

Çocukluk Çağında Konjenital Hepatik Fibrozis (41 vakanın analizi)

CONGENITAL HEPATIC FIBROSIS IN CHILDHOOD (Presentation of 41 cases)

Mehmet GÜNDÜZ, Nurten KOÇAK, Aysel YÜCE, Şinasi ÖZSOYLU

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET

1970-1993 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji bölümünde tanımlanan ve takip edilen 41 Konjenital Hepatik Fibrozisli hasta retrospektif olarak klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozu yönünden incelenmiştir. Yaşları 4 ay-14 yıl (median yaş 5 yıl) arasında değişen hastaların 32'si erkek (% 78), dokuzu kız olup (%22) %57'sinde anne-baba arasında akrabalık bulunmuştur. En sık görülen semptom karın şişliği (%60) olup, hepsinde hepatomegali, %93'ünde Hepatosplenomegali. %90'ında büyüme geriliği, %73'ünde Portal hipertansiyon ve %45'inde değişik derecelerde böbrek patolojileri saptanan hastaların tanısı karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmıştır. Hastaların dördünde kronik böbrek yetersizliği ve arteriyel hipertansiyon, üçünde kolanjit gelişmiştir. Tedavi olarak propranolol alan 17 hastanın yedisinde ve skleroterapi yapılan üç vakanın ikisinde kanama tekrarlamıştır. Ortalama on ay süreyle kolşisin verilen 14 hastada bulgularında değişik gözlenmemiştir. İzlenen hastaların dördü gastrointestinal kanama ve hepatic ensefalopati, biri böbrek yetmezliği ile kaybedilmiştir (% 12).

Anahtar Kelimeler: Konjenital hepatic fibrosis, Portal hipertansiyon, Hepatomegali

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:177-181

Konjenital Hepatik Fibrozis (KHF); karaciğerin ve böbreğin fibropolikistik hastalıkları spektrumunda yer alan bir antite olup, klinik olarak özellikle sol lobu tutan bariz sert kıvamlı hepatomegali, normal karaciğer fonksiyonları, bazı alanlarda portal venlerin hipoplazisi, kompresyonu ve intra hepatic dallarının fibrozisi sonucu gelişen portal hipertansiyon bulguları ile karakterizedir.

Geliş Tarihi: 01.08.1994

Kabul Tarihi: 18.08.1994

Yazışma Adresi: Mehmed GÜNDÜZ

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik
Gastroenteroloji Ünitesi ANKARA

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5

SUMMARY

Forty-one patients with congenital hepatic fibrosis who had been diagnosed between 1970-1993 at Hacettepe University Pediatric Gastroenterology Unit were evaluated retrospectively in respects of clinical and laboratory findings, treatment and prognosis. The age ranged between 4 months and 14 years (medium 5 years). Thirty-two of them were male and nine female. Consanguinity among the parents was present in 57%. The most common symptom was abdominal distention. All of the patients had hepatomegaly, 93% had hepatosplenomegaly. 90% growth retardation, 73% portal hypertension and 45% different renal abnormalities. The diagnosis was confirmed by liver biopsy. In four patients chronic renal insufficiency and arterial hypertension, in three patients cholangitis developed. Seven of 17 patients used propranolol and two of three patients performed sclerotherapy had recurrent bleeding. Fourteen patients given colchicin for medium ten months showed no clinical improvement. Four of patients with bleeding and hepatic encephalopathy and one with renal Insufficiency were lost (12%).

Key Words: Congenital hepatic fibrosis, Portal hypertension, Hepatomegaly

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5: 177-181

Birlikte böbrek patolojileri sık olup, çoğu kez infantil tip polikistik böbrek hastalığı ile beraberdir. Histopatolojik olarak bütün karaciğeri tutar fakat karaciğerin lobül yapısı korunup, portal alanlarda yoğun fibroz doku artımı ile beraber, safra kanallarının mikrokistik dilatasyonu ve proliferasyonu esastır (1-3).

Otozomal resesif kalıtımla geçiş göstermesi nedeni ile akraba evliliklerinin %20 civarında olduğu ülkemizde (4), hastalığın prevalansı yüksek beklenir. Dolayısı ile çocukluk çağında portal hipertansiyonlu hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmeli (5), takip ve prognozu farklı olduğu için siroz ve diğer portal hipertansiyon nedenlerinden ayırılmemelidir.

Ülkemizde çocukluk çağı sirozlarının ve portal hipertansiyonun sıklığı etiyojolye yönelik çalışmaları gerektirmektedir (5). Bu çalışmada intrahepatik presinuzoidal portal hipertansiyon nedeni olan KHF'li 41 hastanın retrospektif olarak klinik, laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozu incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1970-Ocak 1993 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji bölümünde 41 vaka "Konjenital Hepatik Fibrozis" tanısı almıştır. Klinik veriler hastaların tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastalık karaciğer biyopsisi ile tanımlanmıştır. KHF'in karaciğer biyopsisi histopatolojik bulguları olarak; Portal alanlarda yoğun fibröz doku artışı, safra kanallarında proliferasyonlar ve/veya kistik dilatasyonlar, karaciğer parankim hücrelerinin normal olması; parankimde fibrozis veya rejeneratif nodüllerinin olmaması esas alınmıştır.

Karaciğer biyopsilerinin 35'i iğne (26 Vim-Silverman, 9'u Tru-cut), altısı insizyonel biyopsidir. Biyopsi materyelleri Hematoksilin Eozin, Masson Trikromi, PAS ve Retikulum boyaları uygulanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. Tüm hastalarda aile öyküsü araştırılmış, tam kan sayımı, idrar, böbrek, ve karaciğer fonksiyon testleri rutin yöntemlerle çalışılmıştır. Otuzüç vakada baryumlu oesofagografi, (27 vakada İVP) 20 vakada abdominal ultrasonografi ve 12 vakada splenoportografi yapılmıştır. Hastalar 3-6 ay ara ile hepatosplenomegali, portal hipertansiyon ve renal bulgular yönünden izlenmiştir. Tedavide 17 hastaya portal basıncı azaltmak için propranolol (1-2 mg/kg/gün ağız yoluyla), 14 hastaya fibröz doku artışını önlemek amacıyla kolşisin (1.5 mg/gün, haftada beş gün ağız yoluyla) verilmiştir. Üç hastaya Oesofagus varislerinin skleroterapisi yapıp, dört hastaya portokaval şant, iki hastaya splenektomi operasyonları uygulanmıştır. Kolanjit gelişen üç hastanın ikisine TMP+SMS (trimetoprim-sulfometaksazol) tedavisi bir hastaya da cerrahi drenaj ve TMP-SMS uygulanmıştır.

BULGULAR

Hastaların başvuru anında yaşları 4 ay-14 yaş (median yaş 5 yıl) arasında olup, 32'si erkek (%78), 9'u kız (%22) idi. Vakaların %57'sinde anne-baba akrabalığı, dört ailede iki hasta kardeş vardı.

En sık görülen semptomları: Karın şişliği 25 vakada (%60) yenidoğan dönemi ile 14 yaş arasında fark edilmiştir, gastrointestinal kanama 10 vakada (%25) mevcut idi. Altı vakada ise (%15) yakınmalar nonspesifik idi.

Fizik incelemede; vakaların tümünde hepatomegali vardı. Sol lob ksifoidde 3-15 cm. (median 6 cm) arasında sert, keskin kenarlı ve üzeri düz olarak 40 vakada (%98) palpe edilirken, sağ kosta kenarını 2-12 cm. (median 4 cm.) geçen sağ lob 33 vakada (%80) ve her iki lob büyüklüğü 32 hastada (%78) saptandı. Sol kosta

Tablo 1. KHF'li hastaların fizik inceleme bulgularının dağılımı (n=41).

Klinik Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Hepatomegali	41	100
Belirgin sol lob	40	98
Hepatosplenomegali	38	93
Büyüme geriliği*	37	90
Asit	4	10
Telenjiyektazi	4	10
Spidernevi	4	10
Arterial Hipertansiyon	4	10

* 25 persentilin altı

kenarını 1.5-20 cm. (median 6 cm) arasında geçen splenomegali 38 vakada (%93) bulundu. Değişik derecelerde büyüme geriliği ve/veya malnütrasyon 37 hastada (%90) mevcuttu. Telenjiyektazi ve spider nevüs dört hastada (%10), asit dört hastada (%10), hafif-orta derecede arteriyel hipertansiyon üç hastada (%7) vardı (Tablo t).

Laboratuvar Bulguları; Anemi 23 hastada (%57), lökopeni 8, trombositopeni 14 ve pansitopeni üç hastada vardı. Aspartat aminotransferaz değerleri dokuz vakada (%22), Alanin aminotransferaz 11 vakada (%27) yüksek bulundu. Alkalen fosfataz değerleri için yaş ve cinsiyet gözönüne alındığında dokuz (%22) vakada hafif yükselme mevcuttu. Uzamış PT 15 hastada (%37), uzamış PTT dört hastada saptanmıştır. Hipoproteinemi üç hastada, hipoalbuminemi dokuz hastada (%22), iki vakada hiperbilirubinemi tespit edildi. Oesofagografi çekilen 33 hastanın 19'unda (%58) oesofagus varisi, splenoportografi yapılan 12 hastanın hepsinde portal hipertansiyonla uyumlu bulgular görüldü, iki hastada spoiv tan splenorenal şant gösterildi. Radyolojik ve klinik olarak 30 vakada (%73) portal hipertansiyon bulguları mevcuttu. Portal hipertansiyon bulguları en küçük olan hasta dört aylık idi. Böbrek bulguları; 12 hastada (%29) sıklıkla eser olmak üzere değişik derecelerde proteinüri, bir hastada hematüri, bir hastada hematüri ve proteinüri vardı. Böbrek fonksiyon testlerinden BUN dokuz vakada (%22), Kreatinin altı vakada (%15), BUN ve Kreatinin dört vakada (%10), ürik asit üç vakada (%7) yüksekti (Tablo 2). İVP çekilen 27 hastanın 18'inde (%66) patolojik bulgular mevcuttu. Yedi vakada polikistik böbrek hastalığı, beşinde kaliksiyel küntleşme, ikisinde meduller sponge kidney, birinde ürolitiazis ve dördünde nonspesifik bulgular dikkati çekti (Tablo 3).

Ultrasonografi çekilen 20 hastada en sık rastlanan bulgu hepatosplenomegali (18/20) idi.

Komplikasyon olarak; gastrointestinal kanama 17 vakada, kolanjit üç vakada, kronik böbrek yetmezliği ve arteriyel hipertansiyon 4 vakada gelişti. Propranolol tedavisi alan 17 hastanın yedisi (%41) tedavi sırasında gastrointestinal kanama geçirdi. Kanayan yedi hastanın

Tablo 2. KHF'li hastalarda laboratuvar bulguları (n=41)

Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde
Anemi (<10gr/dl)	23	57
Trombositopeni (<100000/mm ³)	14	34
Lökopeni (<5000/mm ³)	8	20
Pansitopeni	3	7
PT uzaması (>15")	15	37
PTT uzaması (>45")	4	10
SGPT yüksekliği (>50 ü)	11	27
SGOT yüksekliği (>50 ü)	9	22
ALP yüksekliği	9	22
Albümin düşüklüğü (<3.5 gr/dl)	9	22
Total protein düşüklüğü (<5gr/dl)	3	7
Bilirubin yüksekliği (>2 mg/dl)	2	5
Proteinüri (eser-+++)	12	29
BUN yüksekliği (>20 mg/dl)	9	22
Kreatinin yüksekliği (>1.2 mg/dl)	6	15
Ürik asit yüksekliği (>7 mg/dl)	3	7
Hematüri	1	2
Osefagografide Varis	19/33	58
İVP'de Patolojik bulgu	18/27	66
SPG'de Portal hipertansiyon bul.	12/12	100

PT: Protombin zamanı

PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

SGOT: Serum aspartat aminotransferaz

SGPT: Serum alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

BUN: Kan üre nitrojeni

SPG: Splenoportografi

Tablo 3. KHF'li Hastaların IVP Bulguları (n=27)

Bulgular	Hasta Sayısı	(%)
Polikistik Böbrek Hastalığı	6	(22)
Kaliksiyel Küntleşme	4	(15)
Meduller Sponge Kidney	2	(7)
Kaliks küntleşmesi+Polikst.Böbrek	1	(4)
Ürolitiazis	1	(4)
Nonspesifik*	4	(15)
Toplam	18	(66)

* Değişik derecelerde böbreklerde büyüme, hidronefrotik değişiklikler, lobulasyonda artma vs.

ikisi kaybedildi. Kolşisin tedavisi alan iki hastaya 2 yıl sonra tekrarlanan karaciğer biyopsisinde fibroz dokuda gerileme olmayıp ortalama 10 ay kolşisin alan diğer 12 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında değişiklik olmadı. Üç vakaya skleroterapi yapıldı. Sırasıyla bir, üç ve dört yıldır izlenmekte olan hastalardan ikisinin kanaması tekrarladı.

Dört hastaya splenorenal şant yapıldı. Bunların ikisine splenektomi uygulandı. Bir hastada sadece splenektomi yapılırken, bir vakaya da splenektomi+varis ligasyonu transrezeksiyon operasyonu gerçekleştirildi.

iki vakada spontan splenorenal şant görüldü. Cerrahi girişim yapılan üç hasta birisi dışında sırasıyla 1,8,18 yıldır kanamasız izlenirken, iki vaka kaybedildi.

Hastaların dördü gastrointestinal kanama ve hepatik koma ile, biri de böbrek yetmezliği ve hepatik koma ile kaybedildi. Halen 16 hasta 1-22 yıl arasında izlenmektedir.

TARTIŞMA

Türkiye'de ve literatürde çocukluk yaş grubunda en önemli portal hipertansiyon nedenlerinden biri olan KHF'in prevalans ve insidansını gösteren bir çalışma yoktur. Otozomal resesif kalıtım gösteren KHF, akraba evliliklerinin %20'lere ulaştığı ülkemizde (4) nadir değildir. 1981 yılına kadar literatürde yalnız 200 KHF'li hasta sunulduğu (6) gözönüne alınırsa vaka sayımızın literatürde sunulan en geniş serilerden biri olduğu söylenebilir. En önemli bulgu sert, üzeri düz, kenarı keskin hepatomegali (%100) ve belirgin sol lob (%98) büyüklüğüdür. Çoğu vaka yanlış tanımlandığı, veya ancak majör komplikasyonlar geliştikten sonra başvurduğu için gerçek insidans ve prevalansı saptamak mümkün değildir. Literatürde sunulan bazı vakaların 30 yaşından sonra tanımlandığı, bunların başvurularının gecikmesinden değil, yanlış tanıdan kaynaklandığı vurgulanmaktadır (7-9). Yanlış tanı nedenleri arasında karakteristik lezyonların görülmesini sağlayacak yeterli biyopsi örneğinin alınmaması ve biyopsi bulgularının yanlış yorumlanması sayılabilir. Kolanjit durumlarında daha çok bilier siroz tanısı ile karışabilmektedir (10). Ayrıca GIS kanamalarından sonra ve kolanjit durumlarında nadiren siroz benzeri tablo ortaya çıkmakta ve yapılan karaciğer biyopsileri yanlışlıkla siroz olarak değerlendirilmektedir.

KHF hastalığı hayatın ilk aylarında, çocukluk çağında ya da adult yaşta tanımlanabilir. Portal ven hipoplazisi, fibrozise bağlı kompresyon ve portal venin intrahepatik dallarının fibrozisi sonucu gelişen intrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyon, en önemli komplikasyon olmaktadır. Portal hipertansiyon sonucu gelişen splenomegali ve osefagal varis rüptürü ile oluşan GIS kanamaları hastaların doktora başvurmalarını sağlayan en önemli bulgular olmaktadır. Vakalarımızın büyük çoğunluğu hepatosplenomegaliye bağlı karın şişliği ve/veya gastrointestinal kanamayla başvurmuş olup literatürdeki vakalarla uygunluk göstermektedir (3,6,11,12). Gastrointestinal kanama ilk kez süt çocuğu döneminde görülebileceği gibi, 60 yaşlarına kadar gecikebilir. Literatürde en sık başvuru şikayetin hematemez ve/veya melena olduğu bildirilmiştir. Ancak bu vakaların median yaşı ikinci, üçüncü dekatlara uymaktadır (13). Bu nedenle KHF'nin vakalarımızda olduğu gibi erken çocukluk çağında daha çok karın şişliği ile, geç yaşlarda hematemez ve melena ile başvurabileceği düşünüldürse de vakalarımızda bu yakınmalarla yaş arasında ilişki kurulamamıştır. Hastalarımızda en erken kanama üç yaşında görülmüştür. Vakalarımızın en önemli klinik bulgusu sert üzeri düz kenarlı hepatomegali (%100) ve belirgin sol lob büyüklüğü (%98) idi.



Şekil 1. Karaciğerde portal alanlarda yoğun fibröz doku artımı, safra kanalı proliferasyonu ve mikrokistik dilatasyonlar görülmektedir. (H.Ex13).



Şekil 2. Karaciğerde portal alanlarda sayıca artmış, büyük, malforme ve kistik dilatasyon şeklinde olan safra kanalları ve yoğun fibröz doku artışı görülmektedir. (H.Ex13).

KHF'de esas patoloji parankimi tutmayan fibrozis olmasına rağmen bazı vakalarda kistik değişiklikler daha bariz olabilir. Kistik değişikliklerin baskın olduğu vakalarda dalak, pankreas överler ve akciğer gibi organlarda da polikistik lezyonlar aranmalıdır (12). Ancak kistik lezyonların hakim olduğu 16 vakamızda (%40) bu organlarda kistik değişikliklere rastlanmamıştır. KHF'de safra kanallarında proliferasyon ve mikrokistik dilatasyonlar olmaktadır (Şekil 1-2). Bu bulgular Carroll sendromundan ayırdedilmelidir (14,15). Literatürde mortaliteyi yükselten komplikasyonlardan biri olarak gösterilen kolanjit (16,17) vakalarımızın üçünde saptanmıştır.

İdrar bulgularının çoğu hastada normal olduğu, bu nedenle böbrek patolojisini değerlendirmede USG ve İVP'nin yararlı olduğu söylenebilir. Böbrek patolojisi yönünden aile taramalarının da idrar tetkiki değil, USG ve İVP ile yapılması gereği ortaya çıkmaktadır.

KHF'de böbrekte genellikle radyolojik olarak kendisini tubuler ektazi ile, histolojik olarak korteks ve medullada tubuler dilatasyonla gösteren patoloji vardır. Bazı vakalarda renal tutulum polikistik böbrek şeklinde olup renal yetmezliğe neden olabilmektedir (18). Hastalarımızda İVP'de değişik derecelerde böbrek bulguları mevcuttu. İnfantil tip polikistik böbrek hastalığı en sık görülen böbrek patolojisi idi. Literatürde de infantil tip polikistik böbrek hastalığı genellikle ilk sıralarda gelmektedir (18,19). Bu hastalarda renal patoloji sonucu gelişecek olan böbrek yetmezliği ölüm nedeni olabilmektedir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan iki vakamızdan biri kaybedilmiştir. Literatürde üzerinde çok durulmayan, ancak vakalarımızda çarpıcı bir bulgu olan büyüme geriliği yaklaşık %90 hastada vardı. Bu hastaların çoğunda kronik demir eksikliği anemisi ve değişik derecelerde böbrek patolojisinin olduğu gözönüne alındığında KHF'de büyüme geriliğinin nedeni arasında anemi ve böbrek patolojisi de sayılabilir. Ayrıca ülke-

mizdeki beslenme şartları da bu bulgunun literatürden fazla olmasını açıklayabilir. Doğuştan beri karın şişliği olan 4.5 aylık hastamızda splenoportografi ile portal hipertansiyon bulgusu saptandı. Portal hipertansiyon literatürde en erken yeni doğan döneminde rapor edilmiştir (19).

Diğer portal hipertansiyon nedenlerinde olduğu gibi KHF'li hastalarda da kardiyak outputu azaltarak portal basıncı düşüren propranolol profilaktik olarak kullanılmaktadır (20,21). Daha çok karaciğer sirozlarında kullanılan kolşisin antifibrotik etkisiyle (22) konjenital fibrozisli hastalarımızda da denenmiş ancak kısa sürede bulgularda değişiklik gözlenmemiştir. Osefagus taponadı, destekleyici medikal tedavi ve skleroterapiye cevap vermeyen tekrarlayan akut kanama epizotlarında splenorenal veya portokaval shant yapılmaktadır (6). Varislerden dolayı olan kanama kontrol edildiği ve böbrek yetmezliğinin gelişmediği vakalarda prognoz iyi olmaktadır. Tekrarlayan ve kontrol edilemeyen kolanjit durumlarında ve ağır gastrointestinal sistem kanamalarında karaciğer transplantasyonu düşünülmesi önerilmektedir (6).

Sonuç olarak çocuklardaki portal hipertansiyon nedenleri arasında KHF'li nadir olmadığı düşünülmelidir. Hastalar karaciğer patolojisi yanında böbrek patolojisi ve böbrek yetmezliği açısından da yakından izlenmeli, kardeşleri taranarak komplikasyonlar gelişmeden saptanmalıdır. Ayrıca prenatal tanı mümkün olmadığından akraba evliliklerinin önlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Koçak N, Özsoylu Ş, Çağlar M, Göğüs S. Congenital hepatic fibrosis in Turkish children. Turk J Pediatr 1986; 28:165-9.
2. Kerr DNS, Harrison CV, Sherlock S, and Walker R. Congenital hepatic fibrosis W J Med 1961; 30:91-117.

3. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchovel M, Leblanc A, Odievre M, Alagille D. Congenital hepatic fibrosis in children J Pediatr 1981; 99:370-5.
4. Tunçbilek E. Ülkemizde akraba evliliklerinin demografik özellikleri. Katkı 1991; 12:113-24.
5. Özsoylu Ş, Koçak N, Gürgey A, Çağlar M. idyopatik portal hipertansiyon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1978; 21:97-108.
6. De vos M, Barbier F, Cuvenlier C. Congenital Hepatic Fibrosis J Hepatol 1988; 6:222-8.
7. Sommerschild HC, Langmark F, Maurseth K. Congenital Hepatic Fibrosis: report of two new cases and review of the literature. Surgery 1873; 73:53-8.
8. King K, Genta M, Giannella A, Weesner E. Congenital Hepatic Fibrosis and Cerebral Aneurysm in a 32 year old woman. J Ped Gastroenterol Nutr 1986; 5:481-4.
9. Kerr DNS, Okonkwo S, Choa RG. Congenital hepatic fibrosis: the long-term prognosis. Gut 1978; 19:514-20.
10. Murray LIA, Shillcin KB, Laws JS, Wing RC, Williams R. Cholangitis complicating congenital hepatic fibrosis. Gut 1972; 13:319-22.
11. Thorburn MJ, Miller CG, Bras G. Congenital hepatic fibrosis in Jamaican children. Arch Dis Child 1967; 42:379-88.
12. Abdullah AMA, Nazer H, Atiyeh MA. Congenital Hepatic Fibrosis in Saudi Arabia. J Tropical Ped 1991; 37:240-3.
13. Lorimer AR, McGee J, Mc Alpine SG. Congenital Hepatic Fibrosis. Postgra Med J 1967; 43:770-3.
14. Nakanuma Y, terada T, Okta G, Kurachi M. Caroli's disease in Congenital Hepatic Fibrosis and polycystic disease. Liver 1982; 1:346-54.
15. Landing BH, Wells TR, Claireaux AE. Morphometric analysis of liver lesions in cystic diseases in childhood.- Hum Pathol 1980;11(Supp):549-60.
16. Alvarez F, Hadchouel M, Bernard O. Latent chronic cholangitis in congenital hepatic fibrosis Eur J Pediatr 1982; 139:203-5.
17. Shancez C, Gonzalez E, Garau J. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of colangitis complicating congenital hepatic fibrosis. Pediatr Infect Dis 1986; 5:360-3.
18. Davies CH, Stringer DA, Whyte H, Daneman A, Mancier K. Congenital Hepatic Fibrosis with saccular dilatation of intrahepatic bile ducts and infantile polycystic kidneys, Pediatric radiology 1986; 16:302-5.
19. Ghishan FK, Nau S, Younoszai K. Portal hypertension in a neonate with Congenital Hepatic Fibrosis. South Med J 1981;74:243-6.
20. Bosch J, Ggarcia-Pagan JC, Feu F, et al. New approaches in the pharmacologic treatment of portal hypertension, J Hepatol 1993; 17(Supp):541-5.
21. Özsoylu Ş, Koçak N, Yüce A. Propranolol therapy for portal hypertension in children. J petiatr 1985; 106:317-21.
22. Tanroöğner N, Koçak N, Özsoylu Ş, Göğüs S, Kale G, Çağlar M, Yüce A. Çocukluk çağı siroz ve karaciğer fibrozisinde kolşisin tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1992; 35:93-9.