

Karaciğer ve safra yollarının kistik hastalıkları

Cystic diseases of the biliary tract and liver

Nafiye Urgancı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Karaciğerin kistik hastalıkları süt çocukluğu ve çocukluk çağında tanı alırlar. Karaciğer ve safra yollarının kistik hastalıklarını koledok kistleri, otozomal çekinik (resesif) ve otozomal baskın (dominant) polikistik böbrek hastalığı, doğumsal hepatik fibroz ve Caroli hastalığı (karaciğer içi safra yollarının kistik genişlemesi) oluşturmaktadır. Koledok kisti ve Caroli hastalığı safra akımını engeller, kronik veya tıkaçıcı kolestaza ve ilerleyici karaciğer hastalığına neden olur. Doğumsal hepatik fibroz ve polikistik böbrek hastalığında terminal interlobuler safra kanallarında kistik oluşumlar yer alır, kolestaz yoktur. Karaciğer ve safra yolları işlev bozukluğuna yol açmazlar. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 40-5*)

Anahtar kelimeler: Böbrek, karaciğer, kistik hastalık, safra yolları,

Summary

Cystic diseases of liver are recognized in infancy and childhood initially. Cystic diseases of liver and biliary tract are choledocal cysts, autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease, congenital hepatic fibrosis and Caroli disease (cystic dilatation of intrahepatic bile ducts). Choledochal cysts and Caroli disease do not allow biliary flow, cause chronic or obstructive cholestasis and progressive liver disease. In congenital hepatic fibrosis and polycystic kidney disease there is cystic formations at terminal interlobular bile ducts, but cholestasis is not seen. They don't cause liver and biliary tract functional disturbances. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 40-5*)

Key words: Biliary tract, cystic diseases, liver, renal

Koledok kistleri

Koledok kistleri ana safra kanallarının doğumsal genişlemesidir. İlerleyici biliyer tıkanıklığa ve siroza sebep olurlar. Karaciğer dışı safra kanallarının silindirik ve dairesel kistleri en sık görülen tipleridir. Ana safra kanalının divertikülü veya ana safra kanalının duodenum içindeki kısmının genişlemesi (koledokosel) farklı tiplerini oluşturmaktadır. Karaciğer içi safra kanallarının kistik genişlemesi koledok kisti ile beraber bulunabilir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı yaklaşık olarak 1:100 000 olup, olguların üçte ikisinden fazlası 10 yaşın altındadır. Bir yaşın altında tanı konması oldukça zordur. Kızlarda görülme sıklığı erkeklerden (3:1) daha fazladır (1-3).

Pataloji: Kistik genişlemeler sadece ana safra kanalında değil, karaciğer içi ve dışı safra kanallarında da olabilir. Beş tipi vardır.

Tip I: Karaciğer dışı safra yollarında "sakküler" veya "fuziform" yaygın bir genişleme vardır. Tip 1 tüm koledok kistleri içinde yaklaşık % 90-95 sıklıkta görülür.

Tip II: Karaciğer dışı safra yollarında divertikül şeklinde genişleme

Tip III: Duodenum içinde koledokosel

Tip IV: Karaciğer içi veya dışı (bazen de birlikte) safra yollarında çok sayıda kistler

Tip V: Hepatik fibrozisle birlikte tek veya birden fazla karaciğer içi kist vardır ki bu anomalinin diğer adı da CAROLI hastalığıdır (Şekil 1) (4).

Koledok kistinin duvarı kalındır ve düz kas içeren destek doku içermektedir. Karaciğerdeki patoloji tanı yaşına bağlıdır (5,6).

Patojenez: Koledok kistlerinin patojenezi halen belirsizdir. Başlıca iki kuram ileri sürülmüştür. Kuramlardan biri intrauterin dönemde pankreatik enzimlerin safra yollarına reflüsü ve bunun sonucunda oluşan doğuştan duvar zayıflığı diğeri ise enfeksiyon veya gelişim anomalileri sonrası oluşan distal kanal tıkanıklığıdır (8-10).

Klinik: Klinik bulgular herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık %75 i çocukluk çağında saptanmaktadır.

Doğum öncesinde onbeşinci haftadan itibaren ultrasonografi (US) ile tanı konulabilir (3,11,12). Süt çocukluğu dönemindeki (1-3 ayda) tıkaçıcı sarılık “akolik” kaka ve karaciğer büyüklüğü, safra yolu atrezisi ile çok karışmaktadır. Bu nedenle sarılığı olan ve safra yolu atrezisi düşünülen süt çocukları üçüncü aya kadar cerrahiye verilmelidir. Aksi durumda doğum sonrası kist büyümeye devam eder, hızla karaciğerde işlev bozukluğu, fibrozis ve asit gelişimine neden olur. Erken tedavi ile ilerleyici sarılık, kolanjit gelişme ve kistin delinme olasılığı azalır (13-15). İki yaşından büyük çocuklarda karın ağrısı ve sarılık sıktır. Karında kitle seyrek olarak ele gelir. Daha büyük çocuklarda klasik üçlü karın ağrısı, sarılık ve kitle (<%33)’dir. Akut kolanjit atağında ateş, karının sağ üst bölgesinde hassasiyet, sarılık ve lökositöz görülür (1,3,16).

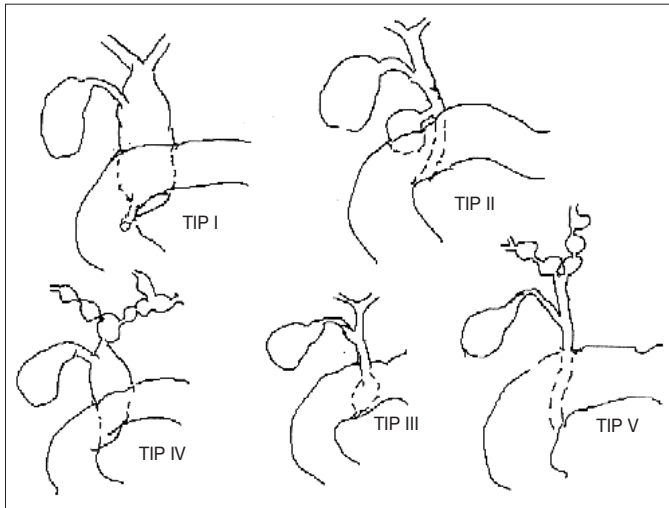
Komplikasyonları: Kolanjit, kistin yırtılması, tekrarlayan veya akut pankreatit atağı, safra taşı oluşumu, portal venin tıkanıklığına veya karaciğer fibrozuna bağlı portal hipertansiyon bulguları ve kist kalıntısından adenokanser veya kolanjiyokarsinom gelişmesidir (3,17-20).

Tanı: Prenatal görüntüleme; US ile 15-37. haftalar arasında tanı konabilir (21).

Ultrasonografi en iyi görüntüleme yöntemidir (13). Yine sintigrafi ve bilgisayarlı tomografi (BT)’de tanıda yardımcı olacaktır. Ayrıca endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP), perkütan transhepatik kolanjiyografi ve manyetik rezonans (MR) tanıda kullanılan diğer yardımcı yöntemlerdir (16).

Tedavi: Kistin birincil olarak çıkartılması ve Roux-en-Y koledokojunostomidir. İnce bağırsağa basit direnaja daha az yararlıdır ve rezidüel kistik dokunun karsinom oluşturma riski vardır. Kolanjit gelişmiş ise antibiyotik önerilir. Cerrahi sonrası izlemde tekrarlayan kolanjit veya anastomoz bölgesinde darlık oluşumu ile komplikasyonlar görülebilir (22-24).

Ayrıntı tanısı: Biliyer atrezi, Alagille sendromu, neonatal hepatit, biliyer hipoplazi, konjenital hepatik fibroz, primer



Şekil 1. Koledok kistlerinin şematik görünümü

sklerozan kolanjit ve safra yollarında doğuştan darlık ayırıcı tanıda gözönüne alınması gereken başlıca hastalıklardır (7,15).

Caroli hastalığı (karaciğer içi safra kanallarının kistik genişlemesi)

Caroli, son zamanlarda Caroli hastalığı ve sendromu olmak üzere iki çeşit olarak tanımlanmaktadır. Caroli hastalığı, karaciğer içi büyük safra yollarının tıkaçıcı olmayan “sakküler” genişlemesi ile belirgindir. Otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı ve pankreatik kistler ile birlikte gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır. Doğumsal hepatik fibroza eşlik etmez (25).

Doğumsal “sakküler” genişlemeler karaciğer içi safra kanallarının birçok bölümünü etkileyebilir. Caroli hastalığı ile birlikte koledok kistleri de görülebilir. Caroli sendromunda karaciğer içi büyük ve interlobüler safra yollarının düktal plak gelişim bozukluğu en küçük portal yol boyunca devam etmektedir. Çeşitli derecede periportal fibroz, siroz ve portal hipertansiyon ile birlikte dir. Bulguları doğumsal hepatik fibroza benzediğinden Caroli sendromu doğumsal hepatik fibrozun bir çeşidi gibi düşünülmektedir (25,26).

Hastalığın mekanizmasının gebeliğin sekizinci haftasında portal veni çevreleyen öncül hepatositten oluşan öncül karaciğer içi biliyer ağacın çift tabakalı hücreleri olan düktal plağın normal embriyolojik şeklinin bozulması ve safra kanallarının çeşitli derecelerde büyümesi ve bölümlü genişlemesi olduğu düşünülmektedir (26-29). Sıklıkla otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı da eşlik etmektedir. Seyrek olarak da otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı ile birlikteliği bildirilmektedir. Caroli sendromu daha sıktır, fakat aynı ailede farklı bireylerde her iki tip de görülebilir. Caroli hastalığı ve sendromu otozomal çekinik geçiş gösterir. Her ikisi de 1:1 000 000 sıklıkla ve kızlarda erkeklerden fazla görülür (29-31).

Klinik: Caroli hastalığında tekrarlayan kolanjit atakları, karaciğerde apse oluşumu ve genişlemiş safra kanallarında taş oluşumu başlıca bulgulardır. Klinik belirtiler herhangi bir yaşta görülebilir. En sık süt çocukluğunda ve genç erişkinde görülür. Akut kolanjit atağında ateş, karının sağ üst bölümünde ağrı, hafif sarılık ve kaşıntı olabilir. Karaciğer büyümüş ve hassas olarak ele gelebilir. Portal hipertansiyon gelişmiş ise splenomegali saptanır. Polikistik böbreklerden dolayı karında kitle ele gelebilir.

Caroli sendromlu hastalarda, kolanjit atağı bulguları ve karaciğer fibrozu sonucu oluşan portal hipertansiyona bağlı kanamalar görülür. Hastalığın seyri böbrek hastalığının ciddiyetine, periportal fibrozun derecesine ve karaciğer işlev bozukluğuna bağlıdır. Akut enfeksiyon ataklarında alkalin fosfataz, direkt bilirubin ve lökosit değerlerinde artma saptanır. Hastalığın başlangıcında karaciğer işlevlerinde bozulma saptanmaz. Ancak, yineleyen kolanjit atak-

larından ve safra tıkanıklığına bağlı olarak karaciğerde ilerleyici hasar ortaya çıkabilir (25,32).

Tanı: Ultrasonografi karaciğer içi safra kanallarının genişlemesini gösterir, ama kesin tanı ve hastalığın yaygınlığı perkütan transhepatik, endoskopik, veya MR kolanjiyografi ile konur (33-35).

Uzun dönem komplikasyonları; karaciğer yetersizliği, amiloidoz, kolanjiyokarsinom, karaciğer apsesi ve safra taşıdır (36,37).

Tedavi: Kolanjit ve sepsis uygun antibiyoterapi ile tedavi edilir. Safra taşından dolayı komplikasyonları azaltmak için ursodeoksikolik asit tedavisi uygulanabilir. Taşlar cerrahi işlem gerektirebilir. Hastalık tek bir lobda sınırlıysa kısmi hepatektomi faydalı olabilir. Kolanjiyokarsinom oluşma olasılığı normal insanlardan 100 misli fazla olduğundan karaciğer nakli gerekebilir (32,38-40).

Polikistik karaciğer hastalığı

Polikistik karaciğer hastalığı, genellikle otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı ile birlikte görülür (41,42). Son zamanlarda böbrekte kistler olmaksızın otozomal baskın kalıtım gösteren polikistik karaciğer hastalığı da tanımlanmıştır (43). Bu kistler safra kanallarından oluşurlar ancak, safra yollarıyla devamlılıkları yoktur. Karaciğer içinde değişik çap ve sayıda, safra epitel hücreleri ile döşeli kistler olarak saptanır. Kistler çocuklarda seyrek olmakla birlikte, kızlarda erkeklerden daha sıktır ve genellikle hamilelikte büyüme eğilimindedirler. Otozomal baskın polikistik karaciğer hastalığı ile ilişkili genler PRKCSH ve SEC63 tür. Bunlar hepatositin'i ve sec63'ü kodlarlar. Hepatositin bir protein kinaz-c substratı olan adk-H dir. Bu glikoprotein oluşmasında ve uygun katlanmasında görevlidir. Endoplazmik retikulumda görevlidir. SEC63 sec63p2'yi kodlar ve endoplazmik retikulumdaki protein translokasyonunun bir parçasıdır (44,45).

Klinik: Böbrek hastalığı ile ilişkili belirtiler esastır. Karaciğer büyümesine bağlı karında şişkinlik ve ağrı olabilir. Karaciğer işlevleri normaldir.

Komplikasyonlar: Yerel bası, enfeksiyon, kanama veya yırtılmadır. Portal hipertansiyon nadir bir komplikasyondur (25).

Tanı: Ultrasonografi veya BT'de kistler gösterilebilir.

Tedavi: Böbrek hastalığına yönelik tedavi veya böbrek nakli uygulanır. Karaciğerdeki kistler çevre dokuya bası yapmadıkları ve komplikasyon gelişmediği sürece izlenir. Büyük kistler periton boşluğuna boşaltılabilir (25,46).

Doğumsal karaciğer fibrozu

Doğumsal karaciğer fibrozu yaygın periportal ve peri-lobüler fibrozla ve otozomal çekinik geçiş gösteren polikistik böbrek hastalığı ile belirgindir (47,48). Doğumsal karaciğer fibrozu karaciğer içi safra kanallarının düktal plak gelişim bozukluğu sonucu oluşur. Doğumsal karaciğer

fibrozunda portal alanlar genişlemiş ve fibrotiktir. Geniş fibröz bantlar çok sayıda bozulmuş safra kanalları içerir ve bunlar genellikle etraflarındaki santral ve sublobüler venlere bası yapar veya onları içine alırlar. Düzensiz karaciğer parenkim adaları, normal görünümüne hepatositler içerirler. İltihap hücreleri yoktur. Olguların yaklaşık %75' inde böbrek hastalığı vardır. Çoğunlukla otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı veya seyrek olarak nefronofitizi görülür (49,50).

Doğumsal karaciğer fibrozunun medüller kistik böbrek hastalığı, Meckel-Gruber sendromu (ansefalosel, polidaktilli ve hepatosplenomegali), Jeune sendromu, İvemark's, CO-ACH sendromu (serebellar vermis aplazisi, oligofreni, konjenital ataksi, kolobom ve hepatik fibroz) ve doğumsal glikozilasyon kusuru ile birlikteliği de bildirilmektedir (49-53).

Klinik: Genellikle geç çocukluk döneminde karaciğer-dalak büyüklüğü ve portal hipertansiyona bağlı kanama ile başvururlar (48). Literatürde en erken kanama 19 aylık bebekte bildirilmiştir (54). Sindirim sistemi kanamaları tekrarlar ancak, ansefalopati gelişmesine neden olmaz (48,55). Beraberinde safra yolu anomalileri, Caroli hastalığı ve koledok kistinin eşlik ettiği olgular tekrarlayan kolanjit atağı ile başvururlar.

Karaciğer işlev testleri, albümin, protrombin zamanı ve bilirübin değerleri genellikle normaldir. Splenomegaliden dolayı trombositopeni sıktır. Tansiyon yüksekliği, proteüri ve mikroskopik hematüri olabilir (47-50).

Tanı: Karaciğer ve böbrek US, Doppler US, üst sindirim sistemi endoskopisi ve genellikle karaciğer biyopsisi tanı için gereklidir (47,48).

Tedavi: Portal hipertansiyon bulgularına yöneliktir. Özofagus varis kanamaları önlenmelidir. Sık olmayan hafif kanamalar endoskopik skleroterapi veya band ligasyonu ile tedavi edilir. Şiddetli kanamalarda portal basıncı düşürmek için portokaval anastomozlar uygulanmalıdır. Kolanjit atağında antibiyotik kullanılır. Şant sonrası klinik büyük ölçüde düzelir ancak, yaşam süresi böbrek yetersizliği nedeniyle bazı hastalarda sınırlanabilir. Çocuklarda karaciğer hastalığı ilerlemez, erişkinlerde ise kolanjiyosarkom ve amiloidoz gelişebilir (47-49).

Otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı

Otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı (OBPBH) 1/1000 canlı doğumda bir görülen, en sık kalıtsal böbrek hastalığıdır. Hastalık böbrekte kist oluşumu, kistin büyümesi ve böbrek dışı bulgular ile belirgindir. Hastalığın klinik belirtileri aile içi ve aileler arasında oldukça değişiklikler gösterir. Otozomal baskın polikistik böbrek hastalığının oluşmasında en az iki genin (PKD1 ve PKD2) sorumlu olduğu düşünülmektedir. PKD1 geni 16 p13.3 kromozomunda yerleşen, polikistin-1 adlı 460kd ağırlığında proteini kodlayan bir gendir. Bu genin mutasyonu otozomal baskın polikistik böbrek hastalığının %85-90'ından so-

rumludur (56-58). Polikistin 1 proteini siliyanın içindeki mekanik bir algılayıcıdır. Tübül içindeki sıvının hareketini algılayarak sinyali Polikistin 2 genine iletir. PKD2 geni 4q13-23 kromozomunda yerleşir, hastalığın oluşmasından %10-15 oranında sorumludur. Polikistin 2 proteinini oluşturur. Polikistin 2 hücre içine kalsiyum salgılayan bir kalsiyum kanalıdır. Polikistin 1 ve polikistin 2 genleri böbrek tübül hücreleri dışında kolanjiyositlerde de bulunurlar.

Otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı, karaciğerdeki düktal plak malformasyonu, biribiri ile birleşmeyen büyük kistler, biliyer küçük hamartomlar (Von-Meyenberg kompleks), karaciğer içi safra kanallarının segmentel genişlemesi (Caroli hastalığı) ve doğumsal karaciğer fibrozu ile birlikte olabilir. Böbrek yetersizliği olan olguların %50 sinde karaciğerde kist vardır. Bunlar safra kanallarından oluşmalarına rağmen safra yollarıyla ilişkileri yoktur. Karaciğer kistleri çocukluk çağında nadir, olup yaşla artar. Kistlerin görülme sıklığı erkek ve kızlarda eşit olmasına rağmen, büyük kistlerin kadınlarda daha fazla olması, karaciğerde kist gelişiminde östrojenin etkisi olduğunu düşündürmektedir (59,60).

Klinik: Her iki böbreğin ve karaciğerin büyümesine bağlı olarak karında şişkinlik, karın ağrısı, hematüri, hipertansiyon, böbrek taşı ve enfeksiyon başlıca bulgulardır. Karaciğerdeki kistler genellikle belirti vermezler; bazen ağrıya veya daha az sıklıkla kanamaya, enfeksiyona, safra kanalı basısı ile sarılığa, portal hipertansiyona ve ona bağlı varis kanamalarına ve hepatik venlere bası ile hepatik venöz çıkış tıkanıklığına sebep olurlar. Karaciğer işlev testleri, albümin ve protrombin zamanı normal, gama glutamil transpeptidaz hafif yüksek olabilir. Kolanjiyokarsinom oluşabilir (61).

Tanı: Ultrasonografi, BT veya MR ile böbrek ve karaciğerde kistlerin gösterilmesi ile (62,63).

Tedavi: Karaciğer ve böbreğe yönelik tedavi uygulanır. Klinik bulguları şiddetli polikistik karaciğer hastalarının bazıları karaciğerin çıkarılmasından fayda görürler. Ağır karaciğer komplikasyonu olan olgularda karaciğer-böbrek nakli uygulanabilir (61).

Otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı (OÇPBH)

Otosomal çekinik polikistik böbrek hastalığı (OÇPBH) genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Toplayıcı tübüllerdeki yaygın genişlemeler sonucunda her iki böbrek büyür. Hastalık doğumsal karaciğer fibrozu ve biliyer kanal genişlemesi ile birlikte. Hastalığın sıklığı 1: 6 000 – 1: 40 000 olup, geni 6p21 kromozomunda yerleşmiştir. Bu gen fibrokistin veya poliduktin isimli proteini kodlar (64-66).

Fibrokistin böbrek toplayıcı kanal hücrelerinin veya kolanjiyositlerin apikal bölgesindeki silyalarda bulunur. Bu proteindeki anormallığe bağlı siliyer işlev bozukluğu hastalığın oluşmasına yol açar. Kistler toplayıcı tübüllerin ve

ya safra kanallarının genişlemiş uzantılarıdır ve çıktıkları yerle devamlılık gösteriler.

Otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı doğumdan hemen sonra erken yaşta ortaya çıkar ve OBPBH'den daha ağır seyirlidir. Bu hastalar böbrek yetersizliğine veya akciğer gelişim bozukluğuna bağlı olarak perinatal dönemde ölürlür. Hastaların böbrekleri oldukça büyük ve işlevleri bozuktur. Solunum yetersizliği ileri derecede büyümüş böbreklerin akciğer basısına, sıvı tutulmasına veya akciğer hipoplazisine bağlı olabilir.

Otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığında karaciğerde periportal fibrozis, safra kanalı hiperplazisi ve biliyer disgenezi bulunur. Karaciğer hastalığının komplikasyonları ileri yaşlarda görülmektedir.

Klinik: Otozomal çekinik polikistik böbrek hastalığı ve doğumsal karaciğer fibrozu olan büyük hastalarda en belirgin sorun portal hipertansiyondur. Portal hipertansif kanama ilk bir yaşta görülebilmemesine rağmen genelde daha büyük çocuklarda hematemez veya melena ile ortaya çıkar. Karaciğer büyük ve serttir. Dalak büyüklüğü sık bir bulgudur. Karaciğer içi safra kanalları genişlemesine bağlı bakteriyel kolanjit gelişebilir. Caroli hastalığı veya doğumsal karaciğer fibrozu OÇPBH ile birlikte.

Tanı: Karaciğer ve böbrek US, Doppler US , üst sindirim sistemi endoskopisi ve karaciğer biyopsisi yardımcı olur (64,65,67).

Tedavi: Özofagus varis kanamaları endoskopik skleroterapi veya bant yöntemiyle önlenir. Karaciğer işlevi iyi olan hastalar "selektif" portokaval şanttan fayda görebilirler. Biliyer sepsis ve yineleyen bakteriyel kolanjit atakları hızla tedavi edilmelidir. Bazı tek taraflı tutulumu olan hastalarda karaciğerin çıkarılması fayda sağlar. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda karaciğer nakli gereklidir (25,68).

Kaynaklar

1. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. Ann Surg 1994;220:644-52.
2. Stain SC, Guthrie CR, Yellin AE, et al. Choledochal cyst in the adult. Ann Surg 1995;222:128-33.
3. Stringer MD, Dhawan A, Davenport M, et al. Choledochal cysts: lessons from a 20 year experience. Arch Dis Child 1995; 73:528-31.
4. Evans SJ. Abnormalities of the bile ducts. In: Wyllie R, Hyams SJ (eds). Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1993:901-33.
5. Todani T, Watanabe Y, Nurusue M, et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 1977 ;134:263-9.
6. Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003;10:340-4.
7. de Vries JS, de Vries S, Aronson DC, et al. Choledochal cysts: age of presentation, symptoms, and late complications related to Todani's classification. J Pediatr Surg 2002;37:1568-73.

8. Okada A, Nakamura T, Higaki J, et al. Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:291-8.
9. Han SJ, Hwang EH, Chung KS, et al. Acquired choledochal cyst from anomalous pancreatobiliary duct union. *J Pediatr Surg* 1997;32:1735-8.
10. Spitz L. Experimental production of cystic dilatation of the common bile duct in neonatal lambs. *J Pediatr Surg* 1977;12:39-42.
11. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 1998;33:700-4.
12. Okada T, Sasaki F, Ueki S, et al. Postnatal management for prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 2004;39:1055-8.
13. Kim WS, Kim IO, Yeon KM, et al. Choledochal cyst with or without biliary atresia in neonates and young infants: US differentiation. *Radiology* 1998;209:465-9.
14. Lugo-Vicente HL. Prenatally diagnosed choledochal cysts: observation or early surgery? *J Pediatr Surg* 1995;30:1288-90.
15. Suita S, Shono K, Kinugasa Y, et al. Influence of age on the presentation and outcome of choledochal cyst. *J Pediatr Surg* 1999;34:1765-8.
16. Poddar U, Thapa BR, Chhabra M, et al. Choledochal cysts in infants and children. *Indian Pediatr* 1998;35:613-8.
17. Ando K, Miyano T, Kohno S, et al. Spontaneous perforation of choledochal cyst: a study of 13 cases. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:23-5.
18. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980;140:653-7.
19. Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, et al. Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg* 1990;25:1261-3.
20. Franko J, Nussbaum ML, Morris JB. Choledochal cyst cholangiocarcinoma arising from adenoma: case report and a review of the literature. *Curr Surg* 2006;63:281-4.
21. Bancroft JD, Bucuvalas JC, Ryckman FC, et al. Antenatal diagnosis of choledochal cyst. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:142-5.
22. Yamataka A, Ohshiro K, Okada Y, et al. Complications after cyst excision with hepaticoenterostomy for choledochal cysts and their surgical management in children versus adults. *J Pediatr Surg* 1997;32:1097-102.
23. Miyano T, Yamataka A, Kato Y, et al. Hepaticoenterostomy after excision of choledochal cyst in children: a 30-year experience with 180 cases. *J Pediatr Surg* 1996 ;31:1417-21.
24. Metcalfe MS, Wemyss-Holden SA, Maddern GJ. Management dilemmas with choledochal cysts. *Arch Surg* 2003;138:333-9.
25. Li DY, Schwarz BK. Congenital and structural abnormalities of the liver. In: Kelly AD (ed), *Liver disease in children*. Second edition. Oxford; Blackwell, 2004: 162-82.
26. Keane F, Hadziç N, Wilkinson ML, et al. Neonatal presentation of Caroli's disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F145-6.
27. Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, et al. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1053-7.
28. Desmet VJ. Pathogenesis of ductal plate malformation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: S356-60.
29. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders-Part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998;73:80-9.
30. Giovanardi RO. Monolobar Caroli's disease in an adult. Case report. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2185-7
31. Gupta AK, Gupta A, Bhardwaj VK, et al. Caroli's disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 233-5.
32. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1930-3.
33. Sharma R, Mondal A, Taneja V, et al. Radionuclide scintigraphy in Caroli's disease. *Indian J Pediatr* 1997; 64: 105-7.
34. Asselah T, Ernst O, Sergent G, et al. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 109-10.
35. Marchal GJ, Desmet VJ, Proesmans WC. Caroli disease: high-frequency US and pathologic findings. *Radiology* 1986 ; 158: 507-11.
36. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int* 2006; 19: 381-8.
37. Patil S, Das HS, Desai N, et al. Caroli's syndrome-a rare cause of portal hypertension. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 261.
38. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993;342:404-6.
39. Bockhorn M, Malago M, Lang H, et al. The role of surgery in Caroli's disease. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 928-32.
40. Habib S, Shakil O, Couto OF, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 416-21.
41. Berrebi G, Erickson RP, Marks BW. Autosomal dominant polycystic liver disease: a second family. *Clin Genet*. 1982;21:342-7.
42. Pirson Y, Lannoy N, Peters D, et al. Isolated polycystic liver disease as a distinct genetic disease, unlinked to polycystic kidney disease 1 and polycystic kidney disease 2. *Hepatology* 1996;23:249-52.
43. Karhunen PJ, Tenhu M. Adult polycystic liver and kidney diseases are separate entities. *Clin Genet* 1986;30:29-37.
44. Waanders E, te Morsche RH, de Man RA, et al. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Genetik Hum Mutat* 2006; 27:830.
45. Drenth JP, Tahvanainen E, te Morsche RH, et al. Abnormal hepatocystin caused by truncating PRKCSH mutations leads to autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2004;39:924-31.
46. Qian Q, Li A, King BF, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003;37:164-71.
47. Kerr DN, Okonkwo S, Choa RG. Congenital hepatic fibrosis: the long-term prognosis. *Gut* 1978;19:514-20.
48. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, et al. Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr* 1989;99:370-5.
49. Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 1992;20:465-77.
50. Perisic VN. Long-term studies on congenital hepatic fibrosis in children. *Acta Paediatr* 1995 ;84:695-6.
51. De Vos M, Barbier F, Cuvelier C. Congenital hepatic fibrosis. *J Hepatol* 1988;6:222-8.
52. Witzleben CL, Sharp AR. Nephronophthisis-congenital hepatic fibrosis": an additional hepatorenal disorder. *Hum Pathol* 1982;13:728-33.
53. Blankenberg TA, Ruebner BH, Ellis WG, et al. Pathology of renal and hepatic anomalies in Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1987;3: S 395-410.
54. Fiorillo A, Migliorati R, Vajro P, et al. Congenital hepatic fibrosis with gastrointestinal bleeding in early infancy. *Clin Pediatr* 1982;21:183-5.

55. Abdullah AM, Nazer H, Atiyeh M, et al. Congenital hepatic fibrosis in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 1991;37:240-3.
56. Sessa A, Righetti M, Battini G. Autosomal recessive and dominant polycystic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56:329-38.
57. Sessa A, Ghiggeri GM, Turco AE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and genetic aspects. *J Nephrol* 1997;10:295-310.
58. Boucher C, Sandford R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD, MIM 173900, PKD1 and PKD2 genes, protein products known as polycystin-1 and polycystin-2). *Eur J Hum Genet* 2004;12:347-54.
59. Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. *J Med Genet* 2003 ;40:311-9.
60. Lina F, Satlinb LM. Polycystic kidney disease: the cilium as a common pathway in cystogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:171-6.
61. Bennett WM, Elzinga LW. Clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1993;42:S74-9.
62. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990 ;323:1085-90.
63. Wilcox DM, Weinreb JC, Lesh P. MR imaging of a hemorrhagic hepatic cyst in a patient with polycystic liver disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:183-5.
64. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-80.
65. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Nephrol* 2003;16:453-8.
66. Murcia NS, Woychik RP, Avner ED. The molecular biology of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:721-6.
67. Capisonda R, Phan V, Traubuci J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2003;18:119-26.
68. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997;11:302-6.