Quel est votre diagnostic ?

C. Andrianjafy[a], A. Lorvellec[a], A. Bercher[b], L. Thiriet[a], C. Manginot[a], A. Gervaise[c], N. Hamant[d], P. Rey[a, e]

a Service des maladies digestives, HIA Legouest, BP 90001 – 57077 Metz Cedex 3.
b CMA de Colmar, rue des Belges – 68020 Colmar Cedex.
c Service d'imagerie médicale, HIA Legouest, BP 90001 – 57077 Metz Cedex 3.
d Centre de pathologie, 21 rempart Saint-Thiébault – 57000 Metz..
e École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Article reçu le 25 août 2014, accepté le 5 janvier 2015.

Résumé

PERTURBATION CHRONIQUE DES TESTS HÉPATIQUES CHEZ UN JEUNE ENGAGÉ

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 10/100 000 en Europe du Nord. Le cas présenté est celui d'un jeune incorporé de 23 ans, asymptomatique, présentant une perturbation isolée et chronique des tests hépatiques. En réitérant et élargissant les examens paracliniques, le diagnostic d'une CSP associée à une rectocolite hémorragique pancolique est posé. Un traitement par acide ursodésoxycholique et des dérivés de 5ASA sont débutés. L'intérêt d'effectuer une enquête exhaustive devant toute anomalie chronique et isolée des tests hépatiques chez un jeune patient, même asymptomatique et sans aucun antécédent, est souligné. L'association significative entre rectocolite hémorragique (RCH) et CSP nécessite la recherche systématique d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) lors du diagnostic de CSP. Le risque oncogénique de cette association pathologique est rappelé.

Mots-clés : Cholangite sclérosante primitive. Rectocolite hémorragique. Tests hépatiques.

Abstract

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: A DIFFICULT DIAGNOSIS.

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an uncommon pathology with a prevalence estimated at 10/100 00 in Northern Europe. This case report describes an asymptomatic 23 year-old serviceman with chronic disturbance of his liver function discovered incidentally, his first paraclinic exams having shown no abnormalities. By repeating the tests, a PSC associated with a pancolic ulcerative colitis was assessed. Treatment by ursodesoxycholic acid and mesalazine was introduced. The interest of an exhaustive investigation of chronic liver disturbances for young patients, even asymptomatic and without any medical history, is discussed. The strong link between ulcerative colitis and PSC urge to look for IBD in all patients with a first diagnosis of PSC. The oncogenetic risk for this dual pathology is recalled.

Keywords: Liver function tests. Primary sclerosing cholangitis. Ulcerative colitis.

Observation

Monsieur K, âgé de 23 ans, originaire du Mali, a bénéficié lors de la visite d'incorporation à l'engagement d'examens biologiques. Les premiers résultats montraient une cytolyse prédominant sur les ALAT à 4N, associée à une cholestase avec élévation de l'activité de la gamma glutamyl transférase et des phosphatases alcalines respectivement à 2N et 1.5N sans élévation de la bilirubinémie. Ces anomalies perduraient en fluctuant sur de nouvelles évaluations pratiquées 3 et 6 mois après le bilan initial. L'analyse des antécédents retenait des accès palustres simples au Mali et des interventions orthopédiques des membres en France. Le patient ne consommait ni alcool, ni médicament ni substance illicite. Il n'était pas identifié de conduite à risque

C. ANDRIANJAFY, interne CHU. A. LORVELLEC, interne des hôpitaux des armées. A. BERCHER, médecin. L. THIRIET, interne CHU. C. MANGINOT, interne des hôpitaux des armées. A. GERVAISE, médecin principal, praticien certifié. N. HAMANT, médecin. P. REY, médecin chef des services, professeur agrégé du Val-de-Grâce.
Correspondance : Monsieur le médecin chef des services P. REY, service des maladies digestives, Hôpital d'instruction des armées Legouest, BP 90001 – 57077 Metz Cedex 3.
E-mail : phirey2@gmail.com

d'exposition virale. Il était sportif et asymptomatique. L'examen clinique montrait un patient en excellent état général (IMC 24), ne présentant aucun signe d'hépatopathie chronique ni de signe d'appel digestif. Il était immunisé vis-à-vis du VHB, du CMV et de l'EBV. Les sérologies virales C et VIH étaient négatives. Il n'y avait aucun argument pour un syndrome métabolique (tour de taille < 94 cm, absence de surcharge pondérale, d'hypertension artérielle, d'anomalies biologiques lipidiques, glycémie à jeun normale). L'échographie hépato-bilio-pancréatique était normale. Un complément d'examens biologiques montrait un hémogramme et un taux de prothrombine dans la norme. Il existait une hypergammaglobulinémie à 22 g/l en rapport avec une élévation des immunoglobulines G (IgG) à 20,5 g/l sans bloc bêta gamma ni pic d'allure monoclonale à l'électrophorèse. Le bilan martial, la céruléoplasmine, la cuprurie des 24 heures et le dosage de l'α1 anti trypsine étaient normaux. Les anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM1 et anti-mitochondries étaient négatifs, de même que la recherche d'IgA anti-transglutaminase. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à fluorescence périnucléaire (pANCA) étaient positifs au 1/160^{e} (N < 1/40). Une cholangio-IRM, réalisée en ambulatoire sans utilisation de séquence 3D, n'identifiait pas d'anomalie des voies biliaires ni de lithiase biliaire. La ponction-biopsie hépatique, de bonne qualité technique (27 mm et 25 espaces portes), montrait un infiltrat inflammatoire modéré des espaces portes, constitué essentiellement de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (minime portite) et une fibrose sans septa (METAVIR A2F1) (fig. 1). Il n'y avait pas d'anomalie biliaire, de stéatose et d'argument histopathologique pour une surcharge en fer. La positivité des pANCA amenait à réaliser des endoscopies digestives à la recherche d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) associée. L'endoscopie œsogastroduodénale était macroscopiquement normale et les biopsies étagées ne montraient aucune anomalie. La coloscopie montrait une pancolite mini ulcérée non sévère, sans intervalle de muqueuse saine, ni lésion de l'iléon terminal ni anomalie ano-périnéale (fig. 2). Les biopsies coliques objectivaient des lésions inflammatoires compatibles avec une rectocolite hémorragique (RCH). L'association d'une MICI à ces anomalies du bilan hépatique constituait un argument fort pour le diagnostic d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) ici associée à une RCH.

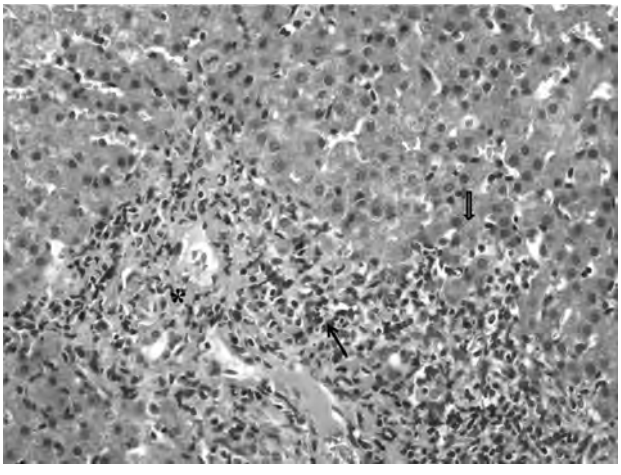


Figure 1. Ponction biospie hépatique. Infiltrat inflammatoire polymorphe (flèche pleine) dans l'espace porte (*) avec nécrose parcellaire (flèche creuse). Hématéine-éosine x 200.



Figure 2. Coloscopie montrant une pancolite sans intervalle de muqueuse saine, dont la muqueuse est congestive et érythémateuse par plages, ponctuée de petites ulcérations avec perte de la visibilité du réseau vasculaire superficiel.

Une seconde cholangio-IRM était sollicitée en secteur hospitalier, en concertation avec les radiologues (fig. 3). Des séquences et des reconstructions spécifiques (T2 fat sat, T2 HASTE, bili IRM 3D) confirmaient le diagnostic de CSP en montrant des sténoses biliaires multiples en chapelet associées à une irrégularité des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques (aspect débutant en « arbre mort »). Il n'y avait aucun argument pour une cholangite sclérosante secondaire, en particulier consécutive à une obstruction biliaire prolongée, à un déficit immunitaire sévère, une ischémie ou une exposition caustique chez ce jeune patient sans antécédent notable. Un traitement combinant de l'acide ursodésoxycholique à la posologie de 15 mg/kg/j et de la mésalazine 4 g/j était débuté.

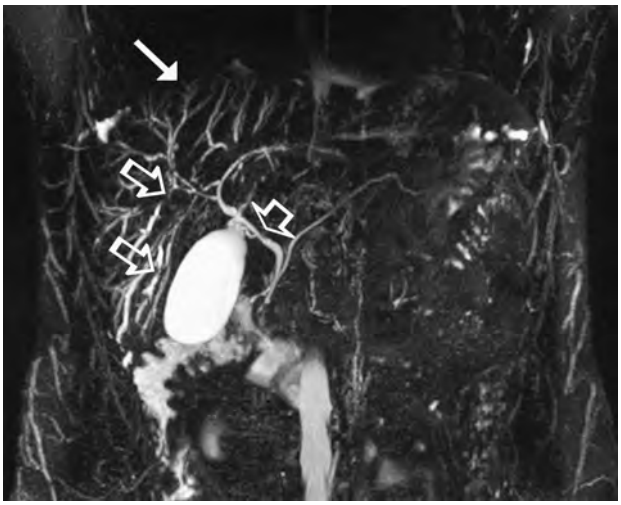


Figure 3. Seconde cholangio-IRM avec séquence 3D montrant un aspect typique de voies biliaires « en arbre mort ». Les voies biliaires intra-hépatiques sont trop bien visibles (flèche pleine) et présentent des sténoses étagées alternant avec des courtes dilatations en chapelet (flèches creuses). La voie biliaire principale est également irrégulière (tête de flèche).

Questions

Quels sont les examens clés à effectuer en première intention lors de la découverte d'une perturbation chronique (au-delà de six mois d'évolution) des tests hépatiques ?

Quels sont les examens clés à effectuer en seconde intention lors de la découverte d'une perturbation chronique (au-delà de six mois d'évolution) des tests hépatiques en cas de négativité du bilan de première intention ?

Quels sont les quatre principaux diagnostics à évoquer devant une cytolyse hépatique chronique ?

Quels sont les principaux diagnostics à évoquer devant une cytolyse associée à une cholestase hépatique chronique ?

Quand retenir le diagnostic de CSP ?

Des anomalies des voies biliaires à la cholangio-IRM sont-elles spécifiques de la cholangite sclérosante primitive ?

La cholangite sclérosante primitive est-elle une affection pouvant concerner les militaires ?

Quelle décision médico-militaire d'aptitude proposer ?

Réponses

Quels sont les examens clés à effectuer en première intention lors de la découverte d'une perturbation chronique (au-delà de six mois d'évolution) des tests hépatiques ?

– Interrogatoire minutieux et réitéré si nécessaire : consommation d'alcool, autres conduites addictives, chronologie des dernières prises médicamenteuses pouvant remonter jusqu'à 3, voire 6 mois, facteurs de risque de contamination virale, contage infectieux autre, statut vaccinal vis-à-vis du VHB, antécédent d'hépatopathie familiale.

– Examen clinique exhaustif, recherchant entre autres des signes d'hépatopathie chronique (taille et consistance du foie, signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale).

– Bilan hépatique complet : transaminases, activité des PAL et de la gamma GT, bilirubinémie totale et conjuguée, TP et facteur V si TP < 70 %, électrophorèse des protides.

– Sérologies virales B (Ag HBs, Ac anti HBs et Ac anti HBc) et C.

– Numération formule-sanguine, bilan lipidique (cholestérol et triglycérides), glycémie à jeun et bilan martial (ferritine et coefficient de saturation de la transferrine).

– Échographie abdominale.

Quels sont les examens clés à effectuer en seconde intention lors de la découverte d'une perturbation chronique (au-delà de six mois d'évolution) des tests hépatiques en cas de négativité du bilan de première intention ?

En seconde intention, sont déclinés les examens recherchant une hépatopathie génétique autre que l'hémochromatose (recherche d'une surcharge en cuivre, d'un déficit en α1 anti trypsine et dépistage génétique en cas de dosage abaissé), d'une hépatopathie auto-immune (anticorps anti-nucléaires, anti muscle lisse, anti-LKM1, anti mitochondries et pANCA), d'autres affections à retentissement métabolique potentiel comme la maladie cœliaque (anticorps IgA anti-transglutaminase), une dysthyroïdie (TSH ultrasensible) et une insuffisance surrénalienne (cortisolémie). La cholangio-IRM, l'échoendoscopie bilio-pancréatique et la ponction-biopsie hépatique sont à discuter au cas par cas. L'association d'une cytolyse à une cholestase indique plus rapidement la réalisation d'une cholangio-IRM, suivie ou non par une ponction-biopsie hépatique si l'IRM ne permet pas de poser un diagnostic.

Quels sont les quatre principaux diagnostics à évoquer devant une cytolyse hépatique chronique ?

– Hépatite alcoolique.
– Hépatites chroniques virales B et C.
– Stéatose et stéatohépatite non liées à l'alcool (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis* — NASH).
– Hépatites médicamenteuses et autres toxiques.

Quels sont les principaux diagnostics à évoquer devant une cytolyse associée à une cholestase hépatique chronique ? (1)

– Insuffisance hépatocellulaire quelle que soit l'étiologie.
– Obstruction des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, d'origine tumorale ou non tumorale.
– Maladies cholestatiques hépatocytaires : maladies cholestatiques intra-hépatiques familiales progressives (types 1, 2 et 3), cholestase récurrente bénigne, cholestase gravidique, lithiase intra-hépatique cholestérolique (LPAC — *Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis*), cholestases médicamenteuses.
– Maladies cholestatiques cholangiocytaires : cirrhose biliaire primitive (CBP), CSP, syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*, par exemple une hépatite auto immune associée à une CBP ou une CSP), mucoviscidose.
– Granulomatoses hépatiques.

Quand retenir le diagnostic de CSP ?

Le diagnostic de CSP est avant tout un diagnostic d'exclusion établi, en l'absence de facteurs spécifiques, sur une conjonction d'arguments clinico-bio-morphologiques et anatomopathologiques le cas échéant. Il peut être retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires à la cholangio-IRM en l'absence de cause secondaire de cholangite sclérosante, à savoir les obstructions biliaires prolongées (lithiase biliaire, postchirurgicale, mucoviscidose), les cholangites bactériennes favorisées par une anastomose bilio-digestive ou une sphinctérotomie, les déficits immunitaires sévères primitifs et secondaires (SIDA), les cholangites ischémiques, les cholangites caustiques, les maladies hématologiques ou systémiques et la cholangite auto-immune à IgG 4 [2]. La ponction biopsie-hépatique n'est pas indispensable mais elle peut être indiquée en cas de suspicion de CSP des petits canaux biliaires ou d'augmentation importante des transaminases et/ou des IgG pour le diagnostic différentiel avec une hépatite auto-immune et/ou un overlap syndrome (syndrome de chevauchement). Elle montre classiquement une cholangite fibreuse et oblitérante, mais peut être prise en défaut dans les formes débutantes ou du fait d'une distribution hétérogène des lésions dans le foie.

Des anomalies des voies biliaires à la cholangio-IRM sont-elles spécifiques de la cholangite sclérosante primitive ?

Non, car il existe des diagnostics différentiels à évoquer de principe [2, 3] : cholangiocarcinome, notamment en présence d'une sténose isolée de segments des voies biliaires ; anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires (maladie de Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal comprimant les voies biliaires et maladies biliaires génétiques telles que les mutations du gène ABCB4 codant pour la protéine MDR3 responsable de lithiases intra-hépatiques).

La cholangite sclérosante primitive est-elle une affection pouvant concerner les militaires ?

Oui, car la CSP, bien que rare (prévalence estimée à 10/100 000 en Europe du Nord), intéresse particulièrement les adultes jeunes masculins : sex-ratio masculin (2/3) et âge souvent inférieur à 40 ans au diagnostic (2, 3). Le médecin d'unité peut donc être confronté à cette affection.

Quelle décision médico-militaire d'aptitude proposer ?

La décision médico-militaire impose un classement G = CINQ conformément à l'arrêté du 20 décembre 2012 relatif à la détermination et au contrôle de l'aptitude médicale à servir du personnel militaire (article 152/g spécifiant G = CINQ pour la RCH et article 156/h spécifiant G = QUATRE à CINQ pour la CSP à l'engagement). L'inaptitude définitive à l'engagement dans les forces armées a été prononcée ; le patient a été réformé et adressé pour le suivi dans un centre hospitalier référent en maladies biliaires, proche de son domicile familial.

Discussion

La CSP est une maladie cholestatique chronique caractérisée par une atteinte inflammatoire idiopathique et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques (2, 3). Sa physiopathologie n'est pas élucidée ce qui ne facilite ni son diagnostic, ni le développement des thérapeutiques. La fibrose inflammatoire des voies biliaires pourrait constituer le mode de réponse de l'arbre biliaire à différents types d'agressions immunologiques et non immunologiques (infectieuses, toxiques, ischémiques, génétiques, anomalies de la composition de la bile).

Notre observation illustre la difficulté diagnostique de cette pathologie, avec des délais diagnostiques souvent prolongés. Tout d'abord, le retard diagnostique peut être réel en l'absence de symptomatologie d'appel, comme chez notre patient, la présence de signes d'alerte traduisant habituellement une évolution avancée ou

une complication. En l'absence d'un bilan biologique de dépistage systématique à l'incorporation, le retard diagnostique aurait été plus prolongé chez ce jeune patient n'alléguant aucune symptomatologie d'appel biliaire ni colique. La recherche des étiologies rares devant une perturbation chronique (au-delà de 6 mois) et inexpliquée des tests hépatiques doit être méthodique et systématique, quitte à renouveler les examens paracliniques si ceux-ci sont discordants, à l'instar de la première cholangio-IRM sans anomalie initialement évocatrice de CSP, y compris après relecture. Cependant, ses conditions techniques de réalisation n'étaient pas optimales car n'ayant pas combiné des séquences spécifiques, en particulier 3D. Par ailleurs, il n'existe aucun argument pour un diagnostic de certitude de CSP étant donné l'absence d'anticorps spécifiques de cette maladie contrairement aux deux autres classes d'hépatopathies auto-immunes que sont les hépatites auto-immunes de type 1 et 2 et la cirrhose biliaire primitive.

Le diagnostic est bâti sur un faisceau d'arguments (4, 5) :

– Circonstances de découverte

La majorité des patients est asymptomatique lors du diagnostic. Lorsque la CSP est révélée à un stade symptomatique clinico-biochimique, deux circonstances principales dominent : une symptomatologie biliaire (douleurs de l'hypochondre droit, cholécystite/angiocholite, ictère, prurit) ; un tableau d'hépatopathie chronique éventuellement au stade de cirrhose décompensée ou non ;

– Arguments biologiques

Une cholestase chronique est la manifestation la plus fréquente de la CSP, parfois révélatrice de la maladie chez un patient asymptomatique. Néanmoins, son absence n'élimine en aucun cas le diagnostic. La bilirubinémie totale est normale dans plus de 70 % des cas au diagnostic (5). Une cytolyse chronique modérée (< 3N) est présente dans la majorité des cas, parfois également révélatrice. La présence d'une cytolyse importante doit faire évoquer un *overlap syndrome* associant préférentiellement CSP et hépatite auto-immune. Dans 61 % des cas, il existe une élévation des gammaglobulines supérieure à 1,5 N (5), comme chez notre patient. En ce qui concerne les autoanticorps, les pANCA sont positifs dans 26 à 94 % des cas et ne sont pas spécifiques de la CSP car également retrouvés dans la RCH et chez les patients présentant une hépatite auto-immune et dans d'autres maladies systémiques (granulomatose avec polyangéite éosinophilique en particulier). Ils sont rarement décisifs dans la démarche diagnostique étant donné leur manque de spécificité, mais peuvent étayer le faisceau argumentaire. Il en est de même pour les anticorps antinucléaires, positifs dans 8 à 77 % des cas, et des anti-muscle lisse positifs dans 0 à 83 % des cas devant amener à discuter à nouveau le diagnostic d'*overlap syndrome* CSP-hépatite auto-immune (6) ;

– Arguments morphologiques

La cholangio-IRM est à ce jour l'examen morphologique à réaliser en première intention devant une suspicion de CSP, en insistant sur la réalisation d'une séquence 3D. Elle retrouve l'aspect typique dit en « chapelet de perles » ou en « arbre mort » traduisant une irrégularité des voies biliaires associée à des sténoses diffuses. L'atteinte est le plus souvent intra- et extra-hépatique, mais elle peut être exclusivement intra-hépatique (< 30 % des cas) comme chez notre patient et rarement exclusivement extra-hépatique (< 10 % des cas) ;

– Arguments anatomopathologiques

La biopsie hépatique montre dans la forme la plus accomplie une cholangite fibreuse et oblitérante. Néanmoins, étant donné le caractère disséminé et hétérogène des lésions, il n'existe aucune anomalie histologique à la biopsie dans 5 à 10 % des cas (2).

Diagnostiquer précocement une CSP est d'autant plus indispensable que des complications graves peuvent survenir. Tout d'abord, le risque relatif d'évolution vers une néoplasie hépatobiliaire est 161 fois plus important chez un patient atteint de CSP par rapport à la population générale, toutes néoplasies confondues (cholangiocarcinome, hépatocarcinome et cancer de la vésicule biliaire) (7). Le risque est majeur dans l'année suivant le diagnostic : 50 % des lésions néoplasiques sont diagnostiquées la première année avec une incidence qui diminue à 0,5-1,5 % les années suivantes (8). Par ailleurs, dans 80 % des cas, la CSP est associée à une MICI (5), le plus souvent une RCH, ce qui implique la réalisation systématique d'endoscopies lors du diagnostic de CSP. L'association d'une CSP à une RCH majore également le risque de néoplasie colique qui est 5 fois supérieur à celui d'une RCH isolée (9). Une étude multicentrique sur plus de 10 000 patients présentant une MICI, dont 2 % associés à une CSP, a spécifiquement comparé l'incidence des néoplasies digestives et extra-digestives entre le groupe MICI isolée et le groupe MICI associée à une CSP (10). Ce travail a confirmé l'accroissement du risque de cancer colorectal (OR : 5,00 IC 95 % [2,80 ; 8,95]), de cancer du pancréas (OR 11,22 IC 95 % [4,11 ; 30,62]) et de cholangiocarcinome (OR 55,31 IC 95 % [22,20 ; 137,80]) sans différence significative pour les autres cancers solides et les hémopathies malignes (10). L'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) recommande une surveillance par coloscopie annuelle chez ces patients à haut risque de cancer colorectal avec réalisation de la première coloscopie dès le diagnostic de CSP [5]. Le rapport coût-efficacité de cette stratégie de dépistage comparée selon un modèle de Markov à une surveillance tous les deux ans, tous les cinq ans et à l'absence de surveillance est démontré ; le dépistage annuel permet de diagnostiquer plus de néoplasies et diminue la mortalité, mais cependant a un coût supérieur (11). Il pose également la question d'un dépistage systématique de la CSP chez les patients atteints d'une MICI dont l'évaluation est en cours. Les principales autres complications sont l'évolution vers une cirrhose biliaire secondaire et une ostéopénie liée au déficit d'absorption des vitamines liposolubles, parmi lesquelles la vitamine D. Une ostéodensitométrie est proposée tous les quatre ans (3).

Le traitement est actuellement sujet à controverse. Les recommandations françaises sont en faveur de la prescription d'acide ursodésoxycholique à la posologie de 15-20 mg/kg/j (AMM). D'autres molécules sont actuellement en cours d'évaluation. La transplantation hépatique est indiquée en cas d'ictère prolongé avec une bilirubinémie > 100 µmol/l, d'épisodes itératifs d'angiocholite, de développement d'une cirrhose Child Pugh B ou C, et peut être discutée pour certains cholangiocarcinomes dans le cadre d'un protocole d'essai (5).

Si notre observation clinique illustre la difficulté diagnostique d'une CSP associée à une RCH chez un jeune patient asymptomatique, elle souligne également la nécessité d'un diagnostic précoce afin d'assurer un suivi optimal et de dépister des complications oncologiques hépatobiliaires et coliques. Cette observation met également en avant l'intérêt à réaliser un bilan exhaustif, voire à renouveler certains examens, en cas de perturbations chroniques inexpliquées des tests hépatiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Erlinger S. Physiopathologie de la cholestase. Hepato Gastro 2012 ; 19:14-20.
2. Chazouillères O, Erlinger S. Cholangite sclérosante primitive. Hépato Gastro 2014 ; 21 : 449-59.
3. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Admas DH. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2013 ; 382 : 1587-99.
4. Broome U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 1996 ; 38 : 610-5.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009 ; 51 : 237-67.
6. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2008 ; 14 : 3781-91.
7. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2002 ; 36 : 321-7.
8. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Sem Liver Dis 2006 ; 26 : 42-51.
9. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis : evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995 ; 22 : 1404-8.
10. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, et al. Mortality and extraintestinal cancers in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2014;8:956-63.
11. Negrón ME, Kaplan GG, Barkema HW, Eksteen B, Clement F, Manns BJ, et al. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis : an economic evaluation. Inflamm Bowel Dis 2014;20:2046-55.