

Enfermedades colestásicas

ENF. COLESTÁSICAS TRASPLANTE

CBP DIAGNÓSTICO *pág. 95*CBP DIAGNÓSTICO *pág. 99*DIAG. Y TRAT. *pág. 104*

SANTIAGO TOMÉ
Y ESTEBAN OTERO

Unidad de Hepatología y
Trasplante Hepático. Hospital
Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela. España.

Indicación y evolución del trasplante en las hepatopatías colestásicas

Puntos clave

La bilirrubina es el mejor predictor de supervivencia en las enfermedades colestásicas.

La existencia de modelos predictivos de supervivencia ayudan a establecer el momento óptimo para realizar el trasplante.

Tanto la CBP como la CEP pueden llegar a recaer en un 20-30% de los trasplantados por esta indicación. No obstante, la gravedad no suele ser importante.

Las enfermedades colestásicas hepáticas en estado avanzado resultan excelentes indicaciones de trasplante. Con una excelente esperanza de vida postrasplante.

Las hepatopatías colestásicas representan un grupo de enfermedades donde el daño es inmune-mediado y la diana es el epitelio biliar. Se encuentran representadas por la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Los síndromes incompletos (colangiopatías autoinmunes), aunque diferentes en su presentación, se comportan de forma idéntica a la CBP en la histología, supervivencia y respuesta al tratamiento¹. El trasplante hepático es eficaz para la enfermedad colestásica en estado avanzado con supervivencias superiores al 90% en el primer año^{2,3}. En España, un 9% de los trasplantes hepáticos son motivados por estas enfermedades⁴.

Cirrosis biliar primaria

La CBP es una enfermedad colestásica de etiología desconocida caracterizada por la destrucción de los pequeños ductos biliares intrahepáticos, inflamación portal y progresiva cirrosis. Su incidencia se estima entre 3 y 15 casos/1.000.000 de habitantes/año. El número de nuevos diagnósticos se encuentra en aumento debido a su mayor conocimiento y a la determinación rutinaria de anticuerpos anti-mitocondria, altamente específicos de la enfermedad¹⁻⁵. En la mayoría de los pacientes la CBP se sigue de un curso carente de remisiones, si bien la tasa de progresión varía de unos pacientes a otros. En pacientes asintomáticos sin tratamiento la mediana de supervivencia es de 16 años mientras que en pacientes con síntomas se reduce a 7,5 años⁶. No existen datos para predecir qué pacientes asintomáticos van a progresar, pero en aquellos que desarrollan sintomatología extrahepática la supervivencia parece encontrarse reducida⁷. Por el contrario,

la presencia de granulomas en la biopsia se asocia con un mejor pronóstico⁸.

En pacientes con enfermedad avanzada se han elaborado al menos 5 modelos pronósticos de supervivencia basados en análisis de regresión múltiple⁸⁻¹³. El denominador común a todos ellos es la bilirrubina, primera variable conocida en esta enfermedad con valor predictivo¹⁴. El modelo de la Clínica Mayo⁹ se encuentra validado y ha sido adaptado para calcular el riesgo en visitas repetidas¹⁵, además carece de variables histológicas y se han realizado modificaciones para su incorporación en la práctica clínica¹⁶, su poder predictivo se mantiene aún con el uso del ácido ursodesoxicólico¹⁷ (AUDC) (tabla 1). Para el cálculo rápido del riesgo individualizado sugerimos al lector que introduzca los datos en los casilleros correspondientes de la siguiente página web: <http://www.mayoclinic.org/girst/models.html>. Es importante destacar que este sistema clasifica mal a aquellos enfermos en los que la supervivencia se encuentra disminuida por variables que deterioran la calidad de vida, como el prurito intratable o la astenia invalidante y que, por otra parte, consumen recursos de forma considerable¹⁸.

Entre los diferentes tratamientos médicos el más generalizado ha sido el uso del AUDC; si bien algún trabajo ha reportado que el citado tratamiento puede retrasar la progresión de la enfermedad y la necesidad de trasplante¹⁹, en un metaanálisis reciente²⁰ no se encuentra diferencia con respecto a placebo y se recomienda revisar su utilidad.

El trasplante hepático ortotópico (THO) es el único procedimiento curativo de la enfermedad. Utilizando el modelo Mayo como predictor de supervivencia se encontró que el trasplante hepático mejoraba la supervivencia a 2 años de un 31% a un 74%²¹. En otro estudio destinado a conocer el momento más adecua-

do para realizar el trasplante, utilizando este mismo modelo, se pudo observar que en los enfermos con una puntuación de riesgo de 7,8 la probabilidad de muerte se mantenía baja, pero por encima de esta puntuación el riesgo de muerte se incrementaba progresivamente, indicando así que los enfermos más deteriorados lógicamente se benefician menos¹¹. Otro estudio europeo señala que el trasplante debe de indicarse cuando la supervivencia sin este procedimiento baja del 85% a los 6 meses²². Atendiendo a estos estudios se han elaborado unas indicaciones de consenso para referir a los enfermos para trasplante, en la tabla 2 se recogen las indicaciones generales para todas las enfermedades colestásicas²³. Recientemente han sido publicados los datos de una serie de 400 enfermos trasplantados por CBP con criterios parecidos obteniéndose unas supervivencias a 1, 5 y 10 años del 83, 78 y 67%, respectivamente²⁴.

En definitiva, el THO presenta unos resultados excelentes y mejora en días la sintomatología pretrasplante, si bien esta mejora resulta más lenta en aquellos enfermos más deteriorados²¹. Algún estudio negaba la recurrencia de la enfermedad postrasplante relacionando los cambios histológicos con los propios del rechazo²⁵, sin embargo, publicaciones más recientes^{24,26-28} establecen un porcentaje de recurrencia de un 15-30%; además se ha señalado que la presencia de células plasmáticas en

el infiltrado portal puede ser predictivo de recurrencia. Analizadas las posibles variables asociadas a recurrencia, ésta no se ha podido relacionar con una característica clínica definida salvo en dos estudios^{24,29} donde la inmunosupresión con tacrolimus se asociaba más frecuentemente a recurrencia que la inmunosupresión con ciclosporina. En el mismo sentido parece poco probable que la ausencia de corticosteroides tenga alguna influencia, dado que un 13% de los enfermos con recurrencia recibían este tratamiento. Como posible explicación se ha indicado la existencia de algún factor extrahepático con el que una inmunosupresión más intensa pueda servir de motivo para recurrir. De cualquier forma, la recurrencia parece poco grave y no afecta a la supervivencia postrasplante³⁰.

Colangitis esclerosante primaria

La CEP es una enfermedad progresiva de etiología desconocida caracterizada por la inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos biliares de mediano y gran tamaño. Su incidencia es escasa, en nuestro país se estima en 0,16-0,68 casos/1.000.000 de habitantes³¹. La gran mayoría de los casos presentan como afección subyacente una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (70%); cuando ésta se busca inten-

Lectura rápida



La CBP y la CEP suponen un 9% de las indicaciones de trasplante en nuestro país.

El modelo Mayo es una de las herramientas mejor validadas para predecir la supervivencia.

La bilirrubina es la variable analítica común a todos los modelos que mejor predice el pronóstico.

En la actualidad se discute la utilidad del AUDC en la CPB, en la CEP la evidencia de su utilidad es aún más débil.

El trasplante ha de indicarse por las variables con poder pronóstico y también por variables más subjetivas (prurito o astenia invalidante).



Tabla 1. Modelos Mayo predictores de supervivencia para cirrosis biliar primaria

| Histórico | Update |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| R = 0,039 (edad) | R = 0,051 (edad) |
| +0,871 log e (bilirrubina) | +1,209 log e (bilirrubina) |
| -2,53 log e (albúmina) | -3,304 log e (albúmina) |
| +2,38 log e (tiempo protrombótico) | +2,754 log e (tiempo protrombótico) |
| +0,859 (edema) | +0,859 (edema) |

Edema: 0 = no, 1 = sí; 0,5 = edema resuelto con diuréticos.

(Cálculo "en línea": <http://www.ghcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/gh/utiles.cbp>)

Riesgo adaptado¹⁶

| Puntos | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------------|-------|---------|----------|-------|
| Edad (años) | < 38 | > 38 | > 63 | |
| Bilirrubina T (mg/dl) | < 1 | 1,1-1,7 | 1,7-6,4 | > 6,4 |
| Albúmina (g/dl) | > 4,1 | 2,8-4,1 | < 2,8 | |
| Edema | No | Sí | | |
| TP (s) | | Normal | Alargado | |

Una puntuación de 6 implica una supervivencia a un año de 90,6%.

Lectura rápida

El rastreo del colangiocarcinoma ha de ser exhaustivo en la CEP. Su presencia incidental o antes del trasplante reduce considerablemente la supervivencia.

Tanto la CBP como la CEP pueden recidivar después del trasplante hasta en un 20-30% de los casos.

Las recidivas postrasplante no suelen comprometer al injerto y no parecen afectar a la supervivencia.

La evolución de la enfermedad inflamatoria en la CEP puede verse agravada tras el trasplante. La incidencia de rechazo y de problemas biliares en esta entidad puede ser mayor.

El trasplante en términos generales es el único procedimiento curativo de ambas enfermedades y presenta en el momento actual excelentes resultados.

Tabla 2. Indicaciones de trasplante en las hepatopatías colestásicas

| |
|---|
| Bilirrubina sérica mayor de 6-10 mg/dl (150 µmol/l) |
| Hemorragia por varices |
| Prurito intratable |
| Astenia invalidante |
| Enfermedad ósea grave |
| Clase B/C de CHILD |
| Colangitis de repetición* |
| Sospecha de colangiocarcinoma* |

*En caso de colangitis esclerosante primaria.

cionadamente, su prevalencia puede llegar al 90%^{32,33}. El curso clínico de la enfermedad es variable y el proceso histológico se caracteriza por fibrosis, infiltrado inflamatorio en grado variable y colestasis. Son además frecuentes los episodios de obstrucción biliar, formación de cálculos y consiguiente riesgo de sepsis. A diferencia de la CBP, los episodios de colangitis y el desarrollo de colangiocarcinoma son elementos a considerar, especialmente cuando se procede a evaluar al enfermo para trasplante³⁴. En algún estudio la CEP resultó ser una causa importante de muerte en pacientes afectados de EII³⁵. Por contra, la evolución natural de la colitis o la proctocolectomía no afectó a la progresión de la CEP^{36,37}.

Se ha ensayado multitud de tratamientos médicos pero ninguno de ellos ha presentado resultados positivos. El AUDC las dosis habituales tampoco resultó beneficioso³⁸. Sin embargo, recientemente se han publicado dos estudios en los que se utilizaron grandes dosis de AUDC observando una mejora en los parámetros bioquímicos, que trasladado a los modelos predictivos de supervivencia podría tener algún impacto en ésta^{39,40}. El tratamiento endoscópico se ha centrado en los enfermos con afección predominante de la vía biliar extrahepática. También en algún estudio la manipulación endoscópica ha supuesto beneficio en la supervivencia⁴¹. Las técnicas de reconstrucción biliar pueden paliar temporalmente las estenosis y consiguientes colangitis, pero conllevan una morbilidad importante y pueden hipotecar un futuro trasplante⁴².

El trasplante hepático es hoy día el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad avanzada, alcanzándose supervivencias del 85% a los 5 años³. Al igual que en la CBP se han diseñado diferentes modelos pronósticos que ayudan al clínico a definir el mejor momento para realizar el trasplante. El modelo Mayo inicial contemplaba como variables predictivas de supervivencia la bilirrubina, la edad, la presencia de esple-

nomegalia y el estado histológico. Este último limitaba su uso, por lo que recientemente ha sido revisado y recalculadas sus variables de modo que se pueda prescindir de la histología⁴³, (cálculo "en línea": <http://www.ghcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/gh/utiles.psc>). En la citada evaluación se ha podido establecer que el trasplante hepático debe indicarse cuando la supervivencia esperada a 6 meses sea inferior al 80%⁴⁴. Es necesario señalar que este modelo predictivo es más exacto que la clasificación de Child-Pugh⁴⁵.

La presencia de colangiocarcinoma antes o incidentalmente en el trasplante reduce la supervivencia. Se ha identificado como único factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma pretrasplante la propia duración de la enfermedad inflamatoria^{46,47}.

Se ha estimado que en un 20% de los enfermos la CEP puede recidivar postrasplante. Al igual que ocurre con la CBP la recidiva en general no es importante y no parece afectar a la supervivencia^{3,48}. Es importante reseñar que la incidencia de rechazo agudo y crónico y de complicaciones biliares no relacionadas con la anastomosis se encuentra aumentada. En consecuencia el diagnóstico de recidiva puede ser difícil de diferenciar de las alteraciones histológicas secundarias a complicaciones biliares³. Recientemente también ha sido reevaluada la historia natural de la colitis después del trasplante, indicando que tanto la actividad de la enfermedad como la incidencia de neoplasia pueden verse aumentadas; la presencia de una EII de larga evolución y la propia inmunosupresión pueden sin duda contribuir a ello^{49,50}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Kaplan MM. Primary Biliary Cirrhosis. N Engl J Med 1996;335:1570-80.
2. Timmouth J, Tomlinson G, Heathcote J, Lilli L. Benefit of transplantation in primary biliary cirrhosis between 1985-1997. Transplantation 2002;73:224.
3. Graziadei WI, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay EJ, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999;30:1121.
4. Registro Español de Trasplante. www.msc.es/ont/esp/registro/f_registro.htm
5. James OF, Bhopal R, Howeld D, Gray J, Burt AD, Metcalf JV. Primary Biliary Cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom. Hepatology 1999;30:390-4.
6. Mahl TC, Schokcor W, Boyer JL. Primary biliary Cirrhosis : survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. J. Hepatol 1994;20:707.

Bibliografía recomendada

Kaplan MM. Primary Biliary Cirrhosis. N Engl J Med 1996;335:1570-80.

Revisión pormenorizada con especial atención en la historia natural, la patogénesis y el manejo de la enfermedad, se encuentra vigente en la mayoría de los tópicos que trata.

Wiesner RH, Poarayko MK, Dickson ER, Gregory J, LaRusso NF, Hay JE, et al. Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1992;16:1290.

Artículo donde se establece en función del modelo Mayo de predicción de supervivencia la cuantificación del riesgo y en función de ello el óptimo momento para realizar el trasplante.

Tinmouth J, Tomlinson G, Heathcote J, Lilli L. Benefit of transplantation in primary biliary cirrhosis between 1985-1997. Transplantation 2002;73:224.

Se valora la utilidad del trasplante en la CBP así como la influencia que el tratamiento con AUDC puede tener en el pronóstico.

Graziadei WI, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay EJ, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999;30:1121.

Se revisa la evolución de una serie de 150 colangitis esclerosantes sometidas a trasplante con una media de seguimiento de casi 5 años. Se cuantifica la supervivencia y los problemas que comúnmente afectan al seguimiento de esta entidad.

7. Beswick OR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a progress report on long term follow-up and natural history. Gastroenterology 1985;89:267.
8. ● Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1983;308:1-7.
9. Dickson E, Grambsch P, Fleming TR, Fisher LP, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: A model for decision making. Hepatology 1989;10:1.
10. Klion F, Fabry T, Palmer M, Schaffer F. Prediction of survival of patients with primary biliary cirrhosis. Examination of the Mayo Clinic Model on a group of patients with known end-point. Gastroenterology 1992;102:310.
11. ●● Wiesner RH, Poarayko MK, Dickson ER, Gregory J, LaRusso NF, Hay JE, et al. Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1992;16:1290.
12. Goudie B, Burt A, McFarlane GJ, Boyle P, Gillis CR, McSweeney RNM, et al. Risk factors and prognosis in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1989;84:713.
13. Christensen E, Altmann D, Neuberger J, Bianca LS, Tygstrup N, Williams R. Updating Prognosis in primary biliary Cirrhosis using a time dependent cox Regression model. Gastroenterology 1993;105:1865.
14. Shapiro JM, Smith H, Schaffer F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut 1979;20:566.
15. Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL, et al. Primary Biliary Cirrhosis: Prediction of short-term survival based on repeated patient visits. Hepatology 1994;20:126.
16. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Thorneau TM, Benson JT, Krom RA, et al. Adaptation of the Mayo primary Biliary Cirrhosis natural history Model for application in the liver transplant candidates. Liver Transpl 2000;6:489.
17. Kilmurry MR, Hetahcote EJ, Cauch-dudek K, O'Rowke K, Bayley RJ, Blendis LM, et al. Is the Mayo Model for predicting survival useful after the introduction of Ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary Cirrhosis? Hepatology 1996;23:1148.
18. Navasa M, Forns X, Sanchez V, Andreu H, Marcos V, Borrás JM, et al. Quality of life, major medical complications and hospital service utilization in patients with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1996;25:129.
19. Poupon R, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson RE, Poupon R, Heathcote J. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic Acid in primary biliary Cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:884.
20. Goulis J, Giocchino L, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Lancet 1999;354:1053-60.
21. Marcus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro V, Klintmalm GB, et al. Efficiency of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1989;320:1709.
22. Chistensen E, Gunson B, Neuberger J. Optimal timing of liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis: use of prognostic modeling. J Hepatol 1999;30:285.
23. Crippin JS. Liver transplantation for cholestatic liver disease: Screening and Assessment of risk factors. Liver Transpl Surg 1998;4:S2-S8.
24. Lierman RF, Garcia CE, Mac Master P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: Retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology 2001;33:22.
25. Esquivel C, Van Thiel D, Demetris A, Bernardos A, Iwatsuki S, Markus B, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1988;94:1207.
26. Polson R, Portman B, Neuberger J, Calne R, Williams R. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1989;90:715.
27. Sebag M, Farges O, Samuel D, Bismuth H, Reynes M. Histological features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Transplantation 1998;27:65:1328-33.
28. Khettry U, Anand N, Faul P, Lewis D, Pomfret E, Pomposelli J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a long-term pathologic study. Liver Transpl 2003;9:87-96.
29. Dmitrevski J, Hubscher SG, Mayer AD, Neuberger JM. Recurrence of primary biliary cirrhosis in the liver allograft: The effect of immunosuppression. J Hepatol 1996;24:253.
30. Van de Water J, Gerson LB, Ferrel LD, Lake JR, Coppel RL, Batts KP, et al. Immunohistochemical evidence of disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Hepatology 1996;24:1079.
31. Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis Herruzo JA, Miras M, De la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1994;21:787.
32. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995;332:924.
33. Tung BY, Brentnall, Kowdley KV, Emond M, Kimmey MB, Stevens AC, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). Hepatology 1996;24:169A.
34. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, Mc Carthy RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history prognostic factor and survival analysis. Hepatology 1989;10:430.
35. Aadland E, Schrupf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus T, et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 1987;22:655.
36. Rabinovitch M, Gavalier J, Schade R, Dindzans VJ, Chien MC, Van Thiel DH. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? Hepatology 1990;11:7-11.
37. Caugemi J, Wiesner R H, Bever S, Ludwig J, Mc Carthy RL, Dozois RR. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1989;96:790.
38. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1997;336:691.
39. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid. Am J Gastroenterol 2002;97:202.
40. Mitchell SA, Bausi DS, Hurt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121:900.
41. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P. Development of dominant bile duct stenoses in patients with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol 2002;36:151.
42. Farges O, Malassagne B, Sebag M, Bismuth H. Primary sclerosing cholangitis: liver transplantation or biliary surgery. Surgery 1995;117:146.
43. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, et al. Primary sclerosing cholangitis: Refinement and validation of survival models. Gastroenterology 1992;103:1893.
44. Kim WR, Thorneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 2000;75:688.
45. Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH, LaRusso NF, Lindor KD, Petz J, et al. The relative role of the Child Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999;29:1643.
46. Boberg KM, Bergquist A, Mitchel S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. Scand J Gastroenterol 2002;10:1205.
47. Goss JA, Schackleton CR, Farmer DG, Amaout W, Seu P, Markowitz JS, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12 year single center experience. Ann Surg 1997;472-81.
48. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. Hepatology 1999;29:1050.
49. Dvornick I, Subotin M, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE, Wieand S, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2002;35:386.
50. Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasm after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1993;36:908.