



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
Enfermedades raras colestáticas:
Colangitis esclerosante primaria

Autor: Miriam Corcuera Cormenzana

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Blanca Herrera González

1. RESUMEN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad crónica de los conductos biliares, caracterizada por una inflamación con fibrosis y una obstrucción de las vías biliares intra y extrahepáticas. El proceso crónico deriva finalmente en cirrosis. La enfermedad es especialmente prevalente en países escandinavos. La etiología es desconocida, pero en ella intervienen trastornos inmunitarios, daño isquémico de los conductos biliares, y posiblemente una alteración de los transportadores hepatobiliares, además de haberse observado la asociación con diferentes genes. Actualmente la teoría que tiene más fuerza con respecto a la etiología es la que define a la colangitis como una enfermedad autoinmune, sin embargo, son necesarios más estudios para poder determinar claramente la causa de la enfermedad. Se manifiesta alrededor de los 40 años, predominantemente en varones, y puede ser asintomática. La enfermedad es progresiva, y puede derivar en un colangiocarcinoma que comporta un mal pronóstico. No existe un tratamiento específico. El último recurso es el trasplante hepático, aunque existen posibilidades que se produzca una recidiva en el hígado trasplantado.

2. INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad crónica de los conductos biliares. Los conductos biliares son los conductos encargados de llevar la bilis desde el hígado hasta el intestino delgado. Están divididos en dos grupos:

- Conductos biliares intrahepáticos: son una red de tubos que llevan la bilis en el interior del hígado. Los más pequeños son llamados conductillos, y se unen para formar dos conductos más grandes, los conductos biliares hepáticos izquierdo y derecho, por los que va la bilis para salir del hígado. Estos conductos van a parar al conducto hepático común y al conducto cístico, que llevan la bilis a la vesícula biliar, donde se almacenará la bilis hasta la ingesta de alimentos.
- Conductos biliares extrahepáticos: estos conductos llevan la bilis fuera del hígado. Se componen de dos conductos: el conducto hepático común y el colédoco, los cuales se encargan de conectar el hígado y la vesícula biliar con el intestino delgado.

En la colangitis esclerosante primaria, tanto los conductos intra como los extrahepáticos se ven afectados.

Esta enfermedad se caracteriza por una fibrosis concéntrica que conduce a estenosis de los conductos biliares. Comienza con una inflamación de las vías biliares que provocará cicatrices, haciendo que se endurezcan y se estrechen. La enfermedad progresa lentamente en la mayoría de los pacientes, pero esto no evita que, en muchos, esto a su vez progresa a cirrosis biliar e insuficiencia hepática¹. Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollará colangiocarcinoma. La colangitis se asocia frecuentemente con enfermedad inflamatoria intestinal, generalmente colitis ulcerosa y las personas con enfermedad de Crohn.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la colangitis. La enfermedad tiene poca prevalencia en países del sur de Europa y es especialmente frecuente en los países escandinavos. Suele aparecer en torno a los cuarenta años, y es más frecuente en hombres que en mujeres.

2.2 ETIOLOGÍA

La etiología y la patogénesis de la colangitis siguen siendo muy poco conocidas. El inicio insidioso de la enfermedad hace que la identificación de un agente etiológico sea muy poco probable. Como la enfermedad está asociada con autoanticuerpos y haplotipos HLA, además de estar estrechamente relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal, parece ser inmunomediada. La infiltración linfocítica en áreas de daño portal también sugiere un proceso destructivo mediado por autoinmunidad. Sin embargo, la colangitis no es una enfermedad autoinmune clásica, ya que ocurre con un predominio masculino 2: 1 en comparación con el predominio femenino que se encuentra en las enfermedades autoinmunes clásicas. Además, la colangitis no tiene la respuesta característica al tratamiento inmunosupresor como se ve en la enfermedad autoinmune clásica. Se han planteado otras hipótesis sobre la etiología de la enfermedad, como una infección proveniente de la traslocación de bacterias del colon, o el papel de ácidos biliares tóxicos provenientes del intestino, pero ninguna de estas tiene suficiente base científica.

2.3 SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas varían entre pacientes. Algunos carecen de síntomas y se evalúan al ver que existe un aumento de fosfatasa alcalina, normalmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal. Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes de hepatopatía crónica. Puede haber, aunque no siempre, signos de colestasis, concretamente prurito, y muy raramente ictericia. Puede darse el caso en el que la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas.

2.4 DIAGNÓSTICO

La colangiografía resulta imprescindible para hacer el diagnóstico de la colangitis. Los hallazgos radiológicos son característicos con estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares, que adoptan un aspecto en forma de cuentas de collar. En la mayoría de los casos hay afección intrahepática y extrahepática. Menos del 25% de los casos tiene solamente afección intrahepática, y la enfermedad está localizada exclusivamente en los conductos biliares extrahepáticas en menos del 5% de pacientes. Se ha descrito afección del cístico y de la vesícula biliar en el 15% de los casos. También se ha referido afección de los conductos pancreáticos.

El método colangiográfico más preciso para el diagnóstico es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero esta exploración invasiva se asocia a una tasa bastante alta de complicaciones infecciosas, por lo que en la actualidad se considera que la

colangiorresonancia magnética nuclear es la técnica inicial y que sólo debe reservarse el procedimiento invasivo (la CPRE) para cuando se esté contemplando una actuación terapéutica. La exactitud diagnóstica de la CPRE y de la colangiorresonancia es similar, pero con la colangiorresonancia la imagen obtenida de la zona proximal preestenótica es mejor, a costa de una menor definición de los conductos biliares. La colangiorresonancia alcanza una sensibilidad del 80% y una especificidad del 87%, para el diagnóstico de la colangitis². La ecografía tiene poco interés para el diagnóstico de la colangitis, salvo para expertos radiólogos que sean capaces de definir dilataciones parciales de los conductos. Para el diagnóstico de la colangitis también se usa la biopsia hepática, ya que es de especial utilidad cuando la enfermedad afecta a los conductos biliares intrahepáticos. A su vez es útil para determinar el avance de la enfermedad

Las lesiones histológicas de la colangitis se han dividido en cuatro estadios. En el primero hay un aumento del tejido conectivo con agrandamiento del espacio portal. En el segundo, el tejido conectivo de la zona periportal aumenta, pero hay cambios inflamatorios mínimos. El tercero se caracteriza por la formación de septos fibrosos en el parénquima hepático, y en el cuarto aparece cirrosis hepática de origen biliar.

Existen cuatro variantes de esta enfermedad:

- Colangitis esclerosante de pequeños conductos: exclusivamente intrahepática. Las pruebas colangiográficas no muestra las lesiones típicas en las vías biliares, ya que únicamente hay cambios histológicos. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad clásica, y puede derivar hacia los conductos extrahepáticos, aunque raramente sucede. Tiene un curso más benigno, y una esperanza de vida comparable a la de la población normal.
- Colangitis esclerosante infantil: se da en niños y adolescentes, con una sintomatología más inespecífica, como astenia o anorexia, siendo el prurito y la ictericia menos frecuentes que en adultos. Suele cursar con un aumento de las enzimas colestáticas, además de hepatomegalia y/o esplenomegalia. Se puede confundir con hepatitis autoinmunitaria, por lo que el diagnóstico ha de establecerse mediante colangiografía.
- Colangitis asociada al aumento de inmunoglobulina G4: de etiología desconocida, descrita recientemente y con características colangiográficas y bioquímicas iguales a las de la colangitis esclerosante primaria. Se da frecuentemente en las vías extrahepáticas, y responde a tratamiento antiinflamatorio. Hay un aumento sérico de IgG4, y un infiltrado en los conductos biliares y tejido hepático de células plasmáticas IgG4 positivas. La patogenia difiere de otras enfermedades colestáticas, pues hay un aumento de linfocitos T reguladores y cooperadores.
- Síndrome de solapamiento colangitis esclerosante primaria/hepatitis autoinmunitaria: su presencia se basa en criterios clínicos e histológicos, apoyados por los cambios en la colangiorresonancia. Esta combinación se ha referido en pacientes con hepatitis autoinmunitaria hasta en un 6%. El solapamiento es de especial interés en la infancia, ya que se ha visto que hasta un 30% de los pacientes pediátricos con colangitis tienen rasgos de hepatitis autoinmune, y se manifiesta con una gran hipergammaglobulinemia. La colangitis puede aparecer en pacientes que ya padecían de hepatitis autoinmune, y en este caso no hay un solapamiento, sino que son dos procesos secuenciales.

2.5 TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la colangitis, aunque el ácido ursodesoxicólico mejora las alteraciones bioquímicas. Es una enfermedad que no responde bien al tratamiento inmunosupresor, por lo que la única terapia efectiva hasta el momento es el trasplante hepático cuando la enfermedad está muy avanzada, pero se han dado casos en los que la enfermedad recurre en el hígado trasplantado³.

3. OBJETIVOS

Estudiar la etiología de la enfermedad, explicando los diferentes procesos inmunológicos y bioquímicos que se producen en esta, así como los diferentes mecanismos genéticos que pueden estar implicados en el desarrollo de la colangitis, y enmarcarlos en el contexto de las diferentes teorías propuestas para explicar las causas de esta enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible, incluyendo webs oficiales, libros, bases de datos y artículos científicos actualizados y de interés sobre el tema, con el objeto de recabar información sobre la colangitis esclerosante primaria en general y su etiología en particular.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 AUTOANTICUERPOS

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) están presentes en el suero de hasta el 88% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (33% -88%)⁴. Existen dos grandes grupos de ANCA, basados en su patrón de tinción inmunofluorescente: los de tinción perinuclear, o p-ANCA, y los de tinción citoplasmática, los c-ANCA. Sin embargo, los presentes en esta enfermedad no se corresponden con ninguno de los dos grandes grupos, son unos ANCA atípicos. No son específicos de esta enfermedad, sino que también están presentes en otras enfermedades autoinmunes como la hepatitis autoinmune o la colitis ulcerosa. Por ello, la presencia de estos anticuerpos en la colangitis esclerosante primaria se considera un epifenómeno, es decir, un fenómeno que suele acompañar a la colangitis, pero no tiene influencia sobre la enfermedad. El antígeno objetivo en colangitis esclerosante primaria para estos ANCA atípicos es probablemente una proteína de envoltura nuclear de neutrófilos, a saber, tubulina-beta isotipo 5⁵. Se ha sugerido que el término p-ANNA es, por lo tanto, más apropiado ya que el antígeno reconocido no es citoplasmático, sino que se origina en la membrana nuclear⁶.

Se desconoce la importancia de estos autoanticuerpos en el desarrollo de la colangitis esclerosante primaria. Los títulos de ANCA se correlacionan con la actividad de la enfermedad en las vasculitis sistémicas, mientras que, en contraste, hay una pobre correlación entre ANCA y los parámetros clínicos en esta enfermedad⁷. Los títulos de ANCA permanecen sin cambios después de un trasplante. La evidencia actual sugiere que es poco probable que jueguen un

papel en la patogénesis. Se encuentra una alta proporción de autoanticuerpos no específicos además de p-ANNA en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Son de relevancia poco clara y poco útiles en el diagnóstico. Estos incluyen anticuerpos antinucleares (20% -67%), anticuerpos antimitocondriales (<10%) y anticuerpos antitiroperoxidasa (7% -16%)⁴.

Significativamente más pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen autoanticuerpos contra antígenos de superficie expresados en células epiteliales biliares (BEC) comparados con otros pacientes con enfermedades intestinales o sanos. Estos inducen una mayor expresión de CD44 en el epitelio biliar y una mayor producción de IL-6 por BEC⁸. Los autoanticuerpos anti-BEC pueden ser tanto IgM como IgG. La IL-6 induce la proliferación de BEC in vitro y suprime la apoptosis de BEC, y aumenta en la bilis en la colangitis. La producción persistente de IL-6 puede ser en parte responsable de los cambios en el conducto biliar observados en la colangitis⁸.

5.2 ALTERACIONES INMUNITARIAS

La colangitis esclerosante primaria no es atribuible a un locus genético y es un trastorno no mendeliano (complejo). Se han realizado varias asociaciones con los haplotipos HLA, así como con otros genes. Existe controversia sobre si existe un alelo primario de susceptibilidad, pero probablemente se adquiere al heredar una combinación de polimorfismos genéticos que actúan juntos para causar susceptibilidad a la enfermedad. La genética de esta enfermedad sigue siendo objeto de investigación activa.

5.2.1 Principales genes del complejo de histocompatibilidad (MHC) en colangitis

El gen MHC en el brazo corto del cromosoma 6 codifica las moléculas HLA. Los estudios de asociación de casos y controles han identificado varias moléculas de HLA y otros genes inmunorreguladores como determinantes de la susceptibilidad y la progresión de la enfermedad en la colangitis. Las moléculas de HLA son altamente polimórficas y tienen un papel central en la respuesta de las células T. Las moléculas de clase I codifican HLA A, B y Cw y la clase II codifica las familias DR, DQ y DP. La región de Clase III codifica una serie de péptidos que son activos en la respuesta inmune, incluidos genes para TNF α y TGF β , proteínas del complemento C4, C2 y Bf y genes MHC relacionados con la cadena MICA (Major Histocompatibility Complex Class I Related Molecule A) y MICB (Major Histocompatibility Complex Class I Related Molecule b) que codifican la cadena de MHC clase I moléculas α y β . Las células biliares normales expresan HLA clase I y no clase II. HLA-DR, DQ y DP se expresan de manera aberrante en células diana en colangitis esclerosante primaria.

Hay una mayor frecuencia de HLA B8 y DR3 en colangitis en comparación con los controles sanos como se describió por primera vez en 1982 y luego se confirmó en otros estudios⁹. Un estudio posterior mostró una asociación secundaria con DR2 en pacientes con DR3 negativo¹⁰. También se ha observado un aumento en HLA-DR6¹¹. El haplotipo HLA B8, DR3 también se asocia también con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 o la miastenia gravis.

HLA DR4 es menos común en colangitis que en poblaciones de control y la importancia de esto es discutida. Los estudios han sugerido que, aunque tiene un efecto protector contra su desarrollo, cuando está presente está asociado con un mal pronóstico y posiblemente con colangiocarcinoma¹¹.

Se ha demostrado que el heterocigoto DR3, DR2 está asociado con un mayor riesgo de muerte o trasplante de hígado y un haplotipo que codifica DQ6 en DR3, individuos negativos para DR2 se asoció con un riesgo reducido¹¹.

El hallazgo de múltiples haplotipos asociados con colangitis indica una relación compleja con el MHC. La susceptibilidad parece involucrar ya sea una combinación de alelos DR, DQ y MHC clase I tipo cadena MIC o tal vez solo MIC. Existe controversia sobre qué alelo o alelos dentro de cada haplotipo pueden formar la asociación primaria.

Los genes MIC son un grupo de genes polimórficos en el cromosoma 6. Están localizados en la región de clase I entre HLA-B y TNFA. Las moléculas MIC son inducibles por estrés y choque térmico y se expresan en el hígado no enfermo y en los epitelios tístico y gastrointestinal. MICA se ha identificado como un ligando para las células T $\gamma\delta$ y las células NK CD56 +. Se ha documentado un mayor número de células $\gamma\delta$ y NK en hígado en colangitis¹².

Se ha demostrado una asociación entre el alelo MICA * 008 y la colangitis debido a una mayor frecuencia de pacientes con 2 copias de este alelo (homocigotos). MICA * 008 es el alelo principal que porta el alelo de microsatélites MICA5.1. Se ha encontrado que la colangitis está significativamente asociada con los marcadores MICA5.1 y MICB24 (microsatélites MICB). La asociación se perdió cuando se estratificó para individuos positivos y negativos DR3 o B8. Sin embargo, B8 y DR3 fueron asociados con colangitis solo en presencia de estos marcadores¹³.

MICA * 002 tiene una fuerte asociación negativa con la enfermedad y es el opuesto funcional de MICA * 008. El alelo MICA * 002 lleva el alelo microsatélite MICA9 que, por lo tanto, también es menos común en pacientes con colangitis, ya que se ha demostrado que este alelo es protector. Una copia del alelo MICA * 002 previene la enfermedad en la mayoría de los casos y, por lo tanto, el alelo resistente puede ser dominante¹⁴.

La susceptibilidad genética a la colangitis podría estar determinada por el polimorfismo dentro de los genes TNF. El gen TNF- α se encuentra en la región HLA clase III entre los loci HLA-B y DRB3. Se ha informado un aumento de la frecuencia del alelo raro -308A (denominado TNF2) del promotor del gen TNF en diversos trastornos autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad celíaca. Las personas con este alelo pueden producir altos niveles de TNF- α . Se ha demostrado que la sustitución de guanina por adenina en la posición -308 en el promotor TNF- α está asociada con la susceptibilidad a colangitis, pero esto fue secundario a la asociación con el haplotipo B8-DR3¹⁴.

En resumen, HLA B8, DR3 y DR2, así como el alelo MICA * 008, se han asociado con una mayor probabilidad de padecer la enfermedad, mientras que DR4 y MICA * 002 parecen tener un efecto protector.

5.2.2 Genes no MHC en colangitis esclerosante primaria

Los haplotipos HLA no tienen en cuenta toda la susceptibilidad para desarrollar colangitis, y los genes fuera de la región HLA también pueden tener un papel en la patogénesis de la enfermedad. Los estudios de genes que no son MHC no han demostrado una asociación entre colangitis y genes de citocinas, incluidos IL-1 β , IL-1RN e IL-10, citocinas que media en la inflamación¹⁴.

El antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se expresa en los linfocitos T activados. Es una molécula de la superficie celular que se une al ligando CD80 en las células presentadoras

de antígeno. Se describe un polimorfismo del gen CTLA-4 en varias enfermedades autoinmunes, pero en colangitis esto sigue en duda. El estudio más reciente y más grande no pudo demostrar ningún efecto en esta enfermedad¹⁵.

La progresión de la colangitis está relacionada con la fibrosis periportal y septal, y esto se asocia con un exceso de producción y una reducción de la degradación de la matriz extracelular. Esto está regulado por una serie de metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores naturales. Hay un polimorfismo común en la secuencia promotora del gen de estromelina (MMP3) con una repetición 5A o 6A. El alelo 5A está asociado con una mayor transcripción de estromelina en comparación con la variante 6A. Se ha encontrado una asociación entre la velocidad de transporte del alelo 5A y la susceptibilidad a la colangitis esclerosante primaria. Esto puede sugerir el alelo MMP3 5A como marcador de susceptibilidad a colangitis.

Sin embargo, no se ha podido confirmar la asociación del alelo MMP-3 5A con colangitis, ni tampoco se han encontrado asociaciones generales del polimorfismo promotor MMP-1¹⁶. Sin embargo, se encontró que los pacientes con colangitis que también tenían colitis ulcerosa tenían una mayor frecuencia del alelo 5A MMP-3 en comparación con los pacientes que sólo padecen colitis ulcerosa (60% en comparación con 45%).

Los polimorfismos del gen de la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1, CD54) se han implicado en la susceptibilidad a una serie de afecciones inflamatorias, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal. En la colangitis, los estudios han encontrado que los pacientes con enfermedad avanzada expresan ICAM en la proliferación de los conductos biliares y los conductos biliares interlobulares. Se han encontrado niveles aumentados de ICAM soluble en el suero de pacientes con colangitis que probablemente indiquen la activación del sistema inmune y las respuestas inflamatorias¹⁷. Se ha demostrado que el polimorfismo ICAM-1 K469E está asociado con colangitis y la presencia de este alelo en homocigosis puede tener un efecto protector en el desarrollo de la colangitis¹⁸.

5.3 ANORMALIDADES INMUNITARIAS CELULARES EN COLANGITIS

Hay un infiltrado portal predominante de células T en colangitis, aunque se desconocen las proporciones relativas y la importancia de las células CD4 y CD8. El infiltrado celular puede cambiar a medida que progresa la enfermedad. Estas células son funcionales y es probable que estén involucradas en la patogénesis de la enfermedad. En la circulación periférica parece haber una caída en las células CD8 a medida que progresa la enfermedad. Esto solo ocurre tarde en la enfermedad, por lo que es poco probable que sea significativo en la patogénesis de la enfermedad¹⁹.

Se ha demostrado que la proliferación celular y la función de los linfocitos T derivados del hígado está alterada en pacientes con colangitis en comparación con las células T derivadas del hígado obtenidas de controles normales o pacientes con otras enfermedades hepáticas autoinmunes²⁰. Se cree que esto se debe a la exposición a altos niveles de TNF in vivo y esta exposición puede ser crónica.

Anteriormente, se habían observado niveles relativamente altos de TNF- α en líneas de células T de biopsias de hígado en pacientes con diferentes etapas de colangitis, mientras que se observaron niveles disminuidos en pacientes con otras enfermedades hepáticas como la cirrosis biliar primaria. Por lo tanto, el aumento de los niveles de TNF- α están presentes en pacientes con colangitis, ya sea que la enfermedad esté en etapa temprana o tardía²⁰.

5.3.1 Células T en colangitis

La colangitis se caracteriza por un infiltrado prominente de células T en áreas de daño portal. El receptor de células T (TCR) determina la especificidad de las células T. Se compone de dos polipéptidos unidos por puentes disulfuro, α y β . Se ha identificado un receptor alternativo, a saber, $\gamma\delta$. El tipo celular predominante sigue siendo $\alpha\beta$ y se desconoce la importancia de las células T con $\gamma\delta$ en la colangitis. Los genes TCR muestran diversidad genética, pero el segmento del gen $V\alpha\beta$ del TCR puede desempeñar un papel dominante en el reconocimiento de ciertos complejos péptido-MHC. Se han identificado poblaciones ampliadas de células T que utilizan conjuntos restringidos de segmentos de genes TCR V en áreas de inflamación en los tejidos afectados en otras enfermedades inmunopáticas como la artritis reumatoide y la enfermedad de Sjogren. Se ha visto la expresión preferencial en el tejido hepático de la región $V\beta 3$ del receptor de células T en pacientes con colangitis esclerosante primaria en comparación con el tejido hepático de pacientes con colangitis esclerosante secundaria y controles sanos, pero no se observaron diferencias en las células T de sangre periférica²¹. Esto puede indicar la presencia de un antígeno específico en el hígado en pacientes con colangitis esclerosante primaria capaces de impulsar la producción de células T con este segmento $V\beta 3$.

Hasta la fecha no hay estudios de células T reguladoras (T regs) en pacientes con colangitis.

En resumen, los datos disponibles todavía no permiten ninguna hipótesis útil sobre la contribución de las células T a las lesiones de la colangitis esclerosante primaria.

5.4 CÉLULAS EPITELIARES BILIARES (BEC)

BEC parece actuar como el objetivo de la respuesta inmune en la colangitis y también es un participante activo en la reacción inmune. Expresan varias citocinas, enzimas, moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y moléculas de HLA. El BEC normal expresa solo HLA clase I y no clase II, mientras que hay una expresión aberrante de moléculas de clase II en BEC en colangitis esclerosante primaria²². Se han encontrado autoanticuerpos funcionalmente importantes para antígenos en BEC en la colangitis. Estos inducen a los BEC a producir IL-6 y aumentar la expresión de CD44. Sin embargo, el BEC parece carecer de las moléculas coestimuladoras necesarias para activar las células T y el BEC no estimulado inhibe la activación de las células T y esto arroja dudas sobre la teoría de que los BEC pueden actuar como células presentadoras de antígeno²³. Sin embargo, ha quedado claro que los colangiocitos, en lugar de ser objetivos pasivos, pueden desempeñar papeles primarios en la patogénesis de la inflamación peribiliar y la fibrosis periductular en la colangitis^{23,24}. La estimulación por citocinas proinflamatorias induce la secreción por parte de los colangiocitos de múltiples quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento que inmunomodulan la inflamación y la fibrogénesis²⁴.

5.5 BACTERIAS EN PSC

La asociación entre colangitis y la enfermedad inflamatoria intestinal condujo a la hipótesis de que las bacterias del colon ingresan a la circulación portal a través de una mucosa con fugas en la enfermedad inflamatoria intestinal, causando colangitis²⁴.

Los antígenos bacterianos pueden actuar como imitadores moleculares de autoantígenos presentes en células del epitelio del conducto biliar en personas genéticamente susceptibles y causar una reacción inmune responsable de iniciar la colangitis. Las bacterias pueden atravesar las paredes intestinales permeables por colitis o, en teoría, por cualquier episodio infeccioso de colitis infecciosa o inflamatoria aguda. Luego, las células de Kupffer en el hígado liberan citocinas que atraen monocitos, linfocitos, neutrófilos y fibroblastos activados. La activación de los fibroblastos y el acumulo de células en el conducto biliar daría lugar a una atrofia isquémica de las células epiteliales biliares y a una obstrucción fibrosante de los conductos biliares. Se ha sugerido además que la fibrosis concéntrica resultante podría causar atrofia del BEC secundaria a isquemia. La pérdida del conducto biliar conduciría a colestasis progresiva, fibrosis adicional y cirrosis biliar secundaria. Sin embargo, esto no explica por qué hay menos pacientes con colangitis con enfermedad de Crohn en comparación con la colitis ulcerosa, y por qué puede haber una estenosis asociada del conducto pancreático.

Un estudio que analizó hígados trasplantados mostró tasas de positividad bacteriana más altas en la bilis y los conductos biliares en pacientes con colangitis en comparación con pacientes con cirrosis biliar primaria, y los estreptococos hemolíticos α representaron el 46% de las cepas bacterianas encontradas. La canalización de las vías biliares en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) podría haber explicado esta presencia bacteriana²⁵. Por lo tanto, el estudio comparó a los pacientes con colangitis que se habían sometido a CPRE con los que no, para evaluar el posible papel de estas bacterias en la etiopatogenia de la colangitis. Se obtuvieron cultivos positivos de 3 de los pacientes de colangitis y de 6 de los pacientes de colangitis con CPRE previa. Los estreptococos hemolíticos α fueron de nuevo las bacterias más comúnmente observadas. Como se descubrió que la mayoría de los pacientes de colangitis sin CPRE previa tenían cultivos bacterianos negativos, es improbable que esta bacteria desempeñe un papel primario en la etiopatogenia, pero no se puede descartar que esté involucrada en la progresión de la enfermedad²⁶.

En recientes estudios moleculares se ha demostrado una mayor prevalencia de *Helicobacter pylori* y otras especies de *Helicobacter* no gástricas en las enfermedades hepáticas colestásicas, en comparación con los controles sanos. En colangitis, la positividad se asoció significativa pero débilmente con la colitis ulcerosa²⁷.

Se ha sugerido una asociación entre la colangitis y la infección previa por clamidia después del hallazgo de un aumento en la seroprevalencia de los anticuerpos anti-lipopolisacárido de *Clamidia* (LPS) en pacientes con colangitis, aunque no se encontraron anticuerpos contra la clamidia en el tejido hepático y, por tanto, la importancia de esta asociación no está clara²⁸.

Entre los modelos animales, todavía no se ha desarrollado ninguno que muestre todas las características de la colangitis, aunque un modelo de rata en el que hay sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado ha mostrado una lesión hepática algo similar a la observada en la colangitis humana. La acumulación anormal de lipopolisacárido (una endotoxina bacteriana), presumiblemente derivada de la sangre portal, en el epitelio biliar se ha demostrado en un modelo de rata con un asa intestinal ciega. El asa ciega es un síndrome en el que el alimento deja de moverse en el intestino, causando una obstrucción que tiene como consecuencia el sobrecrecimiento bacteriano. Por lo tanto, se ha planteado que el sobrecrecimiento bacteriano podría estar involucrado en la patogénesis de la lesión del conducto biliar asociado con lesión intestinal²⁹, aunque los datos que sustentan esta idea no son lo suficientemente sólidos.

5.6 MIGRACIÓN DE LINFOCITOS

La colangitis está fuertemente relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal, pero también tiene un curso independiente, ilustrado por el hecho de que la enfermedad puede desarrollarse muchos años después de la colectomía. Se planteó la hipótesis de que los linfocitos T generados en el intestino durante la inflamación activa persisten como células de memoria de larga duración y experimentan circulación enterohepática, por lo que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria en el hígado cuando se activa mediante un estímulo apropiado. La naturaleza del estímulo sigue sin estar clara. Se plantea que éste podría ser por la expresión hepática del antígeno original, o posiblemente la mediación únicamente por la expresión aberrante de las moléculas de adhesión intestinal específicas y las quimiocinas³⁰.

Hay una superposición de la expresión de muchas moléculas entre el intestino y el hígado, incluidas la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) y la molécula 1 de adhesión celular de la dirección de la mucosa (MAdCAM-1). La expresión de VAP-1 en el endotelio hepático es normalmente mucho más fuerte que la observada en los vasos mucosos. En la enfermedad inflamatoria intestinal, la expresión intestinal aumenta considerablemente, lo que sugiere que los linfocitos del hígado pueden ingresar al intestino inflamado utilizando VAP-1. Se pensaba que la expresión endotelial de MAdCAM-1 estaba restringida al intestino, pero se ha visto recientemente en el endotelio portal en la enfermedad inflamatoria del hígado (incluida la colangitis) asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal. Los linfocitos de la mucosa expresan $\alpha 4\beta 7$, lo que permite la adhesión a la MAdCAM-1 hepática, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en el reclutamiento de linfocitos. Se propone que las células de linfocitos de memoria recirculan entre el hígado y el intestino usando MAdCAM-1 y VAP-1³¹.

La quimiocina CCL21 activa la adhesión de linfocitos a MAdCAM-1 dependiente de $\alpha 4\beta 7$. CCL21, que se cree que solo existe en el tejido linfóide secundario, está regulado al alza en el tejido linfóide portal asociado en la colangitis, y desempeña un papel importante en el reclutamiento de linfocitos. La expresión de la quimiocina CCL25 asociada al intestino (quimiocina expresada por el timo (TECK)) también se ha demostrado en el endotelio sinusoidal hepático en colangitis, pero estaba ausente en el hígado en otras enfermedades hepáticas. Se ha detectado una población significativa de linfocitos mucosos CCR9 + (capaces de unirse a CCL25) que se infiltran en el tejido hepático en comparación con los controles y la sangre periférica compatible, lo que respalda la hipótesis de una recirculación enterohepática de células T. Los linfocitos CCR9 coexpresan la integrina de localización intestinal $\alpha 4\beta 7$. Por lo tanto, CCL25 recluta linfocitos CCR9 + al hígado en colangitis al desencadenar la adhesión a MAdCAM-1. MAdCAM-1 y CCL25 están regulados al alza en el hígado en enfermedades inflamatorias del hígado, mientras que anteriormente se pensaba que estaban restringidos al intestino. Por el contrario, VAP-1, normalmente expresado en el hígado, está regulado en el intestino en la enfermedad intestinal inflamatoria³².

Sin embargo, esto no explica por qué la colangitis se asocia más con la colitis ulcerosa que con la enfermedad de Crohn, ya que se predeciría que se producen tantas células T de memoria en la enfermedad de Crohn como en la colitis.

5.6.1 Transportadores hepatobiliares en colangitis

Se ha demostrado que los defectos en el sistema de transporte hepatobiliar son la causa de varios trastornos colestáticos hereditarios, por ejemplo, colestasis intrahepática familiar progresiva³³. Este sistema es responsable de la captación y excreción hepatocelular de las sales biliares en los canalículos biliares. Los defectos en el sistema de transporte pueden provocar lesiones en el conducto biliar.

Los ratones knockout para el gen MDR2 (ABCB4), que corresponde a MDR3 / ABCB4 humano, desarrollan colangitis esclerosante espontánea con características similares a las de la colangitis en humanos. Una proteína no funcional de resistencia a múltiples fármacos 3 (MDR3) conduce a la formación de una bilis "tóxica" con una mayor concentración de ácidos biliares no micelares libres que causan lesiones BEC, pericolangitis, fibrosis periductal y, eventualmente, colangitis esclerosante. Sin embargo, los estudios en pacientes con colangitis no encontraron variaciones de MDR3³⁴.

El papel potencial de otros transportadores hepatobiliares como, por ejemplo, de la bomba de exportación de sal biliar, en la patogénesis de la colangitis queda por explorar. Como se sabe que los defectos en estos sistemas causan lesiones en los conductos biliares y colangitis, son excelentes candidatos para futuras investigaciones.

El receptor nuclear SXR es un receptor de ácido biliar nuclear que desempeña un papel importante en la homeostasis endógena del ácido biliar y la síntesis de colesterol. Un estudio reciente de pacientes con colangitis ha demostrado que las variantes funcionales del gen SXR modifican la progresión de la enfermedad y afectan la supervivencia³⁵.

6. CONCLUSIÓN

La teoría de que la colangitis esclerosante primaria es una enfermedad autoinmune es la que, actualmente, tiene más fuerza, a pesar de que no tiene las características de una enfermedad autoinmune clásica. La potencial patogenia inmunitaria se basa en la aparición de alteraciones en la inmunidad humoral con presencia en suero de niveles elevados de IgG e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos como los ANCA. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio de linfocitos T, con aumento de expresión de TNF- α , y cambios en los colangiocitos que expresan citocinas y moléculas de adherencia.

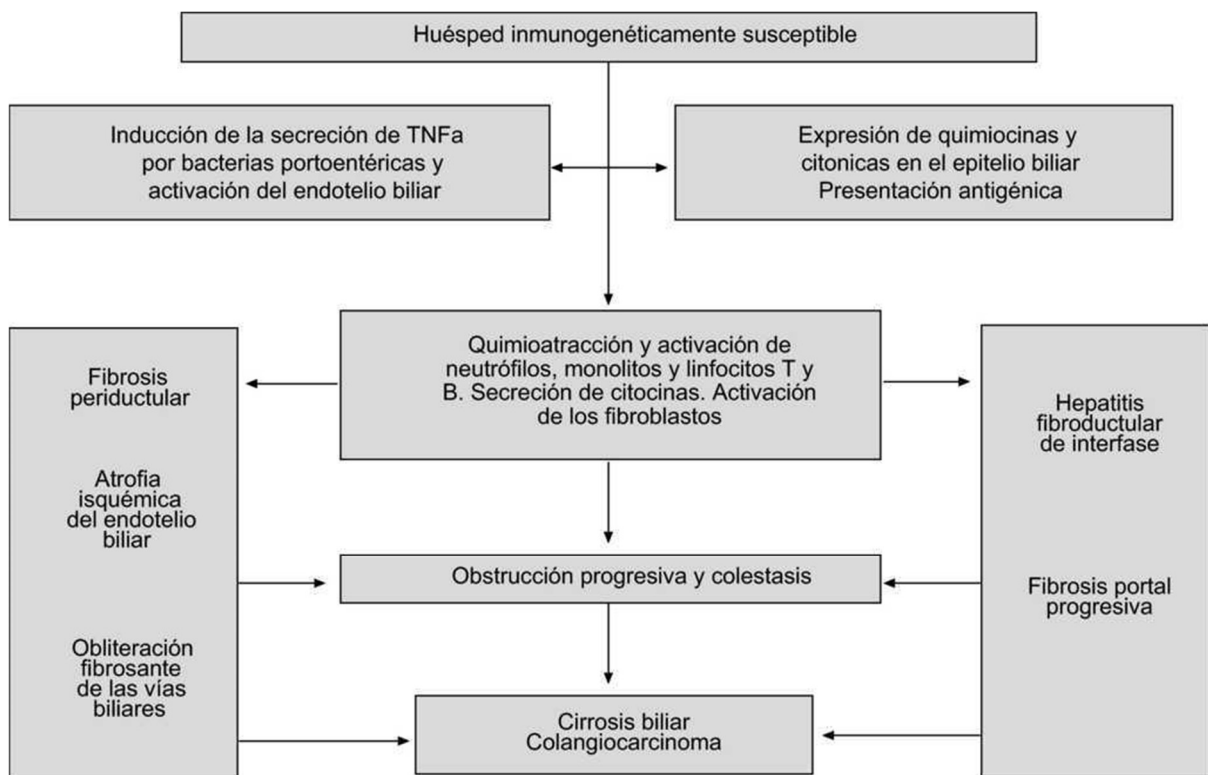
Otro de los aspectos que apoyarían la base autoinmunitaria es la asociación de ciertos antígenos de histocompatibilidad con una mayor susceptibilidad para la enfermedad, como la descrita de HLA B8, DR3 y DR2, o la asociación de DR4 a un efecto protector contra el desarrollo de la colangitis. Asimismo, se ha indicado que la susceptibilidad genética a colangitis podría estar determinada por polimorfismos del TNF- α , relacionado con el haplotipo B8-DR3. Otros estudios han evaluado polimorfismos de MICA, encontrando una asociación entre MICA * 008 y un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que el alelo MICA * 002 tendría el efecto contrario. Por otro lado, se ha evaluado la relación de genes que no tienen que ver con la inmunidad, como la encontrada entre el polimorfismo de ICAM-1 y un cierto efecto protector.

Sin embargo, estos hallazgos no son suficientes para considerar a la colangitis como una enfermedad autoinmune, ya que tiene características diametralmente opuestas a las autoinmunes clásicas: la mayor prevalencia en hombres, cuando en las enfermedades

autoinmunes suele ser al contrario; la falta de respuesta terapéutica a fármacos inmunomoduladores, y la ausencia de anticuerpos específicos, ya que a pesar de que existen anticuerpos antineutrófilo, estos no son característicos de la enfermedad.

También hay que tener en cuenta la existencia de teorías que no siguen la línea autoinmune. Los antígenos bacterianos pueden actuar como imitadores moleculares en huéspedes que son genéticamente susceptibles y, por lo tanto, causan una reacción inmune que conduce al inicio de la colangitis. Los linfocitos pueden moverse desde el intestino inflamado en la enfermedad inflamatoria intestinal a través de la circulación enterohepática y causar inflamación del hígado cuando se activa mediante un estímulo específico, como los antígenos derivados de bacterias.

Vierling ha propuesto una teoría que incluye casi todos los mecanismos descritos para entender la patogenia de la colangitis (fig. 1). La enfermedad comenzaría con una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de TNF- α ³². El aumento de esta citocina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. Al mismo tiempo, se produciría una fibrosis concéntrica que dando como resultado una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida progresiva de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.



Gastroenterol Hepatol. 2011;34:41-52

Fig. 1: Patogenia de la colangitis esclerosante primaria (adaptado de Vierling et al³⁶)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jun 7;14(21):3350–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716589/>
2. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jan 1;34(1):41–52. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-colangitis-esclerosante-primaria-diagnostico-pronostico-S0210570510000518>
3. Colangitis esclerosante primaria - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. *Mayoclinic.org*. 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/primary-sclerosing-cholangitis/symptoms-causes/syc-20355797>
4. Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history, and prognosis. *Semin Liver Dis*. 2006 Feb;26(1):22–30. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-933560>
5. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. “Atypical p-ANCA” in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* [Internet]. 2000 Aug 1;119(2):310–22. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(00\)01073-8/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(00)01073-8/abstract)
6. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, Gottwein JM, Muennich M, Herzog V, et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut*. 2010;59(6):808–16. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/feb5/005a4a39567fef23ca5725c192ee49c9b15c.pdf>
7. Mulder AHL, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CGM. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 1993;17(3):411–7. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840170310>
8. Xu B, Broome U, Ericzon B-G, Sumitran-Holgersson S. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* [Internet]. 2002 Jul;51(1):120–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773278/>
9. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokion N, Sherlock S. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* [Internet]. 1983 Jan;24(1):38–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1419910/>
10. Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, Hayllar K, Portmann BC, Williams R. Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* [Internet]. 1991;13(1):129–33. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840130119>
11. Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, Vaughan RW, Hayllar KM, Welsh KI, et al. Amino acid substitutions at position 38 of the DRβ polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* [Internet]. 1992

- [cited 2020 Jan 23];16(2):390–5. Available from:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840160217>
12. Hata K, Thiel DH van, Herberman RB, Whiteside TL. Phenotypic and functional characteristics of lymphocytes isolated from liver biopsy specimens from patients with active liver disease. *Hepatology* [Internet]. 1992;15(5):816–23. Available from:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840150512>
 13. Wiencke K, Spurkland A, Schrupf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis is associated to an extended B8-DR3 haplotype including particular MICA and MICB alleles. *Hepatology* [Internet]. 2001;34(4):625–30. Available from:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2001.27543>
 14. Mitchell S, Grove J, Spurkland A, Boberg K, Fleming K, Day C, et al. Association of the tumour necrosis factor α -308 but not the interleukin 10 -627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut* [Internet]. 2001; 49(2):288–94. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728404/>
 15. Wiencke K, Boberg KM, Donaldson P, Harbo H, Ling V, Schrupf E, et al. No major effect of the CD28/CTLA4/ICOS gene region on susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2006 Jan 1; 41(5):586–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365520500377870>
 16. Wiencke K, Boberg KM, Donaldson P, Harbo H, Ling V, Schrupf E, et al. No major effect of the CD28/CTLA4/ICOS gene region on susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2006 Jan 1; 41(5):586–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365520500377870>
 17. Bloom S, Fleming K, Chapman R. Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gut* [Internet]. 1995 Apr; 36(4):604–9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1382505/>
 18. Yang X, Cullen SN, Li JH, Chapman RW, Jewell DP. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2004 Mar 1; 40(3):375–9. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(03\)00591-9/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(03)00591-9/abstract)
 19. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, Dickson ER, Czaja AJ, Wiesner RH, et al. Immunohistochemical Characterization of Hepatic Lymphocytes in Primary Biliary Cirrhosis in Comparison With Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Chronic Active Hepatitis. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1993 Nov 1; 68(11):1049–55. Available from:
[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)60897-0/abstract](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)60897-0/abstract)
 20. Bo X, Broome U, Remberger M, Sumitran-Holgerss... S. Tumour necrosis factor α impairs function of liver derived T lymphocytes and natural killer cells in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* [Internet]. 2001 Jul; 49(1):131–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728361/>
 21. Brommé U, Grunewald J, Scheynius A, Olerup O, Hultcrantz R. Preferential V β 3 usage by hepatic T lymphocytes in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* [Internet]. 1997 Mar 1; 26(3):527–34. Available from:
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(97\)80417-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(97)80417-5/abstract)

22. Chapman RW, Kelly PM, Heryet A, Jewell DP, Fleming KA. Expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary sclerosing cholangitis. Gut [Internet]. 1988 Apr; 29(4):422–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433533/>
23. Leon MP, Bassendine MF, Wilson JL, Ali S, Thick M, Kirby JA. Immunogenicity of biliary epithelium: Investigation of antigen presentation to CD4+ T cells. Hepatology [Internet]. 1996; 24(3):561–7. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.510240317>
24. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis [Internet]. 2006 Feb; 26(1):3–21. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-933559>
25. Olsson R, Björnsson E, Bäckman L, Friman S, Höckerstedt K, Kaijser B, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. Journal of Hepatology [Internet]. 1998 Mar 1; 28(3):426–32. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(98\)80316-4/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(98)80316-4/abstract)
26. Björnsson ES, Kilander AF, Olsson RG. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis--a study of bile cultures from ERCP. Hepatogastroenterology. 2000 Dec;47(36):1504–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148988-bile-duct-bacterial-isolates-in-primary-sclerosing-cholangitis-and-certain-other-forms-of-cholestasis-a-study-of-bile-cultures-from-ercp/>
27. Nilsson H-O, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. Identification of Helicobacter pylori and Other Helicobacter Species by PCR, Hybridization, and Partial DNA Sequencing in Human Liver Samples from Patients with Primary Sclerosing Cholangitis or Primary Biliary Cirrhosis. J Clin Microbiol [Internet]. 2000 Mar; 38(3):1072–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86342/>
28. Ponsioen C, Defoer J, Kate FT, Weverling G, Tytgat G, Pannekoek Y, et al. A survey of infectious agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis: are Chlamydia species involved? European Journal of Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2002 Jun; 14(6):641–8. Available from: insights.ovid.com
29. Koga H, Sakisaka S, Yoshitake M, Harada M, Kumemura H, Hanada S, et al. Abnormal accumulation in lipopolysaccharide in biliary epithelial cells of rats with self-filling blind loop. International Journal of Molecular Medicine [Internet]. 2002 Jun 1; 9(6):621–6. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.9.6.621/abstract>
30. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. The Lancet [Internet]. 2002 Jan 12; 359(9301):150–7. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)07374-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)07374-9/abstract)
31. Eksteen B, Grant AJ, Miles A, Curbishley SM, Lalor PF, Hübscher SG, et al. Hepatic Endothelial CCL25 Mediates the Recruitment of CCR9+ Gut-homing Lymphocytes to the Liver in Primary Sclerosing Cholangitis. J Exp Med [Internet]. 2004 Dec 6; 200(11):1511–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211943/>

32. Eksteen B, Curbishley SM, Lai WK, Adams DH. 19 Liver dendritic cells in primary sclerosing cholangitis (PSC) are unable to imprint mucosal adhesion molecules in primed lymphocytes without exogenous retinoic acid. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2006 Apr 1; 44:S10. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(06\)80020-6/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(06)80020-6/abstract)
33. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* [Internet]. 1998 Nov; 20(3):233–8. Available from: https://www.nature.com/articles/ng1198_233
34. Pauli-Magnus C, Kerb R, Fattinger K, Lang T, Anwald B, Kullak-Ublick GA, et al. BSEP and MDR3 haplotype structure in healthy Caucasians, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* [Internet]. 2004; 39(3):779–91. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.20159>
35. Karlsen TH, Lie BA, Frøslie KF, Thorsby E, Broomé U, Schrumpf E, et al. Polymorphisms in the Steroid and Xenobiotic Receptor Gene Influence Survival in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Sep 1; 131(3):781–7. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)01210-8/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)01210-8/abstract)
36. Broomé 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* [Internet]. 1996 Apr; 38(4):610–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383124/>