

Atualização sobre Colangite Esclerosante Primária: Aspetos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos

Eva Abrantes Matias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos

maio de 2022

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, particularmente aos meus pais e avós. O meu eterno agradecimento por tudo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Jorge Santos, pela orientação, disponibilidade e paciência demonstrados ao longo da realização desta monografia.

À Faculdade de Ciências da Saúde, por todo o conhecimento que me transmitiu, académico e não académico.

Aos meus pais, por todo o amor, apoio e incentivo prestados durante o meu percurso académico.

Aos meus avós, pela educação que me deram e por tudo o que fizeram por mim, são sem dúvida uns segundos pais.

A todos os meus amigos da Covilhã e de Albufeira, por todos os momentos incríveis vividos e por me aturarem estes anos todos.

A todos os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

A Colangite Esclerosante Primária (CEP) é uma doença colestática crônica imunomediada caracterizada por inflamação, estenose e fibrose concêntrica dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. A CEP ocorre mais frequentemente em homens entre os 30 e os 40 anos de forma assintomática. Quando sintomática, os sintomas mais comuns são prurido, fadiga, dor abdominal no quadrante superior direito e icterícia. O diagnóstico baseia-se na elevação da concentração sérica dos marcadores de colestase e em achados característicos na CPRM, sendo importante excluir causas secundárias de colangite esclerosante. Existe uma forte associação entre a DII e a CEP, já que a maioria dos doentes com CEP têm DII concomitante. Além disso, uma síndrome de sobreposição com a hepatite autoimune é outra forma de apresentação, particularmente em doentes na idade pediátrica. Os doentes com CEP possuem um risco acrescido de desenvolver neoplasias, nomeadamente hepatobiliares e colorretais (na CEP-DII). A gestão da CEP foca-se maioritariamente no tratamento dos sintomas e das complicações resultantes, já que o único tratamento curativo é o transplante hepático, com risco de recorrência da doença. Apesar de terem sido feitos alguns progressos na compreensão da fisiopatologia e da história natural da CEP, não foi identificado nenhum agente terapêutico eficaz, sendo necessária investigação adicional. Deste modo, o objetivo desta monografia é realizar uma revisão da literatura existente sobre a CEP, nomeadamente a sua etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico, associação com outras doenças, complicações, tratamento e prognóstico.

Palavras-chave

Colangite Esclerosante Primária; Colangite Biliar; Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Hepatite Autoimune; Colangite Esclerosante Autoimune.

Abstract

Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) is a chronic immune mediated cholestatic disease characterized by inflammation, stenosis, and concentric fibrosis of the intra and extra-hepatic bile ducts. PSC most often occurs asymptotically in men between the ages of 30 and 40. When symptomatic, the most common symptoms are pruritus, fatigue, abdominal pain located to the right upper quadrant, and jaundice. The diagnosis is established based on elevated serum concentrations of cholestasis markers and characteristic findings on magnetic resonance cholangiography, while simultaneously excluding secondary causes of sclerosing cholangitis. There is a strong association between inflammatory bowel disease (IBD) and PSC, as most patients with CEP have concomitant IBD. In addition, an overlap syndrome with autoimmune hepatitis is another form of presentation, particularly in pediatric patients. Patients with CEP have an increased risk of developing malignancies, particularly hepatobiliary and colorectal (in PSC-IBD) malignancies. CEP's management is mostly focused on symptomatic treatment and management of concurrent complications, as the only curative treatment is liver transplantation, which still carries some risk of disease recurrence. Although some progress has been made in understanding the pathophysiology and the course of the disease, no effective therapeutic agent has been identified and further research is needed. Thus, the aim of this monograph is to conduct a review of the existing literature on PSC, approaching namely its etiology, epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, association with other diseases, complications, treatment and prognosis.

Keywords

“Primary Sclerosing Cholangitis”; “Biliary Cholangitis”; “Inflammatory Bowel Disease”; “Crohn’s Disease”; “Ulcerative Colitis”; “Autoimmune Hepatitis”; “Autoimmune Sclerosing Cholangitis”.

Índice

I. INTRODUÇÃO	1
I.1. Conceito	1
I.2. Epidemiologia	1
I.3. Fisiopatologia	1
I.4. Clínica	1
I.5. Diagnóstico	1
I.6. Associação com outras doenças	2
I.7. Complicações	2
I.8. Tratamento	2
I.9. Prognóstico	2
II. MATERIAIS E MÉTODOS	3
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
III.1. Epidemiologia	5
III.2. Fisiopatologia	6
III.3. Sinais e Sintomas	9
III.4. Diagnóstico	10
III.4.1. Bioquímica	10
III.4.2. Serologia	10
III.4.3. Exames de Imagem	11
III.4.4. Histologia	14
III.5. Diagnóstico Diferencial	16
III.6. Associação com outras doenças	19
III.6.1. Doença Inflamatória Intestinal	19
III.6.2. Síndrome de sobreposição CEP- HAI	20
III.7. Complicações	22
III.7.1. Deficiência de vitaminas lipossolúveis e doença óssea metabólica	22
III.7.2. Colangite bacteriana	22
III.7.3. Estenoses dominantes	23
III.7.4. Colangiocarcinoma	23
III.7.6. Neoplasia colorretal	24
III.7.7. Adenocarcinoma da vesícula biliar	24
III.7.8. Cirrose e Carcinoma hepatocelular	25
III.8. Tratamento	26
III.8.1. Tratamento farmacológico	26

III.8.2. Tratamento endoscópico	29
III.8.3. Tratamento cirúrgico	29
III.9. Prognóstico	31
IV. CONCLUSÃO	33
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

Lista de Figuras

Figura 1: Imagens de CPRM – Estádio inicial da CEP.	13
Figura 2: Imagem de CPRE – Estádio avançado da CEP.....	14
Figura 3: Imagem histológica de ducto biliar em doente com CEP	15

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação colangiográfica de Amsterdão para a CEP	13
Tabela 2: Estadiamento da CEP – Critérios de Ludwig	15
Tabela 3: Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da CEP	18

Lista de Acrónimos

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CBP	Colangite Biliar Primária
CC	Colangiocarcinoma
CEA	Colangite Esclerosante Autoimune
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada
CPRM	Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gamaglutamil Transferase
HAI	Hepatite Autoimune
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
LSN	Limite Superior Normal
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana
TC	Tomografia Computorizada
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
UDCA	<i>Ursodeoxycholic Acid</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

I. INTRODUÇÃO

I.1. Conceito

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica imunomediada caracterizada por múltiplas estenoses e dilatações dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, levando à fibrose hepática progressiva. (1,2)

I.2. Epidemiologia

A CEP é uma doença rara diagnosticada mais comumente em homens (65% - 70%) entre as idades de 30 e 40 anos e com uma incidência e prevalência maiores no norte da Europa e nos Estados Unidos da América. (3)

I.3. Fisiopatologia

Os mecanismos patogênicos da CEP ainda não são totalmente compreendidos, no entanto o processo é presumivelmente multifatorial. A CEP provavelmente ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis após exposição a fatores ambientais, iniciando uma série de eventos que envolvem interações complexas entre os sistemas imunes inato e adaptativo, levando a danos nos colangiócitos e a fibrose progressiva. (4) A forte associação a certos haplótipos HLA e a frequência de distúrbios autoimunes extra-hepáticos concomitantes apoiam o conceito de que a CEP é um fenômeno imunomediado. (5)

I.4. Clínica

A maioria dos doentes com CEP são assintomáticos na apresentação e são diagnosticados após testes de função hepática anormais realizados por outros motivos. (6) Nos doentes sintomáticos, a dor abdominal é o sintoma mais frequente (20%), seguida de prurido (10%), icterícia (6%) e fadiga (6%), contudo pode diferir amplamente entre os doentes (3). Numa fase mais avançada, hepatomegalia e esplenomegalia podem estar presentes em 44% e 39% dos pacientes, respetivamente. (3)

I.5. Diagnóstico

O diagnóstico de CEP baseia-se na elevação da concentração sérica dos marcadores de colestase, nomeadamente fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (GGT), em combinação com achados de imagem, através de colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), com alterações características do ducto biliar incluindo estenoses multifocais e dilatações segmentares, quando outros distúrbios colestáticos e causas secundárias são excluídos. (2)

I.6. Associação com outras doenças

A CEP está fortemente associada à doença inflamatória intestinal (DII), sendo que cerca de 70% dos pacientes com CEP têm DII subjacente, mais frequentemente colite ulcerosa em mais de 75% dos casos. (7) Doentes com CEP e DII concomitante têm um fenótipo distinto de DII com uma incidência aumentada de pancolite, ileíte de refluxo e preservação retal. (8)

Em 10% a 15% dos doentes com CEP, existe uma síndrome de sobreposição com a hepatite autoimune (HAI), sendo mais comum em idade pediátrica. (9) O diagnóstico é sugerido pela elevação das aminotransferases, da imunoglobulina gama (IgG) e dos autoanticorpos, sendo necessária biópsia hepática para confirmação. (10)

I.7. Complicações

A vigilância, a detecção precoce e o tratamento de neoplasias são elementos vitais da gestão de doentes com CEP. (11) Indivíduos com CEP apresentam risco aumentado para malignidades hepatobiliares, enquanto que aqueles com CEP associada a DII apresentam risco também para cancro colorretal. (12)

I.8. Tratamento

O tratamento da CEP é problemático, dado que ainda não foi identificada nenhuma forma específica ou eficaz de farmacoterapia. (11)

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é a base do tratamento para outras doenças colestáticas e resultados de estudos demonstraram que doses padrão de UDCA, nomeadamente 13 a 15 mg/kg/dia, melhoraram valores analíticos como a FA, mas não a sobrevida e a necessidade de transplante hepático em doentes com CEP. (8,9)

Mais recentemente surgiram novos agentes farmacológicos visando: i) modulação da composição da bÍlis; ii) imunomodulação; iii) manipulação da microbiota intestinal; iv) anti-fibróticos. (12)

O transplante hepático é o único procedimento curativo para a CEP, mas a recorrência não é incomum. (13)

I.9. Prognóstico

A história natural da CEP é altamente variável entre doentes, no entanto o intervalo médio do diagnóstico de CEP até à morte do doente que não realiza transplante hepático é de 12 a 18 anos. (11) Foram descritos vários modelos prognósticos para a CEP, sendo um dos objetivos determinar o melhor momento para a realização de transplante hepático. (14)

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta monografia foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica sobre a Colangite Esclerosante Primária, com enfoque na epidemiologia, fisiopatologia, sinais e sintomas, diagnóstico, associação com outras doenças, tratamento, complicações, diagnóstico diferencial e prognóstico.

A pesquisa bibliográfica e revisão da literatura foi realizada com recurso à plataforma PubMed, com as palavras-chave “primary sclerosing cholangitis”, “biliary cholangitis”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease”, “ulcerative colitis”, “autoimmune hepatitis” e “autoimmune sclerosing cholangitis”. De modo a proceder à seleção dos artigos, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão e metanálises; publicações posteriores a 2012; artigos escritos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Além disso, foram também aplicados critérios de exclusão, nomeadamente: relatos de caso; artigos publicados antes de 2012, exceto quando de elevada relevância; artigos publicados noutros idiomas, para além de inglês, espanhol ou português.

Desta seleção resultaram 71 artigos, tendo sido dada mais importância à literatura mais recente.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

III.1. Epidemiologia

De acordo com estudos realizados na Europa, América do Norte, Austrália e Ásia, as taxas de incidência da CEP variam de 0 a 1,3 por 100.000 habitantes / ano e as taxas de prevalência de 0 a 16,2 por 100.000 habitantes (15). Em crianças, a CEP é ainda mais rara, apresentando uma incidência de 0,2 casos por 100.000 crianças por ano e uma prevalência de 1,5 por 100.000 crianças (16). A incidência e a prevalência da CEP variam geograficamente e são mais altas na América do Norte e no norte da Europa quando comparadas à Ásia e ao sul da Europa (5). Embora sejam necessários mais estudos, esta variação parece dever-se, em grande parte, a diferenças na suscetibilidade genética à doença entre diferentes grupos étnicos. (17)

A CEP afeta ambos os sexos e todas as faixas etárias, no entanto, mais de 60% dos doentes são homens e a idade média do diagnóstico é de 30 a 40 anos, ocorrendo maioritariamente em doentes não fumadores. (18) A CEP pediátrica apresenta-se tipicamente no início da segunda década e também apresenta uma ligeira predominância masculina. (19)

Existe uma forte associação com a DII e estima-se que 80% dos doentes diagnosticados com CEP têm DII concomitante, existindo uma predominância masculina 2:1. (6)

Indivíduos que têm um parente de primeiro grau com CEP têm um risco 9 a 39 vezes maior de desenvolver a doença em comparação com a população em geral. (5)

Não foram identificados fatores de risco claros, ambientais ou clínicos, para o aparecimento da CEP, no entanto alguns estudos sugerem que fumadores e amigdalectomizados têm uma probabilidade menor de desenvolver CEP. (14)

A prevalência da doença está a aumentar e o que contribuiu provavelmente para este acréscimo foi o aumento do conhecimento sobre a doença, fatores ambientais não identificados, melhoria das ferramentas de diagnóstico e o registo digitalizado de pacientes. (4,15)

III.2. Fisiopatologia

Os mecanismos patogénicos da CEP não são totalmente compreendidos, no entanto sabe-se que o processo é provavelmente multifatorial e que estão envolvidos quer fatores genéticos quer ambientais. (20) Os fatores genéticos contribuem em cerca de 10% para uma predisposição e podem explicar o aumento do risco de CEP em parentes de primeiro grau de doentes com CEP (1). Já os fatores ambientais têm um impacto de mais de 50%. (21)

Estudos de associação do genoma completo identificaram mais de 20 genes de suscetibilidade que provavelmente contribuem para a patogénese da CEP, sendo que os achados mais predominantes se encontram no cromossoma 6, no complexo antigénico leucocitário humano (HLA). (1,4) Os genes HLA B8, DR3 (HLADRB1*0301) e DRw52a15 proporcionam um risco aumentado de CEP, enquanto outros estão associados a um pior prognóstico (DR2 e DDR3) e outros são protetores (HLA-DR4). (22) No contexto de transplante hepático, os dadores com HLA-DRB1*07 apresentam um aumento do risco de rejeição do enxerto, enquanto a presença de HLA-DQB1*03, HLA-DRB1*04, e HLA-DQB1*07 no recetor pode ter papéis protetores. (23)

Estes dados confirmaram o papel do sistema imune adaptativo na patogénese da CEP, uma vez que as classes I e II do HLA estão envolvidas no reconhecimento de antigénios exógenos e endógenos e na sua apresentação às células T. (24) A associação forte ao HLA afirma um vigoroso envolvimento das respostas imunes adaptativas, determinando que antigénios é que podem ser apresentados ao recetor de células T (21). Antigénios derivados do intestino são potenciais gatilhos destas respostas imunes, e as células T ativadas, que exprimem os recetores de superfície celular integrina $\alpha 4\beta 7$ e CCR9, são depois recrutadas para o tecido hepático como resultado da expressão anormal no fígado dos respetivos ligandos, tais como a molécula 1 de adesão celular da adressina vascular da mucosa (MAdCAM-1) e a proteína quimiotática CCL25, que estão tipicamente limitadas ao intestino. (20) Fígados de doentes com CEP demonstraram forte expressão de CCL25, o que permite que as células T CCR9+, que são geradas durante a inflamação do cólon, se infiltrem no fígado por adesão ao MadCAM-1. (25) No fígado, estes linfócitos ativados promovem inflamação biliar que leva à apoptose e necrose de colangiócitos, e, posteriormente, fibrose tecidular. (26)

Este fenómeno explica o facto de a CEP poder recorrer após colectomia e a DII após transplante hepático, levando à hipótese de existir uma migração inapropriada de linfócitos entre o intestino e o fígado, em que linfócitos intestinais ativados sofrem circulação enterohepática e persistem como células de memória que causam inflamação hepática. (5)

Estudos de associação do genoma completo definiram 15 loci não-HLA de risco para a CEP (27), que se sobrepõem a outras condições imunomediadas complexas (incluindo colite

ulcerosa, doença de Crohn, doença celíaca, diabetes tipo 1, sarcoidose, psoríase e artrite reumatóide) e correspondem em grande parte a vias de função imunitária, sugerindo que os doentes com CEP têm uma predisposição subjacente para a autoimunidade que precede outros insultos biliares, incluindo os que envolvem uma maior permeabilidade intestinal e acumulação tóxica de ácidos biliares. (24)

A hipótese de a CEP ser uma doença autoimune é apoiada pela elevada frequência de DII em doentes com CEP, pela coexistência de outras doenças autoimunes e pela presença de múltiplos autoanticorpos. (25) Até 25% dos doentes com CEP desenvolvem condições autoimunes, incluindo doença autoimune da tiróide, diabetes tipo 1, artrite reumatóide e doença celíaca. (24) Além disso, uma alta proporção de pacientes com CEP tem autoanticorpos inespecíficos, bem como autoanticorpos que se ligam a células epiteliais biliares, tendo sido demonstrado que ativam o sistema imune inato, induzindo a expressão do fator de transcrição ERK1/2 e a suprarregulação de *toll like receptors* (TLR), levando à produção de citocinas inflamatórias. (5) No entanto, devido à predominância masculina, à ausência de resposta ao tratamento imunossupressor e à falta de um autoantígeno específico de CEP, a hipótese de considerar a CEP uma doença autoimune deve ser vista com cautela. (25)

Devido à associação entre DII e CEP, foi formulada uma hipótese centrada na microbiota intestinal. (28) A translocação de produtos bacterianos inflamatórios (por exemplo, lipopolissacáridos) de um trato gastrointestinal inflamado para o sistema venoso portal causa uma resposta inflamatória sistêmica, o que pode causar disrupção entre as junções de oclusão das células epiteliais biliares através de um mecanismo imune inato dependente de TLR, expondo os colangiócitos diretamente aos ácidos biliares, o que pode promover lesão e inflamação (5,29), e, em última instância, fibrose. (28) Esta hipótese levou ao desenvolvimento de ensaios clínicos envolvendo transplante fecal, antibióticos não absorvíveis e outros meios de manipulação da microbiota intestinal. (26)

Distúrbios primários ou secundários na homeostase biliar e défices nos mecanismos de proteção ou compensação, tais como o chamado "guarda-chuva de bicarbonato", foram implicados na patogénese da CEP. (3) O principal mecanismo de proteção dos colangiócitos contra os efeitos potencialmente nocivos dos ácidos biliares é a secreção de bicarbonato que forma um "guarda-chuva de bicarbonato" (camada alcalina na membrana apical dos colangiócitos estabilizada pelo glicocálix biliar, e pela formação luminal de micelas mistas de fosfolípidos, colesterol e ácidos biliares). (1) O TGR5 detecta a concentração de sais biliares hidrofóbicos e estimula a secreção de cloreto e bicarbonato, já a FUT2 é relevante para manter o glicocálix estável. (30) A disfunção deste mecanismo protetor, ou da sua regulação, pode, portanto, predispor a danos colangiocitários e contribuir para o

desenvolvimento de colangiopatias crônicas. (31) Esta hipótese levou à criação e experimentação de fármacos para o tratamento da colestase, envolvendo a manipulação molecular dos ácidos biliares e a regulação do seu metabolismo. (26)

A função deficitária dos colangiócitos resultante de uma combinação de insultos ao epitélio biliar (provavelmente envolvendo inflamação, toxicidade dos ácidos biliares sobre os colangiócitos e efeitos lesivos dos produtos derivados de bactérias) contribui provavelmente para a patogênese da CEP. (24) Os colangiócitos respondem aos insultos através de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas (1), expressando uma série de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral α , interleucina-6, interleucina-8, e outras moléculas bioativas, que compõem parte da resposta imune inata e medeiam o recrutamento e estimulação de células T, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* (NK), entre outras. (20) A desregulação de tais "colangiócitos ativados", particularmente em pessoas geneticamente suscetíveis, pode conferir uma predisposição para o desenvolvimento e progressão da CEP. (20)

Independentemente da ordem dos mecanismos fisiopatológicos mencionados ou dos fatores desencadeantes, uma via final comum da interrelação celular leva à ativação de células estreladas hepáticas (e possivelmente de miofibroblastos portais) com consequente fibrose, deposição de colagénio e produção de tecido cicatricial causando as estenoses nos ductos biliares. (26)

III.3. Sinais e Sintomas

As doenças hepáticas colestáticas, nas quais se inclui a CEP, abrangem uma grande variedade de entidades e são caracterizadas pelo comprometimento hepatobiliar na produção e excreção de biliar, com colestase consequente. (32) Na CEP é observada uma colestase obstrutiva crônica devido às estenoses biliares, sendo um componente essencial no desenvolvimento da doença hepática progressiva. (26)

A maioria dos doentes com CEP são assintomáticos na apresentação e são diagnosticados após testes de função hepática anormais (com perfil colestático) solicitados por outros motivos. (6)

Os sinais mais frequentes no diagnóstico são a hepatomegalia (em 44% dos pacientes) e a esplenomegalia (em 39%), que se apresentam numa fase de doença avançada, quando já existe hipertensão portal. Os sintomas, quando presentes, são a dor abdominal (em 20% dos pacientes), o prurido (em 10%), a icterícia (em 6%), e a fadiga (em 6%). (3,20) O prurido, devido à colestase, pode variar de leve a incapacitante, resultando em escoriações severas e diminuição da qualidade de vida. (2)

Sinais e sintomas associados à hipertensão portal e cirrose hepática descompensada (icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, hemorragia varicosa) raramente são observados nos estádios iniciais, manifestando-se mais tarde no curso da doença. (1,2)

Em pacientes com DII associada, a dor abdominal, diarreia e hemorragia gastrointestinal podem ser os únicos sintomas de apresentação, juntamente com testes de função hepática indicativos de colestase. (3)

A osteoporose está associada à CEP avançada, mas também à duração da DII. Na colestase grave prolongada pode ocorrer má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), manifestando-se com esteatorreia, perda de peso não intencional e coagulopatia (1).

O desenvolvimento de febre, calafrios, dor no quadrante superior direito, com ou sem icterícia, sugere um quadro de colangite bacteriana, que pode ocorrer esporadicamente, mesmo na ausência de estenoses dominantes ou manipulação biliar. (14)

III.4. Diagnóstico

Os critérios diagnósticos incluem um aumento do nível sérico de FA persistente (> 6 meses), achados colangiográficos de estenoses dos ductos biliares detetados por meio de CPRM ou CPRE, e exclusão de colangite esclerosante secundária. (4,20)

III.4.1. Bioquímica

Os testes de função hepática na CEP exibem um perfil tipicamente colestático. A elevação do valor da FA sérica é a marca bioquímica da CEP, sendo que aumentos entre 3 a 10 vezes o limite superior ao normal (LSN) ocorrem em 95% dos casos. (33) Apesar disso, o valor de FA pode ser normal aquando do diagnóstico e pode sofrer flutuações ao longo do curso da doença. (1)

Em crianças, o intervalo de normalidade dos níveis de FA é bastante amplo devido ao desenvolvimento ósseo. Além disso, até 25-50% das crianças com CEP têm um valor de FA normal. Deste modo, a GGT é considerada um marcador mais preciso de CEP em crianças. (16)

A elevação dos níveis séricos de alanina (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) é geralmente menos pronunciada e tipicamente inferior a 5 vezes o LSN. (14) O aumento das aminotransferases acima do que é considerado normal dentro da CEP pode sugerir uma doença mais inflamatória com características de HAI, que está presente em aproximadamente 5% a 14% dos casos (3).

O nível sérico de bilirrubina total é normal na maioria dos casos ao diagnóstico, no entanto níveis elevados de bilirrubina conjugada devem levantar suspeita de doença mais avançada, coledocolitíase ou malignidade. (1)

III.4.2. Serologia

Foram detetados vários autoanticorpos no soro de doentes com CEP, incluindo anticorpos anti-nucleares, anticorpos anti-cardiolipina, tiroperoxidase, fator reumatóide e anticorpos anti músculo liso, o que indica um estado alterado da resposta ou da regulação imunitária. (14,33) A CEP não possui autoanticorpos diagnósticos, os anticorpos atípicos perinucleares antineutrófilos citoplasmáticos são positivos em 26% - 94% dos doentes com CEP, contudo não são específicos da doença e não se refletem no prognóstico. (30)

Anticorpos antinucleares e anticorpos anti-músculo liso foram relatados em 20% a 50% dos indivíduos e a sua presença, especialmente juntamente com elevações de imunoglobulinas totais, deve justificar uma avaliação para a síndrome de sobreposição HAI-CEP. (3)

Aproximadamente 10% dos pacientes com CEP apresentam níveis séricos aumentados de IgG4 e têm um pior prognóstico do que aqueles com níveis séricos normais de IgG4. (20) A EASL (*European Association for the Study of the Liver*) recomenda que os níveis séricos de IgG4 sejam medidos em todos os doentes com CEP aquando do diagnóstico, sendo que, nos pacientes com IgG4 elevada, é importante distinguir CEP com níveis elevados de IgG4 de colangite esclerosante associada a IgG4 dado que esta distinção terá implicações nas opções de tratamento, estratégias de vigilância e prognóstico a longo prazo. (34) Plasmócitos IgG4-positivos abundantes (> 10 por campo de alta potência em biópsia) e uma proporção de plasmócitos IgG4/IgG-positivos > 40% são a favor de colangite esclerosante associada a IgG4 em detrimento de CEP. (35) Os critérios de diagnóstico HISORt, que consistem em histologia, imagiologia, serologia, envolvimento de outros órgãos e resposta à corticoterapia, têm sido frequentemente utilizados para o diagnóstico de colangite esclerosante associada a IgG4. (13)

III.4.3. Exames de Imagem

Doentes que se apresentam com sinais e sintomas colestáticos são muitas vezes submetidos inicialmente a ecografia abdominal e/ou tomografia computadorizada (TC). Em doentes com CEP, na ecografia (apesar de não ser diagnóstica), pode ser visualizado o espessamento concêntrico ecogénico da parede mural, envolvendo os ductos biliares extra-hepáticos, com dilatações segmentares dos ductos biliares intra-hepáticos e tríades portais ecogénicas. (36) Também se podem visualizar cálculos biliares e pólipos inflamatórios na vesícula biliar. A TC demonstra um espessamento concêntrico dos ductos biliares extra-hepáticos, resultando em estenoses e dilatações alternadas dos ductos biliares com aumento do contraste. (37)

Convencionalmente, o diagnóstico de CEP é baseado na evidência radiológica de ductos biliares anormais pela CPRE ou, mais recentemente, pela CPRM, sendo este último atualmente o exame de escolha, por ser menos invasivo e apresentar uma sensibilidade de 86% e especificidade de 94% para o diagnóstico de CEP em adultos (38). As diretrizes da AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) e da EASL recomendam a CPRM como primeira opção em casos de suspeita de CEP (37), tendo substituído a CPRE, que é um método invasivo com potenciais complicações graves, incluindo pancreatite, colangite, perfuração e hemorragia (39). A CPRM permite a visualização de estenoses de

pequenos ductos, que muitas vezes não são visualizados durante a CPRE, no entanto, quando houver suspeita clínica com achados de CPRM negativos ou não diagnósticos, a CPRE deve ser realizada. (32)

As características colangiográficas clássicas de doentes com CEP incluem estenoses e dilatações multifocais dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos (5), contudo estas não são patognomônicas de CEP. (40) Os achados diferem entre os estádios específicos da doença e o tipo de ducto biliar envolvido. O sistema de classificação colangiográfica de Amsterdão utiliza uma apreciação qualitativa das anomalias na árvore biliar em pacientes com CEP, com recurso a CPRE (tabela 1).

O estágio inicial é caracterizado por múltiplas estenoses segmentares anulares ou curtas (1-2 mm) com os ductos biliares levemente dilatados, criando uma aparência de “colar de pérolas” (figura 1). (32) Em estádios mais avançados da CEP, os ductos biliares na periferia do parênquima hepático podem não ser bem visualizados e podem ter aspeto de “árvore podada” devido à progressão da fibrose e estenoses avançadas que obliteram pequenos ductos periféricos (figura 2). (36)

Num estágio avançado da doença, a elastografia transitória, um método não invasivo de avaliação da fibrose, pode ser utilizada para estimar o grau de fibrose hepática na CEP. (2)

Tabela 1: Classificação colangiográfica de Amsterdão para a CEP. Adaptado de (39)

Tipo de ducto envolvido	Alterações colangiográficas
Intra-hepático	
o	Sem alterações visíveis
I	Múltiplas alterações de calibre; dilatação mínima
II	Múltiplas estenoses; dilatações saculares; arborização biliar reduzida
III	Apenas ductos maiores preenchidos (devido a alterações dos ductos periféricos) apesar de pressão hidrostática adequada; Árvore biliar com desbaste periférico intenso (aspeto de “árvore podada”)
Extra-hepático	
o	Sem alterações visíveis
I	Contornos irregulares dos ductos; sem estenose
II	Estenoses segmentares
III	Estenoses em toda a extensão do ducto
IV	Margens extremamente irregulares; colangiectasias (dilatações semelhantes a divertículos)

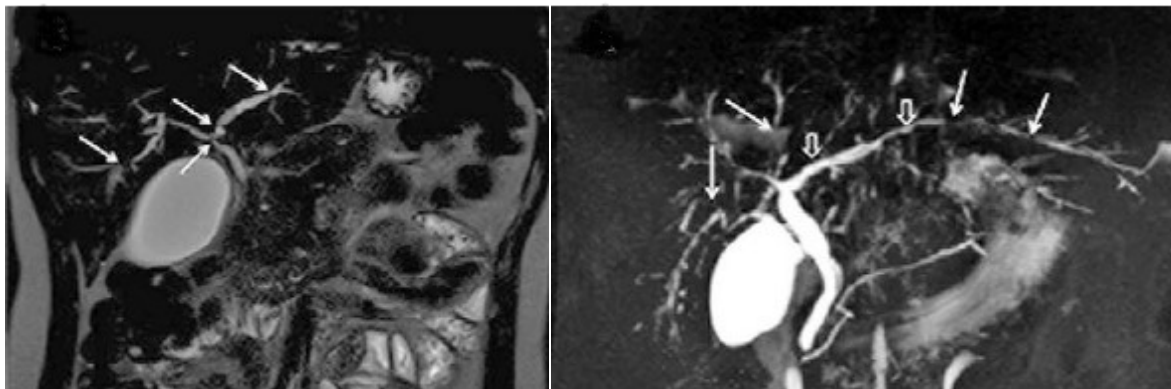


Figura 1: Imagens de CPRM – Estádio inicial da CEP: na imagem à esquerda observam-se múltiplas estenoses segmentares curtas e anulares (setas) e ductos biliares ligeiramente dilatados; à direita observa-se o aspeto clássico dos ductos biliares em “colar de pérolas”, com múltiplas estenoses (setas) e dilatações multifocais (setas abertas). Retirado de (32).

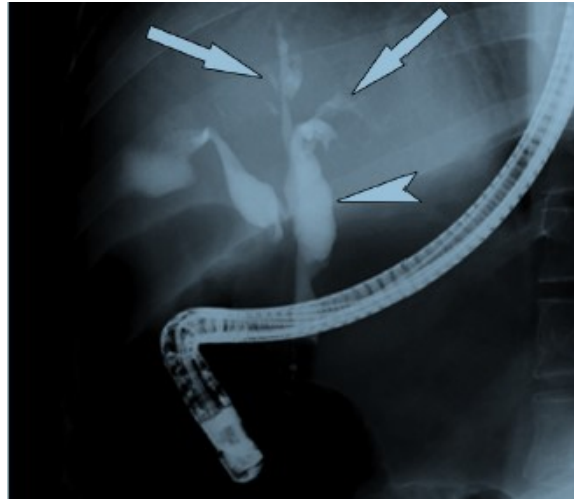


Figura 2: Imagem de CPRE – Estádio avançado da CEP: observam-se ductos biliares periféricos obliterados, com aspecto de "árvore podada" (setas) e ducto biliar extra-hepático dilatado (ponta da seta). Retirado de (37).

III.4.4. Histologia

A biópsia hepática geralmente é desnecessária no diagnóstico da CEP, mas é útil para avaliar a síndrome de sobreposição de CEP-HAI e CEP de pequenos ductos. (6)

A CEP de pequenos ductos possui características clínicas, bioquímicas e histológicas de CEP na presença de um colangiograma normal e representa 5% dos doentes com CEP (4). Na biópsia hepática há evidência de CEP caracterizada por inflamação portal com edema ou fibrose leve, proliferação de ductos ou ductúlos e colangite fibrosa não supurativa leve (4). Parece ter um curso menos agressivo e ser menos provável de desenvolver colangiocarcinoma (CC) em comparação com a CEP clássica. (3) Estima-se que 20% dos indivíduos com CEP de pequenos ductos desenvolvem CEP de grandes ductos (intra ou extra-hepáticos) num período de 7 a 10 anos, o que apoia a hipótese de que a CEP de pequenos ductos é um estágio inicial da doença clássica. (1,5)

As características histológicas da CEP incluem fibrose periductal com inflamação, proliferação dos ductos biliares e ductopenia (14), sendo que a apresentação clássica é a fibrose concêntrica periductal com aspecto em "casca de cebola" das vias biliares, no entanto apenas é encontrada em menos de 25% dos casos de CEP (figura 3). (2,5) Apesar de ser a apresentação clássica, esta não é específica, tendo sido descrita ocasionalmente em obstruções da via biliar, colangite biliar primária (CBP), rejeição ductopénica pós-transplante hepático e quimioterapia intra-arterial. (3)

Para estadiar a CEP, avaliar a progressão da doença e prever os resultados a longo prazo e a sobrevivência na ausência de transplante são utilizados *scores* histológicos. (1) Na tabela 2 apresenta-se o sistema de classificação de Ludwig.

Tabela 2: Estadiamento da CEP – Critérios de Ludwig. Retirado de (1)

Estádio	Características
I	Estádio portal: dilatação e edema das tríades portais; infiltrado inflamatório portal leve; colangite não destrutiva com infiltração de linfócitos nas vias biliares; proliferação ductular; fibrose periductal; colangite fibro-obliterante
II	Estádio periportal: expansão portal com fibrose estendendo-se ao parênquima; fibrose periportal que se estende ao parênquima hepático causando hepatite de interface
III	Estádio septal: formação de septos fibrosos; degeneração das vias biliares
IV	Cirrose

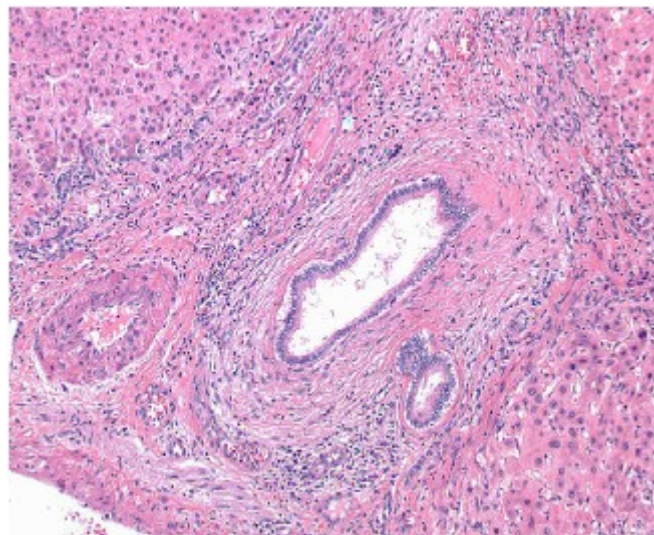


Figura 3: Imagem histológica corada com hematoxilina e eosina de ducto biliar em doente com CEP - observa-se o aspeto clássico de CEP com fibrose periductal concêntrica ("casca de cebola") com edema e infiltrado inflamatório. Retirado de (17).

III.5. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de CEP requer a exclusão de causas secundárias de colangite esclerosante, pelo que estas constituem importantes diagnósticos diferenciais (30) :

- Colangiopatia da SIDA
- Colangiocarcinoma
- Coledocolitíase
- Colangite Eosinofílica
- Colangite associada a IgG4
- Colangite isquémica
- Quimioterapia intra-arterial
- Colangiopatia dos mastócitos
- Pancreatite recorrente
- Colangite piogénica recorrente
- Trauma biliar cirúrgico
- Colangite esclerosante no doente crítico

A colangite associada ao síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) afeta tipicamente doentes com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) com função imunológica acentuadamente diminuída (contagem de CD4 < 100/mm³). Os mecanismos envolvidos incluem infeções que afetam os ductos biliares, isquemia, lesão de nervo do sistema nervoso autónomo e invasão direta do epitélio dos ductos biliares pelo próprio VIH. Os agentes patogénicos mais comuns na colangite relacionada com a SIDA são o citomegalovírus, o *Cryptosporidium parvum*, o complexo *Mycobacterium avium*, e o vírus do herpes simplex. (37)

Coledocolitíase, colangiocarcinoma, pólipos, doenças pancreáticas (por exemplo: pancreatites recorrentes, neoplasia do pâncreas), estenoses biliares pós cirúrgicas e inflamatórias podem causar obstrução mecânica que leva a colestase, colangite e fibrose biliar extensa. As alterações patológicas dependem da duração, do grau de obstrução e da presença de infeção adicional. (41)

A colangite isquémica é uma entidade coletiva que se refere às lesões dos ductos biliares induzidas por isquemia devido a várias causas. (42) Contrastivamente ao parênquima hepático, que possui um fornecimento duplo de sangue da artéria hepática e da veia porta, os ductos biliares são mais vulneráveis a lesões isquémicas, dado que o fornecimento de sangue depende inteiramente da artéria hepática. Entre as várias condições que

comprometem o fornecimento arterial e podem causar colangite isquêmica, as causas iatrogênicas, incluindo transplante hepático, quimioterapia intra-arterial, lesão de vasos pós cirurgia biliar ou pancreática, constituem as etiologias mais comuns. (37)

A colangite eosinofílica representa uma entidade benigna rara do trato biliar caracterizada por infiltrações eosinofílicas hepáticas e biliares que podem levar à obstrução biliar. Manifesta-se com dor abdominal, icterícia e eosinofilia sérica e apresenta boa resposta à corticoterapia. (43)

O tecido fibrótico é rico em mastócitos, refletindo o papel dos mastócitos na produção de fatores fibrogênicos, tais como heparina, triptase, fator de células estaminais, e histamina. Em pacientes com mastocitose sistêmica, esta infiltração de mastócitos pode levar a colangite esclerosante. (44)

A colangite associada ao IgG4 é uma entidade que pode imitar a CEP e caracteriza-se por níveis séricos elevados de IgG4 (>135 mg/dL), infiltração marcada de plasmócitos IgG4 positivos e boa resposta a corticoesteróides. (43) É frequentemente associada à pancreatite autoimune e é considerada como um envolvimento biliar da doença sistêmica relacionada à IgG4. (35) O diagnóstico é geralmente estabelecido com base em duas ou mais manifestações principais, nomeadamente IgG4 sérico elevado, achados de imagem pancreática sugestivos, envolvimento de outros órgãos e biópsia dos ductos biliares (com células IgG4 positivas >10/campo de alta potência). Níveis de IgG4 sérico elevados podem ocorrer em 9-15% dos doentes com CEP, no entanto, valores de IgG4 > 4x LSN parecem ser altamente específicos para a colangite associada ao IgG4. (45) O que torna clinicamente significativa a distinção da CEP é o facto de esta condição responder à corticoterapia e não ser uma condição pré-maligna, pelo que as diretrizes atuais recomendam a medição de IgG4 em todos os doentes com CEP de modo a excluir esta patologia. (3)

A colangite piogénica recorrente caracteriza-se por episódios recorrentes de colangite bacteriana, que ocorrem em associação com obstrução biliar devido a estenoses dos ductos biliares e cálculos pigmentados. (42) A ecografia pode ser utilizada inicialmente para diagnosticar cálculos ou dilatação dos ductos biliares. (44) *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus*, e *Fasciola hepatica* são agentes patogénicos que levam aos danos epiteliais iniciais, posteriormente, a infeção crónica recorrente promove a formação de cálculos biliares pigmentados e/ou estenoses inflamatórias. (42) Esta entidade apresenta por vezes resultados de imagem semelhantes à da CEP (estenoses biliares multifocais e hepatolitíase), no entanto o envolvimento de ductos biliares intra e extra-hepáticos e uma aparência em “colar de pérolas” sugerem CEP em vez de colangite piogénica recorrente. (37)

A colangite esclerosante secundária em doentes críticos é uma doença hepática colestática que ocorre em doentes sem história prévia de doença hepatobiliar, após internamento em unidades de cuidados intensivos. É uma entidade rara, estimando-se que ocorra em 1/2.000 doentes. A patogénese não é totalmente compreendida, mas os principais mecanismos parecem ser a isquemia dos ductos biliares, alterações na composição da bÍlis e infeção biliar. É uma condição com mau prognóstico, com rápida progressão para cirrose hepática ao longo de semanas/meses, sendo que até 50% destes doentes falecem ainda na unidade de cuidados intensivos. (46)

Tabela 3: Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da CEP

Diagnóstico de CEP	Abordagem diagnóstica
CEP clássica	Testes de função hepática com perfil colestático (elevação de FA e GGT) e/ou sintomas colestáticos (prurido, icterícia, colangite); CPRM; CPRE (ocasionalmente)
CEP de pequenos ductos	Biópsia hepática
CEP com IgG4 elevado	IgG4 sérico; Marcação celular positiva para IgG4 em biópsia adequada
Sobreposição CEP-HAI	ANA; anti-SMA; anti-LKM; IgG; biópsia hepática
Diagnóstico Diferencial	
Colangiocarcinoma	TC com contraste; CPRE com biopsia para citologia esfoliativa
Colangite esclerosante associada a IgG4	IgG4 sérica; Marcação celular positiva para IgG4 em biópsia adequada (mais densa); PCR
Infeção por VIH	Serologia HIV; Investigação de infeções biliares
Coledocolitíase	Ecografia; CPRM; CPRE
Trauma ou isquemia biliar	História; CPRM; Angio-TC
Tumor pancreático	CPRM; CPRE; TC com contraste; biópsia
Colangite piogénica recorrente	História; CPRM
CES-DC	História; CPRM

Baseado em: Karlsen T, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *Journal of Hepatology* 2017; 67:1298–1323.

Abreviaturas: ANA, anticorpos antinucleares; anti-LKM, anticorpos anti-fração microssomal do fígado e rim; anti-SMA, anticorpos anti-músculo liso; CES-DC, colangite esclerosante secundário no doente crítico; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; FA, fosfatase alcalina; GGT, gama-glutamilttransferase; HAI, hepatite autoimune; IgG, imunoglobulina G; PCR, reação em cadeia de polimerase; TC, tomografia computadorizada; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

III.6. Associação com outras doenças

III.6.1. Doença Inflamatória Intestinal

A DII é a comorbilidade inflamatória mais comum em doentes com CEP. (47) Entre os indivíduos com DII, a CEP é diagnosticada em até 3% a 8% dos casos, enquanto que, inversamente, 60% a 80% dos pacientes com CEP são diagnosticados com DII concomitante. (8)

A colite ulcerosa é responsável por aproximadamente 80% dos casos de DII em doentes com CEP-DII, enquanto a doença de Crohn e a colite indeterminada representam 10% cada. Por esta razão, a maioria dos estudos compara o curso clínico, risco de malignidade e gestão da CEP-DII com a colite ulcerosa. (48)

A CEP pode ser diagnosticada após colectomia, tal como a DII se pode desenvolver após o transplante hepático (5), o que levou alguns investigadores a colocarem a hipótese de uma migração aberrante de linfócitos entre o intestino e o fígado estar envolvida na fisiopatologia da CEP. (49)

As características da DII nos doentes com CEP parecem diferir da DII nos doentes sem CEP. Num estudo sobre o fenótipo CEP-DII, Loftus *et al.* observaram taxas significativamente mais elevadas de pancolite, mais severa do lado direito do cólon, ileíte de refluxo e preservação retal. (19) A frequência de preservação retal varia de 10% a 66%, enquanto a ileíte de refluxo de 10% a 51%. (50)

A maioria dos estudos realizados constatou que, apesar de um envolvimento extenso frequente do cólon (7), a inflamação intestinal tende a ser mais suave no caso de CEP-DII (especialmente na colite ulcerosa) e a maioria dos pacientes é assintomática, exibindo uma diminuição da taxa de hospitalização e do uso de corticoterapia. (50) Pelo contrário, a CEP em doentes com DII não parece ter um curso diferente quando comparada com doentes sem DII. (51)

Em doentes com DII conhecida, a presença de colestase persistente inexplicada obriga a excluir CEP concomitante através de CPRM ou CPRE, especialmente se o doente possuir sintomas de obstrução biliar. (7) Além disso, as recomendações atuais incluem o rastreio de CEP em doentes com DII através de testes anuais de função hepática, independentemente dos sintomas (48). Em doentes com CEP e sem colite conhecida, as diretrizes atuais recomendam a realização de colonoscopias a cada cinco anos, com biópsias, de modo a aumentar a deteção da DII. (21)

Os doentes com CEP-DII têm um risco significativamente maior de desenvolver malignidade colorretal em comparação com doentes com DII isoladamente, sendo que o risco cumulativo de cancro colorretal após 20 anos de doença aumenta para 30% em doentes com CEP-DII, comparativamente com 5% em doentes apenas com DII. (52) Além disso, o cancro colorretal e a displasia estão mais frequentemente localizados no cólon direito, o que se associa a um pior prognóstico quando comparados com o cólon esquerdo. (49) Desta forma, a colonoscopia de vigilância anual ou bianual é recomendada em doentes com CEP-DII a partir do momento do diagnóstico de CEP para excluir a presença de neoplasia. (29)

Relativamente ao tratamento, na ausência de diretrizes mais específicas, os doentes com CEP-DII devem receber o tratamento médico de acordo com as diretrizes gerais da DII. (21)

III.6.2. Síndrome de sobreposição CEP- HAI

O termo síndrome de sobreposição é utilizado para caracterizar doentes que, concomitantemente, apresentam características histológicas e bioquímicas de HAI, assim como de CEP. (53) Outra denominação para designar esta entidade é colangite esclerosante autoimune (CEA).

A síndrome de sobreposição de CEP com HAI foi originalmente descrita na idade pediátrica, estando presente em 35% das crianças com CEP, e apenas em 5% dos adultos. (20) Nos adultos, a CEP-HAI tende a ocorrer em pessoas mais jovens em comparação com a CEP isolada. (16)

A HAI é uma doença inflamatória progressiva, imunomediada, caracterizada por aminotransferases elevadas, níveis elevados de IgG, pela presença de autoanticorpos e por achados característicos na biopsia hepática, incluindo hepatite de interface. (54) Níveis séricos de aminotransferases, nomeadamente aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), muito aumentados e persistentes, assim como níveis elevados de IgG, em doentes com CEP, podem indicar síndrome de sobreposição. (1) Do mesmo modo, nos doentes com HAI, o desenvolvimento de colestase, a coexistência de DII ou a ausência de resposta à terapia imunossupressora devem levar à investigação de CEP. (52)

Um estudo prospetivo realizado pelo Hospital *King's College*, entre 1984 e 1997, com 55 doentes em idade pediátrica obteve os seguintes resultados (55):

- A CEA é tão prevalente como a HAI em crianças;
- É igualmente frequente em homens e mulheres;
- 50% dos doentes têm DII concomitante;

- A quase totalidade dos doentes tem os níveis de IgG aumentados e serologias idênticas à HAI tipo 1, tendo anticorpos antinucleares e/ou anticorpos anti-músculo liso;
- 50% dos doentes com CEA respondem bem ao tratamento imunossupressor da HAI, com a adição de UDCA;
- A CEA é a forma mais frequente de colangite esclerosante nas crianças.

Uma vez que a elevação dos marcadores séricos (aminotransferases, IgG, autoanticorpos) pode estar presente em ambas as condições, é necessária uma biopsia hepática para fazer um diagnóstico definitivo, quantificar a extensão da inflamação hepática e determinar o tratamento. (1)

A síndrome de sobreposição CEP-HAI tem um prognóstico melhor do que a CEP isolada, no entanto apresenta um pior prognóstico do que a HAI isolada, com mais doentes a não responderem à a terapia imunossupressora e a progredir para insuficiência hepática ou necessidade de transplante hepático. (52)

Nestes doentes, o tratamento com corticosteroides, juntamente com a terapêutica da HAI (de acordo com as respectivas diretrizes) está recomendado, no entanto sem evidência científica clara. (26)

III.7. Complicações

A destruição contínua dos ductos biliares na CEP pode causar doença hepática terminal e outras sequelas, tais como (2):

- Deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)
- Doença óssea metabólica
- Colangite bacteriana
- Estenoses biliares dominantes
- Colangiocarcinoma
- Cancro da vesícula biliar
- Cancro do cólon (em pacientes com DII concomitante)
- Carcinoma hepatocelular (em pacientes com cirrose)

III.7.1. Deficiência de vitaminas lipossolúveis e doença óssea metabólica

Os doentes com CEP têm um risco aumentado de osteoporose e podem também ter défices de vitamina D e outras vitaminas lipossolúveis. (30)

A má absorção de vitaminas lipossolúveis pode ocorrer no contexto de colestase grave prolongada devido a CEP, manifestando-se com esteatorreia, perda de peso involuntária, e coagulopatia. (1)

Tal como noutras doenças crónicas do fígado, na CEP existe um aumento da prevalência de doença óssea metabólica, e, por esta razão, as diretrizes da AASLD e da EASL recomendam a avaliação da densidade mineral óssea por densitometria óssea aquando do diagnóstico de CEP (21). A presença de osteoporose está associada à CEP avançada e à duração da DII. (1) A suplementação com vitamina D e cálcio pode ser considerada nestes doentes, no entanto não existe evidência científica clara. (56)

III.7.2. Colangite bacteriana

Devido às estenoses biliares e à estase biliar, os doentes com CEP possuem um risco acrescido de colangite bacteriana. (3) Esta é a apresentação inicial da CEP em aproximadamente 6% dos doentes (20), podendo ocorrer espontaneamente ou ser precipitada por CPRE, e pode contribuir para a progressão da doença. (30) De modo a evitar esta complicação pós-CPRE, devem ser administrados anti-inflamatórios não esteróides e antibióticos profiláticos antes do procedimento em todos os pacientes com CEP. (1)

Pancreatite e colangite pós CPRE foram relatadas em 5% a 7% e 1% dos doentes, respectivamente. (5)

A gestão desta complicação depende da gravidade da colangite, sendo que em casos mais graves, o internamento hospitalar pode ser necessário para a realização de antibioterapia endovenosa de largo espectro. (1)

A colangite bacteriana pode ser recorrente e intratável e, ocasionalmente, necessita de transplante hepático (20).

III.7.3. Estenoses dominantes

Estenose dominante é definida como uma estenose com um diâmetro de 1,5 mm no ducto hepático comum ou uma estenose de 1,0 mm de diâmetro no ducto hepático esquerdo ou direito (a 2cm da bifurcação). (13,30) Esta definição, aprovada pela maioria dos autores e pelas recentes diretrizes europeias, aplica-se aos colangiogramas obtidos por meio de CPRE. (45)

A maioria dos pacientes com CEP (cerca de 50%) desenvolve estenoses dominantes durante o curso da sua doença e apresenta deterioração dos testes de função hepática, icterícia, agravamento do prurido, colangite bacteriana, ou sinais de descompensação. (17)

As estenoses dominantes estão associadas a um pior prognóstico e requerem intervenções endoscópicas que melhoram significativamente os resultados a longo prazo, como mencionado previamente no capítulo do tratamento. (13)

Apesar de na sua grande maioria as estenoses dominantes serem benignas, a sua presença é particularmente preocupante pela relação com o CC, pelo que deve ser avaliada por citologia esfoliativa e/ou biópsia. (57)

III.7.4. Colangiocarcinoma

Doentes com CEP têm 10% a 15% de risco de desenvolver CC, sendo esta a principal malignidade encontrada nestes doentes. (58) A maioria dos casos de CC desenvolve-se a partir de uma estenose dominante, existindo um risco de 5% de uma estenose dominante albergar um CC. (59)

As estenoses multifocais das vias biliares na CEP provocam colangite, perda de bicarbonato protetor e acumulação de ácidos biliares tóxicos, o que causa proliferação, metaplasia e displasia dos colangiócitos. (60)

Se os sintomas de um doente com CEP piorarem subitamente com colestase e perda de peso deve suspeitar-se de CC. (32) Dilatação ductal progressiva e marcada, estenose ductal grave, espessamento mural e lesões polípidas intra-ductais na CEP também são altamente sugestivas de CC. (37)

A avaliação diagnóstica da suspeita de CC inclui o marcador tumoral CA 19-9, exames de imagem como TC, CPRM, e CPRE com citologia esfoliativa e/ou biópsia. (37) A amostra citológica pode revelar alterações benignas, reativas/inflamatórias não-displásicas, displasia de baixo grau ou displasia de alto grau /adenocarcinoma. Adicionalmente, pode ser realizada a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) nas amostras citológicas, aumentando a sensibilidade na deteção de CC. (61) Na maioria dos casos, o diagnóstico de CC é feito em menos de 1 a 2,5 anos após o diagnóstico de CEP. (62).

A ressecção cirúrgica é o único tratamento curativo, no entanto a maioria dos doentes não é elegível para cirurgia no momento do diagnóstico devido ao facto de este ser feito frequentemente numa fase avançada por progressão precoce da doença, quando a cirurgia radical e o transplante hepático já não são opções adequadas. (60) No caso de o CC não ser ressecável, o tempo médio de sobrevivência é de apenas 5-12 meses após o diagnóstico, com ou sem quimioterapia, e tem uma taxa de sobrevivência aos 5 anos inferior a 10%. (58,60)

Com a melhoria das taxas de sucesso da ressecção cirúrgica e do transplante hepático no CC localmente avançado, a necessidade de diagnosticar precocemente o CC torna-se imperativa. (62) Deste modo, a fim de diagnosticar o CC numa fase precoce, foi proposto um rastreio regular dos doentes com CEP através da medição do CA 19-9 de seis em seis meses e da realização de CPRM todos os anos. (32)

III.7.6. Neoplasia colorretal

Pacientes com CEP-DII têm um risco acrescido de cancro colorretal, o qual se pode desenvolver muito mais precocemente do que na DII isolada. (1) Este tópico foi abordado de forma mais ampla no item III.6.1..

III.7.7. Adenocarcinoma da vesícula biliar

De acordo com um estudo realizado por Said *et al.*, a prevalência de anormalidades da vesícula biliar na CEP, incluindo cálculos biliares, espessamento da parede da vesícula biliar e neoplasia, foi de 41%. (63) Este estudo foi concordante com outro realizado por Brandt *et al.* em 1988. (64)

Sabe-se que doentes com CEP têm maior risco de ter neoplasia da vesícula biliar. Embora a prevalência exata de neoplasia da vesícula biliar não seja conhecida, num estudo realizado por Buckles *et al.*, de uma série de doentes com CEP que foram submetidos a colecistectomia, 14% tinham uma massa na vesícula biliar, sendo que era maligna em 57% dos casos. (65) Em doentes sem CEP esta prevalência é de 0,2-20%. (63)

A alta frequência de carcinoma em lesões de massa da vesícula biliar indica que a vigilância regular com ecografia pode ser valiosa nestes doentes, de modo a identificar precocemente alterações malignas e proceder à colecistectomia. Embora um ponto de corte de 0,8 cm para colecistectomia tenha sido proposto por alguns autores e algumas diretrizes, lesões menores também podem ser neoplásicas. (1,63)

Deste modo, as diretrizes atuais da AASLD recomendam uma ecografia anual para detetar lesões na vesícula biliar, e, se existirem tais lesões, realização de colecistectomia, independentemente do tamanho. (5)

III.7.8. Cirrose e Carcinoma hepatocelular

O risco de carcinoma hepatocelular em doentes com CEP é de 2%-4% e depende da extensão da cirrose que o acompanha, sendo menor do que o risco de CC. (11)

A gestão da cirrose e do carcinoma hepatocelular em doentes com CEP não deve diferir da de outras etiologias. O uso de modalidades de imagem é recomendado para vigilância do carcinoma hepatocelular e a análise dos níveis de alfafetoproteína também pode ser considerada. (1) Complicações da cirrose devem ser gerenciadas de acordo com as diretrizes apropriadas.

III.8. Tratamento

Devido às limitações consideráveis na compreensão da etiologia e fisiopatologia da CEP, não existe um tratamento *standard* recomendado e as opções terapêuticas atuais estão limitadas a medicamentos e procedimentos que atenuem o curso da doença, ou transplante hepático para a doença hepática em fase terminal. (66) Deste modo, existem dois objetivos principais no tratamento da CEP: abrandar ou reverter a progressão e controlar os sintomas da doença. (2)

Apesar de existir uma investigação intensiva, a gestão de doentes com CEP permanece difícil, principalmente devido às opções de tratamento farmacológico insuficientes que impediriam a formação de estenoses, progressão da fibrose e desenvolvimento de malignidades. (1)

Mais recentemente, surgiram novos agentes farmacológicos visando: i) modulação da composição da biliar; ii) imunomodulação; iii) manipulação da microbiota intestinal; iv) anti-fibróticos. (12)

III.8.1. Tratamento farmacológico

O UDCA é o fármaco mais amplamente estudado e o mais frequentemente prescrito no tratamento da CEP. (26) O UDCA tem como mecanismo de ação a interação com recetores nucleares que modulam transcricionalmente a formação da biliar. (12)

O UDCA é um ácido biliar hidrofílico que, em doses moderadas, exerce um efeito protetor nos colangiócitos, reduzindo a hidrofobicidade e a toxicidade da biliar através da estimulação da secreção hepatobiliar, e proteção dos hepatócitos contra a apoptose induzida por ácidos biliares. (23,26)

Contudo, num estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América, Lindor *et al.* utilizaram o UDCA em altas doses (28- 30 mg/kg) em doentes com CEP e constataram que esta utilização está associada a efeitos adversos severos, incluindo a morte. A necessidade de transplante hepático foi mais frequente nestes doentes, assim como complicações associadas à cirrose (varizes esofágicas) e também neoplasia colorretal. (45) Atualmente é geralmente aceite que o uso de UDCA em alta dose (>28 mg/kg/dia) deve ser evitado. (45) Além disso, estudos demonstraram uma deterioração significativa na bioquímica hepática (aumento da FA, GGT e bilirrubina sérica) após a descontinuação do UDCA. (45)

Embora o UDCA seja o fármaco mais utilizado e mais estudado para a CEP, quatro meta-análises de ensaios clínicos indicaram que, apesar de o UDCA melhorar a bioquímica

hepática, como a bilirrubina e a FA, este não tem qualquer efeito na progressão da doença, na qualidade de vida relacionada com a saúde, na sobrevivência dos pacientes e, finalmente, na necessidade de transplante hepático. Além disso, o UDCA não mostra qualquer efeito perceptível no desenvolvimento de prurido, fadiga ou CC. (23)

Por outro lado, um estudo de meta-análise de Siddharth Singh *et al.* indicou que a utilização de UDCA numa dose baixa (8-15 mg/kg/d) diminuiu significativamente o risco de neoplasia colorretal em doentes com CEP-DII. (23)

Perante tudo isto, perpetuou-se a incerteza sobre se o UDCA deveria ser utilizado no tratamento de CEP. Em última análise, as principais sociedades reconheceram os resultados conflituosos e difíceis de interpretar dos variados estudos realizados, e recomendam quer contra a utilização do UDCA inteiramente (AASLD), quer contra a utilização de doses iguais ou superiores a 28 mg/kg/dia (*American College of Gastroenterology*), ou não fazem recomendações específicas relativamente à sua utilização (EASL). (9)

Uma vez que a CEP é uma doença caracterizada pelos danos ao epitélio biliar, um composto que protege os ductos biliares de lesões biliares tóxicas pode representar uma estratégia promissora. (12) Para além do UDCA atualmente disponível, um novo exemplo desta abordagem é o *nor*-UDCA. Este é um derivado do UDCA, com uma cadeia lateral encurtada, e é caracterizado por uma relativa resistência à amidação, permitindo a ocorrência de um *shunt* colehepático (após secreção, os ácidos biliares são reabsorvidos pelos colangiócitos e transportados de volta aos sinusóides, onde são recaptados pelos hepatócitos) que estimula a hipercolerese rica em bicarbonato. O aumento da secreção biliar de bicarbonato neutraliza a toxicidade dos ácidos biliares, reforçando o "guarda-chuva" de bicarbonato. (67) Para além destas propriedades, o *nor*-UDCA é ainda mais hidrofílico e, portanto, ainda menos tóxico do que o seu composto mãe UDCA, o que permite uma maior neutralização da toxicidade biliar intrínseca. (66) Adicionalmente, o *nor*-UDCA possui efeitos anti-fibróticos, anti-inflamatórios e anti-proliferativos. (68)

Num estudo realizado por Fickert *et al.*, um ensaio clínico fase II controlado por placebo, que incluiu 161 doentes com CEP de 12 países europeus, foram administradas três doses (500 mg/dia, 1000 mg/dia ou 1500 mg/dia) de *nor*-UDCA oral durante 12 semanas, seguidas de um seguimento de 4 semanas (69). O parâmetro de eficácia utilizado foi o nível de FA e foi comprovado que o *nor*-UDCA reduziu significativamente os níveis de FA em todos os grupos com um bom perfil de segurança, comparativamente ao placebo, demonstrando que o *nor*-UDCA pode ser considerado no tratamento da CEP (12,70). Está em curso um estudo de fase III.

Por outro lado, a manipulação da microbiota intestinal está a tornar-se um tópico cada vez mais relevante, o que também é apoiado pela eficácia do tratamento antibiótico a longo prazo com metronidazol e vancomicina nos parâmetros bioquímicos, score de risco de Mayo e sintomas da CEP.(1) Em estudos de pequena escala, a vancomicina oral, através de mecanismos imunomoduladores e anti-inflamatórios, demonstrou resultados favoráveis na melhoria dos testes de função hepática em doentes com CEP pré-transplante.(23) Apesar do entusiasmo sobre a sua utilização, estudos recentes com vancomicina oral não demonstraram benefícios significativos, e são necessários ensaios clínicos randomizados. (6) Em alguns pacientes, o transplante fecal pode ser também uma opção de tratamento interessante, como foi recentemente relatado. (1)

Diferentes imunomoduladores estão a ser utilizados em doentes com DII, alguns dos quais têm CEP concomitante. Assim, vários grupos de investigação avaliaram se estes agentes, tais como vedolizumab, infliximab e adalimumab, afetavam os marcadores bioquímicos de colestase. (45) O vedolizumab surgiu como um tratamento eficaz na DII refratária, no entanto os resultados de um estudo retrospectivo internacional em doentes com CEP-DII têm sido desapontantes, não mostrando qualquer evidência de melhoria significativa da bioquímica hepática. O infliximab, num pequeno estudo piloto, também não demonstrou qualquer efeito nos níveis de FA, histologia ou sintomas. (26) Já o adalimumab, um imunossupressor anti-TNF (tal como o infliximab), foi o único a demonstrar uma redução significativa dos níveis de FA. (23)

Colocando o enfoque nos anti-fibróticos, o simtuzumab, um anticorpo monoclonal contra *Lysyl oxidase like-2* que desempenha um papel importante na fibrogénese, foi utilizado num ensaio clínico de fase II, no entanto não demonstrou reduções significativas nos marcadores de fibrose, melhoria histológica ou eventos clínicos. (45)

O prurido é uma manifestação de doença colestática e afeta um grande grupo de doentes com CEP durante o curso da doença, embora a intensidade possa variar. O tratamento médico de primeira linha recomendado pela é a colestiramina (4-16 g/dia, administrada separadamente de outros medicamentos), sendo que, em caso de ineficácia ou intolerância, a rifampicina, a naltrexona, e a sertralina podem ser considerados. Além deste, os resultados do ensaio randomizado e controlado por placebo, FITCH (*fibrates for cholestasis-associated itch*), publicado recentemente, mostraram claramente a eficácia do bezafibrato (400 mg/dia) no tratamento do prurido associado à colestase grave ou moderada, quer na CEP, quer na CBP. (1)

III.8.2. Tratamento endoscópico

O nível de evidência para o tratamento endoscópico é baixo, uma vez que faltam estudos em larga escala (11), no entanto a lógica do tratamento endoscópico das estenoses dominantes na CEP baseia-se no pressuposto de que a descompressão dos ductos biliares pode evitar danos adicionais e inverter a fibrose. (45)

Aproximadamente 60% dos pacientes com CEP desenvolvem uma estenose biliar dominante no decurso da sua doença (11), sendo que o tratamento destas estenoses, apenas por dilatação ou dilatação e colocação de *stent*, pode proporcionar drenagem biliar a longo prazo e reduzir os sintomas. (5) A dilatação por balão é preferível à colocação do *stent*, apesar da eficácia semelhante, devido à menor incidência de eventos adversos graves (pancreatite, colangite bacteriana) associados ao procedimento. (1)

Os doentes com uma única estenose severa no ducto biliar extra-hepático com dilatação proximal e icterícia acentuada têm maior probabilidade de responder à terapia endoscópica em comparação com aqueles que possuem múltiplas estenoses de ductos secundários sem dilatação. (45)

De acordo com diretrizes recentes, a CPRE (geralmente combinada com citologia esfoliativa e/ou biópsia) deve ser realizada no caso de uma estenose dominante no contexto de: sintomas clinicamente relevantes ou agravantes, tais como icterícia, colangite e prurido; aumento rápido das provas de função hepática; nova estenose dominante ou progressão das estenoses dominantes existentes associadas a uma infeção clínica apropriada. (45)

A dilatação bem-sucedida das estenoses dominantes não só resulta numa rápida melhoria bioquímica e clínica, bem como parece estar associada a uma melhor sobrevivência, tal como previsto pelo score de risco de Mayo. (17)

Os antibióticos orais durante um mínimo de 5 dias após a dilatação e/ou *stent* podem reduzir o risco de colangite. Devem ser obtidas amostras de citologia esfoliativa e/ou biópsia para avaliar a possibilidade de CC. (5)

III.8.3. Tratamento cirúrgico

A CEP também pode ser gerida cirurgicamente e as opções incluem: procedimentos reconstrutivos biliares, proctocolectomia (em doentes com colite ulcerosa) e transplante hepático. (2)

Devido à natureza progressiva da CEP, cerca de 40% dos doentes acabam por ser submetidos a transplante hepático, sendo que a principal indicação é a cirrose

descompensada causada pela doença. No entanto, doentes com colangite refratária e doentes com CC hilar num estágio inicial não ressecável podem beneficiar deste procedimento. (3) São utilizadas duas técnicas na reconstrução biliar aquando do transplante hepático, nomeadamente a coledocojejunostomia *Roux-en-Y* e a anastomose ducto-a-ducto, sendo esta última preferível devido à menor incidência de colangite ascendente. (1)

A CEP pode recorrer em pelo menos 30% dos enxertos e o cancro colorretal continua a ser um risco elevado nos doentes com colite. (52) Num estudo realizado por Ueda *et al.* foi observado que, após transplante hepático, a CEP recorreu frequentemente e as taxas de falência do enxerto após 10 anos foram elevadas (67,2%). Tanto fatores genéticos, incluindo o HLA, como fatores ambientais, incluindo DII, citomegalovírus, e bactérias no ducto biliar, contribuiriam para a recorrência da CEP e para a sua progressão. (71)

III.9. Prognóstico

A CEP é uma doença insidiosa e lentamente progressiva que não possui um tratamento médico eficaz. Apesar de o tempo médio desde o diagnóstico até à morte ou transplante hepático ser de 12 anos, existe uma variabilidade significativa entre doentes no prognóstico, dependendo da fase da doença aquando do diagnóstico, bem como das diferenças inerentes ao fenótipo da CEP. (14)

Os pacientes assintomáticos demonstraram ter um prognóstico melhor do que os que apresentam sintomas aquando do diagnóstico. (21) Outros fatores de prognóstico favoráveis incluem idade mais jovem no diagnóstico e sexo feminino. Por outro lado, os fatores de mau prognóstico incluem estenoses biliares extensas intra ou extra-hepáticas, a presença de estenoses dominantes, colangite recorrente, associação com DII, e cirrose com hipertensão portal. (3) A idade avançada, o aumento da bilirrubina sérica e uma fase histológica mais avançada têm demonstrado consistentemente uma redução da sobrevivência dos doentes, sendo que estes fatores, juntamente com outros, foram incorporados em diferentes modelos de prognóstico que tentam estimar a sobrevivência relacionada com a CEP. (8)

O score de risco de Mayo é o modelo prognóstico mais utilizado para estratificação de risco na CEP e tem em consideração idade, bilirrubina, albumina, AST e histórico de sangramento por varizes. (3)

O nível de FA, por si só, é um preditor vital e precoce do curso da CEP a longo prazo. (9) Em doentes com CEP, níveis séricos de FA $<1,5\times$ ao LSN foram associados a um aumento da sobrevivência, enquanto que níveis de FA $\geq 2,4\times$ ao LSN se associam a uma maior probabilidade de morte ou necessidade de transplante hepático. (6)

O modelo para a doença hepática terminal (MELD score) é utilizado para estabelecer prioridade no transplante hepático, sendo uma das indicações para este um MELD score ≥ 15 . (2) Além disso, na CEP avançada, o MELD score é mais preditivo da mortalidade do que qualquer um dos modelos de prognóstico específicos da CEP, no entanto, não existe consenso quanto ao modelo ótimo e, portanto, o uso de modelos prognósticos para prever resultados clínicos num doente individual não é recomendado pelas diretrizes atuais. (14)

Sendo uma doença lentamente progressiva e sem tratamento definitivo, a CEP culmina em transplante hepático ou morte, normalmente secundária a cirrose ou malignidade, a menos que a morte ocorra por outra doença intercessora. (9) As principais causas de morte de doentes com CEP são insuficiência hepática, colangiocarcinoma (20% a 30%), e cancro colorretal (51), no entanto as proporções variam consoante diferentes estudos.

IV. CONCLUSÃO

A CEP é uma doença hepática colestatóica crónica, progressiva, inflamatória, pouco comum, e com um curso muito variável. A gestão dos doentes envolve o reconhecimento precoce da doença, a implementação de protocolos de rastreio para identificar complicações, e o tratamento das comorbilidades associadas. A imagiologia desempenha um papel fundamental na gestão de doentes com CEP, uma vez que é essencial para confirmar o diagnóstico e auxilia na avaliação da progressão da doença e na identificação de possíveis complicações e doenças associadas.

Perante um doente com elevação dos parâmetros de colestase (FA e GGT) é importante fazer um diagnóstico preciso, empregando as modalidades de diagnóstico disponíveis. A investigação normalmente inicia-se com uma ecografia, e, se forem detetadas alterações, ou se a suspeita for elevada, deve ser realizada CPRM (preferencialmente) ou CPRE. Além disso, é importante realizar o diagnóstico diferencial da CEP, de modo a excluir causas secundárias de colangite esclerosante e outras doenças associadas potencialmente tratáveis. Os níveis de AST, ALT e IgG devem ser medidos com o objetivo de identificar a síndrome de sobreposição com a HAI (principalmente em idade pediátrica), a qual possui um melhor prognóstico do que a CEP isolada. A DII é a comorbilidade inflamatória mais comum em doentes com CEP, pelo que é recomendada a realização de colonoscopia com biopsias a cada 5 anos a doentes com CEP e sem colite conhecida. Além do supracitado, a medição dos níveis de IgG4 pode ser pertinente, dado que níveis de IgG4 > 4x LSN são bastante específicos de colangite esclerosante associada a IgG4, a qual apresenta melhor prognóstico e responde à terapêutica imunossupressora.

A mortalidade em doentes com CEP não é apenas atribuível à progressão para doença hepática terminal, mas também ao desenvolvimento de malignidades, principalmente biliares (maioritariamente CC) e colorretais (na presença de DII concomitante). Desta forma, o diagnóstico precoce destas complicações torna-se imprescindível, tendo sido proposto um rastreio regular dos doentes com CEP através da medição do CA 19-9 de seis em seis meses, da realização de CPRM todos os anos e colonoscopia de anual ou bianual (em doentes com CEP-DII) para excluir a presença de neoplasia.

Apesar de terem sido feitos alguns progressos na compreensão da fisiopatologia e da história natural da CEP, até à data, não foi identificado nenhum agente terapêutico eficaz, sendo que o transplante hepático continua a ser a única opção potencialmente curativa. Assim, é necessária investigação adicional de modo a identificar terapias médicas eficazes que atrasem ou travem a progressão da doença, sendo uma necessidade urgente e a próxima meta a alcançar.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. Vol. 15, *Hepatology International*. Springer; 2021. p. 6–20.
2. Sirpal S, Chandok N. Primary sclerosing cholangitis: Diagnostic and management challenges. Vol. 10, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dove Medical Press Ltd; 2017. p. 265–73.
3. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. Vol. 6, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2021.
4. Lazaridis KN, Lorusso NF. The cholangiopathies. Vol. 90, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2015. p. 791–800.
5. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Vol. 145, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2013. p. 521–36.
6. Gochanour E, Jayasekera C, Kowdley K. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. Vol. 15, *Clinical Liver Disease*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 125–8.
7. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. Vol. 12, *Gut and Liver*. Joe Bok Chung; 2018. p. 17–9.
8. Liu K, Strasser SI, Koorey DJ, Leong RW, Solomon M, McCaughan GW. Interactions between primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Implications in the adult liver transplant setting. Vol. 11, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 949–60.
9. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. Vol. 64, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2019. p. 632–42.
10. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. Vol. 22, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2018. p. 689–702.
11. Lutz HH, Trautwein C, Tischendorf JJW. Primär sklerosierende cholangitis: Diagnostik und therapie. Vol. 110, *Deutsches Arzteblatt International*. 2013. p. 867–74.
12. Floreani A, de Martin S. Treatment of primary sclerosing cholangitis. Vol. 53, *Digestive and Liver Disease*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1531–8.
13. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Vol. 13, *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2019. p. 300–7.
14. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: Diagnosis, prognosis, and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Aug;11(8):898–907.

15. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 1181–8.
16. Adike A, Carey EJ, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Vol. 12, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1025–32.
17. Zein CO. Primary Sclerosing Cholangitis. Vol. 17, *Clinics in Liver Disease*. 2013. p. 211–27.
18. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. In: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1587–99.
19. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. Vol. 20, *Current Gastroenterology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
20. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Sep 22;375(12):1161–70. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1506330>
21. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. Vol. 67, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 1298–323.
22. Núñez F. P, Quera P. R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. Vol. 42, *Gastroenterologia y Hepatologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2019. p. 316–25.
23. Irvani S, Dooghaie-Moghadam A, Razavi-Khorasani N, Moazzami B, Beirami AD, Mansour-Ghanaei A, et al. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis.
24. Chung BK, Karlsen TH, Folseraas T. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma. Vol. 1864, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V.; 2018. p. 1390–400.
25. Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis - Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. Vol. 48, *Journal of Hepatology*. 2008.
26. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. Vol. 55, *Journal of Gastroenterology*. Springer; 2020. p. 588–614.
27. Eksteen B. Advances and controversies in the pathogenesis and management of primary sclerosing cholangitis. *British Medical Bulletin*. 2014;110(1):89–98.
28. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 2768–80.
29. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017. p. 2459–69.

30. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2547–59.
31. Maroni L, van de Graaf SFJ, Hohenester SD, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Fucosyltransferase 2: A Genetic Risk Factor for Primary Sclerosing Cholangitis and Crohn's Disease—A Comprehensive Review. Vol. 48, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2015. p. 182–91.
32. Kovač JD, Weber MA. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: An update on MR imaging findings with recent developments. Vol. 25, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Romanian Society of Gastroenterology; 2016. p. 517–24.
33. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 445–50.
34. Manganis CD, Chapman RW, Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 3126–44.
35. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Vol. 16, *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2022. p. 28–36.
36. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, et al. Imaging features of primary sclerosing cholangitis: From diagnosis to liver transplant follow-up. *Radiographics*. 2019 Nov 1;39(7):1938–64.
37. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, et al. Sclerosing cholangitis: Clinicopathologic features, imaging spectrum, and systemic approach to differential diagnosis. Vol. 17, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2016. p. 25–38.
38. Terziroli Beretta-Piccoli B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. Vol. 95, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2018. p. 15–25.
39. Selvaraj EA, Culver EL, Bungay H, Bailey A, Chapman RW, Pavlides M. Evolving role of Magnetic resonance techniques in primary sclerosing cholangitis. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 644–58.
40. Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic Resonance Imaging in Primary Sclerosing Cholangitis--Current State and Future Directions. *Seminars in Liver Disease*. 2019;39(3):369–80.
41. Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. Vol. 32, *Liver International*. 2012. p. 352–69.
42. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: A focus on secondary causes. Vol. 44, *Hepatology*. 2006. p. 1063–74.
43. Nguyen Canh H, Harada K. Adult bile duct strictures: differentiating benign biliary stenosis from cholangiocarcinoma. Vol. 49, *Medical Molecular Morphology*. Springer Tokyo; 2016. p. 189–202.

44. Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD. Secondary Sclerosing Cholangitis. Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Vol. 17, *Clinics in Liver Disease*. 2013. p. 269–77.
45. Björnsson ES, Kalaitzakis E. Recent advances in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Vol. 15, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 413–25.
46. Martins P, Verdelho Machado M. Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: An Underdiagnosed Entity. Vol. 27, *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. S. Karger AG; 2020. p. 103–14.
47. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. Vol. 59, *Journal of Hepatology*. 2013. p. 571–82.
48. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: An update of the evidence. Vol. 32, *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology; 2019. p. 124–33.
49. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Sano H, Miyabe K, Shimizu S, et al. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(12):3245–54.
50. Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos I v., Skamnelos A, Kavvadias A, Katsanos KH, et al. Specific Features of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(2):81–8.
51. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: An update. Vol. 28, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 123–31.
52. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. Vol. 36, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012. p. 420–36.
53. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. Vol. 22, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2018. p. 689–702.
54. Kemme S, Mack CL. Pediatric Autoimmune Liver Diseases: Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Vol. 68, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 1293–307.
55. Terziroli Beretta-Piccoli B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. Vol. 95, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2018. p. 15–25.
56. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *Digestive Diseases*. 2014;32(4):438–45.
57. Sarkar S, Bowlus CL. Primary Sclerosing Cholangitis. Multiple Phenotypes, Multiple Approaches. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 67–77.
58. Lee JJ, Schindera ST, Jang HJ, Fung S, Kim TK. Cholangiocarcinoma and its mimickers in primary sclerosing cholangitis. Vol. 42, *Abdominal Radiology*. Springer New York LLC; 2017. p. 2898–908.

59. Ehlken H, Schramm C. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma: Pathogenesis and modes of diagnostics. Vol. 31, Digestive Diseases. 2013. p. 118–25.
60. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang GX, Leung PSC, Gershwin ME. Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a Comprehensive Review. Vol. 58, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2020. p. 134–49.
61. Grimsrud MM, Folseraas T. Pathogenesis, diagnosis and treatment of premalignant and malignant stages of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Vol. 39, Liver International. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 2230–7.
62. Taghavi SA, Eshraghian A, Niknam R, Sivandzadeh GR, Bagheri Lankarani K. Diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Vol. 12, Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 575–84.
63. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2008 Apr;48(4):598–605.
64. Brandt DJ, Maccarty RL, Charboneau JW, Larusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Gallbladder Disease in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis [Internet]. 1988.
65. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In Primary Sclerosing Cholangitis, Gallbladder Polyps Are Frequently Malignant. 2002.
66. Trauner M, Halilbasic E, Kazemi-Shirazi L, Kienbacher C, Staufer K, Traussnigg S, et al. Therapeutic role of bile acids and nuclear receptor agonists in fibrosing cholangiopathies. *Digestive Diseases*. 2014;32(5):631–6.
67. Jansen PLM. New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease. Vol. 12, Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 277–85.
68. Halilbasic E, Fuchs C, Hofer H, Paumgartner G, Trauner M. Therapy of primary sclerosing cholangitis - Today and tomorrow. *Digestive Diseases*. 2015 Dec 1;33:149–63.
69. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017 Sep 1;67(3):549–58.
70. Gerussi A, Lucà M, Cristoferi L, Ronca V, Mancuso C, Milani C, et al. New Therapeutic Targets in Autoimmune Cholangiopathies. Vol. 7, Frontiers in Medicine. Frontiers Media S.A.; 2020.
71. Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Hata K, Anazawa T, Yoshizawa A, et al. Long-term Prognosis and Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Direct*. 2017 Dec;3(12):e334.

