

# Kistik Fibrozisde Gastrointestinal Tutulum ve Tedavi

## Fügen Çullu Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

Kistik fibrozis 7. kromozomun uzun kolunda 7q31 bölümünde otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu gen 1480 aminoasitli kistik fibrozis transmembran regülatör CFTR adlı bir polipeptidi kodlar. Binden daha fazla mutasyon bulunmaktadır.

CFTR klor kanallarını muhtemelen de başka ion kanallarını regüle eder. Anormal CFTR fonksiyonu 6 major sınıfa ayrılır.

CFTR proteininin değişik bir ekspresyonu vardır ve farklı organların epitellerinde farklı etkiler gösterir. Aynı CFTR genotipinde farklı klinik bulguların görülmesi çevresel ve herediter faktörlerin hastalığın fenotipini değiştirebildiğini göstermektedir.

Sıklığı 1/2500-1/10.000 arasında görülen hastalığın tuttuğu organa göre semptomatik tedavileri bulunmaktadır.

## Pankreas ve CFTR

Pankreasta CFTR özellikle sentrolobüler ve duktal epitelyum membran hücrelerinde bulunur. Buradan yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat sekrete edilmektedir. Normalde lümen salgılanan klor bikarbonatla değişmektedir; KF'da anormal CFTR bu değişimi kısıtlamakta ve salgının daha viskoz olmasına neden olmaktadır. Bu yoğun pankreatik enzimler yeterli ve etkin bir şekilde duodenuma akamamaktadır.

Hastanın yaşına, hastalığın tipine göre pankreasta farklı histolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde pankreas duktuslarında dilatasyon ve fokal intralüminal eozinofilik infiltrasyon görülmektedir. Asinar atrofi ve fibrozis progresif olarak ilerler. Hastalığın son dönemlerinde asiner doku tamamen kaybolur ve duktuslar oblitere olur. Langerhans adacıkları azalmıştır ancak tamamen yok olmamıştır. Korunmuş olan adacıklarda glukagon sekrete eden  $\alpha$  hücreleri, insülin sekrete eden  $\beta$  hücreleri ve pankreatik polipeptid sekrete eden hücreler azalmıştır. Otopsi çalışmaları çocuklarda pankreatik nezioblastozisin sık olduğunu göstermiştir. Erişkin yaşlarda görülen diyabet çocuklarda nadirdir.

Hastaların % 15'inde pankreas fonksiyonları yeterlidir; CFTR genotipleri ile pankreas fonksiyonları arasında sıkı bir korelasyon vardır. Pankreas fonksiyonlarının yeterli olduğu tipler genellikle hafif olarak adlandırılan mutasyonlardır; bu hastalarda CFTR'de klas IV veya V defekt vardır. Genellikle bu çocukların büyüme gelişmeleri normaldir, tanıları yenidoğan taraması sırasında veya geç dönemde konur. Pankreas yetersizliği olmayan hastaların hastalıkları daha hafif, ter klor seviyeleri daha düşük ve yaşam süreleri daha uzun bulunmuştur.

Pankreas yetersizliği olanlar daha ağır mutasyonlardır, klas 1-3 arasındadır; pankreas yetersizliğinin ağırlığı her zaman akciğer fonksiyonlarının bozukluğu ile korele değildir. Pankreas yetersizliğinin klinik bulguları duodenumda pankreatik enzim aktivitesinin % 10'dan daha azı kaldığında ortaya çıkar. KF'li hastaların % 85'inde pankreas yetersizliği vardır. Doğumda, kistik fibrozisli hastaların % 65'inde pankreas yetersizliği vardır, geri kalan çocukların % 15-20'sinde pankreas fonksiyon bozukluğu 3 yaş civarında ortaya çıkar. Altı aydan önce pankreas fonksiyon bozukluğu olan hastaların prognozu genellikle kötüdür.

Pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde pankreasın ekzokrin fonksiyonunun stimülasyonu sonrasında değerlendirilebilir. 72 saatlik gaita yağ düzeyi bakılır.

Gaitada fekal enzimlerin bakılması da pankreas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemlidir. Gaitada fekal kimotripsin, elastaz, immunoreaktif lipaz bakılabilir. Gaita immünoreaktif lipaz ve elastaz düzeyinin sensitivite ve spesifitesi yüksektir.

Kanda immünoreaktif tripsin özellikle yenidoğanlarda tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda pankreas yetersizliği dışardan pankreatik enzim replasman tedavisi ile yapılmaktadır. Yerine koyma tedavisi ilk zamanlarda toz halinde enzimlerle yapılmakta idi, bu hastalarda müköz membranlarda irritasyon, enzim içindeki yüksek pürin konsantrasyonu dolayısı ile hiperürisemi, İgE'ye bağlı hipersensitivite gibi yan etkiler son zamanlarda kullanılan jelatin kapsüllerle görülmemektedir. Mikrosferler ince barsağın proksimal bölümünde açılmakta ve etkin olmaktadır. Yerine koyma tedavisine düşük dozdan başlanmalı gaita steatore izlenerek arttırılmalıdır. Kolonik fibrozisten korunmak için enzim dozu 2 500 lipaz unit/ kg yemek başına veya 4000 lipaz unit/g yağ; 10.000 U/kg/ günden fazla olmamalıdır. Genellikle enzim yerine konduktan sonra büyüme gelişme hızlanır. Bazı olgularda gastrik asit sekresyonunun H2 reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri ile azaltıp, enzim tedavisinin daha etkin olması için daha alkalen bir ortam yaratmak gerekebilir. Yerine koyma tedavisinde başarısızlığın olması durumunda kapsüllerin tarihi, ısıyla bozulabilirliği ve yanlış kullanılmış olabileceği düşünülmelidir. Enzim yemek sırasında kullanılmalı, alkali yiyeceklerle alınmamalı, mikrosferler çiğnenmemelidir.

Kistik fibrozisli hastalarda özellikle 6 ayın altında gastroözofageal reflü sıkıdır. Bu hastalarda Barrett özofagusu görülme sıklığı da normal popülasyona göre daha fazla olarak tespit edilmiştir. Hastalığın tedavisinde proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda Çöliak hastalığı da daha sık görülmektedir. Crohn hastalığı olguları da bildirilmiştir.

Mekonyum ileusu kistik fibrozisin en erken klinik manifestasyonudur. Kistik fibrozis hastalarında mekonyumda albümin konsantrasyonu artmış, su ve mineral konsantrasyonları azalmıştır, bu da mekonyumun daha viskoz kıvamlı olmasına neden olur. Goblet hücrelerinden müküs sekresyonu jelatin kıvamındaki mekonyumla birlikte kısmi veya total barsak tıkanmasına neden olur. Kistik fibrozisde mekonyum ileusu sıklığı % 10-18 arasındadır. Mekonyum ileusu pankreas yetmezliği olan hastalarda görülür, kromozom 19 daki bir genin de etkilediği belirtilmiştir. Prenatal dönemde USG ile tanı konabilir. Gastrografi ile lavman kullanılır. Olguların % 50'sinde intestinal perforasyon, peritonit, nekroz, volvulus, mekonyum kisti, intestinal atrezi bulunmaktadır ve laparotomi gerekmektedir. Mekonyum ileusu olan hastaların akciğer bulguları daha ağırdır ve yaşam süresi bu hastalarda daha kısa olarak tespit edilmiştir. Ancak son yayınlarda gerekli beslenme desteği verildiği takdirde aralarındaki farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Mekonyum tıkaçı sendromu da kistik fibrozisli hastalarda görülür. Bu durumda obstrüksiyon ileumdan ziyade kolonun distalinde görülür.

Distal intestinal obstrüksiyon her yaşta görülebilir, en sık da adolesan ve erişkinde rastlanır. Mekonyum ileusu olan hastalarda risk daha fazladır. İnsidansı % 4-40 arasında değişmektedir. Barsakta açılan mikrosfer tarzında pankreas enzimlerinin kullanılması ile azalmıştır. Burada mukuslu fekaloidin, anormal barsak sekresyonları ve bozuk barsak motilitesi dolayısı ile terminal ileum, çekum ve proksimal kolonda birikmesi ile ortaya çıkmaktadır. Abdominal distansiyon, kramp tarzında alt abdominal ağrı, kusma anoreksi ve ele gelen fekaloid kitle tarzında belirtileri vardır. Bu sırada normal kaka geçişi olabileceği gibi, invajinasyon veya volvulus da gelişebilir. Tam bir obstrüksiyon gelişmediği durumda polietilen glikol içeren izotonik solüsyonla lavman tedavi için yeterli olmaktadır. Mutlaka obstrüksiyonun açıldığı radyolojik olarak kontrol edilmelidir. Akut hecme geçtikten sonra pankreatik enzim ilavesi, sıvı alımının artırılması ve osmotik laksatiflere devam edilmesi hastalığın tekrarlamasını önleyecektir.

Rektal prolapsus kronik konstipasyonlu hastalarda çok sık görülmektedir. Kistik fibrozisli hastaların da %20'sinde rektal prolapsus tespit edilmiştir, genellikle 6 ay ila 2 yaşında gelişir. Kistik fibrozis tanısı almış, pankreas enzim tedavisi gören hastalarda nadir görülür. Konstipasyon, malnütrisyon, kronik öksürük ve pelvik kas zaafiyeti rektal prolapsus riskini arttırmaktadır. Prolapsus mukozal prolaps olabilir veya tam katı tutan prolapsus olabilir. Genellikle cerrahi girişim gerekmeden redükte edilebilir. Beslenmenin düzeltilmesi, malnütrisyonun azaltılması ve pankreas enzimi verilmesi ile prolapsusun tekrarlaması önlenebilir.

Pankreas yetmezliği bulunmayan hastaların %15'inde ileri dönemde pankreatit gelişebilir. Pankreatit ciddi kistik fibrozis hastalarında pankreas fonksiyonlarının tamamen kaybı öncesinde de gelişebilir.

CFTR proteini duktus epitel hücrelerinin apikal membran epitelinde bulunmakta ve klor ve suyun geçişini kontrol ederek normalde tutmaktadır. KF'da anormal CFTR asinar luminal pH'nin düşmesine neden olmakta, bu da sekretuar granül proteinlerinin endositozunu önlemekte ve konsantrasyonunun solübülitesini azaltmaktadır. Kistik fibrozisde pankreas sekresyonları konsantrasyon ve proteinden zengindir; bu sıvı pankreatik duktusları tıkır ve asinar fonksiyonları bozar. Bunun sonucunda aktive olan pankreatik proteolitik enzimler pankreası otodijestiyona uğratar. Pankreas yetmezliği olan hastalarda pankreatik asinar dokunun erken harabiyeti ile asinar atrofisinin oluşması ile otodijestiyon ve pankreatit görülmemektedir.

Ağır veya orta değişken mütasyon taşıyan kompozit heterojen genotiplerde pankreatit görülme sıklığı fazladır.

Klinik bulgu olarak, ağrı, kusma, abdominal hassasiyet görülür. Serum ve idrar amilaz, lipaz düzeyleri artar. Görüntüleme normal olabilir, abdominal CT'de peripankreatik ödem, USG'de pankreas ekojenite artışı görülebilir. Akut pankreatit atakları, yağlı yiyecekler, alkol, tetrasiklin ile ortaya çıkabilir veya spontan olabilir. Tekrarlayan hecmeler sonucunda pankreas yetmezliği ortaya çıkar. Tedavisi İV sıvı, analjezik, atak geçene kadar ağızdan beslenmenin kesilmesi gereğinde drenaj yapılması ve pankreas enzim ilavesi ile yapılır. Pankreas enzim tedavisi negatif feedback ile pankreas enzim sekresyonunu azaltmakta ve otodijestiyonu önlemektedir.

Kistik fibrozisin hepatobilier komplikasyonları akciğerden sonra ikinci mortalite nedenidir. KF'a bağlı karaciğer hastalıkları safra yolunda başlar, CFTR hepatositte bulunmaz; safra ductuslarının ve safra kesesinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde vardır. Safra'nın solüt yükünün artması ile tıkaçlar oluşur ve safra yollarına sitotoksin ve bakterilerle de birleşerek zarar verir. Progresif olarak pe-riportal fibrozis, köprü fibrozisi ve fokal bilier siroza ilerler.

Pankreas tutulumunun aksine karaciğer hastalıklarında fenotip genotip ilişkisi yoktur. Son yapılan çalışmalarda immün cevabın kistik fibrozisli hastalarda önemli olduğu vurgulanmıştır. Alfa 1 antitripsin eksikliği açısından heterozigot olan kistik fibrozislerde karaciğer tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Kistik fibrozisli hastalarda karaciğer tutulumunun oranı bilinmemektedir; farklı araştırmalarda 1/3'den % 90'a kadar bildirilmektedir. Karaciğer enzimlerinin normal olması hatta biyopsinin normal olması karaciğer tutulumunu ekarte ettirmez. Kistik fibrozisli hastalarda yıllık aralarla karaciğerin biyokimyasal olarak incelenmesi önerilmektedir.

Kistik fibrozisli hastaların % 5'inde yenidoğan döneminde neonatal kolestaz görülmektedir.

En sık rastlanan karaciğer patolojisi karaciğerde yağlanmadır. Hastaların 1/3'ünde görülür, hepatosteatozun nedeni ve prognozu çok iyi bilinmemektedir.

Bilier tutulumu olan, bilier siroz ve portal hipertansiyon gelişen hastalarda tedavi akciğer fonksiyonları iyi ise karaciğer transplantasyonudur. Portal hipertansiyonlu hastalarda bronkokonstrüksiyondan dolayı beta bloker kullanılmamalıdır. Karaciğer transplantasyonu sonrası akciğer bulgularında düzelme görülür, ancak nedeni bilinmez.

Asemptomatik kolelitiazis, safra kesesi yokluğu, kolesistit, bilier striktürler, bilier atrezi gibi ekstrahepatik tutulumlar da olabilir. Ursoodeoksikolik asit, koloretik ve sitoprotektif olarak etki etmektedir, immünomodülatör görevi de vardır. Uzun vadedeki sonuçlar tam bilinmemekle birlikte 10 yıllık izlemde ursofalk tedavisi ile USG olarak düzelme saptanmıştır.

KF'li hastalarda malnütrisyon ve büyüme geriliği önemli bir sorundur. Malnütrisyon enerji ihtiyacının artmasına, alım azlığına, kronik enfeksiyon ve enflamasyona, pankreas yetmezliğinde malabsorpsiyonla kalori kaybına bağlıdır. Önerilen günlük kalori (RDA) sağlıklı çocukların % 120-140 kadardır. Ancak hastaların çoğu RDA'nın % 80- 100'ü kadar kalori almaktadır. Kalorinin % 35-40'ı yağdan, % 15'i proteinden olmalıdır. Nütrisyonel durum hastalığın prognozunu ve kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Erken yaşta beslenme desteği yapılmalıdır. Yağda eriyen vitaminler, esansiyel yağ asitleri, prealbümin, albümin, trigliseridler, kolesterol ve bazı eser elementler malnütrisyonla etkilenir. B12 hariç tüm suda eriyen vitaminler iyi emilir, B12 emilimi için pankreas enzimine ihtiyaç vardır. Kistik fibrozisde vitamin ve Ca gereksinimleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kistik fibrozisde vitamin ve kalsiyum ihtiyacı				
0-12 ay	1-3 yaş	8 yaş		
Vit E (IU )	40-50	80-150	100-200	200-400
Vit D (IU )	400	400-800	400-800	400-800
Vit A (IU )	1500	5000	5000-10000	10 000
Vit K (mg)	0.3	0.3	0.3	0.3
Ca mg/gün	210-270	500	800	1300

Kistik fibrozisli hastalarda malnutrisyon en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kronik öksürük, kusma, taşipne kalori kaybına ve anoreksiyaya katkıda bulunur. Bu hatalarda bazen ciddi beslenme desteği verildiği halde gereken yüksek enerji ihtiyacı karşılanamayabilir.

Büyüme enerjisi absorpsiyonu harici faklı faktörlerden de etkilenmektedir. Kronik enflamasyon sonucu ortaya çıkan IL6, IGF 1 düzeyini azaltır ve büyüme durur. Sentetik büyüme hormonu IGF-1 düzeyini artırır, protein degradasyonunu azaltır, nütrisyonel durumu ve büyümeyi düzeltir. Esansiyel yağ asidi eksikliği eicosanoid sentezini dolayısı ile enflamasyonu artırır. Omega 3 yağ asitlerinin ilavesi enflamasyonu azaltır.

Kronik respiratuar enfeksiyonlar nütrisyonel durumu etkiler. Malnütrisyon 4 aydan daha uzun sürerse büyüme durur. Boyu 50. persantilin altında, boya göre kilosu 10. persantilin altında olan çocuklar beslenme desteği almalıdır.

Kistik fibrozisli hastalarda süt çocukluğu döneminde mutlak anne sütü verilmeli ancak eksik kalori olduğunda yağ ve karbonhidrat ilave edilmiş konsantre formülalar eklenmelidir. Bu hastalarda gereğinde enteral nütrisyon veya gastrotomi ile nütrisyonel destek yapılmalıdır.

Kistik fibrozisde gen tedavisi ve kök hücre tedavisi gibi henüz deneme safhasında olan tedavilerin dışında en önemli nokta bu hastaların beslenme eksikliklerinin yerine konması, gerekli enerjinin verilmesi ve büyüme gelişmenin sağlanmasıdır; hastalığın prognozu nütrisyonel duruma bağlıdır.

## Kaynaklar

1. J.R. Riordan, J.M. Rommens, B. Kerem et al., Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
2. M. Corey, F.J. McLaughlin, M. Williams and H. Levison, A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *Journal of Clinical Epidemiology* 1988; 41:pp. 583-91.
3. B.J. Rosenstein and G.R. Cutting, The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *Journal of Pediatrics* ;1998;144; 589-95.
4. R.C. Stern, The diagnosis of cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*; 1997;336; 487-91.
5. M.N. Bronstein, R.J. Sokol, S.H. Abman et al., Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1992; 120 ; 533-40.
6. P.B. Pencharz and P.R. Durie, Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical Nutrition* 2000;19: 387-94.
7. D.S. Borowitz, R.J. Grand and P.R. Durie, Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *Journal of Pediatrics* 1995; 127:681-4.
8. S.H. Abman, F.J. Accurso and C.M. Bowman, Persistent morbidity and mortality of protein calorie malnutrition in young infants with CF. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986;5: 393-6.
9. B.W. Ramsey, P.M. Farrell and P. Pencharz. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *American Journal of Clinical Nutrition* 1992; 55 : 108-16.
10. H.C. Lai, M.R. Kosorok, S.A. Sondel et al., Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *Journal of Pediatrics* 1998; 132 : 478-85.
11. A.B. Atlas, S.R. Orenstein and D.M. Orenstein, Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 120 (1992), pp. 756-9.
12. J.A. Cohn, K.J. Friedman, P.G. Noone et al., Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 1998; 339. 653-8.
13. K. Fakhoury, P.R. Durie, H. Levison and G.J. Canny, Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Archives of Diseases in Childhood* 1992; 67 : 1204-6.
14. J.A. Coutts, J.G. Docherty, R. Carachi and T.J. Evans, Clinical course of patients with cystic fibrosis presenting with meconium ileus. *British Journal of Surgery* 1997; 84: 555.
15. D. Borowitz, S.S. Baker, L. Duffy, R.D. Baker, L. Fitzpatrick and J. Gyamfi et al., Use of fecal elastase-1 to identify misclassification of pancreatic status in patients with cystic fibrosis, *J Pediatr* 2004; 145: 322-6.
16. D.S. Borowitz, R.J. Grand and P.D. Durie, Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy, *J Pediatr* 1995; 127: 681-4.
17. R.C. Stern, J.D. Eisenberg, J.S. Wagener, R. Ahrens, M. Rock and G. doPico et al., A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency, *Am J Gastroenterol* 2000;95 :1932-8.
18. D.A. Kawchak, H. Zhao, T.F. Scanlin, J.L. Tomezsko, A. Cnaan and V.A. Stallings, Longitudinal, prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis, *J Pediatr* 1996; 129: 119-29.
19. S.S. Baker, D. Borowitz, L. Duffy, L. Fitzpatrick, J. Gyamfi and R.D. Baker, Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis, *J Pediatr* 2005;146 :189-93.
20. D. Borowitz, P.R. Durie, L.L. Clarke, S.L. Werlin, C.J. Taylor and J. Semler et al., Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2005; 41 : 273-85.
21. J. Zielenski, M. Corey, R. Rozmahel et al., Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nature Genetics* 1999;22 :128-9.
22. R. Behrens, H. Segerer, B. Bowing and S.W. Bender, Crohn's disease in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 9 : 528-31.
23. J.D. Lloyd-Still, Crohn's disease and cystic fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences* 1994;39 : 880-5.
24. R.C. Stern, R.J. Izant, Jr, T.F. Boat et al., Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982; 82: 707-10.
25. R.G. Heine, B.M. Button, A. Olinsky et al., Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1998, 44-8.
26. J.A. Cohn, T.V. Strong, M.R. Picciotto et al., Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993;105 : 1857-64.
27. R.J. Sokol and P.R. Durie, Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 28 supplement 1 (1999). S1-S13.
28. P. Lykavieris, O. Bernard and M. Hadchouel, Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75: 67-70.
29. C. Colombo, P.M. Battezzati, M. Podda et al., Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23 : 1484-90.
30. A. Lindblad, H. Glaumann and B. Strandvik, Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151-8.
31. G. Lepage, K. Paradis, F. Lacaille et al., Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1997;130 : 52-8.
32. C. Lenaerts, C. Lapiere and H. Patriquin et al., Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease by early ultrasound changes and predisposing factors, *J Pediatr* 2003; 143: 343-50.