

Relação entre doenças inflamatórias intestinais e colangiopatias esclerosantes

Catarina Rosa Aparício

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

Orientador: Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos

junho de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Catarina Rosa Aparício, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41622 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 21/06/2024

Catarina Rosa Aparício

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Folha em branco

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha querida Mãe, a minha melhor amiga, cuja inabalável fé em mim e amor incondicional foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Símbolo de garra, determinação, de conforto, carinho e colo.

A minha maior fã e apoiante.

“Somos nós contra o mundo, hoje e sempre!”

E a ti Vó, uma estrelinha que nunca parou de brilhar.

Folha em branco

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos, pela orientação, disponibilidade, rigor e paciência demonstrada.

À Faculdade de Ciências da Saúde, que durante muitos anos foi casa, por me ter fornecido os recursos necessários, contribuindo enormemente para a minha formação académica e pessoal.

À minha mãe, Luísa, e ao meu avô, António, a minha mais profunda gratidão. Mãe, pelo teu amor incondicional, dedicação e pelos sacrifícios feitos para me apoiar. Avô, pelas suas palavras de sabedoria, apoio constante e por acreditar sempre em mim. Esta conquista é tanto vossa quanto minha.

Aos meus amigos, aos que fiz na cidade neve e aos desde sempre, por todos os momentos vividos e partilhados, por serem o ombro amigo a quem muitas vezes recorri e com quem muitas gargalhadas dei.

Uma especial menção à equipa das nortenhas e à minha querida Dani, que nunca me deixaram cair e são a personificação de amizade e companheirismo.

A todos, o meu profundo e sincero obrigada.

Folha em branco

Resumo

A presente dissertação investiga a relação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e colangiopatias esclerosantes, com particular ênfase na colangite esclerosante primária (CEP). A CEP é uma doença colestática crônica do fígado, frequentemente associada a DII, especialmente a colite ulcerosa (CU). A pesquisa explora a etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e controlo destas condições, bem como, as suas implicações clínicas.

O estudo destaca que aproximadamente 75% dos pacientes com CEP também apresentam DII, e que estes pacientes têm um risco aumentado de desenvolver neoplasia colorretal. A dissertação utiliza uma revisão extensa da literatura para examinar a predisposição genética e ambiental partilhada entre CEP e DII, assim como, o impacto do microbioma intestinal e a comunicação intestino-fígado na patogénese destas doenças.

A metodologia empregue inclui a análise de 117 artigos selecionados de uma pesquisa inicial de 242 publicações na base de dados PubMed, focando em artigos de revisão, *guidelines* e estudos randomizados controlados. O objetivo é avançar no entendimento destas doenças complexas e contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave

Doenças Inflamatórias Intestinais; Colangite Esclerosante Primária; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn; Microbioma Intestinal; Diagnóstico Diferencial; Neoplasia Colorretal; Tratamento.

Folha em branco

Abstract

The present dissertation investigates the relationship between inflammatory bowel diseases (IBD) and sclerosing cholangiopathies, with particular emphasis on primary sclerosing cholangitis (PSC). PSC is a chronic cholestatic liver disease, often associated with IBD, especially ulcerative colitis (UC). The research explores the etiology, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis, treatment, and management of these conditions, as well as their clinical implications.

The study highlights that approximately 75% of patients with PSC also have IBD, and these patients have an increased risk of developing colorectal neoplasia. The dissertation utilizes an extensive literature review to examine the shared genetic and environmental predisposition between PSC and IBD, as well as the impact of the intestinal microbiome and gut-liver communication in the pathogenesis of these diseases.

The methodology employed includes the analysis of 117 articles selected from an initial search of 242 publications in the PubMed database, focusing on review articles, guidelines, and randomized controlled trials. The objective is to advance the understanding of these complex diseases and contribute to the development of more effective therapeutic approaches.

Keywords

Inflammatory Bowel Diseases;Primary Sclerosing Cholangitis;Ulcerative Colitis;Crohn's Disease;Intestinal Microbiome;Differential Diagnosis;Colorectal Neoplasia;reatment.

Folha em branco

Índice

Dedicatória	xxvii
Agradecimentos.....	xxix
Resumo	xxxii
Palavras-chave.....	xxxii
Abstract.....	xxxiii
Índice	Error! Bookmark not defined.
Lista de Figuras	xxxvii
Lista de Tabelas	xxxix
Lista de Gráficos.....	xli
Lista de Acrónimos	xliii
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia.....	5
Resultados	6
Epidemiologia.....	7
Etiologia e Fisiopatologia	10
Clínica e Diagnóstico.....	24
Tratamento	34
Prognóstico.....	43
Conclusão.....	45
Bibliografia	47

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1-Distribuição geográfica dos estudos epidemiológicos sobre CEP e CEP-DII.

Figura 2-Visão integrada da fisiopatologia da CEP.

Figura 3-Uma representação esquemática da função imunitária do fígado.

Figura 4-Cascata de eventos do processo inflamatório no intestino.

Figura 5-Hipótese da microbiota na CEP

Figura 6-O eixo intestino-fígado na CEP

Figura 7-Esquema do arco neural- fígado-intestino

Figura 8-CPRMevidenciando as mudanças clássicas da CEP

Figura 9-Achados colangiográficos típicos da CEP.

Figura 10-Imagem histológica corada com hematoxilina e eosina do ducto biliar em doente com CEP.

Figura 11-Incidência ao longo da vida de vários tipos de cancro associados à CEP e seus respetivos riscos em comparação com a população em geral

Figura 12-Visão geral da vigilância do cancro em pacientes com CEP, começando no momento do diagnóstico da mesma.

Figura 13-A fisiopatologia da CEP e respetiva interação com vancomicina.

Figura 14-Transplante de microbiota fecal, requisitos e modos de administração.

Figura 15-Fatores de valor na CEP.

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1- Principais alelos e haplótipos HLA predisponentes e protetores da CEP.

Tabela 2- *Loci* de risco compartilhado pela CEP, CU e DC.

Tabela 3- Sinais e sintomas de CEP ao diagnóstico-

Tabela 4- Diagnóstico da CEP e respetivo diagnóstico diferencial.

Tabela 5- Prevalência de autoanticorpos em pacientes com CEP.

Tabela 6- Classificação colangiográficas de Amesterdão para a CEP.

Tabela 7- Estadiamento da CEP.

Tabela 8- Opções terapêuticas, nomeadamente biológicos, que se tem vindo a estudar eficiência na CEP-DII.

Folha em branco

Lista de Gráficos

Gráfico 1-Distribuição da frequência da idade média em anos aquando do diagnóstico da CEP.

Folha em branco

Lista de Acrónimos

CEP	Colangite esclerosante primária
HLA	Haplótipos antígenos leucocitários humanos
DII	Doença inflamatória intestinal
CPRM	Colangiopancreatografia por ressonância magnética
CES	Colangite esclerosante secundária
DC	Doença de Crohn
NK	<i>Natural Killer</i>
Treg	Linfócitos T de regulação
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-glutamil transpeptidase
HAI	Hepatite autoimune
CCA	Colangiocarcinoma
CVB	Carcinoma de vesícula biliar
CHC	Carcinoma hepatocelular
CCR	Carcinoma colorretal
EM	Esclerose múltipla
DP	Doença de Parkinson
CPRE	Colangiopancreatografia retrógada endoscópica
HAI	Hepatite autoimune
ANA	Anticorpos antinucleares
SMA	Anticorpo antímúsculo liso
Th	Células T auxiliares
MAdCAM-1	Molécula adressina vascular da mucosa
RXF	Recetor X farnesóide
TLRs	Recetores do tipo <i>toll</i>
PAMPs	Padrões moleculares associados a agentes patogénicos
LPS	Lipopolissacáridos
ALTC	Ácidos lipoteicóicos
PG	Peptidoglicanos
SASP	Fenótipo secretor associado à senescência
PCM-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
TH	Transplante hepático
ABs	Ácidos biliares
CAGCs	Ácidos gordos de cadeia curta
TGR5	Recetor de sais biliares na apical
FUT2	Enzima fucosiltransferase 2
TNF	Fator de necrose tumoral
INF- γ	Interferão gama
CBP	Colangite biliar primária
NTS	Núcleo do trato solitário
APCs	Células apresentadoras de antígenos
DMV	Núcleo motor dorsal vago
mAChRs	Recetores muscarínicos de acetilcolina

UDCA	Ácido ursodesoxicólico
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
TMF	Transplante de microbiota fecal
EM	Esclerose Múltipla
DP	Doença de Parkinson
DHODH	Enzima diidroorotato
MELD	Model for End Stage Liver Disease
APRI	Aspartato aminotransferase
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PELD	<i>Pediatric End-Stage Liver Disease score</i>
SCOPE	Studies of Pediatric Liver Transplantation

Introdução

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica do fígado, de etiologia idiopática, caracterizada por inflamação progressiva, fibrose, espessamento e estenose dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos. Ao longo de um período entre 10 a 15 anos a doença progride lentamente e geralmente culmina num quadro de cirrose, tendo como complicações a hipertensão portal e a insuficiência hepática, com necessidade de transplante de fígado, sem o qual ocorre a morte.(1-4)

A CEP é uma doença rara, predominantemente observada em indivíduos de ascendência nórdica e é mais comum em homens (65% a 70%) entre os 30 e os 40 anos. Adicionalmente, apresenta uma incidência e uma prevalência superior no norte da Europa e nos Estados Unidos da América.(2,5,6)

Os mecanismos patogénicos da CEP ainda não são totalmente compreendidos, não obstante, o processo é presumivelmente multifatorial. Com base nas informações atualmente disponíveis, um conjunto de hipóteses defendem o papel basilar da predisposição hereditária, do microbioma intestinal, da comunicação intestino-fígado, da homeostase biliar e dos efeitos subsequentes no sistema imunitário, que levam à inflamação biliar e conseqüente fibrose.(2) A forte associação a certos haplótipos antígenos leucocitários humanos (HLA), e a frequência de distúrbios autoimunes extra-hepáticos síncronos, corroboram o pressuposto de que a CEP é um fenómeno imunomediado. Outra doença associada à CEP, embora menos frequente que a doença intestinal inflamatória (DII), é a hepatite autoimune.(7-12)

A CEP é frequentemente subdiagnosticada, dado que aproximadamente 40% a 50% dos pacientes são assintomáticos. Quando presentes, os sintomas mais comuns incluem fadiga, febre, icterícia, prurido e desconforto nos quadrantes abdominais superiores.(13)

A CEP é diagnosticada em pacientes com aumento das dosagens dos marcadores séricos de colestase, como a fosfatase alcalina (FA) e a γ -glutamilttransferase (GGT) não explicados por outras causas, em conciliação com exames de imagem como, colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), evidenciando estas, alterações características dos ductos biliares como, estenoses multifocais e dilatações segmentares, após a exclusão de outras causas de colangite esclerosante secundária (CES) e outras doenças colestáticas. (2,14)

A colangite esclerosante é considerada primária, caso não seja identificada nenhuma etiologia subjacente, ou secundária (CES). Por conseguinte, se for detetada outra causa infecciosa, isquémica, tóxica ou inflamatória da estenose dos ductos biliares, então o diagnóstico será de CES.(15,16)

Atualmente, o transplante de fígado é a única opção terapêutica curativa para a CEP. Medicamentos imunossupressores não se mostraram eficazes, mas antibióticos, a terapêutica imunodirigida, o transplante de microbiota fecal, a utilização de probióticos, entre outros, parecem promissores.(17,18)

Paralelamente, a DII é uma inflamação crónica e recidivante do trato gastrointestinal, mediada pelo sistema imunitário. Os dois principais subtipos de DII são a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa.(11,12,19–23)

A DII resulta da interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e microflora intestinal, que desencadeiam uma resposta imunológica anormal, desregulação da resposta imune inata e adaptativa e comprometem a função da barreira epitelial. (11,12,16,17,24–26)

No caso da CU, os pacientes manifestam comumente diarreia com sangue associada a cólicas, cansaço, perda de apetite e de peso. Já na DC, o sintoma mais comum é dor abdominal, que pode estar associada a diarreia, hemorragia, perda de apetite, perda de peso, fraqueza, fadiga, náuseas, vômitos, febre e anemia. (16,17,25,27,28)

Análises laboratoriais ao sangue e às fezes e estudos de imagem como a endoscopia e colonoscopia, desempenham um papel fundamental no diagnóstico e tratamento de pacientes com DII. O tratamento passa por controlo sintomático, técnicas de controlo e, em certos casos, intervenção cirúrgica. (11,12,16,17)

Deste modo, é elementar ressaltar que a DII está presente em aproximadamente 75% dos pacientes com CEP, principalmente CU (cerca de 85% dos casos). Há evidências crescentes que indicam que partilham uma predisposição genética e ambiental subjacente comum. Embora o fenótipo de DII tenha sido bem caracterizado em pacientes com CEP, a história natural e o comportamento da doença de CEP em pacientes com DII concomitantemente continuam pouco aprofundados e explicados. De um modo geral, a população com CEP-DII tem um risco aumentado de desenvolver neoplasia colorretal em comparação com a população com DII convencional. (11,12,18,26,29–31)

Objetivos

Com o avanço tecnológico, científico e métodos de análise, torna-se imperativo a exploração e investigação na área da saúde, nomeadamente, no estudo da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento de doenças ainda pouco compreendidas na comunidade científica. Hoje, mais do que nunca, usufruímos de uma panóplia de meios e recursos que, outrora inimagináveis, constituem alicerce e sustentação para a prática de uma medicina mais completa e dirigida.

Neste contexto, a minha dissertação incide sobre um tema ainda pouco entendido, mas de grande importância explicar e desenvolver, designadamente, as relações entre DII e CEP.

Deste modo, ao longo do meu trabalho, irei abordar e aprofundar os conceitos intimamente relacionados, assim como, etiologia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, associações entre as doenças, opções de tratamento e controlo, implicações das mesmas, avanços no estudo do tema, conclusões retiradas e prospeções vindouras.

Folha em branco

Metodologia

Para a pesquisa bibliográfica e revisão de literatura foi utilizada a base de dados da *PubMED*, que incluiu as seguintes palavras-chave: Inflammatory bowel diseases OR Colitis, ulcerative OR Crohn disease AND (Primary OR secondary AND sclerosing cholangitis) OR biliary tract diseases OR bile duct diseases OR cholangitis AND Diagnosis OR Epidemiology OR etiology OR physiopathology OR history OR genetics OR immunology OR microbiology OR microbiome OR microbiota OR pathology OR prevention OR control OR therapy.

Desta seleção inicial, resultaram 242 artigos posteriormente submetidos a uma seleção qualitativa da qual culminou um total de 117 referências bibliográficas. A seleção realizada foi focada em artigos de revisão, *guidelines* e artigos randomizados controlados, redigidos em português, inglês, francês e espanhol.

Foram excluídos relatos de casos isolados, estudos experimentais em animais ou em tecidos ou células. A pesquisa foi referente aos últimos 10 anos, incluindo outros artigos menos recentes sempre que o conteúdo fosse considerado relevante.

De mencionar, ainda, que, as palavras-chave definidoras da presente dissertação foram estabelecidas de acordo com vocabulário controlado, versado no MeSH (*Medical Subject Headings*), na sua versão mais atualizada.

Folha em branco

Resultados

Epidemiologia

De acordo com vários estudos realizados na Europa, América do Norte, Austrália e Ásia, as taxas de incidência e prevalência da CEP não são concordantes, uma vez que varia de 0 a 1,3 por 100.000 pessoas/ano e 0,78 a 31,7 por 100.000 pessoas, respetivamente. Estas taxas variam geograficamente e são superiores na América do Norte e no norte da Europa quando comparadas à Ásia e ao sul da Europa (figura 1). Embora sejam necessários mais estudos, esta variação pode ser amplamente atribuída às diferenças na suscetibilidade genética à doença entre diferentes grupos étnicos.(1,2,5,6,15,26,32–36)

É elementar destacar que a prevalência da doença está a aumentar, reflexo do reforço do conhecimento sobre a doença, fatores ambientais ainda não identificados, aprimoramento das ferramentas e técnicas de diagnóstico e da investigação crescente nesta área e conseqüente registo digitalizado de pacientes.(6,19)

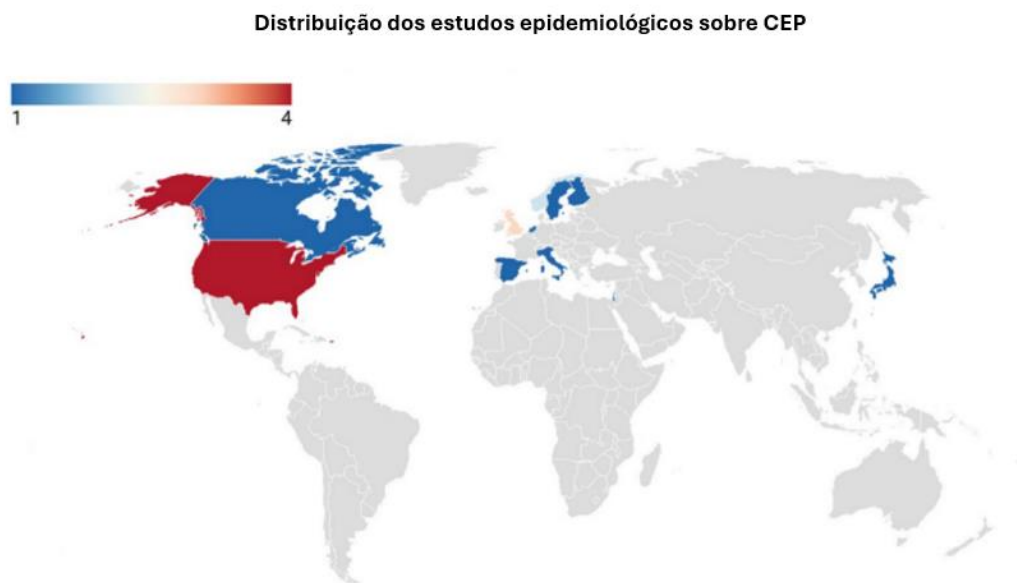


Figura 1 - Distribuição geográfica dos estudos epidemiológicos sobre CEP e CEP-DII. A barra de cores representa o número de estudos epidemiológicos sobre CEP publicados por cada país representado.(35)

Relativamente ao género, ambos são afetados, no entanto, dois terços dos pacientes com CEP são homens.(6,15,34,37–39)

A idade média de início situa-se entre os 30 e 40 anos, embora as mulheres sejam diagnosticadas numa idade mais avançada.(34,37) Estudos populacionais mostraram

que parentes de primeiro grau de pacientes com CEP têm um risco aumentado de CEP em comparação com a população geral.(1)

A CEP pediátrica apresenta-se tipicamente entre os 12 e 17 anos (gráfico 1) com uma ligeira predominância masculina igualmente.(18,35,40–42) Um estudo conduzido pela Universidade de Calgary no Canadá demonstrou que a CEP ocorre com menos frequência na população pediátrica, com uma taxa de incidência de 0,23 por cada 100.000 habitantes.(6)

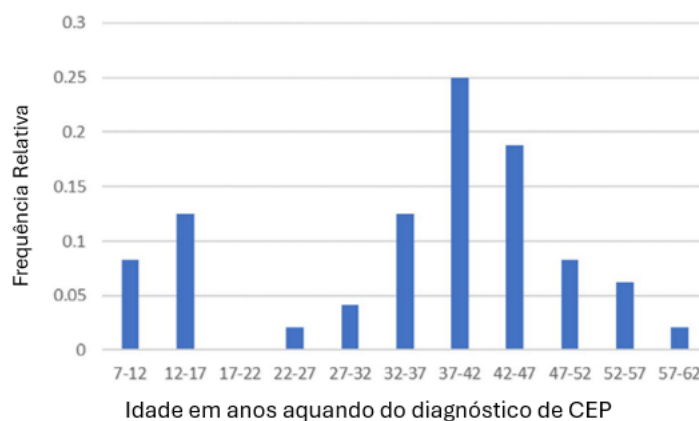


Gráfico 1 - Distribuição da frequência da idade média em anos aquando do diagnóstico de CEP. Nota-se uma distribuição etária bimodal com picos nas faixas etárias de 12-17 e 37-42 anos.(35)

Complementarmente, o sexo masculino tem maior tendência a desenvolver CEP-CU do que CEP-DC comparativamente ao sexo feminino.(35)

A CU está mais associada a CEP de ductos grandes do que a CEP de ductos pequenos, sendo a primeira mais grave do que a segunda. Não há evidências estatísticas significativas para a DC. (28,35)

Adicionalmente, alguns estudos sugerem que ser fumador e ter realizado uma amigdalectomia constitui fator protetor para o desenvolvimento de CEP.(3,5,20)

A associação entre DII e CEP está bem documentada e é a doença hepatobiliar mais comum observada nestes pacientes, verificando-se que cerca de 75% dos doentes com CEP desenvolvem DII.(15,34,37–39) Entre os pacientes com CEP-DII, cerca de 85% a 90% têm CU e 10% a 15% têm DC. (28) Por outro lado, apenas cerca de 0,4% a 7,5% dos

pacientes com DII desenvolverão CEP. Os pacientes com CEP-DII têm maior probabilidade de desenvolver complicações malignas e de necessitar de transplante hepático.(1,2,11,12,29,41,43,44)

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia exata da CEP permanece desconhecida, mas há várias teorias propostas que tentam elucidar os mecanismos subjacentes. Uma compreensão integrada e simplificada inicial é fundamental para abordar os conteúdos mais aprofundados ao longo desta dissertação, conforme ilustrado na Figura 2.

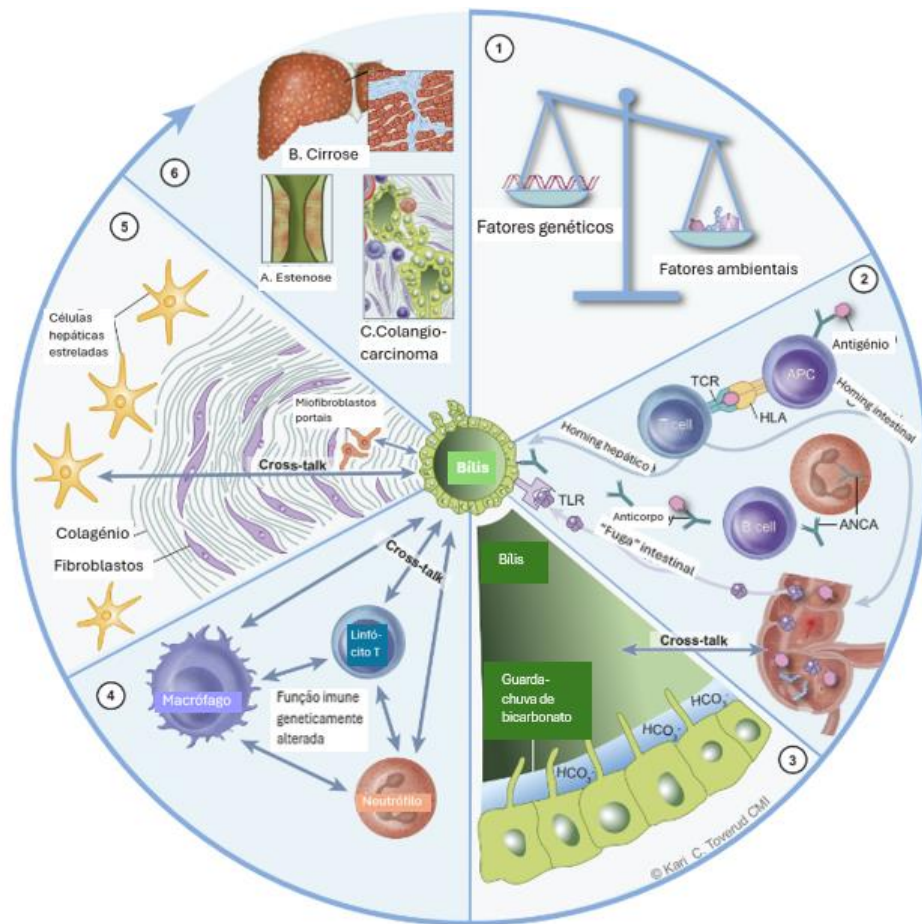


Figura 2 - Visão Integrada da Fisiopatologia da CEP (45)

Na CEP, a lesão ocorre nos ductos biliares pequenos, médios e grandes, com uma resposta inflamatória que envolve linfócitos, plasmócitos e neutrófilos, induzindo progressivamente fibrose periductal concêntrica, que eventualmente leva a estenoses biliares.(41) A etiologia exata da CEP é desconhecida, mas vários possíveis mecanismos subjacentes foram propostos. A conhecida associação com DII, o risco aumentado de doenças autoimunes e a associação com vários haplótipos de HLA sugerem que a imunidade desempenha um papel importante na patogênese da CEP.(3,12,34,43,46,47)

Tal como na DII, provavelmente existe uma predisposição genética subjacente. A CEP tem um fenótipo genético complexo, e o papel dos fatores ambientais é fundamental. Embora a lesão dos ductos biliares seja provavelmente mediada imunologicamente, os antígenos que desencadeiam esta resposta exuberante não foram ainda identificados. (11,12,26,29,43)

Inúmeros desses genes codificam fatores importantes do sistema imunitário inato e adaptativo, enquanto o papel de outros ainda é incerto.(26,43,48)

No que concerne às crianças, o termo CEP não é o mais correto para definir a colangite esclerosante, visto que apresentam elevados títulos de anticorpos antinucleares (ANA) e/ou anticorpo antímúsculo liso (SMA), níveis elevados de IgG e hepatite de interface na histologia.(49)

Esta condição está frequentemente associada à DII sendo referida como colangite esclerosante autoimune (CEA). A inflamação do parênquima responde à imunossupressão de forma satisfatória, mas há progressão da doença nos ductos biliares em 50% dos pacientes.(11,12,49,50)

Estudos genómicos e imunitários têm tido cada vez mais ênfase no que diz respeito à CEP. Paralelamente, vários haplótipos HLA foram associados à mesma, nomeadamente, HLA-B8, HLA-DRB10301 (DR3) e HLA-DRB30101 (DRw52a), enquanto uns encontram-se correlacionados a um pior prognóstico (DR2 e DDR3), outros são protetores (HLA-DR4) como demonstrado na tabela 1.(3,7,34,37,41,42,51)

Tabela 1- Principais alelos e haplótipos HLA predisponentes ou protetores da CEP.(34,37)

Alelo ou Haplótipo HLA Predisponente	Ancestralidade
HLA-DRB *03	Europa
HLA-B 08:01	Europa
HLA-DRB1*13	Europa, Europeus Americanos, Afro-Americanos, Hispânicos
HLA-DRB1*15:01	Europa
HLA-DQB1:02	Europa
HLA-DQA1*05:01	Europa
Alelo HLA Protetor	
HLA-DRB1*04	Europa, Europeus Americanos, Afro-Americanos, Hispânicos
HLA-DQB1*03:02	Europa

A tradução destas descobertas para a biologia da doença continua a ser um desafio, uma vez que nenhum dos genes candidatos alojados nestas regiões confere uma causalidade independente e existe uma heterogeneidade genética considerável nas doenças complexas. Doravante, a suscetibilidade associada ao HLA é diferente quando se comparam pacientes com CU com e sem CEP, o que apoia a hipótese de que a CU com CEP é uma entidade fenotípica diferente. Embora cerca de 23 *loci* de risco tenham sido identificados na CEP, eles representam apenas 7,3% da responsabilidade geral pela CEP. Adicionalmente, muitos dos *loci* de risco significativos para a CEP também são *loci* de risco para CU e/ou DC, tal como representado na tabela 2.(26,34,37,48)

Tabela 2 - *Loci* de risco partilhado pela CEP, CU e DC.(34,37)

Locus	Gene
<i>Loci</i> de risco partilhados pela CEP e CU	
01p36.32	TNFRSF14
02q37.3	GPR35
<i>Loci</i> de risco partilhados pela CEP e DC	
06q15	BACH2
10p15.1	IL2RA
<i>Loci</i> de risco partilhados pela CEP, CU e DC	
03p21.31	MST1
04q27	L2, IL21
12q13	HDAC7
21q22	PSMG1

Anomalias na resposta imunológica adaptativa e inata, que envolvem linfócitos T de memória, linfócitos B, células *natural killer* (NK) e macrófagos, também foram propostas. Embora na maioria das doenças hepáticas, as células T auxiliares (Th2) iniciem e perpetuem a fibrose hepática, em pacientes com CEP, as Th1 são predominantes (figura 3).(5,34,46)

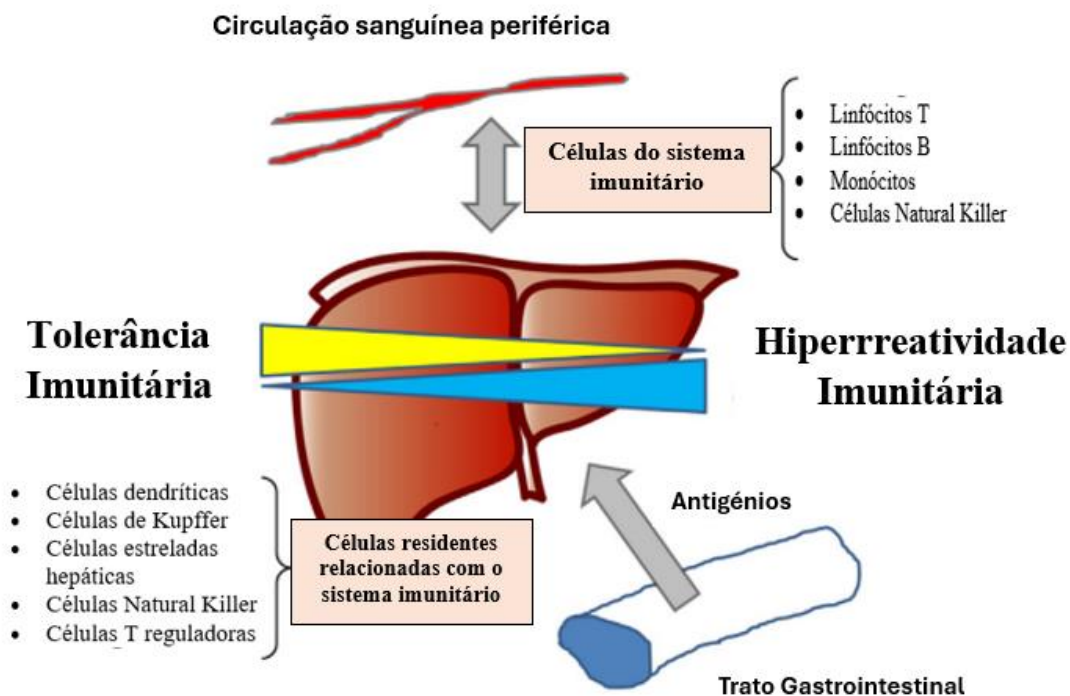


Figura 3 - Uma representação esquemática da função imunitária do fígado. O fígado recebe continuamente um grande volume de sangue rico em antígenos proveniente do trato gastrointestinal. As células imunitárias especializadas ou relacionadas com o sistema imunitário, residentes no fígado, podem tanto reagir com uma resposta de alerta a moléculas potencialmente perigosas, como também atenuar a sua responsividade a estímulos adicionais. Existe ainda uma comunicação contínua entre a rede imunitária hepática e as células e órgãos do sistema imunitário extra-hepático.(5,52)

A família da interleucina 12 também desempenha um papel muito importante na doença, incluindo a diferenciação de linfócitos T auxiliares em Th1. Um desequilíbrio entre os linfócitos Th17 e T de regulação (Treg) também foi observado, com alta expressão de Th17 e baixa expressão de Treg.(34,46,53,54)

O papel das células NK na CEP não é completamente compreendido, no entanto, as mesmas encontram-se excessivamente ativadas no tecido hepático e no sangue periférico de pacientes com CEP, o que pode contribuir para a inflamação crônica e lesão tecidual, promovendo a progressão da doença. Ainda em relação aos mecanismos imunológicos envolvidos, acredita-se que os linfócitos T de memória, uma vez ativados no intestino, persistam como células de memória e sofram circulação enterohepática. Este processo desencadeia inflamação portal, mediada pela expressão exuberante de moléculas de adesão tanto no fígado como no intestino.(34,46,53,54)

Estudos demonstraram que pacientes com CEP têm uma expressão ectópica da molécula de adesão celular, designada adressina vascular da mucosa (MAdCAM-1), que geralmente é detetada unicamente no intestino. Contudo, a expressão ectópica hepática da mesma não é vista apenas na CEP, mas também pode ser expressa no fígado de outras doenças inflamatórias hepáticas.(34,53,54)

Por conseguinte, dada a associação com a DII, foram propostas diferentes hipóteses sobre a interação entre fígado e intestino:

- Teoria do “*Leaky Gut*” /Aumento da permeabilidade intestinal

Os componentes centrais da barreira intestinal são os enterócitos, que estão intimamente ligados por desmossomas e moléculas de adesão. Quando comprometida pela inflamação crónica, há um aumento da translocação bacteriana e de produtos de sua excreção que atingem diretamente o sistema portal, contribuindo assim para uma resposta inflamatória exacerbada do colangiócito, resultando desta forma em fibrose ou em anéis concêntricos conhecidos como "casca de cebola", levando à CEP, tal como se pode observar na figura 4.(34,55–58)

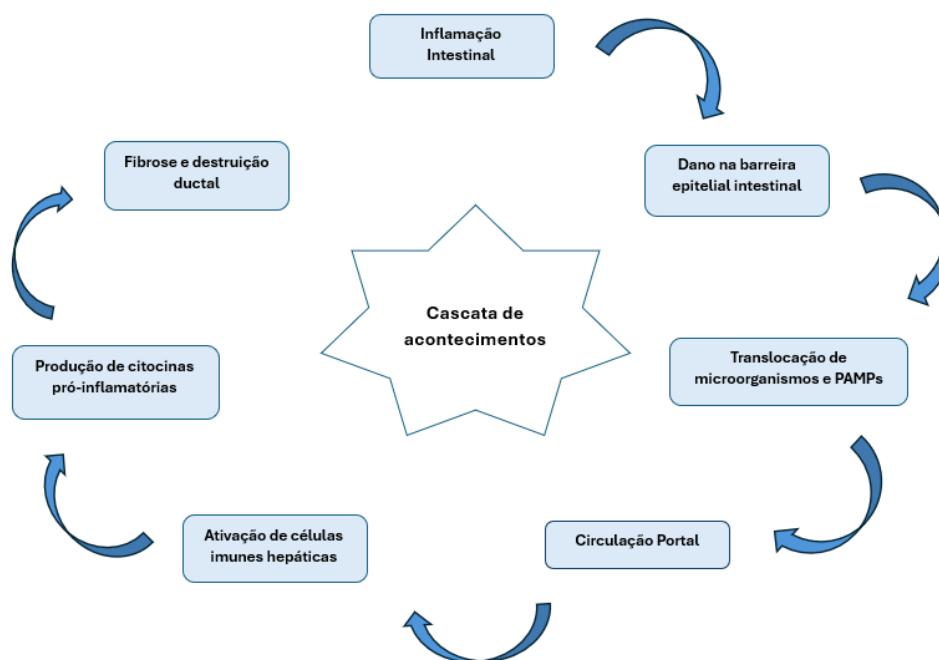


Figura 4 - Cascata de eventos do processo inflamatório no intestino. A inflamação causa dano à barreira epitelial do intestino, aumentando a permeabilidade, devido ao dano à barreira epitelial, microorganismos e PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) translocam para fora do intestino, os microorganismos e PAMPs entram na circulação portal, que transporta sangue do trato gastrointestinal para o fígado, no fígado, as células imunes, como células de Kupffer (macrófagos residentes) e células estreladas hepáticas, são ativadas pelos microorganismos e PAMPs, a ativação das células imunes hepáticas leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, a resposta inflamatória prolongada resulta em fibrose hepática (formação de tecido cicatricial) e destruição dos ductos biliares.(59)

- Interação microbiota - ácidos biliares (AB)

O fígado comunica com o intestino através de uma conexão bidirecional, libertando ABs e mediadores bioativos do ducto biliar para a circulação portal. Os ácidos biliares são moléculas sintetizadas a partir do colesterol nos hepatócitos, sendo libertados no trato biliar conjugados com glicina ou taurina. Ao chegarem ao duodeno, permitem a emulsificação e absorção das gorduras da dieta.(4,8,10,32,59–65)

Cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos ativamente no íleo terminal e transportados de volta ao fígado através da circulação entero-hepática. Os 5% que não são reabsorvidos são transformados pela microbiota colónica em ácidos biliares secundários, como o ácido litocólico e o ácido desoxicólico, que possuem um alto potencial lesivo. Estes ácidos biliares secundários são absorvidos passivamente,

retornam ao fígado pela circulação portal, onde são reconjugados e recirculam na bÍlis. (4,8,10,32,59–65)

No intestino, a microbiota desempenha um papel crucial na modificação dos ácidos biliares. A microbiota intestinal converte ácidos biliares primários em secundários através de processos como a desconjugação e desidroxilação, alterando as suas propriedades químicas e biológicas. Estes ácidos biliares secundários, uma vez reabsorvidos, podem influenciar a função hepática e sistémica, atuando como moléculas sinalizadoras.(4,8,10,32,59–65)

Diversos metabólitos produzidos no intestino entram na circulação portal, demonstrando que o intestino pode influenciar a função hepática, assim antigénios derivados do intestino são potenciais desencadeadores de respostas imunes hepáticas. As células T ativadas, que expressam os recetores de superfície celular integrina $\alpha 4\beta 7$ e CCR9, são recrutadas para o tecido hepático devido à expressão anormal no fígado dos seus ligantes, tais como MAdCAM-1 e a proteína quimiotática CCL25, que são tipicamente limitadas ao intestino.(7,33,55,56,65–67)

Além da circulação entero-hepática, é imprescindível ter em mente a circulação cole-hepática, onde os compostos fluem das estruturas biliares à volta do fígado através do plexo vascular peribiliar. Esta circulação permite a recirculação de alguns componentes da bÍlis, incluindo ácidos biliares e outras moléculas bioativas, diretamente das vias biliares para o fígado.(60–62)

- O papel da microbiota na patogénese da CEP

Os AB e a microbiota interagem estreitamente, exercendo os primeiros um controlo direto sobre a mesma. Os AB ligam-se ao recetor X farnesóide (FXR ou NR1H4), o que leva à produção de peptídeos antimicrobianos que inibem diretamente o crescimento bacteriano excessivo. Consequentemente, AB alterados são detetados secundariamente à colestase, causando uma perturbação da atividade enzimática, o que leva a uma alteração da microbiota/disbiose.(10,34,55)

Estudos experimentais demonstraram que a disbiose entérica está associada à inflamação hepatobiliar e ao supercrescimento bacteriano no intestino delgado, o que culmina em modificações no trato biliar semelhantes às características histológicas e colangiográficas da CEP.(7,10,47,55,65,68–70)

A “hipótese da microbiota da CEP” é apoiada pelo facto de terem sido detetados marcadores circulantes elevados de disfunção da barreira intestinal em doentes com

CEP, confirmando assim, a presença de um aumento da translocação bacteriana (Figura 5). No entanto, ainda não foi completamente elucidado se este facto precede ou segue o desenvolvimento da doença, mas certamente que a fuga intestinal pode perpetuar o desenvolvimento da CEP como parte de um “ciclo vicioso”. Paralelamente, uma resposta imunitária anormal a endotoxinas circulantes ou outras moléculas imunoativas tem sido descrita na CEP, como demonstrado por um aumento persistente da contagem de neutrófilos no sangue ou na bÍlis, mesmo na ausência de colangite aguda.(10,32,55)

De facto, os colangiÓcitos expressam recetores do tipo *toll* (TLRs) e interagem constantemente com padrÓes moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs), incluindo os lipopolissacáridos (LPS), ácidos lipoteicÓicos (ALTC) e peptidoglicanos (PG).(10,55,71)

Adicionalmente, descobriu-se que a contínua exposiÓo a estes agentes patogénicos induz a senescência de colangiÓcitos humanos e, em última instância, um fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Acredita-se que a senescência celular, paragem em G1 da replicação celular, iniba a transformação e propagação neoplásica de células lesionadas. Algumas das células senescentes, permanecendo metabolicamente ativas, conseguem adotar um estado com potencial patológico, este SASP. Este potencial advém da sua capacidade de alterar a matriz extracelular que as circundam, exacerbar o fenótipo senescente, desencadear respostas pró-fibroinflatÓrias e potenciar a transformação maligna.(10,72)

Desta forma, os TLRs expressos pelos colangiÓcitos interagem constantemente com PAMPs, estes últimos produzem e segregam citocinas pró-inflatÓrias e quimiotáticas, como a interleucina (IL)-1 α , IL-6, e proteÍna quimiotática de monÓcitos-1 (PCM-1), que podem recrutar células imunes inatas e adaptativas no fÍgado. Na CEP, os colangiÓcitos podem ser expostos a uma maior quantidade de LPS ou outros antigénios libertados do intestino inflamado, que sãO reconhecidos pelos TLRs, desencadeando assim a inflamaÓo local e a hiperativaÓo imunitária, conduzindo à progressão da fibrose das vias biliares e consequente oclusão, como se pode observar na figura 5.(10,32,55,72)

Por outro lado, a progressão da doença hepática colestática altera a composiÓo da microbiota intestinal, com uma reduÓo da diversidade bacteriana global e um aumento relativo de estirpes patogénicas Gram-negativas, o que, por sua vez, agrava a disfunÓo das vias biliares, criando um ciclo vicioso. Deste modo, o comprometimento do fluxo biliar devido à inflamaÓo e obstruÓo das vias biliares é responsável pela alteraÓo da secreÓo de sais biliares benéficos no trato intestinal, o que pode contribuir para a

disbiose intestinal. O transplante hepático (TH) não normaliza a microbiota intestinal, e a presença de disbiose tem demonstrado uma correlação com a recorrência de CEP após o mesmo.(32,44,55,65,72,73)

Nomeadamente, uma assinatura microbiana específica antes do TH pode influenciar a taxa de recorrência da doença. Num estudo retrospectivo recentemente efetuado em 97 doentes, o risco de CEP foi reduzido nos doentes com uma maior abundância de *Shigella spp.* na microbiota intestinal antes do TH. (55,73) Curiosamente, uma revisão recente com meta-análise mostrou que a colectomia antes do TH está associada a uma diminuição do risco de recorrência de CEP, sugerindo que a eliminação da microbiota intestinal poderia prevenir o reaparecimento da doença.(32,55,73)

Estudos recentes demonstraram uma alteração da composição microbiana intestinal na CEP, caracterizada pela redução da diversidade alfa e beta, bem como, mudanças no número de bactérias. Na verdade, um aumento da abundância de *Veillonella*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Proteobactérias*, *Lactobacillales*, *Clostridium spp*, *Enterococcus*, *Bacilli*, *Gammaproteobacteria*, *Fusobacterium*, e *Megasphaera* tem sido observada em pacientes com CEP em comparação com controlos saudáveis. Por outro lado, uma redução nos ácidos gordos de cadeia curta benéficos (CAGCs), tais como, *Ruminococcus*, *Eubacterium spp*, *Ruminiclostridium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lach-noclostridium*, *Coprococcus*, *Phascolarctobacterium*, *Blautia*, *Desulfovibrio*, *Adlercreutzia*, *Succinivibrio* foi registada. Surpreendentemente, estas alterações são independentes da associação com DII, num estudo de *Vieira-Silva et al.*, *Fusobacterium* foi relacionado com a inflamação intestinal, enquanto *Enterococcus* foi relacionado com a colangite/obstrução biliar. Isto sugere que mecanismos específicos com origem no intestino estão ligados a diferentes fenótipos de doença.(10–12,32,58,59,64,74,75)

Adicionalmente, verificou-se que a microbiota fecal de pacientes com CEP-DII exhibe também uma alteração da população fúngica, com uma maior quantidade de *Exophila* (envolvido em infeções em pacientes imunocomprometidos) e uma menor abundância de *Saccharomyces cerevisiae* (detentor de propriedades anti-inflamatórias).(10,12,59)

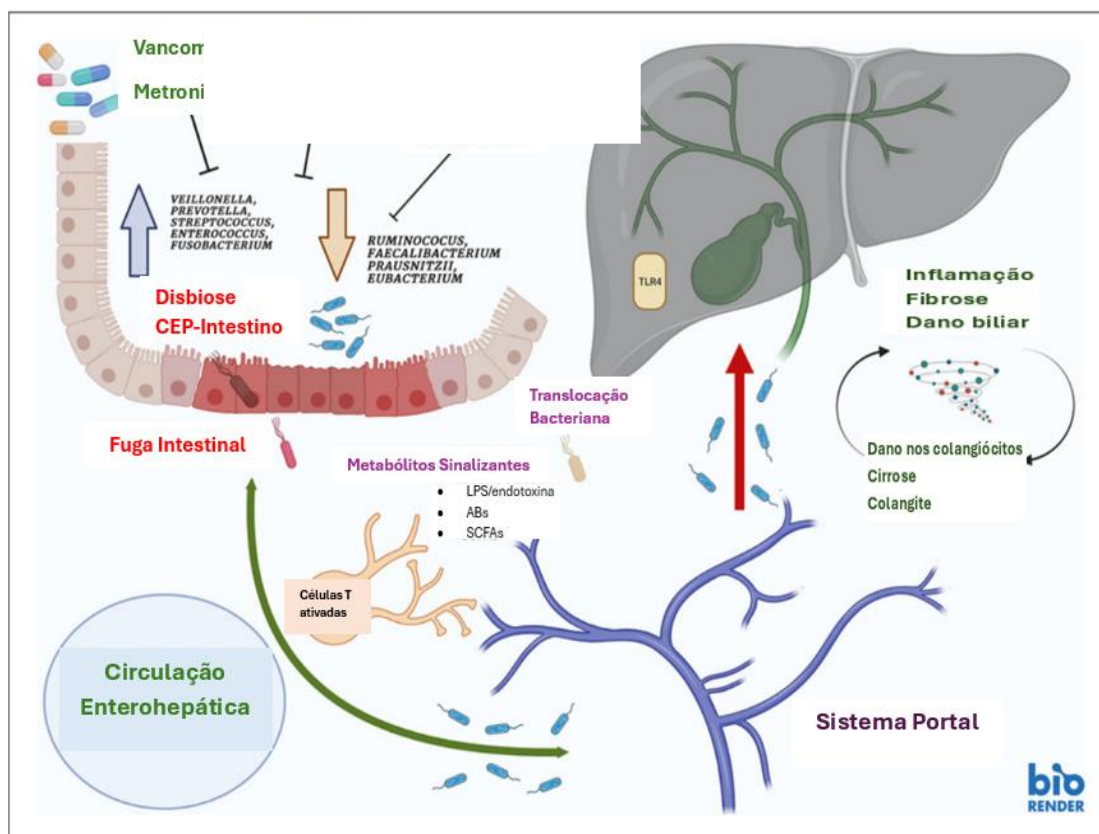


Figura 5 - Hipótese da microbiota na CEP. O eixo intestino-fígado desempenha um papel fundamental na patogênese da CEP não só através do desencadeamento de uma inflamação hepática sustentada na presença de uma permeabilidade intestinal aumentada, mas também pelo papel da microbiota na síntese de ABs hepatotóxicos. A disbiose intestinal descrita na CEP é também responsável pela progressão da doença e pelo desenvolvimento das suas principais complicações, tais como fibrose hepática, colangite recorrente e Colangiocarcinoma (CCA).(32)

Deste modo, a relação entre ácidos biliares modificados na doença hepática e a progressão da doença inflamatória intestinal é multifacetada. Ácidos biliares alterados devido à disfunção hepática podem aumentar a permeabilidade intestinal, promover a disbiose, e exacerbar a resposta inflamatória tanto no fígado quanto no intestino. Entender essa interação é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes que possam abordar tanto a doença hepática quanto a DII de maneira integrada. (7,10,47,55,65,68-70)

- Suscetibilidade genética

Existem genes que conferem maior predisposição ao dano induzido pelo AB, destacando-se os genes que codificam o recetor de sais biliares na TGR5 da membrana apical das células não-parenquimatosas do fígado, incluindo colangiócitos (também conhecido como GPBAR1) e os genes que codificam a enzima fucosiltransferase 2 (FUT2), que estabiliza o glicocálice que protege os colangiócitos expostos a esses sais com uma concentração 10.000 vezes maior relativamente a outras células. Alterações nesses genes podem estar relacionadas a uma maior predisposição ao dano induzido por AB.(26,34,48)

- Quimiocinas e moléculas de adesão comuns ao intestino e ao fígado

Linfócitos ativados na mucosa intestinal inflamada podem entrar na circulação enterohepática, que, por meio de quimiocinas e moléculas de adesão próprias do intestino, facilitam a sua permanência na mesma, esta circulação permite que os linfócitos permaneçam tanto no intestino como no fígado, atuando como células de memória, perpetuando conseqüentemente a inflamação em ambos os órgãos. Estudos recentes sugerem que a via IL-2 é ativada no desenvolvimento da CEP, através do recetor dessa interleucina, promovendo a cascata inflamatória mediada por células T, evidente no fígado e no cólon.(12) Desta forma, a secreção de quimiocinas, como o TNF, pelos macrófagos hepáticos em resposta à exposição a antígenos bacterianos intestinais no sangue do sistema porta, tal como a sua respetiva endotoxina, podem estimular as células biliares a secretar quimiocinas e citocinas que irão ativar neutrófilos, monócitos, células T e fibroblastos, os quais provocarão danos biliares.(43,46)

Adicionalmente, o INF- γ está significativamente aumentado nos infiltrados celulares do fígado de pacientes com doença autoimune hepática, como a HAI. Complementarmente, existe um predomínio de células que expressam INF- γ em associação ao dano nos ductos biliares de pacientes com colangite biliar primária (CBP). Em concordância, o INF- γ pode aumentar a permeabilidade e conseqüentemente a translocação bacteriana, no entanto, são necessárias mais evidências quanto a este processo.(9,50,55,76)

Igualmente, a IL-17 tem um papel importante na defesa contra bactérias extracelulares e fungos nas superfícies epiteliais e na mucosa. Além de que, as células produtoras de IL-17 estão envolvidas na patogênese de doenças autoimunes, particularmente na CBP onde

os pacientes apresentam infiltrados de linfócitos produtores da mesma no tecido hepático.(46,47,55,64,72,75,77)

- Hipótese da bÍlis tÓxica

Supletivamente, alguns modelos animais apoiam esta hipótese, em que a disfunção de transportadores específicos na membrana canalicular levaria ao acúmulo de ácidos biliares hidrofóbicos citotÓxicos na bÍlis. Este mecanismo pode ser mais importante nos estÁdios mais avançados da CEP e pode afetar a sua progressão, não tendo tanto impacto no início da doença. Aditivamente, a perda de mecanismos protetores, como a camada alcalina de bicarbonato no lado apical do epítÉlio biliar, pode agravar o dano causado pelos ácidos biliares tÓxicos. Outros mecanismos etiolÓgicos, como isquemia e infeções virais crÓnicas, foram postulados, mas não possuem evidências consistentes.(32)

Assim, todas estas teorias defendem a interligação intestino-fÍgado e mecanismos de resposta comuns a ambos, exacerbando o estado inflamatÓrio base das doençAs, tal como podemos observar na figura 6.(10,32,55)

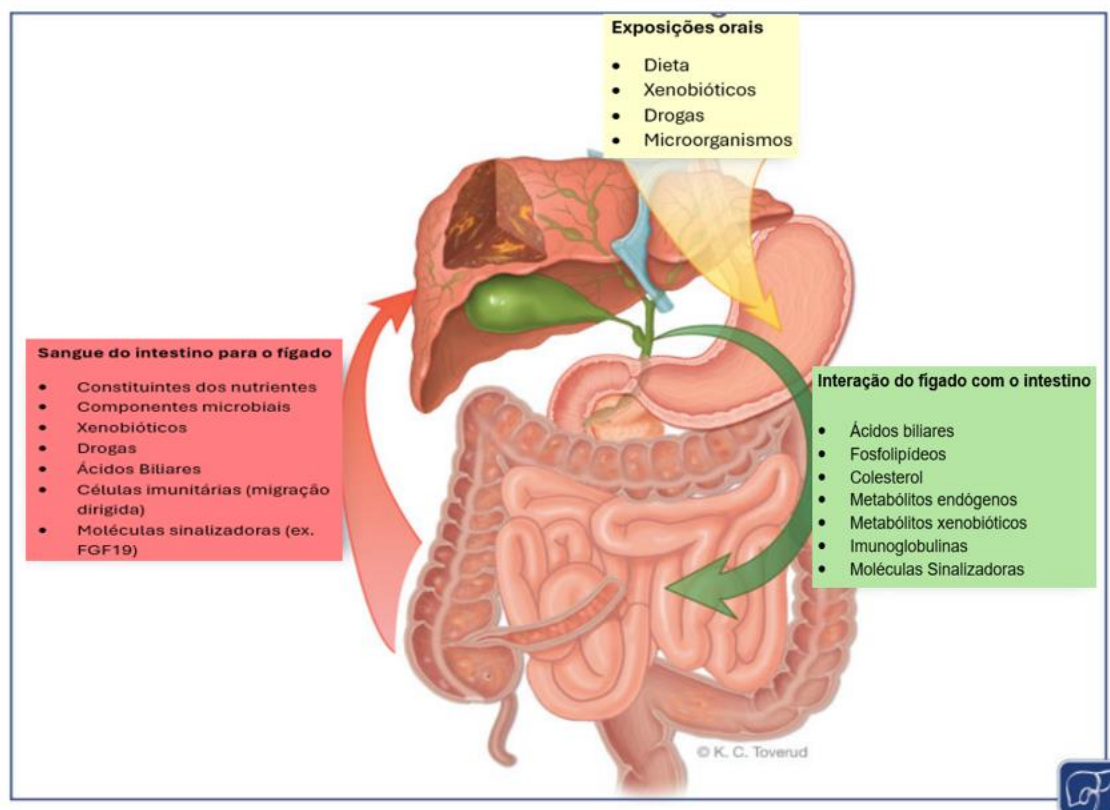


Figura 6 - O eixo intestino-fÍgado na CEP(78)

- Papel do eixo fígado-cérebro-intestino na homeostase imunológica intestinal

Recentemente, tem sido explorada a função do fígado no eixo fígado-cérebro-intestino, através da interação hepática com o sistema nervoso central via sistema nervoso autónomo, mais especificamente pelo nervo vago, tal como podemos observar na figura 7. Esta componente do eixo permite a existência de um controlo central do comportamento alimentar através de *inputs* provenientes do fígado bem como, uma modulação do metabolismo de nutrientes por sinais neuronais.(72,79)

Adicionalmente, verificou-se, em camundongos, que a interrupção da via aferente sensorial vagal hepática afetava as células apresentadoras de antígenos existentes na mucosa do cólon através de vias eferentes vagais, resultando numa diminuição de células T reguladoras no cólon, e aumentando a suscetibilidade dos seres vivos à CU. Contudo, este é um campo ainda em desenvolvimento, com muito terreno a desbravar.(72,79)

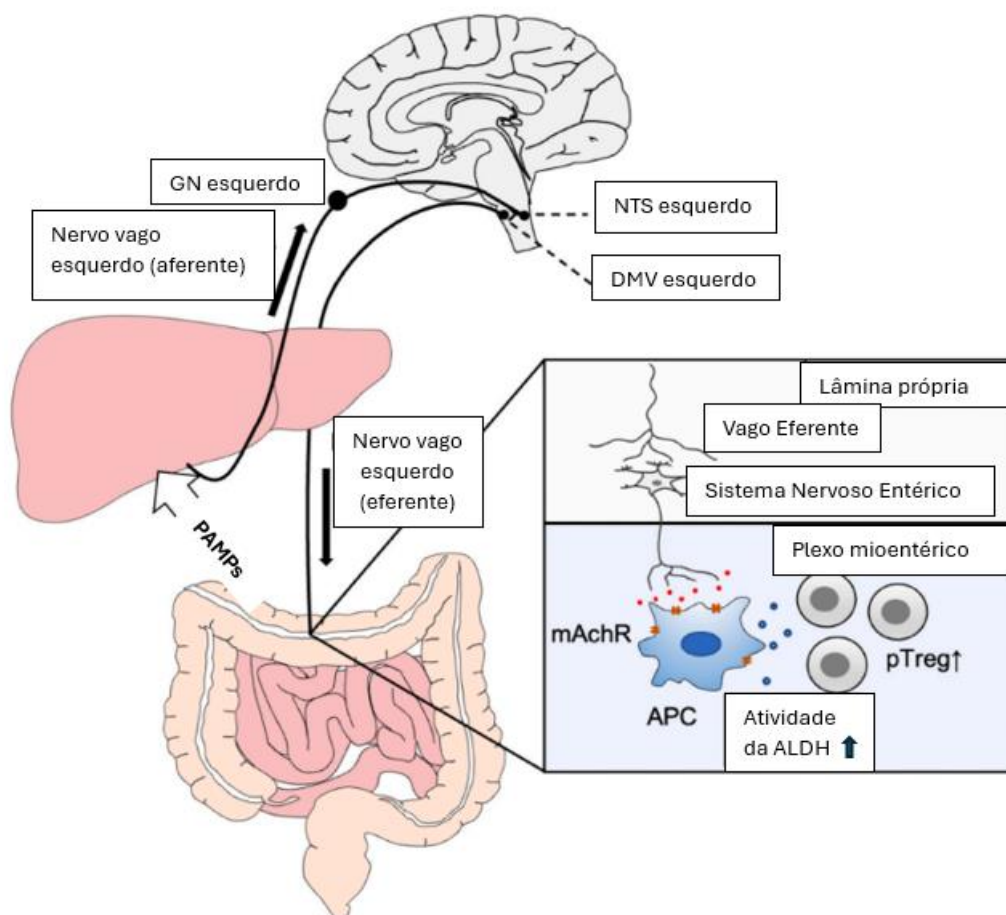


Figura 7- Esquema do arco neural fígado-cérebro-intestino. O fígado deteta o microambiente intestinal, como padrões moleculares associados a micróbios (PAMPs), e transmite essa informação para o núcleo do trato solitário (NTS) esquerdo no tronco cerebral através do ramo hepático do nervo vago esquerdo. As células apresentadoras de antígenos (APCs) do intestino são ativadas por reflexos neurais mediados pelo núcleo motor dorsal esquerdo do vago (DMV) e pela via eferente vagal esquerda. As APCs intestinais aumentam a expressão de aldeído desidrogenase (ALDH) e a síntese de ácido retinóico (RA) através de receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) e regulam a quantidade de células Treg periféricas. GN, gânglio nodoso; pTreg, célula T reguladora periférica.(79)

Contrariamente, num estudo também realizado em camundongos, os autores defendem que pacientes com CEP-DII ativa exibem fibrose hepática menos severa em comparação com indivíduos com CEP isolada, podendo a DII constituir fator protetor à patologia hepática na CEP, tornando os dados atualmente publicados, controversos.(80)

Clínica e Diagnóstico

Cerca de 50% dos pacientes com CEP podem estar assintomáticos no momento do diagnóstico e a doença é identificada após a realização de testes hepáticos de rotina. Isto é comumente observado em pacientes com DII que se submetem a testes laboratoriais como parte dos seus cuidados clínicos padrão.(11,12,34,81)

Quando presentes, os sintomas mais comuns são, dor abdominal no quadrante superior direito, prurido, icterícia, perda de peso e/ou fadiga (43) Simultaneamente, ao exame físico, é possível observar icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia e marcas de escoriações devido ao prurido despoletado, este último com diversos graus, podendo condicionar substancialmente a qualidade de vida do paciente (tabela 3).(29,37,41,82)

O desenvolvimento de colestase em qualquer paciente com DII deve levar a uma avaliação para CEP, uma vez que a icterícia pode surgir em qualquer momento devido a estenoses biliares.(11,12,43)

É pertinente referir que os 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.(81,83,84)

Tabela 3 - Sinais e sintomas de CEP ao diagnóstico (1)

Sintomas	Prevalência
Assintomática	15%-50%
Fadiga	43%-75%
Prurido	25%-59%
Icterícia	30%-69%
Hepatomegalia	34%-62%
Dor abdominal	16%-37%
Esplenomegalia	14%-30%
Hiperpigmentação	25%
Perda de peso	10%-34%
Varizes hemorrágica	2%-14%
Ascite	2%-10%

Os pacientes com CU associada à CEP tendem a apresentar maior incidência de neoplasia colorretal e uma maior preservação do reto, esta inflamação do cólon estende-se ao íleo terminal, conhecida por ileíte de retrolavagem. Esta extensão da inflamação ocorre devido ao refluxo de conteúdo inflamatório do cólon para o íleo. Adicionalmente, a CEP pode ser diagnosticada anos após o diagnóstico inicial de CU, com ou sem proctocolectomia.(31,43,45,83,85,86)

Assim, uma avaliação holística deve ser realizada com o intuito de excluir outras causas de colestase, sendo basilar o estabelecimento de um diagnóstico diferencial, tendo por base a tabela 4.(2,3,15,87-91)

Tabela 4 -Diagnóstico de CEP e Diagnóstico diferencial com respetiva abordagem diagnóstica. 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. (92)

Diagnóstico da CEP	Abordagem diagnóstica
CEP clássica	Testes de disfunção 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

No que concerne ao diagnóstico, análises laboratoriais geralmente revelam níveis elevados de FA, enquanto os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são tipicamente normais até a progressão para cirrose. (4,34,43,91,93,94)

Essencial mencionar que relativamente a crianças e adolescentes, a GGT é o marcador preferencial para o diagnóstico de lesões do epitélio biliar, dado que a FA é fortemente afetada pelo metabolismo ósseo das mesmas.(9,34,38,41,76)

Vários autoanticorpos têm sido associados à CEP, embora a sua utilização e interpretação na prática clínica sejam incertas e provavelmente não desempenhem um papel na patogénese da doença.(43,47)

Angulo et al. constataram que aproximadamente 33% dos pacientes apresentam níveis elevados de ANAs e 80% têm resultados positivos para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCAs), particularmente aqueles com padrão perinuclear. (34,43) Anticorpos anticardiolipina (hipergamaglobulinemia), fator reumatóide e anticorpos antitireoperoxidase foram encontrados numa proporção significativamente maior de pacientes com CEP em comparação com os controlos (tabela 5). Estes autoanticorpos estavam presentes independentemente da presença de DII e, com exceção dos anticorpos anticardiolipina, não se correlacionaram com a gravidade da doença.(11,12,34)

Tabela 5 - Prevalência de autoanticorpos em pacientes com CEP (1)

Autoanticorpo	Prevalência
Anticorpo citoplasmático anti-neutrófilos	50%-80%
Anticorpo anti-nuclear	7%-77%
Anticorpo anti-músculo liso	13%-20%
Anticorpo anti-células endoteliais	35%
Anticorpo anti-cardiolipina	4%-66%
Tiroperoxidase	7%-16%
Tiroglobulina	4%
Fator reumatoide	15%

Embora os testes laboratoriais possam ser úteis, o diagnóstico não pode ser feito apenas com base nas bioquímicas hepatobiliares e requer confirmação por imagem. A colangiografia pode ser realizada por CPRM, CPRE ou colangiografia transhepática percutânea. A CPRM é o estudo de imagem inicial de escolha, enquanto a CPRE é reservada para pacientes que necessitam de colocação de *stent* ou biópsia de lesões

suspeitas de malignidade.(43) Achados típicos incluem estenoses multifocais dos sistemas intra-hepático e extra-hepático, resultando no padrão clássico de contas do rosário.(3,4,7,29,43,89)

Todavia, estes achados não são patognomónicos de CEP, diferenciando 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, tal como representado na tabela 6. (7,95)

Tabela 6 - Classificação colangiográfica de Amsterdão para a CEP(2,95)

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)

Devido ao facto de a CPRM ser a opção menos invasiva das três opções de exames de imagem e oferecer alta sensibilidade e especificidade, tornou-se o exame de escolha para iniciar a avaliação. De facto, um estudo recente identificou a CPRM como a estratégia mais custo-efetiva para o diagnóstico inicial de CEP. No entanto, a CPRM pode não detetar alterações iniciais da CEP e a CPRE pode ser valiosa para excluir CEP de grandes ductos quando a imagem de CPRM for subótima. Podemos observar os achados imagiológicos em doentes com CEP nas figuras 8 e 9.(2,4,15,34,42)

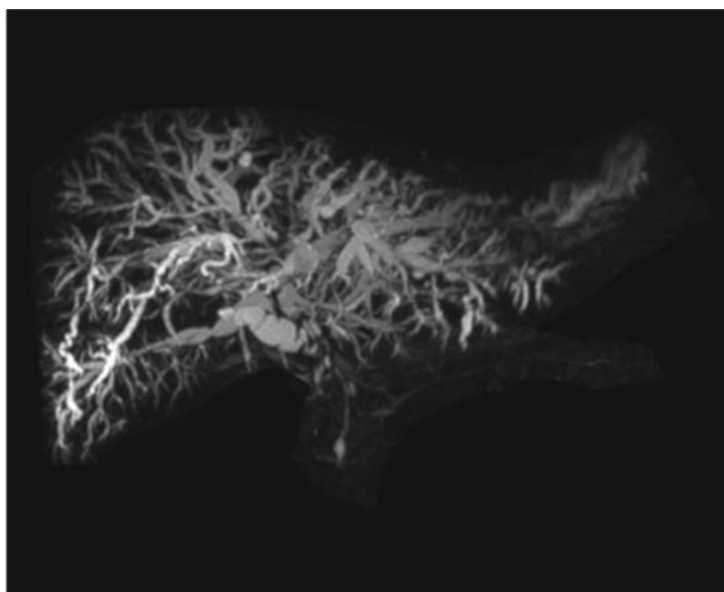


Figura 8 - CPRM evidenciando as mudanças clássicas da CEP(96)

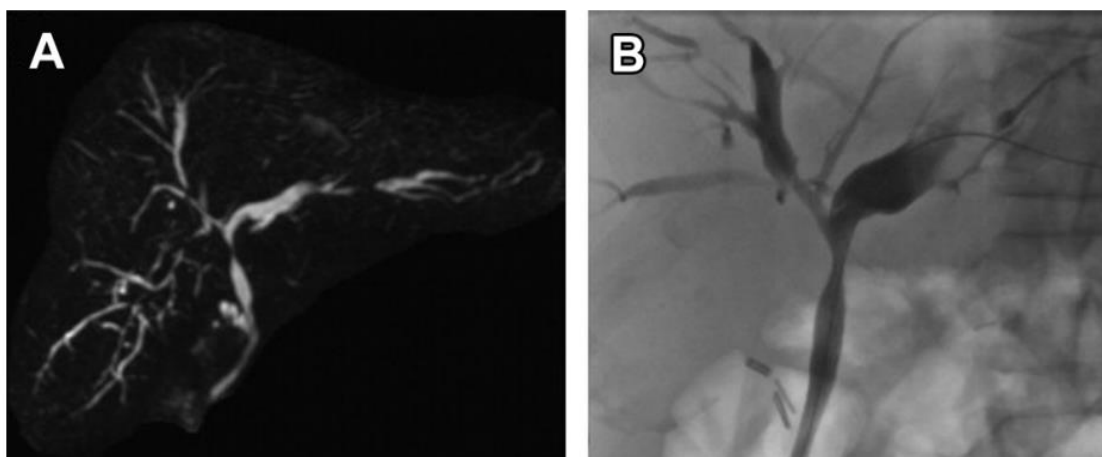


Figura 9 - Achados colangiográficos típicos da CEP. (A) A CPRM mostra múltiplas estenoses e dilatações da árvore biliar, afetando a árvore biliar intra-hepática e extra-hepática. (B) A CPRE apresenta achados típicos de aparência de podadura e colar de contas na árvore biliar. (De Singh S, Talwalkar JA. Colangite esclerosante primária: diagnóstico, prognóstico e manejo. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(8):899; com permissão)(43)

A biópsia hepática tem um papel limitado na avaliação da CEP. O achado clássico de fibrose periductal está presente apenas num pequeno número de casos e não é realmente patognomônico, pois também pode ser observado em formas secundárias de colangite esclerosante. Esta técnica deve ser considerada em pacientes que são suspeitos de ter uma síndrome de sobreposição de CEP e hepatite autoimune (HAI) ou CEP de pequenos ductos, que compreende cerca de 5% de todos os casos de CEP. Pacientes com CEP de pequenos ductos sobrevivem mais tempo e têm um risco cumulativo menor de colangiocarcinoma (CCA) ao longo de um período de 7 a 10 anos, quando comparados

com seus equivalentes com a doença dos grandes ductos. Aproximadamente 20% dos pacientes diagnosticados com CEP de pequenos ductos desenvolverão características da doença dos grandes ductos após 7 a 10 anos.(9,34,50,76,92,96)

A avaliação da fibrose pode ser feita através de histologia. As características histológicas da CEP incluem fibrose periductal com inflamação, reação ductular e ductopenia, 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 5).(3) 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.(81) No entanto, novos testes não invasivos, como a elastografia, também podem ser uma ferramenta confiável.(7,34,44)

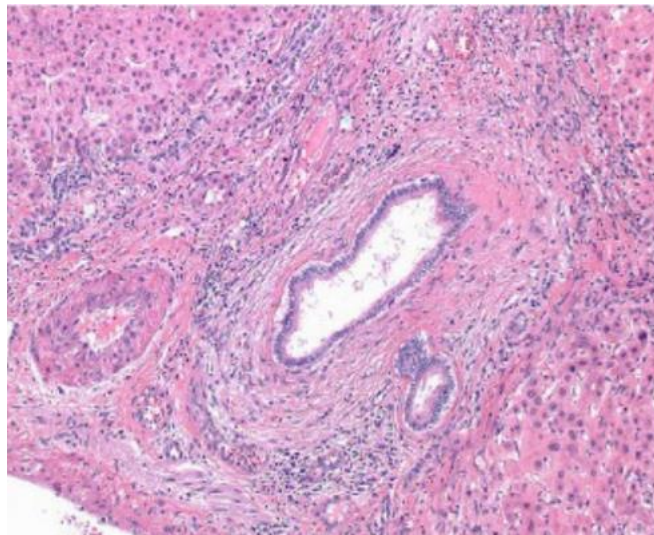


Figura 10 - Imagem histológica corada com hematoxilina e eosina de ducto biliar em doente com CEP - observa-se o aspecto clássico de CEP com fibrose periductal concêntrica ("casca de cebola") com edema e infiltrado inflamatório.(81)

Para estadiar a CEP, avaliar a progressão da doença, prever os resultados a longo prazo e a sobrevivência na ausência de transplante são utilizados scores histológicos demonstrados na tabela 7.(33)

Tabela 7 - Estadiamento da CEP – Critérios de Ludwig.(33)

Estádio	Caraterísticas
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

Algumas das complicações da CEP passam pela obstrução do trato biliar, colangite, pancreatite aguda, osteoporose, deficiência de vitaminas lipossolúveis e hipertensão portal. Mas, de acordo com o estágio e progressão da doença aquando do diagnóstico de CEP, torna-se imperativo o conhecimento do risco significativo associado ao desenvolvimento de cancro gastrointestinal ao longo da vida em doentes com esta patologia.(4,7,81,97,98)

Em comparação com a população geral, os pacientes com CEP têm o dobro do risco de cancro em geral e 40 vezes o risco de cancro hepatobiliar primário. Diversos estudos têm demonstrado que os pacientes com CEP possuem um risco substancialmente aumentado de desenvolver CCA, carcinoma da vesícula biliar (CVB), carcinoma hepatocelular (CHC) e carcinoma colorretal (CCR), tal como observado na Figura 11.(7,14,29–32,37,42,43,70,98–103)

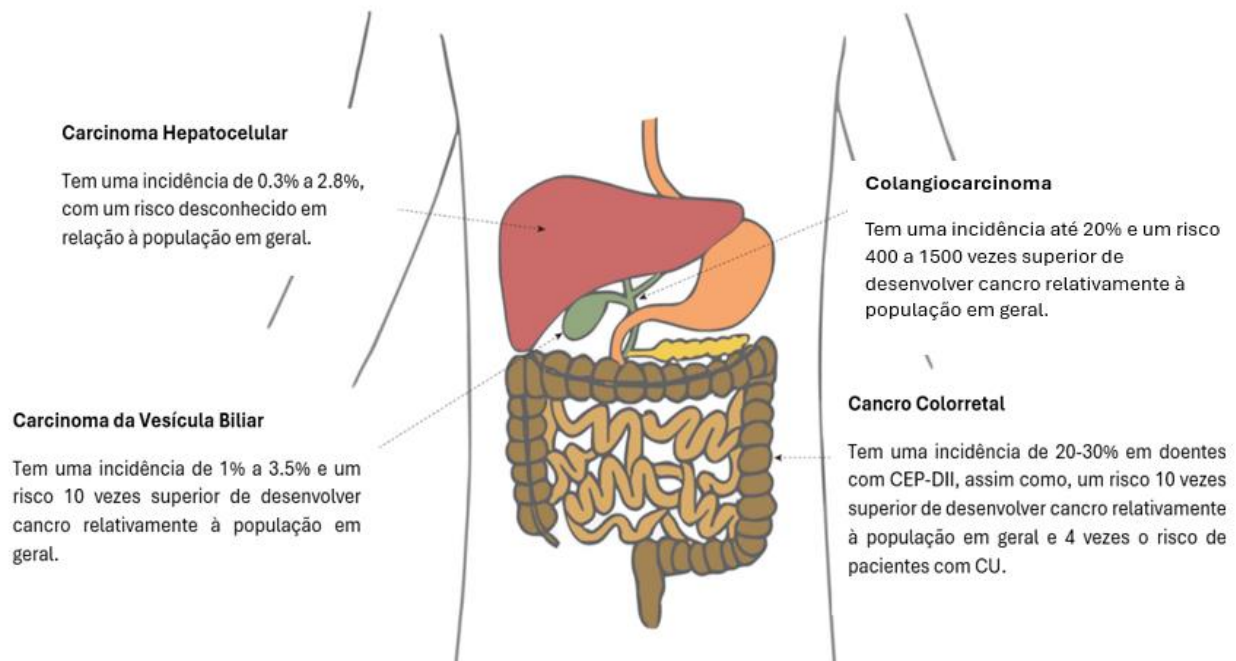


Figura 11 - Incidência ao longo da vida de vários tipos de cancro associados à CEP e seus respectivos riscos em comparação com a população geral. As estimativas de incidência são feitas com base em dados limitados disponíveis (predominantemente baseados em estudos longitudinais de 10 a 30 anos) e, portanto, podem frequentemente subestimar o risco real. O risco em pacientes com CEP-DII é 4 vezes o risco em pacientes com CU sozinhos e 10 vezes o risco na população geral. (32)

Desta forma, a presença de CEP acarreta um risco aumentado de displasia associada à CU, permanecendo elevado mesmo após transplante hepático ortotópico. Fruto deste risco, está preconizado que pacientes com CEP-DII sejam submetidos a colonoscopias de vigilância anuais após o diagnóstico de CEP, iniciativa que tem demonstrado benefícios substanciais em termos de sobrevivência.(4,11,12,43,44,103)

Desta forma, torna-se elementar desenvolver estratégias e modos de atuação para que consigamos detetar neoplasias de forma atempada e precoce em pacientes com esta condição, tal como podemos observar na figura 12.(32,34,50,103,104)

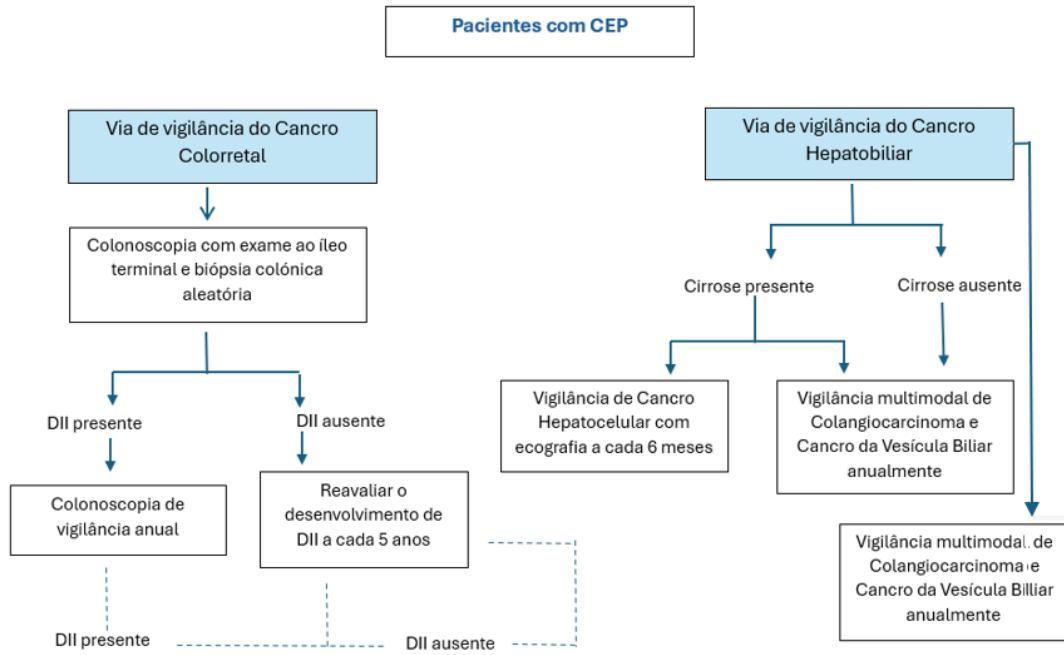


Figura 12 - Visão geral da vigilância do cancro em pacientes com CEP, começando no momento do diagnóstico da mesma. Esta visão geral é baseada nas recomendações das diretrizes de prática da *American Association for the Study of Liver Disease*.(32)

Tratamento

Transplante hepático

O único tratamento curativo é o TH, dando preferência à técnica Roux-en-Y em vez de anastomose ducto a ducto. Este destina-se a pacientes que apresentem insuficiência hepática fulminante, sendo imprescindível referir que após o TH a recorrência de CEP pode chegar aos 50%, estando esta associada a um mau controlo da DII. Esta última, evolui para um curso mais agressivo relativamente ao período pré-TH. (3,7,11,12,29,44,49,73,105,106)

Aproximadamente 40% dos pacientes com CEP eventualmente vão precisar de TH, sendo o benefício evidente quando o *Model for End-Stage Liver Disease score* (MELD) excede os 15 pontos, calculado com os valores de bilirrubina, INR e creatinina sérica do paciente. (49,105,106) Em pacientes pediátricos com CEP, a decisão de realizar o transplante é guiada pelo *Pediatric End-Stage Liver Disease score* (PELD), que é calculado com base nos níveis de bilirrubina, INR, albumina, crescimento em relação à faixa etária e idade do paciente. Um PELD score igual ou superior a 11 pontos indica a necessidade urgente de transplante. Em ambos os grupos, a sobrevida aos 5 anos após o transplante é de 80% a 85%. (42,49,73,105,106)

Ao contrário dos adultos, a CEP recorrente em idade pediátrica está associada com o comprometimento da sobrevivência do retalho, pelo que dois terços dos doentes eventualmente necessitarão de retransplantação. (42,49,73)

Atualmente, nenhuma terapia médica demonstrou prolongar a sobrevivência livre de transplante em doentes com CEP. (73,106)

Moduladores de ácidos biliares

O ácido ursodesoxicólico (AUDC), um ácido biliar secundário normalmente sintetizado por bactérias intestinais, numa dosagem de 15mg/Kg/dia demonstrou melhorar as enzimas hepáticas séricas na CEP, mas sem benefício na redução da mortalidade global ou na necessidade de transplante de fígado. Outros moduladores de ácidos biliares, como o ácido norursodesoxicólico, agonistas do recetor farnesoide X (ácido obeticólico, cilofexor e ácido all-trans retinoico), estatinas, agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (bezafibrato), inibidores do transportador apical sódio-dependente, antagonistas do recetor de quimiocinas C-C 2/5 (CCR2 e CCR5)

(cenicriviroc), anticorpos anti-proteína de adesão vascular (timolumab), anticorpos anti-lisil oxidase-like 2 (sintuzumab) estão atualmente em avaliação em ensaios clínicos, mas nenhum deles foi ainda aprovado como tratamento eficaz na CEP.(7,32,34,41,106,107)

Probióticos

Foram realizados ensaios randomizados controlados acerca do benefício da utilização de probióticos em contexto de CEP-DII, no entanto, não foram observadas alterações no prurido, fadiga e frequência das fezes dos grupos-alvo, assim como, alterações significativas dos índices de função hepática e colestase.(24,106,108)

Antibióticos

Estudos indicam que antibióticos dirigidos a bactérias entéricas, como a vancomicina e metronidazol, têm atenuado a estimulação pró-inflamatória exuberante descrita na CEP. Estes induziram melhoria dos valores analíticos hepáticos séricos, especialmente da FA, em cerca de 41% dos pacientes(72), na pontuação de risco de *Mayo*, em pacientes com esta patologia, seja pela manipulação da microbiota intestinal ou pelos seus efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Contudo, o uso prolongado de antibióticos não é inócuo, estando associado ao aparecimento de infeções multirresistentes.(108) Aparentemente, a vancomicina parece ser a opção antibiótica mais vantajosa até à data.(106)

O metronidazol constitui um agente bactericida contra anaeróbios gram-negativos e gram-positivos, que tem sido estudado como uma opção terapêutica na CEP. Um ensaio clínico multicêntrico de *Farkkila et al.* avaliou o efeito do metronidazol 600-800 mg/dia em doentes com CEP tratados com AUDC, no qual se verificou uma diminuição significativa dos níveis de FA e uma melhoria na pontuação de risco de Mayo bem como no grau histológico de inflamação. No entanto, foi verificado um aumento da incidência de efeitos secundários. Numa meta-análise subsequente efetuada por *Zhu et al.*, o tratamento combinado com metronidazol e AUDC foi a terapia mais eficaz na melhoria da sobrevivência dos doentes e no atraso da progressão histológica da doença.(32)

A vancomicina oral em particular, exerce um efeito supressor sobre o *Clostridium difficile*, a classe bacteriana entérica responsável pelo metabolismo dos ABs. Adicionalmente, verificou-se que a vancomicina tem efeito imunomodulador na produção de citocinas pelas células T. Na verdade, a vancomicina já demonstrou um papel elementar na indução e manutenção da remissão da CU, especificamente no subgrupo de doentes com CEP associada (figura 13). Com base nisto, *Rahimpour et al.*

efetuaram um estudo piloto em 18 doentes com CEP, comparando a vancomicina 125 mg, que revelou uma redução na pontuação de risco de Mayo e em sintomas como fadiga, diarreia e anorexia.(7,32)

Atualmente, um ensaio clínico multicêntrico de fase II e randomizado em pacientes com CEP está a decorrer, com o objetivo de avaliar a eficácia da vancomicina oral na redução da FA, GGT e ALT sérica, no aprimoramento de testes não invasivos para avaliar a fibrose, na alteração da composição microbiota intestinal e da carga de citocinas inflamatórias em doentes adultos.(32,108)

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, *Ahmad A. et.al.* observaram uma melhoria significativa nos resultados da CPRM dos participantes, com uma redução das alterações dos ductos biliares e da fibrose hepática. As biópsias hepáticas também indicaram uma diminuição nos estádios de fibrose hepática naqueles tratados com vancomicina.(57)

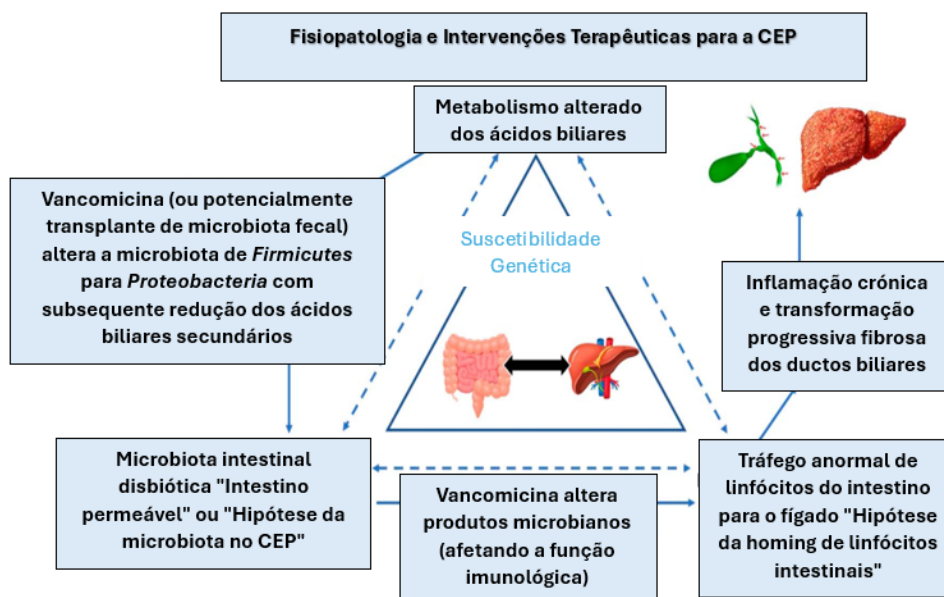


Figura 13 - A fisiopatologia da CEP. Contra o fundo de uma suscetibilidade genética, componentes específicos do microbioma ou produtos metabólicos podem desencadear uma resposta imune exagerada dos colangiócitos. Adicionalmente, a disbiose intestinal é responsável por uma função metabólica alterada do microbioma intestinal com subsequentes mudanças no pool de ABs ou um aumento da permeabilidade intestinal. O tratamento com vancomicina desloca o microbioma em direção, por exemplo, aos Proteobacteria com efeitos subsequentes na produção de ABs secundários. Isso afeta o pool de ABs e influencia favoravelmente a biologia dos colangiócitos.(38)

Transplante de microbiota fecal

Dado o papel fundamental da disbiose intestinal na patogênese da CEP, esta induz uma menor diversidade de microrganismos no trato gastrointestinal, bem como, um desequilíbrio da microbiota, com aumento das espécies *Bacteroidetes* e diminuição das *Proteobacteria*, pelo que o restabelecimento de um microbioma intestinal “saudável” é um fator importante.(8,74,106)

Primeiramente, a microbiota intestinal é extraída e tratada das fezes dos doadores selecionados para posterior uso e administração por diferentes vias. Adicionalmente a microbiota administrada pode ser fresca, congelada e anaeróbica, como se pode observar na figura 14.(109)

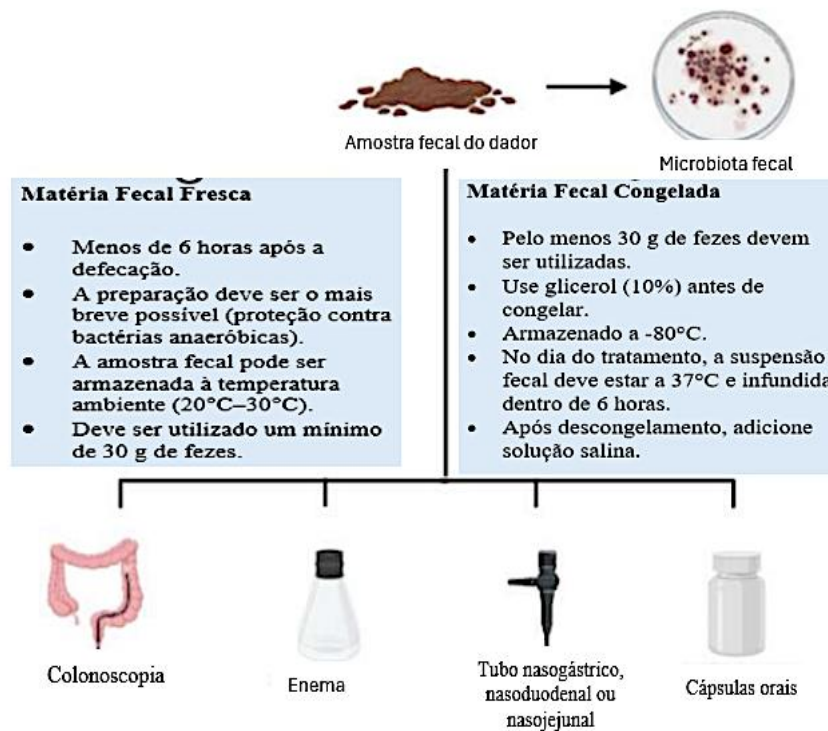


Figura 14-Transplante de microbiota fecal, requisitos e modos de administração(109)

Assim, o transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido proposto como uma estratégia terapêutica promissora, uma vez que este apresenta uma elevada eficácia, perfil de tolerância e segurança, desde que sejam cumpridos os critérios, por exemplo de exclusão e inclusão, rigorosamente.(74)

Em comparação com a utilização de antibióticos, mais especificamente a vancomicina, o TMF foi associado a taxas de resolução significativamente mais altas de recorrência de

C. difficile (81%), dado que este pode transferir a comunidade microbiana fecal, de forma mais completa e estável, aumentando a diversidade bacteriana. A primeira utilização de TMF neste contexto foi descrito num único relato de caso de um homem de 38 anos que sofria de colangite bacteriana recorrente. A análise do microbioma intestinal confirmou que, após o tratamento, foi registada uma redução sustentada das enzimas hepáticas, da bilirrubina e dos ABs tóxicos.(8,33,110)

De facto, este transplante parece ter mostrado algumas vantagens em doenças como a CU, DC, esclerose múltipla (EM) e a doença de Parkinson (DP).(109)

Na CU, parece haver uma maior eficácia na indução da remissão e resposta clínica, sem diferenças significativas na remissão livre de corticosteroides. Existem, no entanto, algumas questões por definir, nomeadamente quantas administrações são necessárias para induzir a remissão ou qual o melhor tipo de microbiota a transplantar. Tendo já existido agravamentos de colites graves, com necessidade de colectomia, ou infeções concomitantes por *Clostridium Difficile*. Por outro lado, ainda não existem ensaios clínicos randomizados que demonstrem o uso deste transplante como terapia a longo prazo.(109,111)

Já na DC também diversos estudos demonstraram a eficácia deste transplante nesta patologia, seja na remissão, com cerca de 30% dos pacientes a alcançá-la, na resposta clínica, com mais de 50% dos doentes a conseguir obtê-la dentro de uma semana após o tratamento, ou na redução dos sintomas dentro de um mês após o transplante.(109,111)

Sendo a DC mais heterogénea que a CU, é imperativo avaliar os diferentes fenótipos, estando o transplante apenas autorizado no contexto de ensaios clínicos.(109,111)

Como doentes com CEP aparentam ter uma menor diversidade e aumento de alguns subtipos de bactérias, como o género *Veillonellas*, o transplante de microbiota intestinal pode também ter um papel a desempenhar nestes casos. De facto, num estudo piloto com pacientes que tinham CEP-DII e FA elevada, verificou-se um aumento rápido e mantido da diversidade da microbiota após uma dose de TMF, com apenas 3 dos 10 participantes a apresentarem uma diminuição dos níveis de FA.(64,109)

Terapêuticas alternativas e emergentes

Sendo um ponto assente que a desregulação imunitária induzida pelo intestino na patogénese da CEP, com hiperativação das células Th17 e T de memória recrutadas no trato biliar através de moléculas de adesão, os fármacos que visam estas moléculas tornaram-se uma terapêutica interessante a explorar na CEP. Em particular, o vedolizumab, que é um medicamento aprovado para a DII. Este inibe a expressão da integrina $\alpha 4\beta 7$ na mucosa, que influencia a adesão celular da molécula adressina vascular da mucosa (MAdCAM-1), que, por sua vez, bloqueia o tráfico de linfócitos para o local de inflamação no trato gastrointestinal, por conseguinte, considerando a expressão de MAdCAM-1 pelas células endoteliais hepáticas na CEP, esperava-se que o vedolizumab fosse um potencial candidato terapêutico.(11,12,46,106,111,112)

No entanto, num estudo retrospectivo de pacientes com CEP-DII tratados com vedolizumab, apenas 11% mostraram benefício em termos de diminuição dos níveis séricos de FA pós-tratamento, sugerindo falta de eficácia deste fármaco na CEP.(112,113)

Noutro estudo retrospectivo do *International PSC Study Group* realizado em doentes com CEP-DII 56,8% apresentaram melhoria endoscópica da DII, enquanto apenas 20,6% apresentaram redução da FA sérica.(11,12,32)

Aditivamente, numa revisão sistemática concluíram não existir benefício hepático na terapêutica com biológicos em doentes com CEP-DII, tendo-se verificado um efeito nefasto do vedolizumab.(11,12,102,106,112,114,115)

Tabela 8 - Opções terapêuticas, nomeadamente biológicos, que se tem vindo a estudar eficiência na CEP-DII.(77,102)

Medicamento	Expedientes/efeitos
Traficet-EN	Pequena molécula biodisponível oralmente que bloqueia de forma seletiva o recetor CCR9
Etrolizumab	Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado tem como alvo a subunidade $\beta 7$ da integrina e bloqueia $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$
PF-00547659	Anticorpo monoclonal IgG2 contra MAdCAM-1
Natalizumab	Anticorpo monoclonal IgG4 humanizado recombinante contra subunidade $\alpha 4$ da integrina (bloqueando $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha 4\beta 1$)
AJM300	Pequena molécula oralmente ativa contra subunidade $\alpha 4$ da integrina
Vedolizumab	Anticorpo monoclonal IgG1 Humanizado contra ligação $\alpha 4\beta 7$ – MAdCAM-1. (Tem teoricamente mais vantagens do que natalizumab, visto que a MAdCAM-1 está confinada ao trato GI)
BTT-1023	Anticorpo monoclonal humano contra propriedades de adesão molecular de VAP-1
PXS4728	Enzima altamente seletiva que inibe componente amino-oxidase da VAP-1
Alicaforsen	Oligonucleotídeo antisense de fosforotioato específico para ICAM-1

Anti-TNF α

Paralelamente, terapêuticas como os anti-TNF α , aparentam ter benefícios no tratamento da DII e consequentes manifestações extraintestinais, mas com pouca ou nenhuma redução dos níveis de FA na CEP, tendo até sido associada a maior risco de desenvolver colangite aguda.(93,106,108)

Imunossupressores

De facto, apesar da CEP ser uma doença mediada pelo sistema imunológico, vários medicamentos imunossupressores (incluindo corticosteroides, metotrexato e tacrolimus) não conseguiram demonstrar efeitos benéficos.(20,74,106,108) Os ensaios de tratamento com imunossupressores, revelaram-se ineficazes, mesmo após a sua associação pós transplante, dado ter resultado em CEP recorrente em alguns indivíduos.

Um dos fármacos nesta categoria é o Vidofludimus, um inibidor da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH), essencial na biossíntese de pirimidina, e eficaz na manutenção da remissão em pacientes com colite dependente de esteroides, estando atualmente em ensaios clínicos para averiguar a sua eficácia na redução da FA.(108)

Células estromais mesenquimais

Ensaio sobre a utilização de células estromais mesenquimais com propriedades imunomoduladoras, antiapoptóticas e pró-angiogénicas, reduzem, por exemplo, a fibrose biliar nos casos de CEP.(108)

CPRE terapêutica

A CPRE terapêutica é indicada se um paciente com CEP desenvolver dor, uma mudança abrupta nas bilirrubinas séricas, colangite bacteriana aguda e/ou se estenoses dominantes progressivas forem detetadas na CPRM. As estenoses dominantes são definidas como estreitamentos com um diâmetro de 1,5 mm no ducto biliar comum ou 1 mm no ducto intra-hepático. Elas desenvolvem-se em cerca de 50% dos pacientes com CEP e podem levar a uma obstrução biliar significativa. Para esses pacientes, a CPRE terapêutica pode ser realizada para dilatar e, potencialmente, colocar *stents* nas estenoses biliares.(3,34,43,81)

Além disso, a obtenção de tecido biliar pode ser realizada por citologia de escova e/ou biópsia intraductal durante a CPRE, sendo útil para distinguir estenoses benignas de malignas.(3)

Sumamente, há múltiplas abordagens de tratamento que devem ser tidas em conta, com diferentes eficácias e benefícios, de forma a termos uma intervenção mais holística e individualizada na tomada de decisão da melhor opção, tal como podemos observar na figura 15.

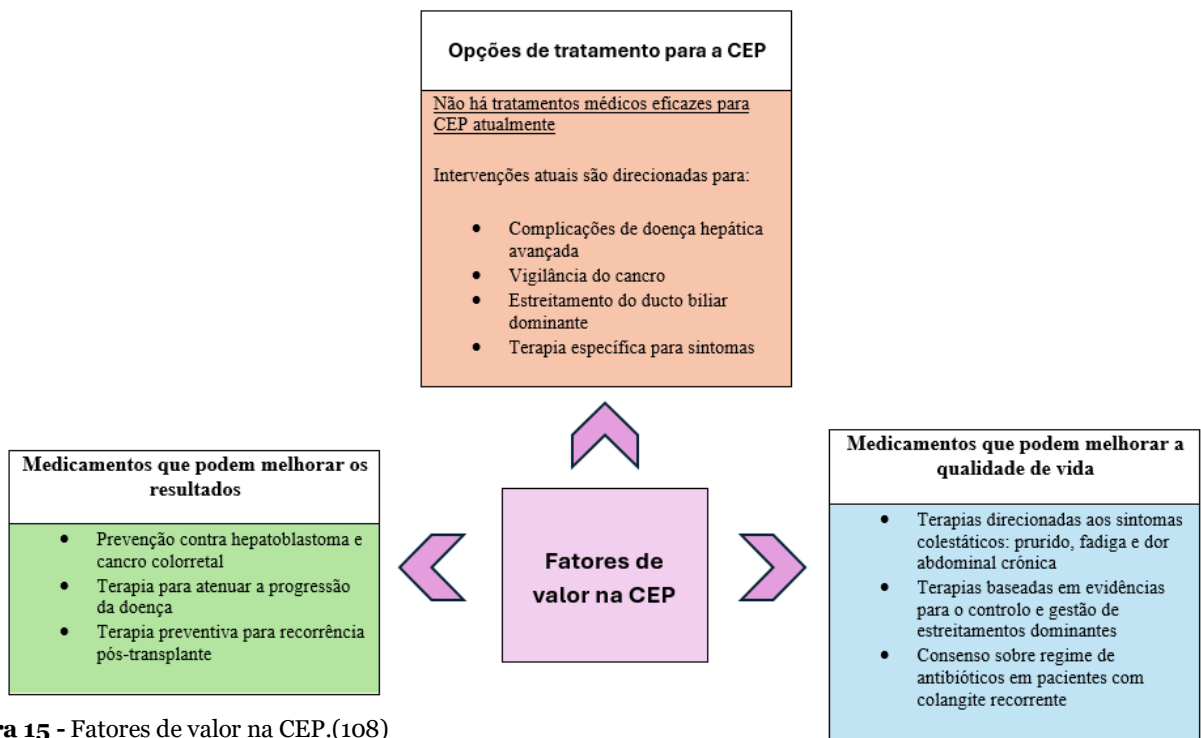


Figura 15 - Fatores de valor na CEP.(108)

Prognóstico

A precoce deteção da doença, tal como, a rapidez na alocação de recursos e atuação, constituem elemento-chave para uma abordagem mais eficaz e conseqüentemente um melhor prognóstico do paciente.

Deste modo, no que concerne ao prognóstico, a CEA (onde ocorre sobreposição de manifestações clínicas de CEP e HAI) tem melhor prognóstico comparativamente com a CEP isolada.(9,76,88,116)

Tal como na CEP de pequenos ductos, o prognóstico desta a longo prazo é mais favorável do que na CEP de grandes ductos, onde as alterações estruturais são mais evidentes e a nível imagiológico mais facilmente detetadas. Contudo, a presença de DII não parece alterar o prognóstico na CEP de pequenos ductos.(11,12,81)

Dado que a CEP pode culminar na hipertensão portal, cirrose e conseqüente falência hepática, a sobrevida média destes doentes é de cerca de dezoito anos, tendo em atenção que este dado varia de acordo com as manifestações clínicas aquando do diagnóstico.(4,81)

A associação de DII com CEP apresenta um prognóstico mais reservado, devido a um maior risco de desenvolver cancro de origem hepatobiliar e colorretal.(11,12,30,31,70,81,98)

Risco de *Mayo* é o score mais popular para definir o prognóstico no início da doença e o MELD é mais utilizado numa fase mais avançada para previsão da mortalidade.(3)

Contrariamente ao que se verifica nos adultos, nas crianças a CEP de grandes e pequenos ductos, não diferem a nível de prognóstico.(82)

Pertinente ressaltar que crianças com níveis mais elevados de bilirrubina total, GGT e o índice da relação AST/Plaquetas (APRI) apresentam piores resultados. A normalização da GGT para menos de 50 U/L um ano após o diagnóstico foi associada a uma sobrevivência de 5 anos sem eventos.(1,38)

Sistemas de pontuação prognóstica para adultos com doença hepática crónica, como o *score* de *Child-Pugh*, preveem a mortalidade em casos de cirrose, mas não são específicos

para a CEP, pelo que a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda não usar modelos prognósticos para pacientes com CEP.(1,38)

Porém, uma ferramenta mais recente e específica para a CEP, designada “Ferramenta de Estimativa de Risco de CEP” e que incorpora 9 variáveis, nomeadamente, albumina sérica, FA, AST, bilirrubina, hemoglobina, plaquetas, sódio, idade do paciente e anos desde o diagnóstico, foi desenvolvida. Embora esta tenha tido um bom desempenho comparado com MELD ou Mayo, foi validada apenas em adultos para avaliar o risco de descompensação hepática, dado estes sistemas de pontuação terem demonstrado falta de fiabilidade na população pediátrica com CEP.(1,4,38)

Para abordar a falta de fiabilidade dos sistemas de pontuação de adultos na população pediátrica com CEP, *Deneau et al.* desenvolveram o índice SCOPE. Este, utiliza como substrato de análise a albumina sérica, contagem de plaquetas, bilirrubina total, GGT e colangiografia do paciente com o intuito de prever a necessidade de transplante hepático, mortalidade e complicações hepatobiliares secundárias.(34,38)

Este modelo mostrou-se superior aos índices de adultos, evitando o uso de FA ou AST, que podem variar em crianças devido à renovação óssea ou à sobreposição de HAI. O índice SCOPE foi identificado como um preditor independente da resposta dos pacientes ao início do tratamento para CEP, embora a estratégia de gestão em si não tenha feito uma diferença significativa dentro de uma determinada categoria de risco SCOPE.(9,34,38,41,76)

Conclusão

Em suma, a CEP e DII encontram-se intimamente ligadas, quer seja pela sua etiologia e fisiopatologia ainda pouco conhecidas, quer pela sua evolução e progressão ainda pouco explicadas. São doenças que têm aumentado a sua prevalência ao longo dos anos, quer pela melhoria de métodos de diagnóstico, existência de mais estudos acerca das mesmas, registo de pacientes, maior facilidade no acesso à informação, assim como, pelo impacto que têm na qualidade de vida e longevidade do paciente.

São patologias que mimetizam muitas outras doenças num estágio mais inicial, daí a importância em realizar uma história clínica holística e individualizada, tendo em mente todos os diagnósticos diferenciais possíveis, é aí que os meios complementares de diagnóstico assumem um papel basilar, permitindo dirigir o raciocínio clínico e ajudar na exclusão de hipóteses diagnósticas. A comunidade científica tem feito um esforço para melhorar a qualidade e especificidade dos mesmos, para que consigamos ter uma abordagem mais atempada e frutífera.

No que diz respeito ao tratamento e prospeções vindouras, dado o papel crucial da disbiose intestinal no desenvolvimento e progressão da CEP, na última década, tem sido feito um grande esforço em explorar o potencial de estratégias terapêuticas que visem a mesma. Os dados disponíveis até agora demonstram que a manipulação da microbiota intestinal pode constituir um alvo terapêutico promissor, evidenciando benefícios significativos.(20,24,32,38,59,74,92,102,108,112)

O leque de abordagens terapêuticas é muito variado, desde imunomodulação, a agentes biológicos, probióticos, transplantes de microbiota fecal, antibioterapia dirigida (estes dois últimos com melhores resultados), entre outros.(20,24,32,38,59,74,92,102,108,112)

Complementarmente, torna-se imprescindível um trabalho translacional adicional para desenvolver terapias dirigidas, que permitam à comunidade científica melhorar as ferramentas terapêuticas e consequentemente, a qualidade de vida e morbimortalidade dos pacientes. Estudos pediátricos serão particularmente esclarecedores, dada a menor incidência de comorbilidades e outras variáveis de confusão em comparação à idade adulta, constituindo assim, um campo empolgante para descobertas científicas futuras.

O foco está em impedir o desenvolvimento e progressão da doença, atuando sobre a gravidade da mesma, assumindo um papel de preditor da eficácia do tratamento e rastreio precoce.(68,117)

Apesar do futuro do tratamento desta patologia ser promissor, a sua raridade, variabilidade, lento ritmo de progressão e a falta de biomarcadores robustos representam desafios na criação de novos ensaios clínicos.(3,108)

É fundamental referir que, apesar da maior parte dos estudos serem concordantes no agravamento e exacerbação da doença na associação de CEP-DII, traduzindo-se numa cascata inflamatória exuberante e aumentada, contribuindo assim, para um pior prognóstico, há autores que defendem o papel protetor da DII no desenvolvimento de CEP. Isso abre novos horizontes para a investigação da patogénese da CEP e da CEP-DII, bem como, sobre o mecanismo molecular responsável pelo respetivo efeito protetor. Este estudo pode levar à descoberta de novos alvos terapêuticos para a CEP.(3,11,47,108)

Bibliografia

1. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 445–50.
2. Ponsioen CY. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Epidemiology of Primary Sclerosing Cholangitis. *Digestive Diseases*. 2015 Dec 1;33:134–9.
3. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: Diagnosis, prognosis, and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Aug;11(8):898–907.
4. 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.
5. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 40, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 3–15.
6. Tanaka A, Takikawa H. Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. Vol. 46, *Journal of Autoimmunity*. 2013. p. 35–40.
7. Stevens JP, Gupta NA. Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Vol. 26, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2022. p. 489–519.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 J Gastroenterol*. 2014;20(12):3245–54.
12. De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1956–71.
13. 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.
14. Raymond SB, Gee MS, Anupindi SA, Shailam R, Kaplan JL, Nimkin K. CT and MRI of rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Vol. 63, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e1–9.
15. Ludwig DR, Anderson MA, Itani M, Sharbidre KG, Lalwani N, Paspulati RM. Secondary sclerosing cholangitis: mimics of primary sclerosing cholangitis. Vol. 48, *Abdominal Radiology*. Springer; 2023. p. 151–65.
16. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. Vol. 59, *Journal of Hepatology*. 2013. p. 571–82.
17. 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.
18. 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.

19. Modha K, Navaneethan U. Advanced therapeutic endoscopist and inflammatory bowel disease: Dawn of a new role. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7;20(13):3485–94.
20. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Vol. 161, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2021. p. 1118–32.
21. Attaubi M, Zhao M, Bendtsen F, Burisch J. Systematic review with meta-analysis: The impact of co-occurring immune-mediated inflammatory diseases on the disease course of inflammatory bowel diseases. Vol. 27, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2021. p. 927–39.
22. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 463–6.
23. Vrus J, Jukić NB. Inflammatory Bowel Diseases in Renal Transplant Recipients: A Case Series and Review of the Literature. *Prilozi*. 2022 Mar 1;43(1):57–63.
24. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: A systematic review of randomized human clinical trials. Vol. 2015, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
25. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. Vol. 10, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2015. p. 1–10.
26. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 3;13(4):307–17.
27. Hata K, Okada S, Shinagawa T, Toshiaki T, Kawai K, Nozawa H. Meta-analysis of the association of extraintestinal manifestations with the development of pouchitis in patients with ulcerative colitis. Vol. 3, *BJS Open*. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 436–44.
28. Alida A, Carole D, Philippe S, Reza K, Sébastien M, Christine H. Unusual intestinal and extra intestinal findings in Crohn's disease seen on abdominal computed tomography and magnetic resonance enterography. Vol. 59, *Clinical Imaging*. Elsevier Inc.; 2020. p. 30–8.
29. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2017 Jul 1;37(4):1135–60.
30. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis of 16 observational studies. Vol. 28, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 383–90.
31. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2014. p. 8783–9.
32. Maccauro V, Fianchi F, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut Microbiota in Primary Sclerosing Cholangitis: From Prognostic Role to Therapeutic Implications. *Digestive Diseases* [Internet]. 2024 Mar 25;1–11. Available from: <https://karger.com/doi/10.1159/000538493>
33. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. Vol. 15, *Hepatology International*. Springer; 2021. p. 6–20.
34. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. Vol. 20, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1655–67.
35. Mehta TI, Weissman S, Fung BM, Sotiriadis J, Lindor KD, Tabibian JH. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2021 Oct 1;41(10):2418–26.

36. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino E V. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Dec 1;161(6):1865–77.
37. Chung BK, Hirschfield GM. Immunogenetics in primary sclerosing cholangitis. Vol. 33, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 93–8.
38. Shah A, MacDonald GA, Morrison M, Holtmann G. Targeting the Gut Microbiome as a Treatment for Primary Sclerosing Cholangitis: A Conceptual Framework. Vol. 115, *American Journal of Gastroenterology*. Wolters Kluwer Health; 2020. p. 814–22.
39. Zhang Y, Gao X, He Z, Jia H, Chen M, Wang X, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2022 Aug 1;42(8):1814–22.
40. Tenca A, Kolho KL, Consonni D, Jokelainen K, Färkkilä M. Dominant stricture in paediatric-onset primary sclerosing cholangitis is associated with impaired prognosis in a long-term follow-up. *United European Gastroenterol J*. 2024;
41. Cardile S, Alterio T, Candusso M, Pietrobattista A, Liccardo D, Basso MS, et al. Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. Vol. 52, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 662–7.
42. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 99–111.
43. Brown SR, Coviello LC. Extraintestinal Manifestations Associated with Inflammatory Bowel Disease. Vol. 95, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 1245–59.
44. Kanizaj TF, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3214–27.
45. 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.
46. De Krijger M, Wildenberg ME, De Jonge WJ, Ponsioen CY. Return to sender: Lymphocyte trafficking mechanisms as contributors to primary sclerosing cholangitis.
47. Eksteen B. Advances and controversies in the pathogenesis and management of primary sclerosing cholangitis. *Br Med Bull*. 2014;110(1):89–98.
48. Timmer MR, Beuers U, Fockens P, Ponsioen CY, Rauws EA, Wang KK, et al. Genetic and epigenetic abnormalities in primary sclerosing cholangitis-associated cholangiocarcinoma. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1789–97.
49. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. Vol. 22, *Liver Transplantation*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. p. 1275–83.
50. Akiyama S, Fukuda S, Suzuki H, Tsuchiya K, Steinberg JM. Characteristics of inflammatory bowel diseases in patients with concurrent immune-mediated inflammatory diseases. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 2843–53.
51. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Vol. 10, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013. p. 585–95.
52. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. Vol. 19, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2013. p. 7327–40.
53. Atif M, Warner S, Oo YH. Linking the gut and liver: crosstalk between regulatory T cells and mucosa-associated invariant T cells. Vol. 12, *Hepatology International*. Springer; 2018. p. 305–14.

54. Voskens C, Stoica D, Rosenberg M, Vitali F, Zundler S, Ganslmayer M, et al. Autologous regulatory T-cell transfer in refractory ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2023;72(1):49–53.
55. Ma H Di, Wang YH, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. The intestinal microbiota and microenvironment in liver. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2015. p. 183–91.
56. Balmer ML, Slack E, De Gottardi A, Lawson MAE, Hapfelmeier S, Miele L, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237).
57. Ali AH, Damman J, Shah SB, Davies Y, Hurwitz M, Stephen M, et al. Open-label prospective therapeutic clinical trials: oral vancomycin in children and adults with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2020;1–10.
58. Özdirik B, Müller T, Wree A, Tacke F, Sigal M. The role of microbiota in primary sclerosing cholangitis and related biliary malignancies. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
59. Cariello M, Gadaleta RM, Moschetta A. The gut-liver axis in cholangiopathies: Focus on bile acid based pharmacological treatment. Vol. 38, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 136–43.
60. Li T, Chiang JYL. Bile Acid Signaling in Liver Metabolism and Diseases. *J Lipids*. 2012;2012:1–9.
61. Cheung AC, Lorenzo Pisarello MJ, LaRusso NF. Pathobiology of biliary epithelia. Vol. 1864, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V.; 2018. p. 1220–31.
62. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. Vol. 7, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020.
63. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut–liver axis. Vol. 55, *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature; 2023. p. 1380–7.
64. Mattner J. Impact of microbes on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
65. Kayashima A, Sujino T, Fukuhara S, Miyamoto K, Kubosawa Y, Ichikawa M, et al. Unique bile acid profiles in the bile ducts of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Commun [Internet]*. 2024 Jun;8(6). Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HCG.0000000000000452>
66. Bozward AG, Ronca V, Osei-Bordom D, Oo YH. Gut-Liver Immune Traffic: Deciphering Immune-Pathogenesis to Underpin Translational Therapy. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
67. Hov JR, Karlsen TH. The Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Potential Concepts. *Semin Liver Dis*. 2017 Nov 1;37(4):314–31.
68. Kummel M, Hov JR. The gut microbial influence on cholestatic liver disease. Vol. 39, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1186–96.
69. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
70. F PN, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol*. 2022 Feb 27;14(2):319–37.
71. Maroni L, Ninfolle E, Pinto C, Benedetti A, Marzioni M. Gut–liver axis and inflammasome activation in cholangiocyte pathophysiology. *Cells*. 2020 Mar 1;9(3).
72. Tabibian JH, O’Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: Current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and

- emerging therapies. Vol. 49, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Informa Healthcare; 2014. p. 901–8.
73. Singh S, Loftus E V., Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Vol. 108, *American Journal of Gastroenterology*. 2013. p. 1417–25.
 74. Meng X, Zhang G, Cao H, Yu D, Fang X, de Vos WM, et al. Gut dysbacteriosis and intestinal disease: mechanism and treatment. Vol. 129, *Journal of Applied Microbiology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 787–805.
 75. Özdirik B, Schnabl B. Microbial Players in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Concepts. Vol. 17, *CMGH*. Elsevier Inc.; 2024. p. 423–38.
 76. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. Vol. 9, *Frontiers of Medicine*. Higher Education Press; 2015. p. 187–219.
 77. Trivedi PJ, Adams DH. Mucosal immunity in liver autoimmunity: A comprehensive review. Vol. 46, *Journal of Autoimmunity*. 2013. p. 97–111.
 78. Sarkar S, Bowlus CL. Primary Sclerosing Cholangitis. Multiple Phenotypes, Multiple Approaches. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 67–77.
 79. Matsubara Y, Kiyohara H, Teratani T, Mikami Y, Kanai T. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. Vol. 205, *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd; 2022.
 80. Stumme F, Steffens N, Steglich B, Mathies F, Nawrocki M, Sabihi M, et al. A protective effect of inflammatory bowel disease on the severity of sclerosing cholangitis. *Front Immunol*. 2024;15.
 81. Gossard AA, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis: What the Gastroenterologist and Hepatologist Needs to Know. Vol. 21, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2017. p. 725–37.
 82. 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.
 83. Horsley-Silva JL, Carey EJ, Lindor KD. Advances in primary sclerosing cholangitis. Vol. 1, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 68–77.
 84. Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic issues and complications associated with inflammatory bowel disease: A clinical report from the naspghan inflammatory bowel disease and hepatology committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Apr 1;64(4):639–52.
 85. 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.
 86. Buchholz BM, Lykoudis PM, Ravikumar R, Pollok JM, Fusai GK. Role of colectomy in preventing recurrent primary sclerosing cholangitis in liver transplant recipients. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 3171–80.
 87. Kunovsky L, Dite P, Hornakova L, Dolina J, Uvirova M, Kojecky V, et al. Differentiating primary sclerosing cholangitis from similar diseases of autoimmune origin. Vol. 30, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Romanian Society of Gastroenterology; 2021. p. 398–403.
 88. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 60, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2015. p. 2873–80.
 89. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: A clinical update. *Br Med Bull*. 2015 Jun 1;114(1):53–64.
 90. Attaubi M, Wewer MD, Bendtsen F, Seidelin JB, Burisch J. Inflammatory Bowel Diseases Affect the Phenotype and Disease Course of Coexisting Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review With Meta-Analysis. Vol. 28, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2022. p. 1756–65.

91. Montenegro ML, Corral JE, Lukens FJ, Ji B, Kröner PT, Farraye FA, et al. Pancreatic Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Vol. 67, Digestive Diseases and Sciences. Springer; 2022. p. 423–36.
92. Fiske HW, Saeed F, Ward C, Sinayuk B, Ulici V, Curry M, et al. Coexisting Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Hepatitis: Overlapping Challenges in Diagnosis and Treatment. *Case Rep Gastroenterol.* 2024;167–75.
93. Guillo L, D'Amico F, Serrero M, Angioi K, Loeuille D, Costanzo A, et al. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. Vol. 8, United European Gastroenterology Journal. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 1013–30.
94. Van Rheenen PF. Managing abnormal liver tests in children with inflammatory bowel disease. Vol. 33, Current Opinion in Pediatrics. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 521–9.
95. Trivedi PJ, Arndtz K, Abbas N, Telford A, Young L, Banerjee R, et al. Quantitative MRCP and metrics of bile duct disease over time in patients with primary sclerosing cholangitis: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jun 1;
96. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. Vol. 25, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 659–71.
97. Massironi S, Fanetti I, Viganò C, Pirola L, Fichera M, Cristoferi L, et al. Systematic review—pancreatic involvement in inflammatory bowel disease. Vol. 55, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1478–91.
98. Rao BB, Lashner B, Kowdley K V. Reviewing the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease after Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. Vol. 24, Inflammatory Bowel Diseases. Oxford University Press; 2018. p. 269–76.
99. Huai JP, Ding J, Ye XH, Chen YP. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: Evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(8):3477–82.
100. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, Prokop LJ, Ramamoorthy S, Sandborn WJ, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 15, Clinical Gastroenterology and Hepatology. W.B. Saunders; 2017. p. 665-674.e5.
101. Aardoom MA, Joosse ME, De Vries ACH, Levine A, De Ridder L. Malignancy and Mortality in Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Vol. 24, Inflammatory Bowel Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 732–41.
102. Huynh D, Rubtsov D, Khaing MM. Efficacy of Biologics in the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2024 Mar 14;
103. Cornillet M, Villard C, Rorsman F, Molinaro A, Nilsson E, Kechagias S, et al. The Swedish initiative for the study of Primary sclerosing cholangitis (SUPRIM). *EclinicalMedicine.* 2024 Apr 1;70.
104. Nieminen U, Färkkilä M. Malignancies in inflammatory bowel disease. Vol. 50, Scandinavian Journal of Gastroenterology. Informa Healthcare; 2014. p. 81–9.
105. 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.
106. 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.
107. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, Poulsen DM, Halai UA, Tater KC. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and

- inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Vol. 58, Digestive Diseases and Sciences. 2013. p. 3079–87.
108. Abbas N, Quraishi MN, Trivedi P. Emerging drugs for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Vol. 62, Current Opinion in Pharmacology. Elsevier Ltd; 2022. p. 23–35.
 109. Núñez F. P, Quera R, Bay C, Thomson P. Fecal microbiota transplant, its usefulness beyond *Clostridioides difficile* in gastrointestinal diseases. Vol. 45, Gastroenterología y Hepatología. Ediciones Doyma, S.L.; 2022. p. 223–30.
 110. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. The Microbiome and Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2016 Sep 1;36(4):340–8.
 111. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, Mullish BH, Marchesi JR, Pechlivanis A, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. *American Journal of Gastroenterology.* 2019 Jul 1;114(7):1071–9.
 112. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Vol. 13, *Journal of Crohn's and Colitis.* Oxford University Press; 2019. p. 1569–77.
 113. Hanzel J, Ma C, Castele N Vande, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 81, *Drugs. Adis;* 2021. p. 333–47.
 114. Shah A, Jones MP, Callaghan G, Fairlie T, Ma X, Culver EL, et al. Efficacy and safety of biologics in primary sclerosing cholangitis with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2024 Jan 1;8(1):e0347.
 115. Shaikh SA, Fitzgerald L, Tischer S. Safety and Efficacy of Biologic Agents for the Management of Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation. *Pharmacotherapy.* 2017 Dec 1;37(12):1578–85.
 116. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. Vol. 37, *Liver International.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 475–89.
 117. Shah A, Crawford D, Burger D, Martin N, Walker M, Talley NJ, et al. Effects of Antibiotic Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis with and without Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 39, *Seminars in Liver Disease.* Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019. p. 432–41.