

# Kolestatik Karaciğer Hastalıklarında Doğal Seyir ve Prognostik İndeksler (2)

Doç. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Uzm. Dr. Süleyman URAZ  
KOÜ Tıp Fakültesi İç Hast. Gastroenteroloji BD, Kocaeli

## PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT

**P**SK, intra- ve ekstrahepatik safra kanallarının obliteratif inflamasyon ve fibrozisi ile karakterize, intra-ve/veya ekstrahepatik safra kanallarında kolanjiyografik olarak striktürler veya düzensizliklerle birlikte aşağıdaki bulguların olmadığı klinik tabloya verilen addır (1);

- Koledokolitiazis
- Safra kanal cerrahisi
- PSK'in prezentasyonunu takiben 1-2 yıl içerisinde kolanjiokarsinom gelişimi
- AIDS

PSK tümüyle bilier sistemi tutabilen, kronik kolestatik, diffüz inflamasyon ve fibrozis ile karakterli etiyojisi bilinmeyen, sonuçta olarak bilier siroz, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine yol açan kronik kolestatik bir sendromdur. Her ne kadar önceleri oldukça nadir bir hastalık gibi kabul ediliyor idiysen de, günümüzde tanı yöntemlerinin gelişerek yaygınlaşması ve de inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) bu açıdan daha dikkatli takip edilmesi ve hatta taranması bu hastalığın daha sık ve semptomsuz dönemde yakalanmasına olanak sağlamıştır (2).

## PSK Etiyolojisi (3)

- Bakteri ve toksin teorisi
  - Ülseratif kolit (ÜK)
  - Toksik safra asitleri
  - Proinflamatuvar peptit
  - Bakır
- Viral infeksiyonlar
  - CMV
- Familial ve genetik faktörler
  - HLA doku grupları
- İmmunolojik nedenler
  - Hümorale immün anormallikler → p-ANCA
  - Hücresele immün mekanizmalar → CD4/CD8 ↑

Hastalığın etiyojisi bilinmiyor. PSK'li olguların %65-86'nın birlikte İBH'na, tersine ÜK'li olguların %2-6'sının PSK'e sahip olması çoğu araştırmacıyı portal bakteriyemi veya çeşitli toksinlerin enterohepatik sirkülasyonu üzerinde durmasına neden olmuştur (3, 4).

Toksik safra asitleri (örn. litokolik asid) ile reaksi-

yon sonrası PSK'in ortaya çıkabileceği ileri sürülmüş. Bu düşünce hastalıklı kolondan bakterilerin etkisi ile oluşan litokolik asidin portal sisteme girerek PSK'e yol açtığından hareketle ortaya atılmış, ancak daha sonraları ispat edilememiştir (3, 4).

Yine inflamasyonlu kolonda meydana gelen pro-inflamatuvar bakteriyel peptidlerin enterohepatik sirkülasyona girmesi ile portal inflamasyonun oluştuğu ve sonuçta da PSK'in erken dönemdeki lezyonlarına benzer nötrofilik kolanjit oluştuğu iddia edilmiştir (3, 4).

Bununla beraber şiddetli ÜK'li olguların PSK gelişimi için major bir risk faktörü oluşturmadığı ve esasen PSK'li olguların çoğunun hafif veya sessiz İBH'na sahip olması, PSK'in ÜK gelişiminden önce veya ÜK nedeni ile yapılan proktokolektomiden sonra da gelişmesi bu hipotezleri çürütmektedir (3, 4).

Bakırın PSK gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüşse de, zaten nedenden bağımsız olarak kronik kolestazlı olgularda bakır birikimi olmaktadır. Öte yandan D-penicillaminin de kontrollü klinik çalışmalarda faydası gösterilememiştir (PSK'li olgularda) (3, 4).

Viral enfeksiyonlar patogeneizde suçlanmış, ancak yapılan çalışmalarda PSK'li olgularda bu enfeksiyonların (hepatit A,B,C, reovirus 3 vb gibi) kontrol grubuna göre fazlalığı gösterilememiştir (4).

CMV, HIV'li hastalarda PSK benzeri sendroma yol açabilir. Ayrıca CMV karaciğer transplantasyonu sonrası rejeksiyon gelişenlerde, "vanishing bile duct syndrome" a yol açabilir. Bununla beraber CMV ile birlikte olan tabloda büyük safra kanallarının fibrozisi ve destruksiyonu görülmez, ayrıca da PSK'li hastalarda CMV enfeksiyonu için tipik olan inklüzyon cisimleri de gösterilememiştir (3).

Familiyal ve genetik predispozisyon patogeneizde sorumlu tutulmuş ve birçok çalışmada PSK ile çeşitli HLA haplotipleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (4).

Çeşitli hümmöral ve hüccresel immün anormallikler PSK'li olgularda tanımlanmıştır. Hümmöral immün anormallikler açısından p-ANCA üzerinde en çok durulan konudur. Ancak p-ANCA bugün için ne tarama testi olarak ne de hastalığın klinik, histolojik ve biyokimyasal aktivitesinin belirleyicisi olarak kullanılmamakta, sadece olayın immunolojik yönünü gösterdiği belirtilmektedir (3).

Hüccresel immün mekanizmaların etiyojide rol oynadığı düşünülmüş, CD 8 (supressor/sitotoksik) T lenfositlerinde azalma, sonuçta CD4/CD8 oranında anlamlı artış saptanmıştır (3).

PSK'in prezentasyon ve klinik seyri oldukça değişkenlik gösterir. Sıklıkla erken adult dönemde kolestaz semptomları ile tanınırsa da, infant veya daha ileri yaşlarda karaciğer hastalığı ile ilişkisiz semptomlarla da tanınabilir. Bazı hastalar akut kolanjit episodları, bazıları progressif kolestaz belirtileri, bazı olgular sadece karaciğer testlerinde anormallik (klinik olarak gayet iyi görünürler) gösterirler (1).

Dickson ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde (5 çalışma, 426 olgu) araştırılan hemen hemen tüm değişkenlerin merkezler arasında farklılıklar gösterdiği, hastalığın doğal seyrinin ve prognozunun standardize edilmesinin güçlüğü ortaya konmuştur (5).

## PSK'DE DOĞAL SEYİR

Günümüzde tanı konduğunda PSK'li hastaların büyük bir kısmının asemptomatik olduğu görülmektedir. Çalışmaların çoğunda hastalığın progressif bir seyir gösterdiği ortaya konmuştur. Gerek semptomatik ve gerekse asemptomatik olgular olsun tüm PSK'li olgularda yaşam süresi aynı yaş, cins ve ırkla karşılaştırıldığında oldukça azalmış olduğu görülmektedir. Hastalığın seyri boyunca PSK'li hastaların %7-30'unda kolanjiokarsinom gelişmektedir. ÜK'in kolonun premaligün lezyonu düşünülmesi gibi PSK de bilier sistemin premaligün bir hastalığı olarak kabul edilmelidir. Tanı konulmasından sonra hastaların ortalama yaşam süreleri 9-17 yıl arasında değişmektedir. Tanı konulduğunda asemptomatik olma oranlarının farklılığı;

1. Semptomların tanımlanması ile ilgili olabilir (örn. Bazı çalışmalarda yorgunluk hastalığa özgü bir semptom gibi kabul edilmektedir)
2. Hastalığın başlama noktası ne zaman? Bazı çalışmalarda İBH'nin başlangıcı PSK'in başlangıç noktası olarak alınmaktadır
3. Tarama programlarının yaygın kullanımı ve yine kolanjiografinin günümüzde hem yaygın ve hem de başarılı bir şekilde uygulanıyor olması özellikle İBH olan hastaların (bunun dışında da karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin) erken tanınması mümkün olmaktadır
4. Son olarak da hastalığın prognozu gibi prezentasyonunda da bölgesel farklılıklar söz konusu olabilmektedir (5).

Literatürde bildirilen birkaç çalışmanın dışında hemen tamamında PSK'in progressif seyirli bir hastalık olduğu gösterilmiştir (6-10). Progressif olmadığını ifade eden (11,12) çalışmalarda bu farklı sonuçlar muhtemelen daha önce de belirtildiği gibi;

-başlangıç noktası olarak alınan zamanın uygun olmayışından,

-hastaların takiplerinin iyi yapılamamış olmasından veya da

-bu grupta sıklıkla birlikte varolan İBH'dan kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan bu çalışmalarda olgu sayılarının azlığı ve çalışmaların retrospektif olarak yapılması diğer önemli noktaları oluşturmaktadır. Hastalık yıllarca sessiz ilerleme gösterir, dolayısıyla da progresyonun saptanması ancak prospektif olarak yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer biyopsisi ile mümkün olabilir.

PSK'in erken saptanması ortalama yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir. (Öm.İBH olan hastalarda PSK'in saptanması gibi). Dolayısıyla bu tür çalışmalar (tarama veya minimal karaciğer test anormallliği gösteren İBH olan hastaların saptandığı çalışmalar) daha yüksek sürvi oranına sahiptirler.

Paroyka ve ark'nın (7) 45 asemptomatik olgu üzerinde yaptıkları çalışmada PSK'in progressif bir seyir gösterdiği görülmektedir. Ortalama 75,2 ay takip edilen hastaların %31'inde karaciğer yetmezliği geliştiği, %76'sında karaciğer hastalığı progresyon gösterdiği ortaya konmuştur. Sürvi analizinde bu grubun kontrollere göre %21 daha az olduğu (%96'ya %75) bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak semptomu olmayan hastaların 3/4'ünde klinik, biyokimyasal, radyolojik ve/veya histolojik bulgulara göre hastalığın progresyon gösterdiği, 1/3 hastada ise karaciğer yetmezliği (ölüm veya transplantasyon) geliştiği belirtilmiştir.

Angulo ve ark'nın (10) yaptığı ve 107 olgunun toplam 200 kez histolojik olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada evre I'den itibaren olguların histolojik progresyon gösterdiği bulunmuştur.

Asemptomatik olguların progresyonunda univariante analizde birçok faktör etkiliymiş gibi görünmesine karşın, multivariate analizde fizik muayene bulgularının anlamlı olmadığı, laboratuvar bulgularından ise sadece AST ve alkalen fosfataz düzeylerinde artma ile albümindeki azalmanın progresyonu göstermede anlamlı olabileceği bulunmuştur (7).

Hastalığın seyri boyunca olguların %7-30'unda kolanjiokarsinom gelişir. Bunun tanınması zordur. Çünkü klinik ve radyolojik olarak kolanjiokarsinom benign inflamatuvar striktür gösteren durumlara oldukça yakın benzerlik gösterir. Ayrıca uygun serolojik markının bulunmaması, bilier sitolojik ve histolojik çalışmaların da çoğu olguda erken tanı koymada yeterli hassasiyeti göstermemeleri nedeniyle tanıda gecikmeler olmaktadır. Bunlara ilaveten PSK'li hangi olguların kolanjiokarsinom gelişimi için risk taşıdığı da bilinmemektedir.

Her ne kadar başlangıçta uzun süreli ÜK ve sirotik dönemdeki PSK'li hastalarda kolanjiokarsinomun daha sık olarak geliştiği ileri sürülmüş ise de sonraki çalışmalarda bu doğrulanmamıştır. CA 19-9 kolanjiokarsinomun varlığında tanıda faydalı ise de, PSK'li hastalar için kolanjiokarsinomun erken tanı ve taranmasında herhangi bir faydası yoktur.

PSK ile beraber kolanjiokarsinom olan olgularda 2 yıllık sürvi %10'un altındadır (11,13,14).

## PROGNOSTİK MODELLER

Klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikler temel alınarak sürvinin tahmin edilmesi hem etkili bir tedavinin yapılması ve hem de karaciğer transplantasyonunun planlanması bakımından oldukça önemli bir noktayı oluşturur.

İleri istatistiksel yöntemler kullanarak çeşitli klinik değişkenler dikkate alınmak suretiyle değişik klinikler farklı prognostik modeller geliştirmişlerdir. Bu değişkenlerle risk skorunun şiddeti belirlenebilir ve sonuçta hastanın hastalığının herhangi bir döneminde sürvi açısından durumu ortaya konabilir. Aşağıdaki tabloda değişik merkezlerin bu amaçla kullandığı değişkenler görülmektedir.

Mayo Clinic (6)	King's College (8)	Multicenter (5)	Swedish (9)
(n=174)	(n=126)	(n=426)	(n=305)
Yaş	Yaş	Yaş	Yaş
Bilirubin	Hepatomegali	Bilirubin	Bilirubin
Histolojik Evre	Histolojik Evre	Histolojik Evre	Histolojik Evre
Hemoglobin	Splenomegali	Splenomegali	
İnflam.	Alkalen fosfataz		
Barsak Hast.			

Tablodan da anlaşılacağı üzere tüm modellerde histolojik evre kullanılan parametrelerden birini oluşturmaktadır ki bunun için karaciğer biyopsisine gereksinim vardır. Bu ise invaziv bir işlem olup

sözkonusu modelin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

Diğer yandan bu modellerde kullanılan bazı değişkenler subjektif bir kavram gibi farklı şekillerde yorumlanma potansiyeline sahiptir. Örn. splenomegali veya İBH gibi. Bunların tanımlanmasındaki kriter nedir? Fizik muayene mi?, ultrasonografi mi? veya İBH için klinik, endoskopik, radyolojik vs... Sonuçta bu kısıtlayıcı faktörler yeni model arayışlarını da beraberinde getirdi.

Bu amaçla esasen fonksiyonel karaciğer rezervinin saptanması için ortaya konan, daha sonra çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının prognozunda da kullanılmaya başlanan Child-Pugh sınıflamasının PSK'li hastaların sürvilerinin değerlendirilmesinde de kullanılabilmesi ileri sürüldü (15).

İlk olarak Cleveland Clinic'ten Shetty ve ark. (15) 208 PSK'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama 70 aylık takip sonrası Child-Pugh sınıflamasının PSK'li hastaların sürvilerini doğru bir şekilde tahmin edebileceği ileri sürüldü. Bunun üzerine Child skorunun değerlendirilmesine yönelik diğer çalışmalar gündeme gelmiştir.

Esasen Child-Pugh sınıflaması dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar üzerine odaklanmıştır ve başlangıçta varis kanaması gözlenen hastalarda şant operasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanıma girmiştir. Dolayısıyla da temelinde ilerlemiş karaciğer hastalıklarındaki riski belirlemek yatar. Bu nedenle de daha az ilerleme gösteren hastalarda karaciğer hastalığının durumunu göstermede çok faydalı olmayabilir. Bu sınıflama ile uygulanan mortalite riskine göre ayırma oldukça geniş bir aralıkta mümkündür, net sonuç vermez. Bu durum şöyle ifade edilmektedir. Bir değişkende bir ünite artma (örn. asit) başka bir değişkende (örn. bilirubin) bir ünite artma gibi aynı prognostik öneme sahiptir, ara dereceler yoktur. Dolayısıyla da aynı Child-Pugh skoru olan hastalar farklı mortalite riskine sahip olabilirler. Ayrıca Child-Pugh skoru tedavi ile değişikliğe uğrar (örn. Asit veya ensefalopatinin derecesinde azalma Child-Pugh skorunu düşürür). Son olarak da laboratuvarlar arasında standartizasyon olmaması nedeniyle Child-Pugh skorunda farklı sonuçlar ortaya çıkabilir (örn. PT'nin farklı tromboplastin reagenleri kullanılması sonucu farklı sonuçlar verebilir) (16,17).

Child-Pugh skorunun bu dezavantajlarına karşın Mayo modeli PSK için bazı avantajlara sahiptir:

- Mayo modeli hastalığın şiddetindeki geniş bir

yelpazede ele alınarak oluşturulmuştur. Dolayısıyla bu model hastalığın her dönemine uygulanabilir. Bu nedenle de Child-Pugh sınıflamasının duyarlı olmadığı pek fazla ilerleme göstermemiş olgular da oldukça faydalı sonuçlar verir.

- Mayo modeli ara derecelere sahiptir (örn. risk skorunda bir ünite artma mortaliteyi aynı oranda etkiler-hangi risk faktörünün arttığına bakmaksızın)
- Child-Pugh skorunun aksine Mayo modelindeki değişkenler tedavi yaklaşımlarından oldukça az etkilenirler.
- Mayo modeli oldukça dar güvenlik aralığında sürvi tahmini yapabilir (16, 18).

Child A ve Child B grubundaki hastaların Mayo risk grubuna göre yeniden değerlendirildiği karşılaştırmalı bir çalışmada Child A ve B'deki hastaların bu modele göre birbirinden rahatlıkla ayrılabilen 3 ayrı (farklı prognostik özellikler gösteren) gruba ayrılabilmesi gösterilmiştir (16).

PSK'in doğal seyrinin belirlenmesinde son olarak Mayo grubu daha önceki çok merkezli çalışmanın verilerine kendi serilerini de katmak suretiyle "Revize edilmiş yeni Mayo modeli" geliştirmişlerdir. Bu modelde; yaş, total bilirubin, albümin, AST ve varis kanaması öyküsü anlamlı değişken olarak bulunmuştur (18). Aşağıdaki tabloda yeni modele göre değişkenlerin katsayıları ve risk hesaplaması görülmektedir.

Değişken	Katsayı	p
Yaş	0.03 (0.01-0.05)	<.01
Log total bilirubin	0.54 (0.30-0.77)	<.01
Albümin	-0.84 (-1.35-0.32)	<.01
Log AST	0.54 (0.14-0.94)	<.01
Varis kanaması	1.24 (0.57-1.92)	<.01

$$R=0.03 (\text{yaş [yıl]}) + 0.54 \log (\text{bilirubin [mg/dL]}) + 0.54 \log \text{AST [U/L]} + 1.24 (\text{varis kanaması [0/1]}) - 0.84 (\text{albümin [g/dl]})$$

Daha sonra bulunan değer "bilinen survival fonksiyon" kullanılarak herhangi bir zamandaki (örn. 1. yıl, 2. yıl... gibi) sürvi oranını hesaplamamızı sağlar.

t	S0 (t)
1	0.963
2	0.919
3	0.873
4	0.833

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(R-1.00)}$$

Şöyle bir örnek verilebilir;

Örnek. 40 yaşında PSK'li hasta , bilirubin 4.6 mg/dL, AST 69 U/L , albümin 3.0 g/dL ve varis kanama öyküsü var.

$$R = 0.03 (40)+0.54 \log_e (4.6)+0.54 \log_e (69)+1.24 (1)-0.84(3.0)$$

$$R = 3.00$$

$$S (t) = S_0(t)^{\exp (R-1.00)}$$

$$1 \text{ yıllık sürvi: } S (1) = 0.963^{\exp (3.00-1.00)} \\ = \% 76$$

$$4 \text{ yıllık sürvi: } S (4) = 0.833^{\exp (3.00-1.00)} \\ = \% 26$$

Bu örnek formülle hesaplanabileceği gibi, Mayo kliniğın web sayfasından yararlanılarak veriler girilip otomatik olarak da hesaplanabilir.

Prognozun belirlenmesinde MR kolanjiografı de kullanılmıştır. MR kolanjiografinin kullanıldığı bir çalışmada intrahepatik kanallarda high-grade striktür (>%75) (low-grade göre) 3 yılda %19 sürvide azalma, intrahepatik kanallarda diffüz striktür (kanalları >25) (lokalize striktüre göre) 3 yılda %16 sürvide azalma göstermiştir (19,20).

## PSK VE TRANSPLANTASYON

Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer transplantasyonu endikasyonları net olarak belirlenmiş olmasına karşın, bu işlemin zamanlamasına yönelik belirsizlik halen devam etmektedir. Transplantasyonun majör bir cerrahi işlem olduğu dikkate alınırsa erken yapılması durumunda gereksiz erken ölümler (prematüre mortalite) karşılaşma riski ortaya çıkmakta, işlemin geciktirilmesi durumunda ise bu kez de hastalığın oluşturduğu, altta yatan hastalığa bağlı olarak transplantasyon işleminin yapılamaması durumu ile karşı karşıya kalınmaktadır. Dolayısıyla cerrahi işlem için optimal zamanlama çok önemlidir (21).

Bugün için PSK'te transplantasyon aşağıdaki endikasyonlarda yapılmaktadır (21):

1. Malignitenin ekarte edilmesinden sonra Mayo risk skoru >4,8 bulunduğu anda
2. Siroz ve portal hipertansiyon komplikasyonları (varis kanaması, refrakter asit veya portosistemik ensefalopati)
3. Günlük yaşamı etkileyen semptomlar

(yorgunluk, kaşıntı ve tekrarlayan bakteriyel kolonanjit)

## PSK'DE TRANSPLANTASYON SONRASI PROGNOZ

PSK için ortaya konmuş olan çeşitli prognostik modeller incelendiğinde (multivariate analiz sonrası) burada kullanılan parametrelerin transplantasyondan sonra sürvi belirlemede etkili olmadıkları saptanmıştır. Bu amaçla transplantasyon sonrası sürvi üzerine etkili olabilecek transplantasyon öncesi çeşitli değişkenler araştırılmış ve çeşitli merkezlerin yaptığı çalışmalarda farklı parametreler bulunmuştur.

(22)	(23)	(21)
İBH	Yaş	Yaş
Renal disfonksiyon	Renal disfonksiyon	Renal disfonksiyon
Asit	Child C	Child C
Safra yolları CA	Performans durumu	Performans durumu
Üst karın cerrahisi geçirme		Kötü beslenme

Konu ile ilgili Neuberger ve ark.nın (22) yaptığı son çalışmada İBH'nın prognoz üzerine (karaciğer transplantasyonu sonrası) olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya kadar İBH'nın transplantasyon sonrası sürvi üzerine olan etkisi tanımlanmış değildir. Bununla beraber sadece bir çalışmada transplantasyon yapılan İBH'lı hastaların şiddetli rejeksiyon için daha fazla riske sahip oldukları ve de daha çok yeniden transplantasyona ihtiyaç gösterdikleri bulunmuştur (ÜK ve Crohn ayrıca tanımlanmamıştır) (24).

Neuberger ve ark.nın (22) çalışmasında ÜK'in transplantasyondan sonra daha iyi prognoz gösterdiği, Crohn'un ise transplantasyon üzerine etkisinin olumsuz olduğu bulunmuştur. Bu farklılığı hastanın daha önce karın cerrahisine maruz kalma veya farklı anti-inflamatuar ilaçların kullanılması (transplantasyon öncesi) ile tam olarak izah etmek mümkün değildir. Belki de ÜK'in sadece kolonda sınırlı olması, oysa Crohn'un iyileşmeyi veya immün cevabı etkileyebilecek tarzda genel bir arterit olması nedeniyle olabilir.

Transplantasyon sonrası PSK'in sonuçları genel olarak diğer kolestatik hastalıklarından daha kötüdür (25).

---

## KAYNAKLAR

1. Farrant JM. Definition of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 329-332.
2. Majole CBLM, Huibregtse K, Reeders JWAJ. Primary sclerosing cholangitis. *Abdom Imaging* 1997; 22: 194-198.
3. Menon KVN, Wiesner RH. Etiology and natural history of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 343-351.
4. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 322: 924-933.
5. 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: 1893-1901.
6. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-6.
7. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1594-1602.
8. Farrant JM, Haylar KM, Wilkinson M, Karani J Portmann B, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 1991; 100: 1710-17.
9. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-15.
10. Angulo P, Larson DR, Therneau TM, LaRusso NF, Batts KP, Lindor KD. Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3310-3313.
11. Helzberg JH, Petersen JM, Boyer JL. Improved survival with primary sclerosing cholangitis: a review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. *Gastroenterology* 1987; 92: 1869-1875.
12. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus T, Gjone E. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 655-664.
13. Snook JA, Kelly P, Chapman RW, Jewell DP. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma complicating ulcerative colitis with primary sclerosing cholangitis et al. *Gut* 1989; 30: 243-45.
14. Thompson HH, Pitt HA, Tompkins RK, Longmire WP. Primary sclerosing cholangitis. A heterogeneous disease. *Ann Surg* 1982; 196: 127-36.
15. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997; 25: 1049-53.
16. Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH, LaRusso NF, Lindor KD, Petz J, Therneau TM, 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: 1643-48.
17. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981; 1: 673-676.
18. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 688-694.
19. Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH, Grambsch PM, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis: Value of cholangiography in determining the prognosis. *AJR* 1991; 959-64
20. Ismail T, Angrisani L, Powell JE, Hübscher S, Buckels J, et al. *Br J Surg* 1991; 78: 564-567.
21. Wiesner R, Porayko M, Hay JE, LaRusso N, Steers J, Krom R, Dickson ER. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Transplant Surg* 1996; 2(Suppl I): 99-108.
22. Neuberger J, Gunson B, Komolmit P, Davies MH, Christensen E. Pretransplant prediction of prognosis after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis using a cox regression model. *Hepatology* 1999; 29: 1375-79.
23. Ricci P, Therneau T, Malinchoc M, Benson J, Petz JL, Klintmalm G, et al. A prognostic model for the outcome of liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997; 25: 672-77.
24. Narumi S, Roberts JP, Emond J, Lake J, Ascher N. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 22: 451-457.
25. Goss JA, Schackleton C, Farmer D, Amaout W, Seu P, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-a 12 year, single-center experience. *Ann Surg* 1997; 225: 472-481.