

Colangite esclerosante primária (CEP)

Primary sclerosing cholangitis (PSC)

MOYSÉS MINCIS¹, RICARDO MINCIS² E SILVIA CALICHMAN³

RESUMO

A CEP é uma doença hepática colestática crônica caracterizada por estenoses da árvore biliar intra e extra-hepática, que pode causar cirrose e colangiocarcinoma em 10% a 30% dos pacientes. Comumente associa-se com a doença inflamatória intestinal e pode causar morte por insuficiência hepática. A CEP é considerada doença hepática imunomediada, multifatorial, multigenética de causa desconhecida. CPRE e colangiopancreatografia ressonância são recomendadas para o diagnóstico de CEP. O clássico achado em “contas de rosário” é resultado de áreas multifocais de estenoses de ductos biliares intra ou extra-hepáticas, intercalados com segmentos normais ou dilatados. A citologia de ductos biliares com estenoses e os dados histológicos de material obtidos por punção possibilitam o diagnóstico de colangiocarcinoma. Não há tratamento eficaz para a CEP. O AUDC pode reduzir as elevações de enzimas hepáticas, seu efeito sobre a histologia hepática e o prognóstico são inconclusivos. O transplante hepático continua sendo o único tratamento comprovado a longo prazo para a CEP, porém com recorrência em 20% a 40% dos pacientes.

Unitermos: Colangite, Colangiocarcinoma, Colangite Esclerosante Primária.

SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by strictures of the biliary tree intrahepatic and extrahepatic that may cause cirrhosis and cholangiocarcinoma in 10%-30% of patients. It is commonly associated with intestinal inflammatory disease and ultimately leading to death by liver failure. PSC is considered to be an immune-mediated liver disease of multifactorial and multigenetic origin of unknown etiology. ERCP and magnetic resonance cholangiopancreatography are recommend for diagnosing PSC. The classical «beaded» cholangiographic findings in PSC result from multifocal areas of stricturing of intra or extrahepatic bile ducts with the intervening segments of normal or dilated ducts. Cytology from bile ducts strictures and histopathological findings in bile ducts are indicated to diagnosis of cholangiocarcinoma. There is no efficiency therapy for PSC. Ursodeoxycholic acid may improve liver enzymes, its effects on liver histology and prognosis are inconclusive. Repeat endoscopic dilatations and prothesis may be benefic in some cases. Liver transplantation remains the only proven long-term treatment for PSC but recurrence of PSC in the liver graft affets as many as 20% – 40% of patients.

Keywords: Cholangitis, Cholangiocarcinoma, Primary Sclerosing Cholangitis.

1. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. **2.** Professor Mestre da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. **3.** Doutorando da Faculdade de Ciências Médicas de Santos.
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Moysés Mincis - Rua Baronesa de Itu, 821 - Ap. 142 - CEP 01231-001 - São Paulo - SP/e-mail: zincale@uol.com.br. **Recebido em** 28/05/2009. **Aprovação para publicação em** 25/06/2009.

INTRODUÇÃO

A colangite é uma síndrome cujas causas podem ser classificadas em: primária (com ou sem colite ulcerativa), infecciosa (bacteriana, oportunista) e vascular (obstrução da artéria hepática, com agentes citotóxicos infundidos na artéria hepática). A resultante final é a fibrose progressiva e o desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos. Nas fases iniciais, a lesão predomina no sistema biliar, a destruição dos hepatócitos é mínima e a insuficiência hepática ocorre tardiamente.

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

Na CEP, todos os ductos biliares (intra-hepáticos e extra-hepáticos) podem ser envolvidos por processo inflamatório, fibrosante e crônico, que resulta na obliteração da árvore biliar, podendo ocasionar cirrose biliar, hipertensão portal e morte por insuficiência hepática¹. Endoscopicamente pode-se verificar a presença de varizes esofagogástricas, gastropatia da hipertensão portal e, em alguns casos, retração da papila duodenal².

Em 10% a 30% dos casos, a CEP pode desenvolver colangiocarcinoma em um ano³ e em 50% dos casos em cinco anos⁴. Neoplasias malignas hepáticas e extra-hepáticas ocorrem mais frequentemente em pacientes com CEP^{5,6}. Uma das associações mais estudadas é CEP e doença inflamatória intestinal (DII). Estima-se que 70% a 100% dos pacientes com CEP têm DII (colite ulcerativa ou Moléstia de Crohn)^{7,8}.

Essa associação não é devido a fatores de risco de genes comuns. O polimorfismo genético associado com DII, tais como CARD15, TL R-4, CARD4, SLC22AA, SLC22A5, DLG5 e MDR1, não constitui fator para CEP⁷. Desse modo, há um “mistério” para explicar tão elevada associação entre DII e CEP. Em alguns estudos, concluiu-se que a DII quando associada com CEP apresenta curso e complicações diferentes quando comparado com DII não associada com CEP⁹. Não comprometimento do reto assim como maior risco (embora pequeno) para câncer colorretal seriam mais comuns quando há a mencionada associação. Diferenças quanto ao curso clínico evolutivo foram também verificadas em grupos étnicos diferentes¹⁰.

Portanto, todos os dados mencionados permitem sugerir que a DII representa fenótipo diferente (quando há associação CEP-DII). Há na literatura relatos de associação de CEP com crianças que apresentam imunodeficiência primária¹¹, com hepatite autoimune¹², com sarcoidose¹³, com a presença

de *Helicobacter pylori*¹⁴ e com a pancreatite autoimune¹⁵. Nesse grupo de pacientes, todos tinham mais de 50 anos de idade e responderam bem a terapia com corticosteroides¹⁵. A CEP com pancreatite autoimune seria diferente da CEP sem pancreatite autoimune^{16,17,18}.

ETIOPATOGENIA

A CEP é uma doença de etiologia desconhecida com componente imunológico multifatorial e poligênico. Há associação entre os haplotipos HL A1-B8-DR3, DR6 e DR2 e suscetibilidade à CEP bem estabelecida, e com HLADR4 é protetora. Aumento de IgG4 pode existir em um subgrupo de pacientes com CEP, que poderia significar envolvimento com pancreatite autoimune e possível resposta ao tratamento com corticosteroides¹⁹.

Anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA) são encontrados no soro de 70% dos pacientes se os níveis de fosfatase alcalina estiverem elevados, mas também em 30% a 40% daqueles com colite ulcerativa ou hepatite crônica autoimune, mas sem CEP. O teste é sensível mas não específico e não existem evidências de seu papel patogênico. Os anticorpos persistem após o transplante hepático. Os imunocomplexos circulantes podem estar aumentados. Observa-se uma predisposição genética com risco de CEP 100 vezes maior dos familiares de primeiro grau apresentarem a doença²⁰ com distúrbios imunológicos frequentes, mas é provável que a CEP seja imunomediada e não autoimune.

A CEP pode ter uma base infecciosa. Alterações da histologia hepática e dos ductos biliares à colangiografia podem ser encontradas em infecções como a criptosporidíase e em síndromes de imunodeficiência. Alguns autores admitem que haja translocação bacteriana pelo sangue portal e poderia eventualmente explicar a associação com DII. Em trabalho já citado¹⁴, autores admitem como hipótese que o refluxo de bile do duodeno para o trato biliar possa transportar a bactéria *Helicobacter pylori* para o sistema biliar proximal e possivelmente favorecer o desenvolvimento e/ou progressão da CEP em alguns pacientes.

DIAGNÓSTICO

A primeira descrição da CEP teria sido em 1924²¹. Apesar de transcorridos tantos anos, os conhecimentos adquiridos ainda não são suficientes. O diagnóstico pode ser difícil especialmente nas fases iniciais da doença porque os pacientes frequentemente são assintomáticos. Os homens

são duas vezes mais afetados que as mulheres, sendo que a faixa prevalente situa-se entre 25 e 45 anos de idade. A maioria dos pacientes procura assistência médica por vezes ainda na fase assintomática, em geral quando são encontrados níveis séricos elevados de fosfatase alcalina ou de aminotransferases.

O estudo diagnóstico deve basear-se na anamnese, exame físico e exames complementares. No interrogatório, é importante saber se há história compatível com DII, doença autoimune e colangite ativa. Os familiares de primeiro grau apresentam risco de 100 vezes de apresentarem CEP²². Os sintomas aparecem com a progressão da doença e incluem prurido (em 70% dos casos), icterícia (60%), fadiga (75%), perda de peso (40%)²³. Pode haver também esteatorreia, pigmentação da pele, ascite, edema e hemorragia por rotura de varizes esofagogástricas.

O exame físico, nas fases iniciais, pode não revelar nenhum dado significativo. Os sinais quando existem são hepatomegalia (em 35% dos casos), icterícia intermitente (45%), esplenomegalia (35%), pigmentação da pele (25%), escoriações (21%) e outros sinais como xantomias, ascite e edema. Embora muito raramente, pode haver casos de insuficiência hepática aguda com sinais e sintomas correlatos²⁴. Pode haver também dados sugestivos de doenças associadas. Deve-se investigar também a respeito da existência de infecção associada, especialmente importante pelo risco de desenvolver colangite bacteriana secundária à obstrução biliar.

EXAMES LABORATORIAIS

A elevação da fosfatase alcalina é a alteração laboratorial mais comum na CEP. Geralmente é de 3 a 10 vezes o valor normal. Segundo alguns autores, a relação AST/ALT ≥ 1 está significativamente associada com cirrose ou má evolução da CEP²⁵. Geralmente as aminotransferases estão duas a três vezes acima dos valores normais. A maioria dos pacientes tem os níveis totais das bilirrubinas normais. Um aumento das mesmas pode resultar em estenose devido à progressão da doença, colangite aguda, coledocolitíase ou surgimento de processo maligno.

Alteração do tempo de protrombina ou diminuição dos níveis de albumina podem refletir progressão da doença. Os níveis séricos de IgM e gamaglobulina estão aumentados em 40% (50% dos casos). Cerca de 9% dos pacientes podem apresentar aumentos séricos do IgG4. Esses pacientes diferem dos com níveis de IgG4 normais e têm menor frequência de DII associada, e menor tempo para a indicação de transplante,

possivelmente por representar forma evolutiva mais grave. Cerca de 97% dos pacientes têm pelo menos um anticorpo detectável²⁶, mas não há anticorpo antimitocondrial²⁷ e como ocorre em todos os pacientes com colestase, os níveis séricos de cobre e ceruloplasmina estão aumentados.

EXAMES DE IMAGENS

A ultrassonografia pode mostrar espessamento dos ductos biliares. As imagens da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) são conclusivas para o diagnóstico e mostram áreas irregulares de estenose e dilatações (aspecto de “colar de pérolas” ou em “contas de rosário”) da árvore biliar intra e extra-hepática. As estenoses são curtas (0,5 a 2 cm de comprimento) e angulares, com segmentos interpostos de ductos discretamente dilatados ou aparentemente normais. Evaginações semelhantes a divertículos podem ser vistas ao longo do colédo.

As colangiografias podem revelar comprometimento apenas nos ductos intra-hepáticos ou nos ductos extra-hepáticos ou até mesmo em um ducto hepático. As imagens são normais na doença que acomete os pequenos ductos²⁷. A tomografia computadorizada pode revelar dilatação segmentar e mimetizar o raro colangiocarcinoma difuso. A colangiressonância (CR) pode mostrar ductos periféricos discretamente dilatados e não conectados aos ductos centrais em vários segmentos do fígado. O parênquima hepático pode estar hipertenso. A CR, por ser exame não-invasivo, tem sido mais utilizada que a CPRE, ambos porém se equivalem para o diagnóstico²⁸, sendo entretanto a CPRE exame mais preciso para a avaliação de estreitamentos extra-hepáticos.

Para o estudo diagnóstico da CEP verificou-se, com relação à CR, sensibilidade de 85%, especificidade de 87% e acurácia de 83%. Quanto à CPRE, a sensibilidade foi de 89% e especificidade de 80% e a acurácia de 85%²⁹. Estudos recentes mostram que a elastografia é exame útil para a avaliação da fibrose e fases da doença colestatória crônica³⁰.

HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

Exames de perfusão dos ductos biliares nos fígados, removidos por ocasião do transplante, mostram várias alterações que não são diagnósticas. Entretanto, a presença associada de número reduzido de ductos biliares, proliferação ductular e depósito substancial de cobre, com necrose interface, é muito sugestivo de CEP.

O diagnóstico diferencial com cirrose biliar primária deve basear-se principalmente nas imagens colangiográficas e na pesquisa negativa de anticorpos antimitocondriais. A CEP pode apresentar-se como hepatite crônica, principalmente

em crianças ou como cirrose criptogenética. A diferenciação da colangite esclerosante secundária, decorrente de afecções como estenose biliar pós-operatória ou coledocolitíase, depende da história de cirurgia prévia ou da demonstração de cálculos biliares. O diagnóstico diferencial deve também ser feito com afecções biliares congênitas, neoplasias dos ductos biliares e histiocitose X. Para avaliar o prognóstico há o modelo da Clínica Mayo, entre outros modelos, que se baseia nos níveis de bilirrubina sérica, estágio histológico e existência de esplenomegalia.

DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE CC

Como mencionado, o CC é complicação que pode ocorrer no curso da CEP e estar associado tanto aos grandes como aos pequenos ductos, mas, em geral, está associado à colite ulcerativa. O diagnóstico é extremamente difícil e deve basear-se, além dos dados clínicos, em exames complementares, principalmente na citologia esfoliativa e/ou biópsia de material obtido por meio de CPER. Entretanto, o CC pode ser esclerótico e são obtidos resultados falso-negativos. Se a tomografia, colangiografia e a ressonância magnética forem realizadas, o diagnóstico pode ser definido ou considerado provável em 85% dos casos²⁷. PET (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons), utilizando radiomarcadores, pode detectar pequenos CC. A eliminação dos radiomarcadores é diferente entre os tecidos malignos e não-malignos.

A presença de CC está associada com mau prognóstico pela dificuldade de diagnóstico (especialmente precoce) e terapêutica ineficaz. A sobrevida média é de apenas 6 meses após o diagnóstico. Em trabalho recente, verificou-se que CC em jovens (≤ 25 anos) é raro e quando associado com CEP apresenta alta prevalência de Moléstia de Crohn e com prognóstico similar ao dos adultos³¹.

TRATAMENTO

Não há tratamento eficaz para a CEP. Foram feitas revisões sistemáticas (Cochrane Review) a respeito da eventual eficácia dos glicocorticoides³² e D-penicilamina³³. Concluiu-se que não há dados suficientes para indicar ou refutar o uso desses medicamentos no tratamento da CEP. O ácido ursodesoxicólico (AUDC), também baseado em revisão sistemática (Cochrane Review), melhorou significativamente alterações bioquímicas hepáticas mas não houve evidência para indicar ou refutar seus efeitos clínicos na CEP³⁴.

A colangioscopia transpapilar pode facilitar a extração de cálculos. Com esse procedimento foi possível verificar cálculos em 23 dos 41 casos (56%) de CEP, 7 dos quais (30%) não haviam sido detectados pela colangiografia.

Houve extração de cálculos em 10, sendo que em 7 casos houve necessidade de associar litotripsia³⁵.

Em um trabalho, verificou-se que o tratamento endoscópico na fase “inicial” de casos com estreitamentos acentuados, associado com altas doses de AUDC, aumentou significativamente a sobrevida e reduziu os índices de CC³⁶. A colocação de próteses (com ou sem dilatação de balão) está indicada em pacientes com estenose única ou dominante e de localização extra-hepática. As próteses devem ser trocadas após 3 a 4 meses (para evitar colangite secundária e obstrução). Após a retirada de prótese, ocorrem sempre recidivas. Vale mencionar o estudo experimental (em camundongos) com um homólogo do AUDC (o 24 - norUrsodeoxycholic) que mostrou ser superior ao AUDC³⁷.

Outros estudos vêm sendo desenvolvidos, entre os quais o uso de medicamento indicado para o tratamento da hiperlipidemia que foi capaz de reduzir a fosfatase alcalina e a GGT em pacientes com CEP com vários tipos de doenças hepáticas³⁸, mas que necessita ainda ser ampliado e revisto. Pode haver também necessidade de tratamento sintomático do prurido com colestiramina³⁹.

O transplante hepático é a única forma de tratamento a longo prazo, embora possa ocorrer recidiva em 20% a 40% dos casos⁴⁰. A existência de HLA-DR13 (no receptor) está associada a uma redução de sobrevida após 5 a 10 anos quando comparado com o grupo HLA-DR13 negativo. Deve-se evitar possível cirurgia em pacientes com CEP, pois pode dificultar tecnicamente o posterior transplante⁴¹.

CONCLUSÕES

A CEP é uma doença hepática colestatia crônica de etiologia desconhecida, multifatorial, poligênica e imunomediada. Cerca de 75% dos pacientes com CEP apresentam DII, que geralmente precede a CEP. A DII quando associada com CEP apresenta alto risco cumulativo para câncer colorretal, pior sobrevida e provavelmente mesmo após proctocolectomia. A CEP pode estar associada com pancreatite autoimune, síndrome que responde ao tratamento com corticosteroides. Em 10% a 30% dos casos, pode desenvolver colangiocarcinoma em um ano de evolução e em 50% dos casos em cinco anos. Em adultos jovens (≤ 25 anos) parece haver alta prevalência desse tumor com Doença de Crohn, sendo o prognóstico nesse grupo similar ao descrito em adultos idosos.

Para o estudo diagnóstico de CEP, é importante lembrar que familiares de primeiro grau de pacientes com CEP apresentam risco de aproximadamente 100 vezes maior comparado com o da população geral. No interrogatório,

é importante saber se há história compatível com DII, doença autoimune e colangite ativa. Os sintomas incluem principalmente prurido, fadiga, perda de peso e icterícia. A elevação da fosfatase alcalina é geralmente de 3 a 10 vezes o valor normal, sendo a alteração laboratorial mais comum. Pode haver também aumentos das aminotransferases. Em 97% dos casos há pelo menos um anticorpo detectável, mas não há anticorpo antimitocondrial. Se os exames forem anormais, solicitar ultrassonografia para excluir obstrução extra-hepática e também verificar se há espessamento dos ductos biliares.

Para exames diagnósticos conclusivos de CEP, deve-se indicar inicialmente a colangiressonância que, em geral, equivale quanto ao diagnóstico a CPRE, sendo esta, entretanto, o exame mais preciso para a avaliação de estreitamentos extra-hepáticos. A tomografia computadorizada pode revelar dilatação segmentar e mimetizar o raro colangiocarcinoma difuso. A elastografia é exame útil para a avaliação da fibrose e as fases da doença coleostática crônica. Ao exame da histologia hepática, a presença associada de número reduzido de ductos biliares, proliferação ductular e depósito substancial de cobre, com necrose interface, são dados sugestivos de CEP.

A confirmação diagnóstica de colangiocarcinoma pode ser feita com o auxílio da citologia esfoliativa e da biópsia de material obtido por CPRE. Entretanto, se o colangiocarcinoma for esclerótico, os resultados podem ser falso-negativos. A tomografia computadorizada com imagens na fase tardia é especialmente importante. PET, utilizando radiomarcadores, pode detectar pequenos colangiocarcinomas. Não há tratamento eficaz para a CEP. O AUCD pode melhorar significativamente as alterações bioquímicas hepáticas, mas não se conhecem os eventuais efeitos clínicos.

O tratamento endoscópico na fase “inicial” de casos de estreitamento acentuado, associado com altas doses de AUCD poderia (segundo alguns autores) aumentar significativamente a sobrevida e reduzir os índices de colangiocarcinomas. A colocação de próteses está indicada em pacientes com estenose única ou dominante e de localização extra-hepática. O transplante hepático é a única forma de tratamento a longo prazo, embora possa haver recidiva em 20% a 40% dos casos.

REFERÊNCIAS

1. macFaul GR, Chapman RW. Sclerosing Cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(3):288-93.
2. Parlak E, Bahattin C, Disibeyaz S, Köksal AS, Sahin B. An endoscopic finding in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;65(3):532-36.
3. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Sem Liver Dis* 2006;26:41-51.
4. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Steenberg WV. Incidence, Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-35.
5. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smynk TC, Susan A. Prevalence and Risk Factors for Gallbladder Neoplasia in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence for Metaplasia – Displasia – Carcinoma Sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):907-13 .
6. Bergquist A, Exbom A, Olsson R et al. J Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing Hepatol 2002;36:321-27.
7. Karlsen TH, Hampe J, Wiencke K, et al. Genetic polymorphism associated with inflammatory bowel disease do not confer risk for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:115-21.
8. Aadland E, Scherump E, Fausa O, Elgjok K, Heilo A, Askhus T, Gjone E. Primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:655-64.
9. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD; a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-6.
10. Moayyeri A, Daryani NE, Bahrami H, et al. Clinical course of ulcerative colitis in patients with and without primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:366-370.
11. Rodrigues F, Davies EG, Harrison P et al. Liver disease in children with primary with immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004;145:333-39.
12. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:585-92.
13. Maambo E, Brett AS, Vasuveda R, Burns RG. Hepatolibiary Sarcoidose Presenting as Sclerosing Cholangitis: Long-Term Follow-Up. *Dig Dis Science* 2007;52:363-65.
14. Krasonskas AM, Yao Y, Randhawa P, et al. Helicobacter pylori May Play a Contributory Role in the Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis* 2007;52:2265-70.
15. Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan: presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004;16:585-92.
16. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Is primary sclerosing cholangitis different from sclerosing chocholangitis with autoimmune pancreatitis ? *J Gastroenterol* 2007;42:600-1.
17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:621-31.
18. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis:proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J gastroenterol* 2006;41:613-25.
19. Maggs JRL, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(3):310-16.
20. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005;252-56.
21. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, et al. Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11:7-16.

- 22.** Karlsten TH, Schrupf E, Boberg MK. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13:5421-31.
- 23.** Geonzon-Gonzales MR. Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology Nursing* 2007;30(2)102-5.
- 24.** Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Brome U. Primary sclerosing cholangitis can present with acute liver failure: report of two cases. *J Hepatol* 2006;44:1005-8.
- 25.** Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver international* 2007;27:694-99.
- 26.** Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2000;32:182-87.
- 27.** Sherlock S, Dooley J. Colangite Esclerosante In: Sherlock S, Dooley J, editores. *Doença do Fígado e do Sistema Biliar*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004;223-32.
- 28.** Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endoscopic* 2006;64:219-23.
- 29.** Berstad A, Aabakken L, Smith H, Aasen S, Boberg K, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-20.
- 30.** Corpechot C, El Naggar A, Pujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:118-24.
- 31.** Bojörnsson E, Angulo P. Cholangiocarcinoma in Young Individuals With and Without Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1677-82.
- 32.** Chen W, Gluud C. Glucocorticoids for primary sclerosing cholangitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
- 33.** Klingenberg SL, Chen W. D-penicillamine For Primary Sclerosing Cholangitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
- 34.** Chen W, Gluud C. Bile Acids for Primary Sclerosing Cholangitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
- 35.** Awadallah NS, Chen YK, Piraka C, Antillon MR, Shah RJ. Is there a role for cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2006;101:284-91.
- 36.** Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Sem Liver Dis* 2006;26:52-61.
- 37.** Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abeb4) Knockout mice. *Gastroenterology* 2006;130:465-81.
- 38.** Kita R, Takamatsu S, Kimura T, Kokuryu H, Osaki Y, Tomono N. Bezafibrate may attenuate biliary damage associated with chronic liver diseases accompanied by high serum biliary enzyme livers. *J Gastroenterol* 2006;41:686-92.
- 39.** Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: Pruritus in colestatic and other liver diseases. *Alimentary Pharmacol & Therapeutics* 2003;17:857-870.
- 40.** Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12:S73-5.
- 41.** Schmitz V, Neuman UP, Puhl G, et al. Surgical complications and long-term outcome of different biliary reconstruction in the liver transplantation for primary sclerosing cholangitis – choledochoduostomy versus choledochojejunostomy. *Am J Transplant* 2006;6:379-85.