

# BOALA HEPATO-BILIARĂ ASOCIATĂ CU FIBROZA CHISTICĂ (FC) LA SUGAR ȘI COPIL

## *Hepatobiliary disease associated with cystic fibrosis in infancy and children*

**Dr. Daniela Patrichi**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. V. Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Boala hepato-biliară la sugar și copil asociată cu fibroza chistică (FC) crește ca frecvență, în mod vizibil, odată cu avansarea în vârstă. Boala hepato-biliară la sugar și copil, este frecvent asimptomatică, dar prezintă complicații serioase (ciroză cu hipertensiune portală) la adolescent și adult.

Articolul trece în revistă:

- *boala hepatică* cu: incidența FC, manifestările hepatice specifice în FC (ficatul gras, ciroza biliară multilobulară, colestaza neonatală), evaluarea bolii hepatice, managementul bolii hepatice (colestaza, hipertensiunea portală, insuficiența hepatică);
- *boala tractului biliar* (colecistita, strictura distală a canalului biliar comun).

**Cuvinte cheie:** fibroza chistică, boala hepatică, boala tractului biliar, copil.

### ABSTRACT

This article provides overviews of the hepatobiliary diseases associated with cystic fibrosis (CF).

Liver disease in infancy and childhood is often asymptomatic, but serious complications arising from advanced disease, including cirrhosis with portal hypertension, occur more frequent, in the adolescent and adult population.

The author presents:

- *specific hepatic disorders:* incidence, specific hepatic disorders: fatty cirrhosis; neonatal cholestasis; evaluation of liver disease; management of liver disease (cholestasis, portal hypertension, hepatic failure);
- *biliary tract disease:* nonvisualization of the gallbladder and microgallbladder; cholelithiasis; distal common duct stricture.

**Key words:** cystic fibrosis; specific hepatic disorders, infancy and childhood.

## I. BOALA HEPATO-BILIARĂ

Manifestările hepato-biliare asociate cu FC (fibroză chistică) cresc, în mod vizibil odată cu avansarea în vârstă.

Boala hepatică la sugar și la copil este frecvent asimptomatică, iar complicațiile severe, ce includ ciroza cu hipertensiune portală apar mai frecvent la adolescent și adult.

O creștere a prevalenței complicațiilor severe ale bolii hepatice poate fi posibilă în timp, la vârsta de adolescent sau adult.

### 1. Boala hepatică

#### *Incidență*

Incidența raportată a FC-asociată cu boala hepatică este variabilă (tabelul 1).

Raportările cele mai credibile ale incidenței bolii hepatice se bazează pe studii necropsice la pacienții cu FC (Vanter GF and Schwachman H, 1979); o creștere atât a prevalenței, cât și a severității FC-asociate cu boala hepatică a fost clar demonstrată. Două serii clinice mari de cazuri de FC, care au inclus copii și adulți, au fost raportate

Adresă de corespondență:

Dr. Daniela Patrichi, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

**Tabelul 1. Boli/tulburări ale ficatului și tractului biliar\***

Localizare	Complicații	Incidență
Ficat	Steatoză	20-66%
	Ciroză biliară focală	10-72%
	Ciroză biliară multilobulară	<1-24%
	Hipertensiune portală	<5-28%
Vezică biliară	Veziculă biliară nevizualizată	12-40%
	Veziculă biliară mică	30%
	Veziculă biliară dilatată	3-20%
	Canal cystic atretic	16%
	Colelitiază	0-33%
Canalul biliar comun	Steatoză distală	10-33%
	Colangită sclerozantă	1%
	Colangiocarcinom	Rar

\*După: Garkin KJ - The liver and biliary tract in cystic fibrosis: In: Suchy FJ(ed): Liver Disease in Children, St Louis, Mosby, 1994, p.707

în anii '90 (Fitz Simmons, SC, 1993; Scott-Jupp R et al, 1991). Boala hepatică evidentă, manifestată prin hepatomegalie și splenomegalie, a fost constatată în 4,4% dintre pacienții cu FC, cu un vârf de incidență de 8,7% la adolescenți.

Un declin al prevalenței a fost constatat după vârsta de 20 de ani; rațiunea posibilă a acestei situații include creșterea incidenței malnutriției-inductoare a hepatomegaliei la adolescență sau a mortalității precoce asociată cu boala hepatică avansată la adolescenți (Scott-Jupp R et al, 1991).

Date oferite de *National Cystic Fibrosis Foundation Registry* din SUA au evidențiat prezența cirozei, indicată de varicele esofagiene și a splenomegaliei, în 1,4% dintre 16.000 de pacienți cu FC, cu un vârf de frecvență de 2,7% la pacienții în vârstă de 16-20 de ani (Fitz Simmons SC, 1995). Într-o serie mai mică, de 233 de pacienți cu FC, incidența bolii hepatice a fost de 24,5% la pacienții peste vârsta de 15 ani (Nagel RA et al, 1989). FC asociată cu boala hepatică a fost constatată la pacienții care au PS (*pancreatic sufficiency*\*) ; deși este mai comun asociată la pacienții cu PI (*pancreatic insufficiency*\*\* ) (Gaskin KJ, 1991).\*\* În FC, aproximativ 85% dintre pacienți sunt considerați a avea PI (*pancreatic insufficiency*) pe baza prezenței steatoreei, definită ca pierderea excesivă de grăsimi în scaun; \*restul (15%) dintre pacienți sunt PS (*pancreatic sufficiency*) cu o funcție pancreatică exocrină normală.

Mecanismul exact al patogenezei FC-asociată cu boala hepatică este neclar. CFTR (*cystic fibrous transmembrane conductance regulator*) localizat în epiteliul canalelor biliare este disfuncțional la pacienții cu FC, situație care determină o deficiență a secreției biliare a electroliților și fluidelor (Cohn JA et al, 1993). Chiar în absența unei boli clare hepatice, clinice, anomaliile celulelor epiteliale ale

canalelor biliare au fost demonstrate prin microscopie electronică la pacienții cu FC (Lendblad AL et al, 1991). Astfel „suferințe“ hepatice specifice asociate cu FC ca: ciroza biliară focală și ciroza biliară multilobulară sunt rezultatul posibil al anomaliei de transport al celulelor epiteliale ale canalelor biliare intrahepatice (Colombo C et al, 1994).

## 2. Bolile hepatice specifice

### *Ficatul gras*

Ficatul gras – steatoza hepatică – poate apărea fie izolat la un pacient cu FC, sau în conjuncție cu alte cazuri de FC-asociată unei boli hepatice (*CF-associated liver diseases*). Când ficatul gras este unic (singur), ficatul este, de obicei, mărit, cu marginea antero-superioară netedă și de consistență moale. Această situație traduce o hepatomegalie benignă; o severă infiltrație grasă poate conduce la o hepatomegalie masivă, în special observată la pacienții cu malnutriție severă (Isenberg JN, 1982). Rezoluția steatozei poate apărea prin terapie de substituție enzimatică și terapie dietetică. La un copil cu FC, rezoluția unei steatoze masive apare după suplimentare cu carnitină (Treem WR et al, 1989).

### *Ciroza biliară focală*

Această entitate este patognomonică pentru fibroza chistică. Histopatologic se notează prezența unui material eozinofilic care produce ocluzia micilor canale biliare și „modificări“ obstructive constatate în porțiunea proximală a acestora, proliferare a canalelor biliare, fibroză a spațiului port; colangiolită (Oppenheimer EH et al, 1975).

Răspândirea hepatocitelor și arhitectura hepatică sunt caracteristice cirozei biliare hepatice (*FBC-focal biliary cirrhosis*). Astfel, mulți pacienți cu FBC sunt asimptomatici și singurul semn clinic este un ficat mare, ferm sau moale.

Explicația de ce numai o mică parte dintre pacienți dezvoltă FBC rămâne necunoscută. La pacienții cu boală hepatică, există o frecvență relativ înaltă a genelor FC asociată cu insuficiență pancreatică și o scădere a incidenței tipurilor de mutații „mild“ sau „missense“ FC (Duthie A, Doherty DG, Williams C et al). O creștere a incidenței cirozei la pacienții cu FC care au un istoric de ileus meconial sau DIOS (Distal Intestinal Obstruction Syndrome) a fost, de asemenea, raportată, sugerând că disfuncția celulelor epiteliale biliare și intestinale poate fi asociată (Maurage C et al, 1989). Alte anomalii asociate FC, cum ar fi *lithogenic bile*,

malnutriția sau stricturi ale canalului (ductului) biliar pot contribui în continuare la dezvoltarea cirozei biliare focale (FBC-focal biliary cirrhosis) (Colombo C et al, 1994; Gaskin KJ et al, 1988).

#### *Ciroza biliară multilobulară*

La unii pacienți, leziunile de fibroză ale FBC (*focal biliary cirrhosis*) progresează, în continuare, evoluând la model de ciroză biliară multilobulară. În timp ce pacienții cu ciroză biliară focală (FBC) sunt de obicei asimptomatici, pacienții cu ciroză biliară multilobulară pot dezvolta hipertensiune portală, sângerări ale varicelor esofagiene și rar, insuficiență hepatică.

La biopsia hepatică se constată prezența de noduli neregulați mari, noduli regenerativi microscopici, proliferare a canalelor biliare și fibroză extensivă (Roberts WC, 1962).

Un „model“ de fibroză nodulară neregulată/inegală, în care țesutul fibros încercuie unii lobuli hepatici iar pe alții îi „răsfiră“ este caracteristic cirozei biliare multilobulare și explică rara dezvoltare a insuficienței hepatice, în ciuda prevalenței hipertensiunii portale.

Pacienții cu ciroză biliară multilobulară de obicei se prezintă la medic cu hepatomegalie. Marginea antero-superioară a ficatului poate fi fermă și nodulară la palpare.

Splenomegalia, din cauza hipertensiunii portale este frecvent prima indicație a unei boli hepatice avansate, cu sângerări ale varicelor esofagiene ce se dezvoltă mai târziu.

Transaminazele hepatice pot fi normale sau ușor crescute; gamma glutamyltranspeptidaza (GGT) poate fi prima care crește. La pacienții cu FC, creșterea nivelului GGT se corelează cu prezența cirozei biliare multilobulare (Roy CC et al, 1984). Hiperbilirubinemia este neobișnuită. Semne tardive de afectare a funcției hepatice, ca tulburările de coagulare, ascita și encefalopatia nu sunt văzute până târziu în evoluția bolii. Morbiditatea și mortalitatea crescute la pacienții cu FC-asociată cu boală hepatică se datorează complicațiilor hipertensiunii portale, în special hemoragiei varicelor esofagiene.

#### *Colestaza neonatală*

Afectarea hepato-biliară la nou-născuții cu FC se întinde de la hepatomegalie sau icter colestatic moderat, la colestază severă cu scaune acholice. Boala hepatică evidentă clinic la sugar prin hepatomegalie sau colestază a fost constatată la mai mult de 35% dintre pacienții cu tablou clinic de FC (Roy CC et al, 1982). Evoluția histologică de

ciroză biliară focală a fost constatată la autopsia a 10% dintre sugarii sub vârsta de 3 luni cu FC (Oppenheimer FH et al, 1975), iar colestaza a fost constatată la 38% (Oppenheimer FH et al, 1975). Anomaliile histopatologice constatate la nou-născuții cu FC și colestază sunt variabile și includ leziuni asociate cu colestază neonatală, la populația generală, cum ar fi hepatita cu celule gigante, paucitatea canalelor biliare interlobulare și atrezia biliară corectabilă ca și leziunile specifice ale FC asociate cu leziuni ca ciroza biliară focală și strictura canalului biliar comun distal (Furuya KN et al, 1991; Jones MC et al, 1958; Rosenstein BJ et al, 1977; Schwarz HP et al, 1978). Obstrucția biliară la nou-născuții cu FC este de obicei efectul „îngroșării“ secrețiilor biliare ( *inspissation of biliary secretions*) și în general se rezolvă la vârsta de 3-4 luni; atrezia biliară trebuie să fie exclusă la pacienții cu scaune acolice. Colestaza neonatală poate fi o manifestare prezentă a FC; de aceea pacienții cu colestază neonatală trebuie investigați prin testul sudori, cu excepția cazului când un alt diagnostic este evident.

### 3. Evaluarea bolii hepatice

Deși enzimele hepatice convenționale sunt frecvent anormale la mulți pacienții cu FC, care au efectuat un *screening* pentru afectare hepato-biliară, valorile anormale ale acestora nu se corelează bine cu datele histologice hepatice, dar nici valorile lor normale nu exclud o boală hepatică avansată.

Funcțiile de sinteză ale ficatului, de obicei sunt ocrotite până târziu în evoluția bolii; acestea pot fi determinate prin testarea protrombinei și timpului parțial de tromboplastină, a nivelului serum albuminei dacă necesarul aportului de vitamina K și proteine a fost întâlnit.

Ultrasonografia este testul *screening* cel mai larg utilizat pentru studiul implicării hepato-biliare în FC.

Ultrasonografia abdominală poate demonstra un model echogenic în parenchimul hepatic sugestiv fie de stază, fie de ciroză și poate evidenția varicele esofagiene și shunturile spontane vasculare, indicând hipertensiunea portală. Studiile Doppler pot demonstra inversarea fluxului portal din cauza hipertensiunii portale avansate.

Scintigrafia hepato-biliară este utilă pentru evaluarea funcției hepato-biliare, ca și pentru determinarea evidenței ductulare și anatomiei tractului biliar. O imprimare a obstrucției tractului biliar obținută de scintigrafie trebuie să fie

confirmată prin colangiografie, care oferă cea mai sigură demonstrație anatomică.

Utilitatea biopsiei hepatice percutane este limitată de posibilitatea erorii determinate de eșantioanele/mostrele datorate „imaginilor“ (patchy) de distribuție a leziunilor de tipul FBC (focal biliary cirrhosis) și MBC (multilobular biliary cirrhosis); cu toate acestea, biopsia hepatică poate fi utilă în stabilirea prognosticului informației, dacă gradul leziunilor cicatriciale (*scarring*) este evident și permite diferențierea cirozei biliare multilobulare (MBC) de alte entități/afecțiuni hepatice.

#### 4. Managementul bolii hepatice

##### *Colestaza*

În afecțiunile colestatice, nivelul seric al acizilor biliari, potențiali hepatotoxici, crește din cauza secreției hepatice afectate. Hepatotoxicitatea este direct legată de hidrofilicitatea acidului biliar. Acidul urodeoxycholic (URSO) care este un acid biliar găsit în concentrații foarte joase la oameni, este considerat a fi capabil de exercitarea unui efect hepatoprotector când este administrat la pacienții cu colestază pentru hidrofilicitatea relativ crescută.

URSO a fost raportat că ameliorează parametrii biochimici, indicatori ai injuriei hepatocitelor și de prurit la pacienții cu o varietate de boli hepatice colestatice; totuși, profilele biochimice adesea se reîntorc la nivelurile de pretratament când URSO este întrerupt (Van de Meeberg PL et al, 1993). URSO poate proteja ficatul prin replasarea acizilor biliari endogeni hepatotoxici în *pool*-ul acizilor biliari circulanți, intensificând *clearance*-ul acizilor biliari toxici prin fluxul biliar stimulant și inhibând absorbția intestinală a acizilor biliari toxici. URSO poate avea, de asemenea, efecte citoprotectoare și imunodelatoare în ficat (Cirillo NW et al., 1994; Van de Meeberg PC et al 1993). Administrarea de URSO la pacienții cu FC-asociată cu boală hepatică, care făceau anterior o suplimentare cu taurină pentru intensificarea absorbției grăsimilor, s-a demonstrat că determină ameliorarea doză-dependentă a profilurilor biochimice hepatice (Colombo C et al, 1992). Ameliorarea optimă a fost obținută cu doze de cel puțin 20mg/kg/zi, care este mai mare decât doza necesară în alte boli hepatice, poate afectării absorbției în FC (Colombo et al, 1992). Pacienții cu steatoze severe care sunt la doze crescute de suplimentări de URSO trebuie să fie strâns monitorizați, deoarece URSO poate interfere cu solubilizarea lipidelor (Carey M et al, 1981). Studii ulterioare trebuie evaluate dacă administrarea de URSO

ameliorează alți parametri ai „injuriei“ hepatice, cum ar fi anomaliile histologice și dacă pot fi obținute beneficii pe termen lung ale terapiei cum ar fi încetinirea progresiunii hipertensiunii portale.

##### *Hipertensiunea portală*

Tratamentul profilactic al sângerărilor varicelor esofagiene anterior primului episod de sângerare nu este curent recomandat pacienților cu FC. Utilizarea propanololului în prevenirea sângerărilor este contraindicată la pacienții cu FC asociată bolii pulmonare, din cauza riscului de inducere a bronhospasmului. Scleroterapia sau ligatura varicelor trebuie să fie considerată după debutul primului episod de sângerare; ea este bine tolerată la pacienții cu FC. La populația generală, ligatura endoscopică a varicelor s-a demonstrat a fi egală ca eficiență în tratamentul varicelor și a fost asociată cu rare complicații în comparație cu scleroza varicelor (FIX VL et al, 1995; Stiegmann GV et al, 1992).

Shuntul portosistemic este, de asemenea, o opțiune când scleroterapia sau ligatura varicelor sunt insuficiente pentru controlul sângerărilor la pacienții cu boală pulmonară ușoară-moderată.

Relativ mai puțin invazivă, plasarea shunt-ului transjugular intrahepatic portosistemic poate fi avantajoasă pentru pacienții cu boală pulmonară severă.

##### *Insuficiența hepatică*

Pacienții cu FC cu sângerări intractabile sau cu semne progresive de insuficiență hepatică, cum ar fi coagulopatia, hipoalbuminemia sau ascita, pot fi candidați la transplant hepatic. Severitatea bolii respiratorii a pacientului și prezența malnutriției, diabetului zaharat sau a unei infecții sunt factori de care trebuie să se țină seama pentru efectuarea – mai convenabilă – a transplantului hepatic.

Supraviețuirea pacienților cu FC după transplant hepatic a fost comparată cu a altor „recipienti“ de transplant hepatic dar experiența este încă limitată (Cos KL, 1990). Unii pacienți necesită transplant dublu – hepatic și pulmonar.

## II. BOALA TRACTULUI BILIAR

### 1. Nevizualizarea veziculei biliare și aspectul de microveziculă biliară

Cel mai frecvent, tractul biliar la pacienții cu FC este „invizibil“ sau prezintă aspectul de microveziculă biliară, situație care este definită radiologic fie ca „inabilitate“ de a identifica

vezicula biliară, sau ca o veziculă biliară de mici dimensiuni (1,5 cm în lungime și 0,5 în lățime) (Gaskin KJ, 1994). Pacienții constată inițial că vezicula lor biliară este invizibilă, iar mai târziu prezintă un aspect de microveziculă biliară; ambele aspecte apar independent de boala hepatică. Vezicula biliară atrofică este de obicei plină cu bilă translucență, groasă și de culoare gri. Peretele veziculei biliare și canalul cistic arată ca niște chisturi mici pline cu mucus; canalul cistic poate, de asemenea, să fie atezic sau stenotic funcțional, din cauza unei marcate hiperplazii a mucoasei (Park RV, Grand RJ, 1981). Se presupune că atrofia veziculei biliare ar fi rezultatul obstrucției cu mucus gros al canalului cistic. Pacienții sunt de obicei asimptomatici și nu necesită o evaluare în continuare.

## 2. Colelitiaza

Incidența colestatizei crește odată cu avansarea în vârstă. Pacienții cu FC care prezintă și PI (insuficiență pancreatică) se pare că sunt predispuși la dezvoltarea unei litiaze colesterolemice, în timp ce litiaza este rară la pacienții cu PS (pancreatic sufficiency) care au o funcție exocrină pancreatică suficientă pentru a permite digestia nutrimenților fără nevoia unei administrări de suplimente enzimatice pancreatice, deoarece absorbția acizilor biliari este normală la pacienții cu FC care au PS, existând o funcție exocrină pancreatică normală. Pacienții cu FC care devin simptomatici pentru colelitiază prezintă dureri intermitente în cadranul abdominal drept superior, grețuri, vărsături, icter și intoleranță la grăsimi; prezența febrei poate indica o colecistită. Ultrasonografia identifică de obicei calculi în vezicula biliară. Din cauza unei stricturi a canalului biliar comun distal, la cel puțin doi pacienți cu FC care prezintă colelitiază, este benefic de a evalua *patency* și anatomia canalului biliar comun anterior intervenției chirurgicale, prin scintigrafie; cholangiografia poate fi efectuată când evaluarea în continuare este justificată (Garkin KJ, 1994).

Colecistectomia trebuie luată în discuție la pacienții cu FC care prezintă litiază simptomatică și boală respiratorie ușoară-moderată. Colecistectomia laparoscopică poate fi preferabilă la pacienții cu compromiterea respirației prin boala pulmonară din cadrul FC. Terapia cu agenți „dizolvanți” ai calculilor, cum este URSO, poate fi luată în considerație ca o alternativă, dar rata de recurență este mare (Shalon și Adelson, 1996).

## 3. Strictura porțiunii distale a canalului biliar comun

O foarte comună anomalie a canalului biliar la pacienții cu FC este strictura distală a canalului

comun, deși colangita sclerozantă poate fi mai frecventă decât canalul biliar comun (Garkin KJ et al, 1988; O'Brien S et al, 1992).

Strictura în regiunea segmentului canalului biliar intrapancreatic poate fi determinată de compresiunea externă a fibrozei capului pancreasului sau de fibroza intramurală (Garkin KJ et al, 1988). Într-un raport făcut de Garkin KJ et al, 1988, strictura porțiunii distale a canalului comun era demonstrată la 96% dintre pacienții cu FC care prezentau tablou clinic și biochimic de boală hepatică, dar aceste rezultate au fost infirmate de studii ulterioare care au demonstrat o incidență mai scăzută a acestei anomalii (Garkin KJ et al, 1988; Nagel RA et al, 1989; O'Brien S et al, 1992).

Prezența de colici recurente în cadranul superior drept al abdomenului, în special în absența litiazei biliare, trebuie să pună în discuție suspiciunea stenozei canalului biliar comun. Hepatomegalia și sensibilitatea la palpare în cadranul superior drept sunt frecvent prezente la examenul fizic. Majoritatea copiilor sunt anicterici (Cohn JA et al, 1993).

Printre pacienții cu strictură/stenoză a canalului biliar comun, unii au fost diagnosticați anterior cu DIOS (*Distal Intestinal Obstruction Syndrom*). Steatoreea persistentă poate fi de asemenea observată, în ciuda unui înalt dozaj al enzimelor de substituție (Garkin KJ, 1994).

Dilatația canalului biliar comun sau „distensia” veziculei biliare pot sugera la ultrasonografie prezența unei „stricturi” a porțiunii distale a canalului biliar comun; un studiu normal nu-l exclude (Shalon LB and Adelson JW, 1996). Deși scintigrafia hepato-biliară poate fi utilizată ca instrument screening pentru evaluarea anatomiei și fiziologiei trunchiului biliar, un diagnostic definitiv al stricturii porțiunii distale a canalului biliar comun necesită colangiografie; cholangiopancreatografia retrogradă endoscopică poate fi procedura de alegere.

Intervenția chirurgicală poate fi necesară la pacienții care prezintă dureri recurente sau obstrucția trunchiului biliar, fiind însă restricționată pacienților cu boală respiratorie ușoară moderată. O colecistojejunostomie poate fi efectuată dacă vezicula biliară este funcțională, în timp ce coledocojejunostomia poate fi necesară în caz de veziculă biliară nonvizualizată sau dacă este vorba de o microveziculă biliară (Garkin KJ, 1994).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Carey MC, Montet JC, Phillips MC** et al – Thermodynamic and molecular basis for dissimilar cholesterol solubilizing capacities by micellar solutions of bile salts. *Biochemistry*, 1981, 20, 3634.
2. **Cirillo NW, Zwas FR** – Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 1447.
3. **Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR** et al – Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*, 1993, 105, 1857.
4. **Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M** et al – Analysis of risk factors for the development of liver disease in CF. *J Pediatr*, 1994, 124, 393.
5. **Colombo C, Battezzati PM, Podda M** – Hepatobiliary disease in cystic fibrosis. *Sem Liver Dis*, 1994, 14, 3.
6. **Colombo C, Crosignani A, Assaïso M** et al – Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis- associated liver disease. A dose-response study. *Hepatology*, 1992, 16, 924.
7. **Cox KL** – The role of liver transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol Suppl*, 1990, 5, 78.
8. **Duthie A, Doberty DG, Williams C** et al – Genotype analysis for F 508, G 551 and R 553X mutation in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. *Hepatology*, 1992, 15, 660.
9. **Fitz Simmons SC** – The Changing epidemiology of chistic fibrosis. *J Pediatr*, 1993, 122, 1.
10. **Fix VL, Carr-Locke DL, Connors PL** et al – Endoscopic ligation of esophageal varices in children. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 20, 202.
11. **Furuya KN, Roberts EA, Canny GJ** et al – Neonatal hepatitis syndrome with paucity of interlobular bile ducts in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1991, 12, 127.
12. **Garkin KJ** – The liver and biliary tract in cystic fibrosis In : Suchy FJ (ed): Liver disease in children. St Louis, Mosby, 1994, p-705.
13. **Garkin KJ, Waters D, Howman, Giles R** et al – Liver disease and common – bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl Med*, 1988, 318, 340.
14. **Holsclaw DS, Rocmann C, Shwachman H** – Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1071, 48, 51.
15. **Isenberg JN** – Cystic fibrosis: Its influence on the liver biliary tree and bile salt metabolism. *Sem Liver Dis*, 1982, 2, 312.
16. **Jones MC, Sakai H, Rogerson AG** – Intravenous cholangiography in children fith fibrocystic disease of the pancreas. A pilot study. *J Pediatr*, 1958, 53, 172.
17. **Lendblad AI, Hulteranz R, Strandvik B** – Byle duct destruction and collagen deposition: A prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatology*, 1991, 16, 372.
18. **Maurage C, Lenerts C, Weber AM** et al – Meconium ileus and its equivalent as a risk factor for the development of cirrhosis. An autopsy study in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 9, 17.
19. **Nagel RA, Javaid A, Maine HB** et al – Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet ii*: 1989, 1422.
20. **O'Brien S, Kogan M, Casey M** et al – Biliary complication of cystic fibrosis. *Gut*, 1992, 33, 387-391.
21. **Oppenheimer EH, Esterly H** – Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: Possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr*, 1975, 86, 683.
22. **Park RW, Grand RJ** – Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. A review *Gastroenterology*, 1981, 81, 1143.
23. **Roberts WC** – The hepatic cirrhosis of cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Med*, 1962, 32, 324.
24. **Rosenstein BJ, Oppenheimer EH** – Prolonged obstructive jaundice and giant hepatitis in an infant with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1977, 91, 102.
25. **Roy Cc, Weber AM, Marion CL** et al – Heptobiliary disease in cystic fibrosis. A survey of current issues and concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1982, 1, 469.
26. **Schwartz HP, Kraemer R, Thurnheer U** et al – Liver involvement in cystic fibrosis. *Helv Pediatr Acta*, 1978, 33, 351.
27. **Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS** – Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 1991, 66, 698.
28. **Shalon LM, Andelson JW** – Cystic fibrosis. Gastrointestinal Complications and Gene therapy. *Pediatr Clin North AM*, 1996, 43, 1, 196.
29. **Treem WR, Stanley CA** – Massive hepatomegaly, steatosis and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with CF. *Pediatrics*, 1989, 83, 993.
30. **Van de Meeberg PC, van Erpecum KJ, van Berge-Henegouwen GP** – Therapy with ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 200 (Supl28) 15.
31. **Vawter GF, Shwachman H** – Cystic fibrosis in adults. An autopsy study. *Pathol Ann*, 1979, 14, 357.
32. **Waters DL, Dorney SFA, Gaskin KJ** et al – Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med*, 1990, 322, 303.