksekliği.

bir prevalans aralığında verilmektedir.^{5,11,14,15} Bu farklılık KF'de hepatobiliyer tutulumla ilgili farklı tanısal kriterlerin kullanılması ve bu konuda uzlaşma olmamasından kaynaklanmaktadır. Olgularımızda invaziv olmayan testlerle değerlendirme, oran üzerine etkili olabilir.

Karaciğer biyopsisi altın standart olarak tanıda kullanılmasına rağmen, invaziv olması, pahalılığı, kontrollerde rutin kullanım zorluğu ve karaciğerde yama tarzında tutulum olabilmesi nedeni ile yanlış negatif sonuçlara ve hastalığın şiddetinin yanlış olarak değerlendirilmesine neden olabilmektedir. Ancak klinik bulguları belirgin hale gelmiş olgularda hastalığın tanısı ve prognozunu belirlemede önemlidir.¹⁶ Çalışmamızın retrospektif ve kesitsel olması, ayrıca karaciğer biyopsisinin girişimsel bir

tanı yöntemi olması nedeni ile yapılmamış olması, hastaların bir kısmında mutasyon analizinin teknik nedenlerle yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir. Literatürde hepatobiliyer etkilenme ile mekonyum ileusu arasında ilişki olduğunu bildirilmekle birlikte çalışmamızda mekonyum ileusu öyküsü olan hasta saptanmadı.⁵

Olgularımızın büyük çoğunluğunun hepatobiliyer etkilenme tanı yaşı 10 yaşın altında olup literatürdeki tanı yaşının ilk on yıl içinde olması ile uyumlu idi.^{4,10-12}

Tanıda hastalarda en sık saptanan bulgu transaminaz yüksekliği (%88.2) olup literatürde bu oranlar %40-60 arasında bildirilmektedir.^{3,8,11,15} Transaminaz yüksekliği olan olguların %80'inde alt solunum yolu

enfeksiyonu ve antibiyotik kullanımı söz konusu idi. Biyokimyasal anormallikler düşük duyarlılık ve özgülüğü sahip olup bu hastalarda aralıklı olarak hafif yüksek saptanabilmektedir. Bu nedenle uzun süreli prospektif çalışmalar gereklidir. İlerleyici KF ilişkili karaciğer hastalıklarında biyokimyasal bozulmalar beklenmekte ancak bazı multilobüler bilier sirozlu KF hastalarında normal biyokimyasal sonuçlar da gözlenebilmektedir.^{17,18} Ancak hastalarımızın hiçbirinde karaciğer sentez fonksiyonlarında bozukluk saptanmadı.

Patolojik ultrasonografi bulguları hastaların %35.3'ünde gözlendi. Ultrasonografi, biyokimyasal ve klinik bulgularından daha duyarlı bir tarama testi olarak düşünülmektedir.¹⁹⁻²¹ Ancak yine de normal ultrasonografik bulgular hastalığı dışlamayabilir.^{11,22}

Henüz etkili bir tedavi protokolü olmamakla birlikte literatürde hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı düşünülen UDCA tedavisi tüm merkezlerde uygulanmaktadır. Serimizdeki tüm olgular UDCA tedavisi almaktaydı. Erken tanı alarak erken başlanan UDCA tedavisinin safra akımını düzenlediği ve kolestaz belirteçlerinde iyileşmeye, beslenme durumu ile histolojik bulgulara düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.^{23,24}

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığının bu hastalarda üçüncü sıklıkta ölüm nedeni olduğu ve morbiditeye yol açtığı bilinmektedir. Oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler, prognozu belirleyen etmenler ve tedavi konusunda pek çok bilinmeyen söz konusudur. KF'li çocuklarda özellikle ilk on yılda primer olarak hastalığın tutulumuna bağlı olduğu söylenemese de sekonder hepatobiliyer etkilenmenin yüksek sıklıkta gözlendiği söylenebilir. Çalışmamızda saptanan oran %30.9'dur. Bu yüksek oranın birincil veya ikincil tutulumla ilişkili olduğunu ayırt etmemizi sağlayacak girişimsel olmayan testlerin yokluğu tanımımızı zorlaştırmaktadır. Bu konuda daha çok veri sahibi olabilmek için yeni tanısal testlere ve izlem stratejilerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 229-237.
- Cystic Fibrosis Canada. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report, 2010. Available at: http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/cpdr_repor-te.pdf. Accessed March 2, 2013.
- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-536.
- Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 116-124.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-1382.
- Sliker MG, Deckers-Kocken JM, Uiterwaal CS, van der Ent CK, Houwen RH. Risk factors for the development of cystic fibrosis-related liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 775-776.
- Chryssostalis A, Hubert D, Coste J, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *J Hepatol* 2011; 55: 1377-1382.
- Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103: 52-57.
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920-925.
- Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 698-701.
- Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 1151-1158.
- Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993; 68: 653-657.
- Rowland M, Gallagher CG, O'Laoide R, et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 104-109.
- Costa PC, Barreto CC, Pereira L, Lobo ML, Costa MA, Lopes AI. Cystic fibrosis-related liver disease: a single-center experience. *Pediatr Rep* 2011; 3: e21.
- Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 129-132.
- Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011; 53: 193-201.
- Witters P, De Boeck K, Dupont L, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 392-399.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10: S29-S36.

19. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 32-36.
20. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, et al. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology* 1999; 211: 229-232.
21. Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, et al. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr* 2003; 143: 343-350.
22. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 215-221.
23. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-1490.
24. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 166-174.