

Colangitis esclerosante primaria

J. Crespo y F. Pons Romero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestática crónica de etiología no filiada. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Múltiples enfermedades son capaces de producir lesiones del sistema biliar similares a la CEP; en estos casos, el término correcto es el de colangitis esclerosante secundaria. El término de CEP se debe reservar para aquellos pacientes con hallazgos clínicos, histológicos y colangiográficos indicativos de colangitis esclerosante que no acompañen a ninguna enfermedad o bien que se asocien exclusivamente a uno de estos trastornos: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades fibrosantes sistémicas o de patogenia autoinmune como el lupus eritematoso sistémico.

La CEP es más frecuente en varones, siendo el promedio de edad en el momento del diagnóstico de 40 años, aunque puede desarrollarse tanto en la infancia como en la vejez, presentándose con más frecuencia en la edad media de la vida¹⁻⁵. En España, la prevalencia calculada en 1988 se sitúa entre 2,24 casos/1.000.000 habitantes, con una incidencia de 0,68 casos/1.000.000 habitantes/año⁶; ambas parecen estar incrementándose en los últimos años, probablemente como consecuencia de un diagnóstico más adecuado. El 40-80% de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal asociada; por otro lado, el 2-4% de los pacientes con colitis ulcerosa padecen o desarrollarán una CEP⁷⁻¹⁰.

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento que haya demostrado de forma inequívoca su eficacia, aunque el ácido ursodesoxicólico (AUDC) produce una franca disminución de las cifras de fosfatasa alcalina y, en ocasiones, una disminución de la sintomatología¹¹⁻¹⁴. Además del tratamiento médico, en la CEP son necesarios, en mu-

chas ocasiones, el tratamiento endoscópico o radiológico. Por último, en las fases finales de la enfermedad, está indicado el trasplante hepático ortotópico (THO), única medida terapéutica asociada a un aumento tanto de la supervivencia como de la calidad de vida¹⁵⁻¹⁸.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA

Macroscópicamente se observan, de forma alternativa, zonas de pared muy gruesa que determinan estenosis y zonas de pared adelgazada, dilatadas. La superficie del hígado puede ser absolutamente normal en las fases iniciales de la enfermedad. El examen del hígado explantado de los pacientes sometidos a THO, evidencia múltiples dilataciones tubulares o saculares de paredes delgadas asociado a transformación fibrosa con obliteración total o parcial de la luz en los grandes conductos biliares¹⁹. Estos hallazgos justifican la apariencia de arrosamiento que se ve en las imágenes colangiográficas.

En el examen histológico del parénquima hepático se observan grados variables de un infiltrado inflamatorio periductal de predominio linfocitario, necrosis en sacabocados portal, proliferación de conductillos biliares, flebosclerosis portal, transformación de los conductos biliares en cordones fibrosos con obliteración parcial o total de la luz y, finalmente, cirrosis biliar^{20,21}. Los signos histológicos indicativos de obstrucción de la vía biliar principal (infartos, lagos biliares, proliferación de los ductos biliares interlobares) son infrecuentes, pero ocasionalmente están presentes y, en ningún caso, descartan la existencia de una CEP. Se observan granulomas de forma ocasional²². El hallazgo de más valor diagnóstico lo constituye la presencia de una fibrosis concéntrica periductal de los conductos interlobulillares y septales o fibrosis concéntrica en piel de cebolla, presente en menos del 50% de los casos²³.

En 1981, Ludwig et al²⁴, distinguieron 4 estadios evolutivos de la CEP que nos ayudan a establecer el pronóstico de la enfermedad. El estadio I representa la lesión inicial; las lesiones se limitan al espacio porta y se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, degeneración de las células epiteliales del ducto biliar y fibrosis concéntrica en piel de cebolla. En el estadio II, el dato más prominente es la ductopenia,

Correspondencia: Dr. J. Crespo.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.

(*Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 290-301)

asociado a una extensión periportal del infiltrado inflamatorio y una fibrosis periductal menos llamativa. En el estadio III, la ductopenia es muy severa, la colestasis prominente y aparece una fibrosis portoportal marcada. El estadio IV supone la fase final de la enfermedad, con signos de cirrosis biliar pero sin datos que nos permitan adivinar el origen de la enfermedad. Respecto al examen histológico de la CEP se deben realizar las siguientes precisiones: *a*) la piedra angular del diagnóstico descansa en la morfología de la vía biliar más que en los hallazgos histológicos, es decir, la histología permite confirmar el diagnóstico en ocasiones y, sobre todo, ayuda a establecer el pronóstico; *b*) no es infrecuente que la lesión de la CEP sea parcheada, por lo que los errores de muestra en las biopsias hepáticas ciegas son relativamente frecuentes; *c*) la lesión más característica de la CEP se observa en menos del 50% de los casos y, casi de forma exclusiva, en los estadios iniciales de la enfermedad, y *d*) con mucha frecuencia, los hallazgos histológicos son muy pobres en comparación con las lesiones colangiográficas.

Desde el punto de vista topográfico, en más del 80% de los pacientes se observa una anomalía difusa tanto de los conductos biliares intra como extrahepáticos. Sin embargo, en aproximadamente el 15% de los casos, las alteraciones histológicas y colangiográficas se hallan limitadas a los conductos biliares intrahepáticos²⁵. La afectación exclusiva de los conductos biliares extrahepáticos es rara. Estos patrones regionales de afectación ductal pueden permanecer estables durante un largo período de tiempo, pero se ha descrito la progresión hacia las formas globales de afectación. No parecen existir diferencias patogénicas apreciables en función de la topografía lesional de la CEP, aunque la afectación exclusiva de la vía biliar extrahepática parece más frecuente en ausencia de colitis ulcerosa asociada.

PATOGENIA

La etiología de la CEP es desconocida²⁶⁻²⁸. Los factores que se han postulado como causas potenciales de esta enfermedad son múltiples e incluyen la bacteriemia portal crónica, los ácidos biliares tóxicos que se producen como consecuencia de la degradación de ácidos biliares no tóxicos por parte de la flora bacteriana, toxinas producidas directamente por la flora bacteriana, infecciones virales crónicas, lesión vascular isquémica y alteraciones de la inmunorregulación de base genética.

La estrecha relación entre colitis ulcerosa (CU) y CEP ha guiado la hipótesis de que la CEP pudiera ser consecuencia de una bacteriemia portal crónica, el resultado de la acción de algún ácido biliar tóxico generado por la flora bacteriana del colon o, en último término, deberse a la producción por parte de la flora bacteriana de productos tóxicos proinflamatorios. Sin embargo, estas tres hipótesis no son aceptables en la actualidad, ya que: *a*) en los pacientes con CEP no son habituales los episodios de flebitis portal, indicativos de bacteriemia portal; *b*) no se han observado alteraciones significativas en la composi-

ción o concentración de ácidos biliares ni se han identificado ácidos biliares con capacidad citotóxica en estos pacientes, y *c*) la existencia de productos tóxicos proinflamatorios como el N-formil-L-metionina-L-leucina-L-tirosina sólo se ha documentado en animales de experimentación tras inoculación en el colon de éstos.

Otras hipótesis sugieren que algunas infecciones virales crónicas de la vía biliar o la existencia de una lesión isquémica crónica de ésta pudieran ser las causantes de la aparición de una CEP. Respecto al primer punto, la existencia de infecciones crónicas de la vía biliar como la producida por citomegalovirus que induce un cuadro indistinguible al de la CEP ha permitido especular sobre el origen infeccioso de esta enfermedad. En los últimos meses, se ha publicado un trabajo en *The Lancet* que sugiere que algunos retrovirus pudieran estar implicados en el inicio de la enfermedad²⁹. Respecto a la segunda hipótesis patogénica, y dado que se ha observado que la lesión accidental de la arteria hepática durante la cirugía o como consecuencia de quimioterapia intraarterial, da lugar a una lesión similar a una CEP, se ha especulado que pudiera estar originada por una alteración de la vascularización de la arteria³⁰. Sin embargo, no existen estudios clínicos ni experimentales que avalen esta teoría, aunque, recientemente, se ha sugerido que la pérdida precoz de los vasos peribiliares tanto en la CEP como en la cirrosis biliar primaria (CBP) pudiera dar lugar a una isquemia crónica del ducto biliar, si bien no se puede destacar que esta lesión fuera secundaria al proceso inflamatorio³¹.

No cabe duda que las alteraciones inmunogenéticas tienen un papel destacado en la génesis de esta enfermedad. Se ha descrito la existencia de ciertos haplotipos del HLA ligados a una mayor prevalencia de CEP, entre los que destacan el HLA-B8, el HLA-DR3 y el HLA-DRw52, este último relacionado con formas graves de la enfermedad, si bien no aceptado de forma definitiva³²⁻³⁵. En la actualidad se cree que la correlación entre haplotipo y HLA no es muy elevada, que la presencia o no de un haplotipo determinado no condiciona la enfermedad, pero sí que existe una discreta susceptibilidad genética. Las alteraciones de la inmunorregulación, tanto humoral como celular, desempeñan un papel clave en el desarrollo de la CEP, hasta el punto que en la actualidad se considera a esta entidad como una enfermedad autoinmune. Entre las alteraciones de la inmunidad humoral destacan la hipergammaglobulinemia, con aumento muy significativo de la IgM, la presencia de inmunocomplejos circulantes, el consumo de complemento y la existencia de múltiples autoanticuerpos. Entre estos autoanticuerpos destacan los dirigidos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) de patrón perinuclear (pANCA); este mismo fenómeno es frecuente en los pacientes con una CU aislada³⁶; la especificidad de estos autoanticuerpos no se ha determinado de modo definitivo, pero parece que la lactoferrina sería el principal antígeno diana³⁷. El posible papel patogénico de los ANCA es controvertido³⁸. También se han descrito anticuerpos frente a las células epiteliales del colon; no se ha observado la presencia de anticuerpos frente a la anhidrasa carbónica³⁹. Por otro lado, la presencia de abundantes

linfocitos T (la mayoría CD4+) en el infiltrado inflamatorio portal, una disminución del número total de células T circulantes pero con incremento absoluto de los linfocitos T de fenotipo gd⁴⁰, una relación CD4/CD8 incrementada (al igual que el número de linfocitos B) y, finalmente, una expresión aberrante de las moléculas del HLA de clase II en el ducto biliar, sugieren que estas células expresan algún autoantígeno, aunque éste no se ha identificado. Todos estos hallazgos sugieren que la respuesta inmune de tipo celular debe desempeñar un papel prominente en la patogenia de la CEP. Otros hallazgos más recientes como la expresión intrahepática de ICAM-1 o el aumento de sus concentraciones plasmáticas y la elevación de los valores plasmáticos de la selectina, son probablemente consecuencia y no causa de la propia colestasis⁴¹⁻⁴³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El comienzo de la sintomatología clínica es, habitualmente, insidioso. Los síntomas más frecuentes son astenia, prurito, discreto dolor de carácter intermitente en hipocondrio derecho, ictericia y crisis de colangitis aguda recurrentes^{44,45}. En ocasiones, las manifestaciones clínicas son precipitadas por la existencia de cálculos en la vía biliar, que deben considerarse como una parte conatural de la propia CEP. Es muy frecuente la existencia de un largo período de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas o analíticas y el diagnóstico; en un estudio efectuado sobre 305 pacientes suecos fue de 52 meses³. Una de las características más notables de la CEP es la extrema variabilidad de sus manifestaciones clínicas, pudiendo remitir la sintomatología durante períodos de tiempo imposibles de predeterminar (incluso de años). Conforme la enfermedad va evolucionando, los síntomas son más persistentes hasta hacerse prácticamente constantes. En la fase final de la enfermedad se produce una cirrosis biliar que puede dar lugar a todo tipo de complicaciones como hipertensión portal y sangrado por varices esofágicas, descompensación hidrópica y encefalopatía hepática.

La tasa media de supervivencia hasta la muerte del paciente o la realización de un trasplante hepático es de aproximadamente 12 años^{3,5,46}. Sin embargo, algunas series publicadas ofrecen datos de supervivencia discretamente menores⁴⁷. Dada la extrema variabilidad de esta enfermedad, la búsqueda de factores predictivos que faciliten determinar la historia natural ha sido constante. Fruto de estas investigaciones se han desarrollado dos índices pronósticos de uso relativamente extendido, el índice del Kings College (supervivencia estimada en años = $1,81 \times \text{hepatomegalia [0/1]} + 0,88 \times \text{esplenomegalia [0/1]} + 2,66 \times \log \text{ fosfatasa alcalina} + 0,58 \times \text{estadio histológico} + 0,04 \times \text{edad en años}$) y el índice de la Clínica Mayo (supervivencia en años = $0,041 \times \text{edad en años} + 0,535 \times \ln \text{ Bil} + 0,705 \times \text{esplenomegalia [0/1]} + 0,486 \times \text{estadio histológico}$)^{48,49}. Otros factores predictivos de supervivencia estudiados han sido el haplotipo (DRw52 de mal pro-

nóstico), la edad, la GOT, la fosfatasa alcalina, el colesterol, la hemoglobina, la albúmina, la bilirrubina, la existencia de hepatosplenomegalia y el estadio histológico⁵⁰⁻⁵².

CLASIFICACIÓN Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La CEP puede presentarse como una entidad aislada o, con más frecuencia, asociarse con otras enfermedades, entre las que destaca la enfermedad inflamatoria intestinal (tabla I). En ocasiones, la CEP no puede diferenciarse de forma evidente de otras enfermedades autoinmunes con afectación biliar como la cirrosis biliar primaria, formando parte de los síndromes de entrecruzamiento⁵³⁻⁵⁸.

Enfermedad inflamatoria intestinal y CEP

Entre un 40 y un 80% de los pacientes con una CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) asociada (en la inmensa mayoría una colitis ulcerosa), obteniéndose las cifras más elevadas en los países anglosajones y las más bajas en los países de la cuenca mediterránea como España⁶⁻¹⁰. No obstante, estas cifras pudieran resultar incluso bajas, ya que se ha observado que en pacientes sin clínica de colitis ulcerosa, la búsqueda intencionada de ésta mediante colonoscopia y biopsias demuestra algún grado de inflamación de la mucosa en cerca del 70% de los pacientes asintomáticos⁵⁹. Por otro lado, alrededor del 2-6% de los pacientes con colitis ulcerosa desarrollará una CEP. El motivo de la asociación de ambas entidades es desconocido, pero una teoría sostiene que la CEP es secundaria a la elevada presencia de toxinas bacterianas de los sujetos con una EII.

La prevalencia de CEP en los pacientes con enfermedad de Crohn es menor; un estudio desarrollado sobre 262 pacientes en un período de 15 años demostró que el 4% de los casos tenían datos histológicos y colangiográficos indicativos de CEP, siendo ésta la causa más frecuente de disfunción hepática⁶⁰.

La evolución de ambas enfermedades es independiente, aunque algunos autores sugieren que el número y gravedad de los brotes o la necesidad de hospitalización son menores en los pacientes con CU asociada a CEP que en aquellos con CU aislada⁷.

La colectomía como terapia primaria de la CEP está contraindicada. El tratamiento de la EII debe ser idéntico al de los pacientes sin CEP, siendo las únicas indicaciones para la colectomía las debidas a la actividad de la EII y sus complicaciones. En los pacientes colectomizados es frecuente el desarrollo de varices periestomales y hemorragia secundaria. En los pacientes con CU y CEP el riesgo de cáncer de colon es probablemente más elevado que en aquellos pacientes con una CU no asociada a CEP (riesgo relativo: 2,5-6,6), existiendo una potenciación de la capacidad oncogénica que ambas enfermedades poseen por sí mismas, aunque algún trabajo reciente no está totalmente de acuerdo^{61,62}. En varias series, se ha demos-

TABLA I. Clasificación de la colangitis esclerosante primaria

CEP aislada
CEP asociada a EII
CEP asociada a enfermedades fibrosantes sistémicas
Fibrosis retroperitoneal y/o mediastínica
Tiroiditis de Riedel
Enfermedad de Peyronie
Seudotumor orbitario
Fibrosclerosis multifocal idiopática
CEP asociada a enfermedades autoinmunes distintas a la EII
Alopecia universal
Anemia hemolítica autoinmune
Artritis reumatoide
Diabetes mellitus tipo I
Enfermedad celíaca
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Lupus eritematoso sistémico
Miastenia gravis
Polimiositis
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Timoma

CEP: colangitis esclerosante primaria; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

trado que tanto el riesgo de cáncer de colon como el de aparición de displasia de colon está muy incrementado en estos pacientes, lo que hace imprescindible una vigilancia endoscópica intensiva con toma de múltiples y repetidas biopsias⁶³⁻⁶⁷.

También se ha informado de un incremento del riesgo de reservoritis después de la colectomía en los pacientes con CEP y CU respecto a los que sólo presentan una CU, con un riesgo relativo cercano a 2,0⁶⁸. La serie más larga que analiza este aspecto (1.097 pacientes con reservorio ileoanal, 54 de los cuales presentaban una CEP asociada) observa uno o más episodios de reservoritis en el 32% de los pacientes con CU aislada y en el 63% de los casos con CEP⁶⁹, estimándose el riesgo actuarial de reservoritis a los 10 años en un 46 y un 79% en los pacientes con y sin CEP asociada, respectivamente. No está clara la influencia de la extensión preoperatoria de la CU en la incidencia de reservoritis ni existe una clara asociación con la presencia o no de ANCA.

Alteraciones del ducto pancreático

Las alteraciones en el pancreatograma de los pacientes con CEP son relativamente frecuentes, oscilando la prevalencia de éstas entre cifras tan dispares como el 4 y el 80%⁷⁰⁻⁷². En general, estas alteraciones del ducto pancreático no se acompañan de un trastorno de la función pancreática exocrina acusado, aunque existen casos bien documentados de insuficiencia pancreática exocrina asociada a la CEP⁷³. En ocasiones, la patología biliar es secundaria a un proceso obstructivo ocasionado por una enfermedad pancreática previa, por lo que, antes de asumir la asociación de ambas entidades, se debe descartar de forma razonable la existencia de una colangitis esclerosante secundaria a una enfermedad pancreática, cuya evolución y tratamiento son claramente diferentes⁷⁴. En casos aislados, se ha descrito la mejoría de la lesión pancreática con AUDC⁷⁵. La pancreatitis aguda asociada a una CEP

TABLA II. Etiología de la colangitis esclerosante secundaria

Colangitis esclerosante aloimmune
Enfermedad injerto contra huésped
Rechazo ductopénico
Tratamiento con interferón alfa-2b
Colangitis esclerosante infecciosa*
Bacteriana (por ej., algunas micobacterias)
Viral (por ej., citomegalovirus, reovirus tipo 3)
Fúngica (por ej., histoplasmosis, criptococosis)
Parasitaria (por ej., <i>Cryptosporidium</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>)
Colangitis esclerosante isquémica
Traumatismo vascular accidental o iatrogénico
Trombosis arterial después del trasplante hepático
Quimioterapia intraarterial con floxuridina
Colangitis esclerosante obstructiva
Coledocolitiasis
Estenosis posquirúrgica
Malformaciones congénitas de la vía biliar
Enfermedad de Caroli
Quiste coledocal
Colangitis esclerosante tóxica
Inyección de formaldehído en la vía biliar
Inyección de solución salina hipertónica en la vía biliar
Colangitis esclerosante secundaria a invasión tumoral de la vía biliar

*En las colangitis de etiología infecciosa, es frecuente la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, congénita o adquirida.

es muy infrecuente⁷⁶. Otras enfermedades asociadas se detallan en la tabla I.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CEP se basa en la conjunción de criterios clínicos, analíticos, colangiográficos e histológicos, siendo imprescindible descartar la existencia de los factores etiológicos involucrados en el desarrollo de una colangitis esclerosante secundaria (tabla II).

Los datos analíticos más destacados son el marcado incremento de la fosfatasa alcalina (hasta 20 veces por encima de su valor normal), aumento de la gammaglutamiltranspeptidasa e incrementos menores de la GOT y GPT. Otros hallazgos son: eosinofilia (en estos pacientes se debe descartar la existencia de una fibrosis sistémica), aumento de la gammaglobulina (sobre todo a expensas de la IgM), concentraciones séricas elevadas de cobre y ceruloplasmina con significativo aumento de la excreción urinaria de cobre e hipercolesterolemia. Es frecuente el hallazgo de autoanticuerpos frente a ANCA, aunque carecen de valor diagnóstico. Se pueden detectar otros autoanticuerpos, por lo general a títulos bajos y también sin valor diagnóstico frente al músculo liso, al núcleo y frente a las células epiteliales del colon, siendo característica la negatividad de los anticuerpos frente a la membrana mitocondrial y a la anhidrasa carbónica.

Sin duda, el dato aislado de mayor valor diagnóstico lo constituye la obtención de imágenes colangiográficas, ya que, además del diagnóstico, nos informan acerca de la distribución de la enfermedad y de la potencial existencia de complicaciones locales. Los hallazgos colangiográficos más característicos son: irregularidad difusa de la vía biliar intra y extrahepática consistente en estenosis multifocales de corta longitud (0,2-2 cm), anulares, que delimitan zonas de conductos biliares normales o dilatados, dando lugar a un aspecto arrosariado del sistema biliar,

estenosis cortas difusamente distribuidas en el sistema biliar y evaginaciones de aspecto diverticular. En estadios finales de la enfermedad, sólo las ramas centrales de los ductos intrahepáticos se rellenan de forma adecuada, dando lugar a una imagen de amputación severa del ducto biliar. Clásicamente, la obtención de estas imágenes colangiográficas se realiza por colangiografía retrógrada endoscópica y, en los casos en que ésta no es posible, se realiza una colangiografía transparietohepática (difícil de ejecutar por la ausencia de una dilatación regular del ducto biliar intrahepático). Estos procedimientos diagnósticos están gravados por una elevada morbilidad, motivo por el que sólo se encuentran indicados en estas situaciones: *a)* para efectuar el diagnóstico; *b)* colangitis recurrente; *c)* prurito refractario; *d)* deterioro clínico rápido, y *e)* algunos grupos practican una CPRE en todos los pacientes antes del trasplante. En cualquier caso, la exploración invasiva de la vía biliar nunca está indicada para analizar la evolución clínica. El desarrollo de nuevas tecnologías como la colangiografía por resonancia nuclear magnética (RNM) han supuesto un notable avance al enfrentarnos al diagnóstico de la CEP^{77,78}. Un estudio muy reciente efectuado sobre 300 pacientes con CEP destinado a evaluar la aplicabilidad de la RNM en el diagnóstico de esta enfermedad, demostró en todos los casos el tipo de obstrucción biliar y la existencia o no de cálculos, existiendo una concordancia entre esta exploración y la colangiografía por vía endoscópica del 98,2%⁷⁹. Asimismo, se ha mostrado muy útil para el diagnóstico de colangiocarcinoma⁸⁰. La exploración tiene un rendimiento similar en niños y adultos⁸¹. A pesar de que hasta la actualidad no se han efectuado muchos estudios de colangiografía por RNM en la CEP, los trabajos ya publicados permiten concluir que dada la ausencia de efectos colaterales y la posibilidad de repetición de la exploración en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, la colangiografía por RNM debe ser la primera exploración de imagen en los pacientes con sospecha de CEP, reservando la colangiografía por vía endoscópica o radiológica para los procedimientos terapéuticos⁷⁷.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la CEP se pueden clasificar en seis grupos:

Complicaciones secundarias a la colestasis crónica

El prurito es una de las manifestaciones clínicas más habituales, siendo con frecuencia un síntoma de difícil tratamiento e, incluso, incapacitante. Al igual que en el resto de las enfermedades colestásicas crónicas, la etiología del prurito es desconocida. Durante las fases iniciales de la enfermedad no existen alteraciones nutricionales llamativas; tanto la esteatorrea como la malabsorción de vitaminas liposolubles ocurre en fases avanzadas de la CEP. La malabsorción puede responder a tres causas: *a)* disminu-

ción de la secreción de ácidos biliares; *b)* insuficiencia pancreática asociada, o *c)* enfermedad celíaca asociada. Como consecuencia de la colestasis crónica, en estos pacientes es frecuente la aparición de una osteodistrofia hepática, que en algunos casos es particularmente severa.

Complicaciones secundarias a la cirrosis biliar

La cirrosis biliar es el estadio final de la CEP, desarrollándose hipertensión portal, descompensación hidrópica, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática. Una característica peculiar de los enfermos con CEP y CU a los que se les ha sometido a una colectomía es la aparición de varices periestomales, que representan un problema de especial dificultad en cuanto a su manejo terapéutico.

Complicaciones sépticas de origen biliar

El riesgo de colangitis, bacteriemia y sepsis es elevado. Los factores que incrementan el riesgo de colangitis son: *a)* los corticoides, que muchos pacientes precisan para el control de la EII asociada; *b)* la cirugía biliar previa; *c)* la existencia de coledocolitiasis, y *d)* la presencia de una estenosis biliar marcada.

Cálculos biliares

Cerca de un 25% de los pacientes con CEP presentan cálculos biliares (habitualmente de bilirrubinato), aunque rara vez producen clínica. Su presencia es una complicación de la CEP y no excluye su diagnóstico; de hecho, en todo paciente no intervenido de la vía biliar que desarrolla una colangitis o un incremento brusco de su ictericia, se debe descartar mediante RNM la existencia de coledocolitiasis.

Estenosis dominantes del conducto biliar

Son la causa de la exacerbación de la sintomatología del paciente en un 20% de los casos.

Colangiocarcinoma

Se observa entre el 9 y el 30% de los casos⁸². Este riesgo es mayor en los pacientes con una CEP de larga evolución asociada a colitis ulcerosa, probablemente como consecuencia de una potenciación de la capacidad oncogénica cuando coexisten ambas entidades⁶⁶. El diagnóstico se debe sospechar ante cualquier deterioro clínico que se presente en un enfermo con una CEP previamente establecida, aunque habitualmente existe una gran dificultad para establecer el diagnóstico de certeza. Las exploraciones de imagen tradicionales como la ecografía y la TAC

sólo tienen un valor limitado en el diagnóstico precoz, siendo preciso recurrir con frecuencia a la colangiografía endoscópica, con los riesgos que comporta su realización. En general, el colangiocarcinoma aparece como una estenosis de más de 2 cm de longitud, irregular, con o sin imagen de masa asociada. Sin duda, la obtención de una citología por medio de una CPRE demostrativa de adenocarcinoma ofrece la máxima especificidad; sin embargo, la citología es muy poco sensible en estos casos. Dada la dificultad del diagnóstico definitivo, se han investigado en profundidad diferentes alternativas para efectuar un diagnóstico en estadios precoces; sin embargo, ningún parámetro ha logrado aumentar de forma significativa el número de colangiocarcinomas diagnosticados antes del THO o del fallecimiento del paciente. Entre éstos destacan: *a)* la utilización conjunta de marcadores tumorales⁸³; *b)* valores elevados del índice de la Clínica Mayo⁸⁴; *c)* utilización de la tomografía por emisión de positrones⁸⁵, y *d)* la aplicación de la citometría de flujo a la muestra obtenida por CPRE, puede, en ocasiones, contribuir al diagnóstico⁸⁶. Sin duda, la mayor aportación actual al diagnóstico del colangiocarcinoma lo constituye la RNM; en una serie reciente de 30 pacientes con colangiocarcinoma, se obtuvo el diagnóstico por RNM en 25 casos⁸⁰. Es probable que la realización de dos o más RNM en un plazo de tiempo relativamente corto permita identificar con mayor facilidad la existencia de un colangiocarcinoma. El riesgo de *hepatocarcinoma* es relativamente bajo en los pacientes con una CEP, pero no excepcional; en torno al 2% de todos los pacientes sometidos a THO por esta indicación presentaban un hepatocarcinoma en el hígado explantado⁸⁷.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la CEP; sin embargo, la búsqueda de éste está justificada por: *a)* su elevada morbimortalidad; *b)* la progresión clínica e histológica de la enfermedad, y *c)* la rareza de las remisiones espontáneas. Al igual que en otras patologías, nuestros objetivos fundamentales serán: mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la sintomatología en el caso de que ésta exista, evitar tanto las reactivaciones como la progresión clínica e histológica, evitar, en lo posible, la aparición de otras manifestaciones autoinmunes y, en último término, disminuir la mortalidad relacionada con esta entidad. La terapia debe abordar los siguientes aspectos:

Cuidados generales y régimen de vida

Dado que la historia natural de la enfermedad es larga, mientras el paciente está asintomático se debe recomendar la realización de una vida normal, aconsejando la práctica de ejercicio físico moderado. Los baños de sol previenen de forma parcial el desarrollo de osteomalacia asociada con la colestasis crónica. No se debe contraindicar el embarazo en las fases iniciales de la enfermedad.

Los anticonceptivos orales pueden inducir o agravar una colestasis preexistente; por este motivo, están contraindicados. Se deben evitar los fármacos hepatotóxicos.

Tratamientos de la colestasis crónica y sus complicaciones

El prurito es una de las manifestaciones más incapacitantes de la CEP. Existen múltiples opciones terapéuticas que se deben emplear de forma secuencial. Aunque un estudio detallado acerca del manejo del prurito no es el objetivo de la presente revisión, básicamente el tratamiento consiste una serie de medidas de aplicación progresiva. En primer lugar, cuidado de la piel con emolientes tópicos, uso de ropa de algodón cómoda, baños de agua caliente y antihistamínicos con escasos efectos centrales. Estas medidas son eficaces en un número muy limitado de pacientes, siendo precisa la utilización de resinas de intercambio iónico como la colestiramina; el clorhidrato de colestipol es una alternativa para los pacientes que no toleran la colestiramina. En aquellos con prurito refractario a las medidas anteriores, se debe descartar la existencia de una estenosis dominante susceptible de ser solucionada mediante abordaje endoscópico o radiológico; descartada la estenosis, se pueden emplear el fenobarbital a dosis de 60 mg/día por la noche y la rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día. Otros fármacos que se han utilizado para el tratamiento del prurito refractario incluyen naloxona, metiltestosterona, ondasetrón y luz ultravioleta. El AUDC puede disminuir el prurito en un número significativo de enfermos. El prurito refractario al tratamiento médico convencional antes mencionado y, en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto, debe considerarse candidato al THO.

Nutrición

Durante las fases iniciales de la enfermedad no existen alteraciones nutricionales llamativas, siendo tanto la esteatorrea como la malabsorción de vitaminas liposolubles típico de fases avanzadas de la enfermedad. La malabsorción puede responder a tres causas: *a)* disminución de la secreción de ácidos biliares; *b)* insuficiencia pancreática asociada, o *c)* enfermedad celíaca asociada. En caso de malabsorción severa se recomienda restringir la ingesta de grasas neutras a menos de 40 g/día, complementando esta ingesta con la administración de triglicéridos de cadena media (20 ml/8 h), que se absorben de forma adecuada a pesar del déficit de sales biliares. El déficit de vitamina A asintomático se detecta en el 50% de los casos. Se aconseja el aporte de 150.000 U por vía intramuscular una vez al mes. El déficit de vitamina K se observa con frecuencia en los pacientes ictericos y en aquellos que toman colestiramina. Se corrige mediante la administración de 10 mg de vitamina K parenteral una vez por semana (vía intramuscular o intravenosa). El déficit de vitamina E

rara vez causa síntomas importantes. No obstante, es recomendable la administración de 100-200 mg/día por vía oral.

La osteodistrofia hepática es frecuente y puede llegar a ser incapacitante. En la actualidad no existe un tratamiento específico de la osteodistrofia hepática que aparece en los pacientes con CEP.

Complicaciones sépticas de origen biliar

Cuando éstas aparecen, se debe realizar un adecuado tratamiento antibiótico; dos opciones válidas son el ciprofloxacino o la cefotaxima por vía parenteral durante 7-10 días. Si los pacientes presentan colangitis de repetición, es útil la administración de antibioterapia profiláctica de un modo indefinido. Si, a pesar de las medidas anteriores, los episodios de colangitis no se controlan o recidivan en un corto plazo de tiempo, es preciso el tratamiento endoscópico, y si éste fracasa, el THO.

Manejo de los cálculos biliares

En los pacientes en los que se demuestre la existencia de coledocolitiasis, se debe proceder a su extracción endoscópica; ésta no plantea problemas de especial importancia, aunque de ningún modo se podrá considerar el tratamiento definitivo. La única diferencia entre los pacientes con CEP sin y con cálculos es que estos últimos presentan una mayor frecuencia de colangitis y dolor abdominal que los primeros⁸⁸; además, el antecedente de cirugía biliar es más frecuente en los pacientes con litiasis. No se ha demostrado la eficacia del AUDC en la prevención de la recidiva de los cálculos biliares.

Tratamiento de las estenosis dominantes del conducto biliar común

Su manejo es controvertido, aunque probablemente, el abordaje endoscópico o radiológico mediante la realización de esfinterotomía, colocación de prótesis o drenajes, constituyen la primera alternativa terapéutica. En general, mejoran las complicaciones pero no alteran la historia natural, consiguiendo una respuesta inicial satisfactoria en más del 75% de los casos; por desgracia, las reestenosis son frecuentes y obligan a la repetición del procedimiento. Su principal efecto no deseado son las sepsis de origen biliar⁸⁹⁻⁹². Las intervenciones quirúrgicas sobre la vía biliar se deben evitar ya que no alteran la historia natural de la CEP e incrementan la frecuencia de colangitis bacteriana; los únicos enfermos que deben ser sometidos a una intervención quirúrgica deben reunir dos condiciones de forma simultánea: *a)* existencia de una estenosis dominante que no mejora con procedimientos endoscópicos o radiológicos o precisa la repetición continua de éstos, y *b)* que el trasplante hepático no esté indicado en ese momento (excelente función hepatocelular). En las situaciones

en las que la endoscopia y la radiología intervencionista fracasan y la función hepatocelular no es normal, está indicado el THO.

Colangiocarcinoma

Cualquier modalidad terapéutica ha obtenido malos resultados en estos pacientes, estando el THO contraindicado. En casos seleccionados es posible la resección quirúrgica; sin embargo, en la mayoría de los pacientes sólo será posible el tratamiento paliativo mediante la colocación de prótesis y la realización de drenajes biliares.

Tratamiento médico específico de la CEP

La patogenia de la CEP es desconocida; en consecuencia, no existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Ningún fármaco ha demostrado de forma definitiva una modificación clara de la historia natural de la enfermedad. La evaluación del tratamiento está dificultada por varias razones: *a)* curso indolente de la enfermedad en unos pacientes y agravamientos súbitos en otros; *b)* baja prevalencia, que impide o dificulta el reclutamiento de un número adecuado de enfermos en los ensayos; *c)* coexistencia de una EII; *d)* inicio tardío del tratamiento farmacológico; *e)* se desconoce el significado clínico de la mejoría de algunos parámetros analíticos como la fosfatasa alcalina, y *f)* variación histológica difícil de precisar. Se han utilizado los siguientes fármacos:

Ácido ursodesoxicólico

En la actualidad, el único fármaco que se puede recomendar es el AUDC. Éste actúa a varios niveles: *a)* facilita el aclaramiento hepático de ácidos biliares tóxicos y disminuye la captación ileal de ácidos biliares tóxicos; *b)* estabiliza la membrana del hepatocito expuesto a dosis tóxicas de algunos ácidos biliares como el quenodesoxicólico (efecto citoprotector), y *c)* disminuye la expresión de moléculas del sistema HLA de clase II tanto en los hepatocitos como en las células del epitelio biliar (acción inmunodepresora)⁹³. La dosis habitual de AUDC es de 8-10 mg/kg/día dividida en 3 tomas, habitualmente después del desayuno, comida y cena. La dosificación se mantiene inalterable a lo largo del tratamiento. No se conoce con exactitud cuánto tiempo debe prolongarse su administración, pero es recomendable que, una vez iniciada ésta, se mantenga durante toda la vida del enfermo o hasta la realización de un trasplante hepático. Tanto la colestiramina como el clorhidrato de colestipol quelan este fármaco e impiden su absorción, por lo que deben ser suspendidos antes del inicio de la administración de AUDC. Este tratamiento se debe complementar con el resto de medidas citadas en los apartados anteriores. Se espera una mejoría sintomática con alivio tanto del prurito como de la astenia en un plazo relativamente corto; asimismo, disminuyen los valores de fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspep-

tidasa y bilirrubina⁹⁴⁻¹⁰¹. La mejoría histológica y colangiográfica es menos llamativa y sólo se consigue a largo plazo, con duraciones del tratamiento superiores al año¹⁰²⁻¹⁰⁴. Un estudio ha demostrado la disminución de la formación de barro biliar en los pacientes a los que se coloca una prótesis en la vía biliar¹⁰⁵. También se ha descrito la mejoría parcial de la ictericia en un paciente con CEP y estenosis dominante de la vía biliar¹⁰⁶. Sin embargo, el AUDC no ha demostrado una disminución de la mortalidad o de la necesidad de un trasplante hepático, principales objetivos del tratamiento^{101,107,108}. El tratamiento con AUDC aumenta las concentraciones de ácido litocólico, que se ha demostrado tóxico en animales de experimentación; el tratamiento combinado de AUDC con fibra dietética hace que la cantidad de ácido litocólico generado por el AUDC sea menor y, en consecuencia, disminuir potencialmente los efectos secundarios del AUDC¹⁰⁹. El 10% de los pacientes presentan algún efecto secundario, en general leves, autolimitados y bien tolerados. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, por su efecto sobre la mucosa colónica (diarrea colerética); otros efectos secundarios que pueden aparecer son náuseas, vómitos, ocasional elevación de la cifra de transaminasas y discreto aumento del colesterol con disminución similar de las cifras de triglicéridos. En general, los efectos secundarios no obligan a la suspensión del tratamiento y no se deben tomar medidas especiales. Se deben realizar controles clínicos y bioquímicos cada 3-6 meses. El paciente debe ser visitado regularmente durante toda la vida, incluso el paciente asintomático. Se debe informar del riesgo de intervención quirúrgica sobre la vía biliar. El tratamiento con AUDC está desaconsejado durante el embarazo.

Alternativas al tratamiento con ácidos biliares

Se han utilizado múltiples fármacos, no habiendo demostrado en ningún caso la alteración de la historia natural de la enfermedad. En cualquier caso, la utilización de un fármaco distinto al AUDC debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorio de suficiente envergadura para demostrar su eficacia. Probablemente, sólo el metotrexato tiene perspectivas de utilización en un futuro próximo. En 1987 se publicó el primer ensayo, abierto, de tratamiento con metotrexato (MTX) en la CEP realizado sobre 21 casos, observándose una discreta mejoría exclusivamente en los pacientes en fase no cirrótica (mejoría biológica, histológica y colangiográfica), mientras que en aquellos en fase de cirrosis no había cambio alguno¹¹⁶. Posteriormente, otro estudio abierto realizado sobre un pequeño número de pacientes únicamente objetivó una discreta disminución de las cifras de fosfatasa alcalina¹¹⁷; este mismo resultado se ha observado en uno de los pocos estudios doble ciego efectuados hasta la fecha sobre un total de 24 pacientes¹¹⁸. Por último, en una serie publicada sólo en forma de resumen se comunicó que el MTX era eficaz en los pacientes con CEP, CBP y hepatitis autoinmune siempre que el tratamiento se iniciara de forma precoz¹¹⁸. También se ha ensayado el tratamiento combinado de AUDC más MTX, sin observar claras ventajas de

esta asociación frente al tratamiento con AUDC como monofármaco¹¹⁹. Por lo tanto, respecto al tratamiento con MTX en la CEP podemos concluir que: *a)* el número de pacientes tratados es escaso, lo que no permite extraer conclusiones definitivas; *b)* no se ha demostrado un beneficio claro del MTX en la CEP; *c)* algunos datos sugieren que la administración precoz del MTX pudiera ser eficaz (solo o en combinación con AUDC); *d)* la toxicidad es tolerable, y *e)* este tratamiento se debe evaluar en el contexto de ensayos multicéntricos, bien diseñados e incluyendo un número relativamente elevado de enfermos.

La administración de *corticoides* está contraindicada en la CEP, ya que se ha observado que no son útiles en el control de la enfermedad y, además, agravan de forma notable la enfermedad ósea; los únicos trabajos publicados al respecto son antiguos e incluyen un número muy limitado de pacientes^{110,111}. La combinación de corticoides y colchicina también se ha ensayado sin éxito¹¹².

El ensayo clínico más relevante acerca de la utilidad de la *D-penicilamina* en la CEP fue publicado en 1988¹¹³, observándose un aumento de la eliminación urinaria de cobre que no tenía ninguna trascendencia clínica o analítica alguna. Además, fue frecuente la toxicidad grave. Por lo tanto, su uso no está indicado en la CEP.

La *colchicina* inhibe, al menos teóricamente, la fibrogenesis y, por este motivo, se ha utilizado en la CEP. El estudio clínico más amplio, doble ciego y aleatorio, se ha efectuado sobre 84 casos. Al final del tratamiento, no se observaron diferencias clínicas o analíticas entre los pacientes tratados con colchicina y los tratados con placebo, lo que indica que este fármaco, al menos a la dosis de 1 mg/día, no es eficaz en el tratamiento de la CEP¹¹⁴.

El primer trabajo publicado sobre la utilidad del *FK-506* en el tratamiento de la CEP fue abierto, no aleatorio, sobre 10 pacientes y de corta duración de la terapia (más de un año). A pesar de estas limitaciones, los resultados fueron prometedores, con clara mejoría clínica y analítica (aunque no histológica)¹²⁰. Por lo tanto, es probable que en el futuro este fármaco se ensaye en protocolos multicéntricos, solo o asociado al AUDC.

En un ensayo piloto, se trataron 3 pacientes con *ubicuitina* a dosis de 30 mg por semana los primeros 3 meses y, posteriormente, a 20 mg por semana durante un mínimo de 6 meses, objetivando un muy discreto beneficio clínico y analítico, por lo que este abordaje sólo se puede considerar como experimental en este momento¹²¹.

Se ha objetivado que el *tamoxifeno* puede tener propiedades antifibróticas y éste es el motivo de ensayo en un grupo de 6 pacientes, observando una clara mejoría de la colestasis bioquímica, aunque no se pueden extraer más conclusiones debido al escaso número de pacientes y a la ausencia de biopsias postratamiento¹²².

Trasplante hepático

El THO es la única opción curativa en los pacientes con una CEP. Como norma, está indicado en fases más precoces de la cirrosis que en hepatopatías predominantemente no colestáticas. En un estudio realizado hace

aproximadamente 10 años sobre una serie de 1.000 trasplantes hepáticos, constituía el 10% de las indicaciones del THO en los Estados Unidos¹²³; las indicaciones actuales de éste son: a) presencia de complicaciones de la cirrosis hepática como hipertensión portal, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática; b) episodios recurrentes de colangitis bacteriana; c) bilirrubina sérica superior a 10 mg% durante más de 6 meses, en ausencia de una estenosis dominante susceptible de ser corregida mediante técnicas endoscópicas o radiológicas, y d) prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregidas mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto¹²⁴⁻¹²⁹. Aquellos pacientes en los que se haya efectuado el diagnóstico de un colangiocarcinoma sobre una CEP deben ser excluidos como candidatos para un THO. De hecho, la existencia de un colangiocarcinoma oculto (demostrado únicamente en el hígado explantado) es el factor aislado que más y peor condiciona la supervivencia del paciente trasplantado por una CEP, con una supervivencia actuarial a los 3 años de sólo el 13%; tan sólo aquellos colangiocarcinomas incidentales sin diseminación linfática tienen una supervivencia relativamente aceptable¹³⁰. El resto de las contraindicaciones son idénticas a las del resto de candidatos a un THO por otros motivos.

Los pacientes que se trasplantan por una CEP precisan una coledocoyunostomía y, en general, son superiores el período de hospitalización, el número de hemoderivados transfundidos y el tiempo operatorio; sin embargo, no existe una clara influencia sobre la mortalidad. La supervivencia actuarial esperable es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años^{15,131-138}. La experiencia en el trasplante de este tipo de pacientes condiciona las diferentes cifras de mortalidad en las series publicadas. Varios investigadores han analizado los factores de los que depende el éxito o el fracaso del THO en los pacientes con una CEP; entre ellos se encuentran: a) la existencia de colangiocarcinoma en el hígado explantado (hallazgo unánime en todas las series analizadas); b) el antecedente de cirugía biliar previa distinta a la colecistectomía tiene una influencia importante en gran parte, pero no en todas, las series analizadas¹³⁹, y c) otros factores se han relacionado con el éxito del THO, pero los resultados no son concordantes en todos los centros, como los índices pronósticos desarrollados por la Clínica Mayo y el Kings College^{48,49}, la realización de una coledocoyunostomía por el riesgo inherente de colangitis y sepsis secundaria o el HLA-DRw52⁵¹.

Es probable que la CEP recidive después del THO, aunque la frecuencia es baja y algunos autores se cuestionan su propia existencia¹⁴⁰⁻¹⁴³; en la mayor parte de los casos, la recidiva se inicia en la anastomosis quirúrgica y de forma relativamente precoz (durante el primer año). Para algunos autores, tanto la necesidad de retrasplante como el desarrollo de un rechazo ductopénico son más frecuentes en los pacientes trasplantados por esta indicación que por otras¹³³.

Por último, también se ha descrito la aparición de una colangitis esclerosante *de novo* en el injerto hepático de los

pacientes sometidos a un THO por una indicación diferente de la CEP¹⁴⁴. La aparición de esta colangitis esclerosante *de novo* se relacionó con una persistente por CMV, la existencia de infecciones bacterianas de repetición de la vía biliar, el desarrollo de infecciones oportunistas, la incompatibilidad ABO, la trombosis de la arteria hepática y un tiempo de isquemia prolongado. El diagnóstico de este cuadro clínico es particularmente difícil debido al solapamiento histológico con el rechazo crónico ductopénico, la coexistencia de estenosis biliar anastomótica y a la ausencia de una histología típica, dado que la fibrosis afecta habitualmente a la región perihiliar. La reaparición de los ANCA no se asocia a la recidiva de la CEP³⁷.

La EII entra en remisión en dos tercios de los pacientes después del THO; sin embargo, la inmunodepresión no previene la recidiva de la EII en el tercio restante. Desde el punto de vista clínico, la existencia de actividad de la EII después del THO se ha relacionado con un incremento en el número de rechazos celulares¹⁴⁵; este aspecto es controvertido, ya que la supervivencia actuarial del injerto hepático no se ve influido por la existencia o no de una EII subyacente¹⁴⁶. El riesgo de cáncer de colon no disminuye después del THO e, incluso, puede incrementarse de forma discreta, motivo por el que los pacientes deben someterse a un riguroso seguimiento endoscópico¹³⁷; este riesgo se mantiene en los pacientes sin actividad de su EII¹⁴⁸. Por otro lado, la realización del THO no altera de forma significativa la historia natural de la reservoritis¹⁴⁹. Se ha comunicado la aparición *de novo* de una EII después del THO en pacientes sometidos a un trasplante por un motivo diferente a la CEP¹⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilschanski M, Chait P, Wade JA et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1.415-1.422.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Progress in pediatric autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 282-288.
3. Broome U, Olsson R, Loof L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615.
4. Chapman RW. Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis—a decade of progress? *Gut* 1991; 32: 1.433-1.443.
5. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson R et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1.710-1.717.
6. Escorsell A, Pares A, Rodes J et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994; 21: 787-791.
7. Lundqvist K, Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 451-456.
8. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-239.
9. Balan V, LaRusso NF. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 647-649.
10. Ponsioen CI, Tytgat GN. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 551-553.

11. Cirillo NW, Zwas FR. Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1.447-1.452.
12. Harnois DM, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1997; 15: 23-41.
13. Mitchell SA, Chapman RW. Review article: the management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 33-43.
14. Van Milligen de Wit AWM, Van Deventer SJH, Tytgat GNJ. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 893-899.
15. Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994; 20: 14-19.
16. Klompmaker JJ, Haagsma EB, Verwer R et al. Primary sclerosing cholangitis and liver transplantation. *Scand J Gastroenterol (Supl)* 1996; 218: 98-102.
17. Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 575-588.
18. Wiesner RH, Porayko MK, Hay JE et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Transpl Surg* 1996; 2 (Supl 1): 99-108.
19. Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989; 13 (Supl 1): 43-49.
20. Harrison RF, Hubscher SG. The spectrum of bile, duct lesions in end-stage primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 1991; 19: 321-327.
21. Mattila J, Aitola P, Matikainen M. Liver lesions found at colectomy in ulcerative colitis: correlation between histological findings and biochemical parameters. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1.019-1.021.
22. Ludwig J, Colina F, Poterucha JJ. Granulomas in primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1995; 15: 307-312.
23. Scheuer PJ. Ludwig symposium on biliary disorders – part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 179-183.
24. Ludwig J, Barhan SC, LaRusso NF et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1981; 1: 632-640.
25. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 11-17.
26. Boberg KM, Lundin KEA, Schrupf E. Etiology and pathogenesis in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 470-558.
27. Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: recent developments. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 259-287.
28. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-933.
29. Mason AL, Xu L, Guo L et al. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 1998; 351: 1.620-1.624.
30. Tsimoyiannis EC, Grantzis E, Moutesidou K, Lekkas ET. Secondary sclerosing cholangitis: after injection of formaldehyde into hydatid cysts in the liver. *Eur J Surg* 1995; 161: 299-300.
31. Washington K, Clavien P-A, Killenberg P. Peribiliary vascular plexus in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Hum Pathol* 1997; 28: 791-795.
32. Leidenius MHK, Koskimies SA, Kellokumpu IH, Hockerstedt KAV. HLA antigens in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *APMIS* 1995; 103: 519-524.
33. Editorial. Inability to attribute susceptibility to primary sclerosing cholangitis specific aminoacid positions of the HLA-DRw52a allele. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.251-1.252.
34. Underhill A, Donaldson PT, Doherty DG et al. HLA DPB polymorphism in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 959-962.
35. Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, Broome U. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 870-878.
36. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, Weber P. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 532-536.
37. Haagsma EB, Mulder AH, Gouw AS et al. Neutrophil cytoplasmic autoantibodies after liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1993; 19: 8-14.
38. Chapman RW. The enigma of anti-neutrophil antibodies in ulcerative colitis primary sclerosing cholangitis: important genetic marker or epiphenomenon? *Hepatology* 1995; 21: 1.473-1.474.
39. Gordon SC, Quattrociochi-Longe TM, Khan BA et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1.802-1.809.
40. Martins EB, Graham AK, Chapman RW, Fleming KA. Elevation of gd T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1996; 23: 988-993.
41. Bloom S, Fleming K, Chapman R. Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1995; 36: 604-609.
42. Lim AG, Jazrawi RP, Levy JH et al. Soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 416-422.
43. Polzien F, Ramadori G. Increased intercellular adhesion molecule-1 serum concentration in cholestasis. *J Hepatol* 1997; 25: 877-886.
44. Marotta PJ, LaRusso NF, Wiesner RH. Sclerosing cholangitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 781-800.
45. Wiesner RH. Current concepts in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 969-982.
46. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-436.
47. Martin FM, Rossi RL, Nugent FW et al. Surgical aspects of sclerosing cholangitis. Results in 178 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 551-556.
48. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML et al. Natural history an prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1.710-1.717.
49. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992; 103: 1.893-1.901.
50. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.842-1.844.
51. Chapman R. Does HLA status influence prognosis in primary sclerosing cholangitis? *Gastroenterology* 1995; 108: 937-939.
52. Okolicsanyi L, Fabris L, Viaggi S et al. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 685-691.
53. Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, Van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1.606-1.611.
54. Buckley SE, DiPalma JA. Recognizing primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Am Fam Phys* 1996; 53: 195-200.
55. Boberg KM, Fausa O, Haaland T et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1.369-1.376.
56. Gohlke P, Lohse AW, Dienes HP et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996; 24: 699-705.
57. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-365.
58. McNair AN, Moloney M, Portmann BC et al. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 777-778.
59. Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1.301-1.305.
60. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in pa-

- tients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 36: 604-610.
61. Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1.285-1.288.
 62. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 432-440.
 63. Komfeld D, Ekborn A, Ihre T et al. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522-525; 571-572.
 64. Gurbuz AK, Giardiello FM, Bayless TM. Colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 37-41.
 65. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 331-338.
 66. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1.404-1.408.
 67. Leidenius MH, Farkkila MA, Karkkainen P et al. Colorectal dysplasia and carcinoma in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 706-711.
 68. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-239.
 69. Sandborn WJ, Waters GS, Pemberton JH. Ileal pouch-anal anastomosis and the problem of pouchitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1993; 13: 34-40.
 70. Heikius B, Niemela S, Lehtola J et al. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 153-161.
 71. Lindstrom E, Bodemar G, Ryden BO, Ihse I. Pancreatic ductal morphology and exocrine function in primary sclerosing cholangitis. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 451-456.
 72. Schimanski U, Stiehl A, Stremmel W, Theilmann L. Low prevalence of alterations in the pancreatic duct system in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1996; 28: 346-349.
 73. Sood GK, Vij JC, Mohapatra JR et al. Primary sclerosing cholangitis with chronic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 1990; 9: 309-310.
 74. Jewkes AJ, Macdonald F, Downing R et al. Labelled antibody imaging in pancreatic cancer, cholangiocarcinoma, chronic pancreatitis and sclerosing cholangitis. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 354-357.
 75. Lebovics E, Salama M, Elhosseiny A, Rosenthal WS. Resolution of radiographic abnormalities with ursodeoxy acid therapy of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2.143-2.147.
 76. Goldin E, Libson B, Wengrower D et al. Severe acute pancreatitis as the presenting symptom of primary sclerosing cholangitis: treatment by endoscopic insertion of a biliary stent. *Int Surg* 1990; 75: 58-60.
 77. Ernst O, Asselah T, Talbodec N, Sergent G. MR cholangiopancreatography: a promising new tool for diagnosing primary sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1.115-1.116.
 78. Becker CD, Grossholz M, Mentha G et al. MR cholangiopancreatography: technique, potential indications, and diagnostic features of benign, postoperative, and malignant conditions. *Eur Radiol* 1997; 7: 865-874.
 79. Fulcher AS, Turner MA, Capps GW et al. Half-Fourier RARE MR cholangiopancreatography: experience in 300 subjects. *Radiology* 1998; 207: 21-32.
 80. Campbell WL, Ferris JV, Holbert BL et al. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: evaluation with CT, cholangiography, US, and MR imaging. *Radiology* 1998; 207: 41-50.
 81. Guibaud L, Lachaud A, Touraine R et al. MR cholangiography in neonates and infants: feasibility and preliminary applications. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 27-31.
 82. Komfeld D, Ekborn A, Ihre T. Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1.042-1.045.
 83. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-869.
 84. Nashan B, Schlitt HJ, Tusch G et al. Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: timing for liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 1.105-1.111.
 85. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998; 28: 700-706.
 86. Sears RJ, Duckworth CW, Decaestecker C et al. Image cytometry as a discriminatory tool for cytologic specimens obtained by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cancer* 1998; 84: 119-126.
 87. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997; 27: 512-516.
 88. Kaw M, Silverman WB, Rabinovitch M, Schade RR. Biliary tract calculi in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 72-75.
 89. May GR, Bender CE, LaRusso NF, Wiesner RH. Non operative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 1.061-1.064.
 90. Mueller PR, Van Sonnenberg B, Ferrucci JT Jr et al. Biliary structure dilatation: multicenter review management in 73 patients. *Radiology* 1986; 160: 17-22.
 91. Skolkin MD, Alspaugh JP, Casarella WJ et al. Sclerosing cholangitis: palliation with percutaneous cholangioplasty. *Radiology* 1989; 170: 199-206.
 92. Lee JH, Schultz SM, England RE et al. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 57-64.
 93. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Theilmann L. Biliary secretion of bile acids and lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestasis and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1995; 23: 283-289.
 94. Beuers U, Spengler U, Kruis W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
 95. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990; 11: 120-123.
 96. Hayashi H, Higuchi T, Ichimiya H et al. Asymptomatic primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1990; 99: 533-535.
 97. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991; 14: 838-844.
 98. Beuers U, Spengler U, Kruis W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
 99. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 134-141.
 100. Stiehl A, Walker S, Stiehl L et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis: a 3-year pilot study with a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1994; 20: 57-64.
 101. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-695.
 102. Beuers U, Spengler U, Zwiebel F et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of the major hydrophobic bile acids in health and in chronic cholestatic liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 603-608.
 103. Lebovics E, Salama M, Elhosseiny A, Rosenthal WS. Resolution of radiographic abnormalities with ursodeoxycholic acid therapy of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2.143-2.147.
 104. Springer DJ, Gaing AA, Siegel JH. Radiologic regression of primary sclerosing cholangitis following combination therapy with an endoprosthesis and ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 1993; 11: 1.957-1.959.

105. Barrioz T, Ingrand P, Besson I et al. Randomised trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. *Lancet* 1994; 344: 581-582.
106. Fracchia M, Soubrane O, Houssin D, Galatola G. Temporary resolution of obstructive jaundice during ursodeoxycholic acid therapy in a patient with primary sclerosing cholangitis and a dominant biliary structure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 430-435.
107. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-695.
108. De Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, Van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43: 1.472-1.479.
109. Sauter G, Beuers U, Paumgartner G. Effect of dietary fiber on serum bile acids in patients with chronic cholestatic liver disease under ursodeoxycholic acid therapy. *Digestion* 1995; 56: 523-527.
110. Lawrence LR, Ruoff M. The radiology corner. Psoas abscess in granulomatous ileocolitis. *Am J Gastroenterol* 1970; 53: 537-542.
111. Quigley EM, LaRusso NF, Ludwig J et al. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 1.160-1.165.
112. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-436.
113. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J et al. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1.036.
114. Olsson R, Broome U, Danielsson A et al. Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1.199-1.203.
115. Wyman DR, Knox TA, Kaplan MM. A patient with primary sclerosing cholangitis ponders pulse: methotrexate paper. *Gastroenterology* 1994; 107: 1.570-1.571.
116. Kaplan MM, Arora S, Pincus SH. Primary sclerosing cholangitis and low-dose oral pulse methotrexate therapy. Clinical and histologic response. *Ann Int Med* 1987; 106: 231-235.
117. Knox TA, Kaplan MM. Treatment of primary sclerosing cholangitis with oral methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 546-552.
118. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494-499.
119. Lindor KD, Jorgensen RA, Anderson ML et al. Ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 11-15.
120. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K et al. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 455-459.
121. Ciecko-Michalska I, Bogdal J, Turowski G. Primary sclerosing cholangitis in ubiquitin treatment – A report of 3 cases. *Med Sci Monit* 1998; 3: 238-241.
122. Scapa E, Orda R. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and tamoxifen. *Int Hepatol Commun* 1996; 4: 149-152.
123. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S et al. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988; 20: 498-504.
124. Ahrendt SA, Pitt HA, Kalbo AN et al. Primary sclerosing cholangitis: resect, dilate, or transplant? *Ann Surg* 1998; 227: 412-423.
125. Wiesner RH, Porayko MK, Hay JE et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Surg*, 1996; 2 (Supl 1): 99-108.
126. Rosen HR, Shackleton CR, Martin P. Indications for and timing of liver transplantation. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1.069-1.102.
127. Hay JE. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: does medical treatment alter timing and selection? *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 9-17.
128. Crippin JS. Liver transplantation for cholestatic liver disease: screening and assessment of risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (Supl): 2-8.
129. Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 575-588.
130. Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 48-51.
131. Higashi H, Yanaga K, Marsh JW et al. Development of colon cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Hepatology* 1990; 11: 477-480.
132. Langnas AN, Grazi GL, Stratta RJ et al. Primary sclerosing cholangitis: the emerging role for liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1.136-1.141.
133. McEntee G, Wiesner RH, Rosen C et al. A comparative study of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Transplant Proc* 1991; 23: 1.563-1.564.
134. Abu-Elmagd KM, Malinchoc M, Dickson ER et al. Efficacy of hepatic transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 335-344.
135. Broomé U, Eriksson LS. Assessment for liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 20: 654-659.
136. Muesan P, Shanmugam RP, Devlin J et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transp Proc* 1994; 26: 3.574-3.576.
137. Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Harms BA et al. Relationships between sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery* 1995; 118: 615-620.
138. Lindgren A, Wallerstedt S, Olsson R. Prevalence of Crohn's disease and simultaneous occurrence of extraintestinal complications and cancer. An epidemiologic study in adults. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 74-78.
139. Ismail T, Angrisani L, Powell JE et al. Primary sclerosing cholangitis: surgical options, prognostic variables and outcome. *Br J Surg* 1991; 78: 564-567.
140. Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM, Hubscher SG. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis? *Hepatology* 1994; 20: 356-361.
141. Sheng R, Zajko AB, Campbell WL, Abu-Elmagd K. Biliary structures in hepatic transplants: prevalence and types in patients with primary sclerosing cholangitis vs those with other liver diseases. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 297-300.
142. Davern TJ, Lake JR. Recurrent disease after liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis* 1998; 9: 86-109.
143. Boyer TD. Does primary sclerosing cholangitis recur after liver transplantation? No! *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (Supl 1): 24-25.
144. Sebahg M, Farges O, Kalil A et al. Sclerosing cholangitis following human orthotopic liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 81-90.
145. Miki C, Harrison JD, Gunson BK et al. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: an analysis of patients undergoing liver transplantation. *Br J Surg* 1995; 82: 1.114-1.117.
146. Shaked A, Colonna JO, Goldstein L, Busuttill RW. The interrelation between sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in patients undergoing liver transplantation. *Ann Surg* 1992; 215: 598-605.
147. Bleday R, Lee B, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 908-912.
148. Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Harms BA et al. Relationships between sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery* 1995; 118: 615-620.
149. Zins BJ, Sandborn WJ, Penna CR et al. Pouchitis disease course after orthotopic liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis and an ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2.177-2.181.
150. Riley TR, Schoen RE, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 279-282.