



## PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

# Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento

Albert Parés

Unidad de Hepatología, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 9 de febrero de 2010; aceptado el 12 de febrero de 2010

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Colestasis crónica;  
Colangiocarcinoma;  
Anticuerpos  
antitissulares;  
Ácido  
ursodeoxicólico;  
Trasplante hepático

**Resumen** La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por una inflamación con fibrosis y obliteración de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Se asocia a una colitis ulcerosa en la mayoría de los casos. El proceso de colestasis crónica finalmente conduce a una cirrosis biliar. La enfermedad es poco prevalente en países del sur de Europa y es especialmente frecuente en los países escandinavos. La etiopatogenia es desconocida pero en ella intervienen trastornos de la inmunidad, potenciales agentes tóxicos o infecciosos procedentes del intestino, un daño isquémico de los conductos biliares y quizá una alteración de los transportadores hepatobiliares. Se manifiesta alrededor de los 40 años, predominantemente en varones con clínica y analítica de colestasis. La enfermedad puede ser asintomática. Hay formas específicas de afección de las pequeñas vías biliares intrahepáticas, de predominio en la infancia y síndromes de solapamiento con la hepatitis autoinmunitaria. Se ha descrito una forma caracterizada por un aumento de inmunoglobulina G4 que generalmente se asocia con pancreatitis autoinmunitaria. El procedimiento diagnóstico esencial es la colangiografía retrógrada endoscópica, si bien la colangiografía resonancia es el primer procedimiento diagnóstico que debe utilizarse, ya que es igualmente informativa y no invasiva. La biopsia hepática no es esencial para el diagnóstico. La enfermedad es progresiva con una probabilidad de supervivencia libre de trasplante de 18 años en las formas asintomáticas y de 8,5 años en las formas sintomáticas. El colangiocarcinoma es una consecuencia de la enfermedad y comporta un mal pronóstico. No existe un tratamiento específico de la enfermedad, aunque el ácido ursodesoxicólico mejora las alteraciones bioquímicas de colestasis. El trasplante hepático es el último recurso terapéutico con buenas expectativas de supervivencia, aunque con una probabilidad de recidiva de la enfermedad en el hígado trasplantado.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: [pires@ub.edu](mailto:pires@ub.edu)

**KEYWORDS**

Chronic cholestasis;  
Cholangiocarcinoma;  
Antitissular  
antibodies;  
Ursodeoxycholic acid;  
Liver transplantation

**Primary sclerosing cholangitis: Diagnosis, prognosis and treatment**

**Abstract** Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic disease characterized by inflammation with fibrosis and obliteration of the intra- and extrahepatic bile ducts. This disease is usually associated with ulcerative colitis. The process of chronic cholestasis eventually leads to biliary cirrhosis. The prevalence of primary sclerosing cholangitis is low in southern Europe but is especially high in Scandinavian countries.

The etiopathogenesis is unknown but immune disorders, potential toxic agents or intestinal infections, ischemic injury to the bile ducts, and possibly alterations in hepatobiliary transporters are known to play a role. The disease manifests at the age of approximately 40 years, mainly in men with clinical and laboratory features of cholestasis but may also be asymptomatic.

There are specific forms in which the small intrahepatic bile ducts are involved, mainly affecting children, as well as overlap syndromes with autoimmune hepatitis. A form characterized by an increase in IgG4 has been described, which is usually associated with autoimmune pancreatitis.

The key diagnostic procedure is endoscopic retrograde cholangiography, although magnetic resonance cholangiography is the first diagnostic procedure that should be used since it is equally informative and non-invasive. Liver biopsy is not essential for diagnosis. Primary sclerosing cholangitis is a progressive disease with a probability of transplant-free survival of 18 years in asymptomatic forms and of 8.5 years in symptomatic forms. Cholangiocarcinoma can result from the disease and confers a poor prognosis. There is no specific treatment although ursodeoxycholic acid improves the biochemical alterations of cholestasis.

Liver transplantation is the last therapeutic resort with good results in terms of survival although the disease can recur in the transplanted liver.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por inflamación y fibrosis de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Aunque el curso clínico es muy variable, en la mayoría de los pacientes produce una obliteración irregular de los conductos y progresa hasta originar una cirrosis biliar y sus complicaciones. Frecuentemente se asocia a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a una colitis ulcerosa<sup>1</sup>.

El término primario se utiliza para distinguirlo de otras enfermedades que también ocasionan alteraciones colangiográficas similares, como la colangitis bacteriana crónica en pacientes con estenosis de las vías biliares o coledocolitiasis, las lesiones isquémicas de las vías biliares producidas por agentes como formol, alcohol o fluoxuridina, la colangiopatía infecciosa asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la cirugía previa de las vías biliares así como las neoplasias del tracto biliar<sup>1-4</sup>.

**Epidemiología**

Existen pocos datos epidemiológicos. En uno de los más recientes estudios poblacionales se ha establecido una incidencia de 0,9 casos por 100.000 personas/año y una prevalencia de 13,6 casos por 100.000 habitantes, con tasas de incidencia y prevalencia superiores en varones<sup>5</sup>. Estos datos son parecidos a los reportados en los países escandinavos, donde esta enfermedad es particularmente prevalente y la primera causa de trasplante hepático. Así, en un clásico

**Tabla 1** Incidencia y prevalencia de la colangitis esclerosante primaria

Área geográfica	Año	n de casos	Incidencia/millón	Prevalencia/millón
España <sup>10</sup>	1994	43	0,7	2,2
Noruega <sup>6</sup>	1998	17	13	85
Alaska <sup>7</sup>	2002	0	0	0
Singapur <sup>11</sup>	2002	10	—	13
EE. UU. <sup>5</sup>	2003	22	9	136
Gales (Gran Bretaña) <sup>9</sup>	2004	46	9	127
Canadá <sup>8</sup>	2007	49	9,2	—

estudio epidemiológico realizado en Noruega, la incidencia y la prevalencia fueron de 1,3 y 8,5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>6</sup>. En otros estudios más actuales en Gran Bretaña y Canadá se han establecido incidencias parecidas<sup>7-9</sup> (tabla 1). Estos datos contrastan con la menor incidencia de la enfermedad observada en otras áreas geográficas. La CEP es mucho menos prevalente en los países del sur de Europa, como España<sup>10</sup> o Italia, o en otras áreas como Asia<sup>11</sup>. En España se observó un aumento de la incidencia y de la prevalencia entre 1984 y 1988; se pasó de una incidencia de 0,16 a 0,68 casos por millón de habitantes, y de una prevalencia de 0,78 casos a 2,24 casos por millón de habitantes<sup>10</sup>. Este estudio refería datos de una serie de 43 pacientes diagnosticados en la década de 1980 y, por consiguiente, probablemente no reflejen la realidad actual, ya que la enfermedad es más conocida y existen mejores procedimientos diagnósticos.

Un dato epidemiológico importante es la estrecha asociación de la CEP con una enfermedad inflamatoria intestinal. Así, se ha estimado que entre el 63–90% de los pacientes del norte de Europa y Norteamérica con CEP tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente colitis ulcerosa, pero que esta asociación es menor en España con tasas del 54%, o en países asiáticos con tasas del 20%. Por otra parte, la prevalencia de CEP en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal oscila entre el 2,4–7,5%, lo que permite estimar la prevalencia de la CEP basados en estos datos.

## Etiopatogenia

La causa de la enfermedad es desconocida y se han propuesto diferentes mecanismos.

La potencial patogenia autoinmunitaria se basa en la observación de alteraciones de la inmunidad humoral con presencia en el suero de niveles elevados de inmunoglobulina (Ig) G e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, y especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio por linfocitos T con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y cambios en los colangiocitos que expresan citocinas proinflamatorias y profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión aberrante de antígenos de histocompatibilidad de clase II<sup>12</sup>.

Otro de los aspectos que apoyaría la base autoinmunitaria es que ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) se asocian con una mayor susceptibilidad para la enfermedad. Así, se ha descrito una mayor frecuencia de HLA B8, DR3 (HLA-DRB1\*0301) y DRw52a en la CEP, al igual que lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunitarias<sup>13–15</sup>. También se ha referido una asociación con el HLA-DR6, que la presencia de HLA-DR4 tendría un efecto protector<sup>16</sup>, y que la heterocigosidad DR3, DR2 se asociaría a un peor pronóstico de la enfermedad<sup>17</sup>. Asimismo, se ha indicado que la susceptibilidad genética podría estar determinada por polimorfismos del TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>, y que un cambio de nucleótido en la posición -308 del promotor del TNF- $\alpha$  implicaría una mayor susceptibilidad para la enfermedad, pero relacionado con el haplotipo B8-DR3<sup>19</sup>. Otros estudios han evaluado polimorfismos de MICA, con resultados variables en relación con mayor susceptibilidad o protección para el desarrollo de CEP<sup>20,21</sup>. Independientemente de la autoinmunidad, también se ha evaluado la relación de polimorfismos de otros genes que confieren susceptibilidad para la CEP o desarrollo de complicaciones. Así, el polimorfismo del promotor de la estromelina se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad y quizá a fibrosis, así como a una cierta protección del polimorfismo de ICAM-1<sup>22</sup>.

La patogenia autoinmunitaria se cuestiona por la ausencia de algunas características que la sustentarían, tales como: a) mayor prevalencia de CEP en varones, al contrario de lo que ocurre en las enfermedades consideradas de patogenia autoinmunitaria; b) falta de respuesta terapéutica de la enfermedad a fármacos inmunomoduladores, y c) ausencia de autoanticuerpos específicos, pues los p-ANCA, aunque prevalentes, no son específicos de la enfermedad, y se consideran un epifenómeno.

Debido a la estrecha asociación entre CEP y colitis ulcerosa se ha especulado que la inflamación crónica del colon podría favorecer el paso de bacterias intestinales o de moléculas originadas en el colon directamente al tracto portal y, en consecuencia, se produciría una inflamación crónica de las vías biliares que daría lugar a la enfermedad colestásica. En este sentido, se ha demostrado bacteriemia portal en pacientes con colitis ulcerosa, y también una cierta asociación con *H. pylori*<sup>23</sup> y anticuerpos anti-*Chlamydia*<sup>24</sup>. Algún estudio experimental sustentaría la hipótesis de la infección procedente del colon<sup>25</sup> pero no existen datos suficientemente sólidos. El papel de los ácidos biliares tóxicos procedentes del intestino es otra de las hipótesis que se ha propuesto, quizá generada en mayor magnitud por la enfermedad inflamatoria intestinal.

La lesión isquémica de los conductos biliares es otra de las hipótesis que se ha planteado para entender la patogenia de la CEP, y se sustenta en la observación de lesiones idénticas a la CEP en pacientes con traumatismos hepáticos con disminución del flujo arterial hepático, en pacientes trasplantados y en pacientes con infusión intraarterial de fluoxiuridina o alcohol.

La observación de que los ratones deficientes en el transportador hepatobiliar Mdr2 (que se corresponde con el transportador MDR3 humano) desarrollen espontáneamente una colangitis esclerosante<sup>26</sup> ha suscitado la hipótesis de que la enfermedad en los humanos podría deberse a una mutación genética. Sin embargo, no se ha podido comprobar una alteración de este transportador en pacientes con CEP<sup>27</sup>, por lo que la contribución de estos mecanismos en la patogenia de la enfermedad sigue siendo incierta. Lo mismo se puede decir del papel del gen de la fibrosis quística, *CFTR*, con resultados discordantes entre los diferentes estudios<sup>28–30</sup>.

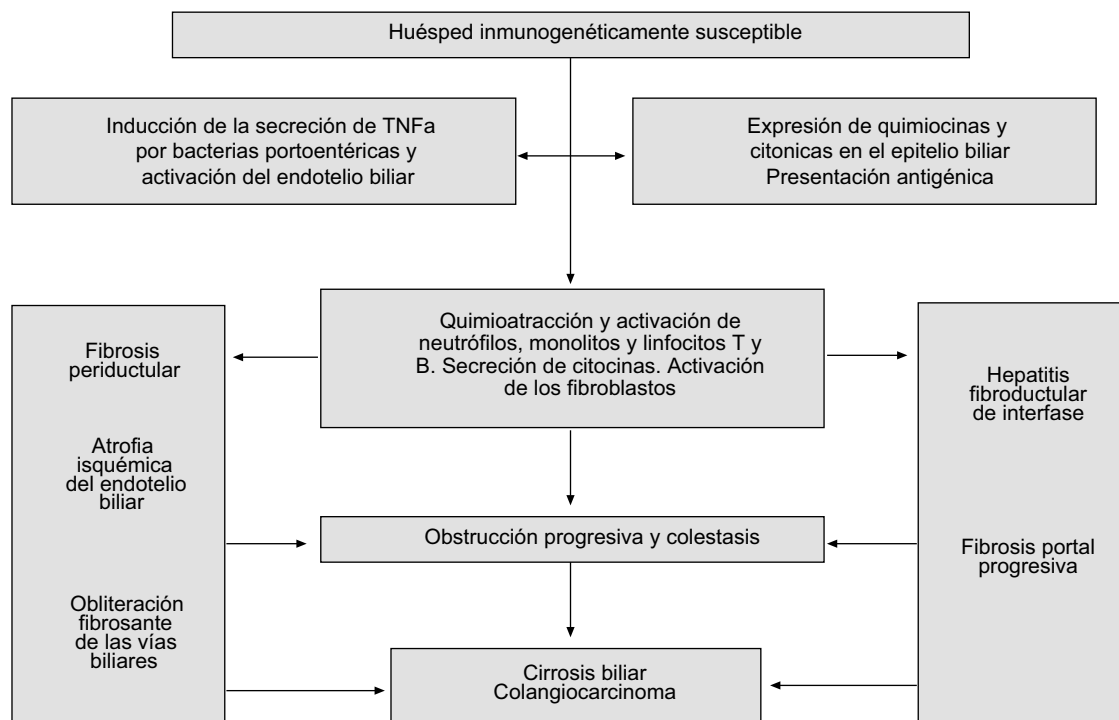
Vierling ha propuesto una hipótesis que engloba casi todos los mecanismos propuestos para entender la patogenia de la CEP (fig. 1). La enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de TNF- $\alpha$ <sup>31</sup>. El aumento de esta citocina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. Consecuentemente, se produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.

## Diagnóstico

### 1) Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas

La enfermedad suele presentarse en varones (70%) de alrededor de 40 años que, además, tienen una colitis ulcerosa. Generalmente transcurren unos 4 años desde la primera alteración bioquímica hasta que se confirma el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son muy variables<sup>32–36</sup>. Algunos pacientes carecen de síntomas y se evalúan ante la existencia de un aumento de fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal (formas asintomáticas)<sup>34</sup>. Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes



**Figura 1** Patogénesis de la colangitis esclerosante primaria (adaptado de Vierling et al<sup>31</sup>).

más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos casos puede haber signos de colestasis, concretamente prurito, y muy raramente ictericia como primera manifestación. En ocasiones, la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas.

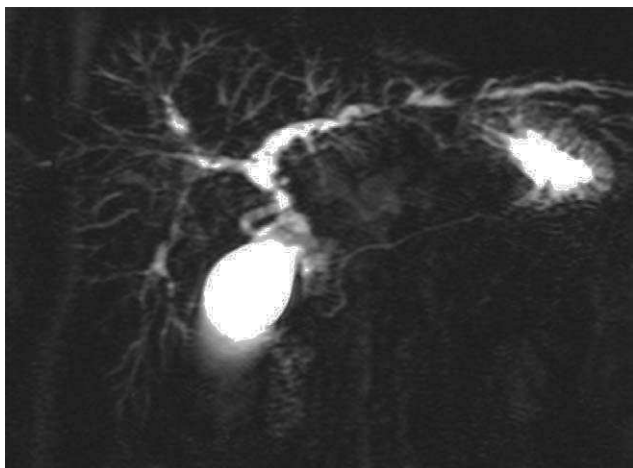
Las determinaciones analíticas revelan un patrón de colestasis con aumento de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamiltransferasa. Una elevación de la fosfatasa alcalina en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede indicar el diagnóstico de CEP, pero no es un requisito indispensable, ya que la fosfatasa alcalina es normal en el 8,5% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática<sup>36</sup>. También se observa un aumento moderado de las aminotransferasas. En el 60% de los casos la bilirrubinemia es normal en el momento del diagnóstico, así como la albuminemia y la tasa de protrombina. Puede observarse un aumento de las Ig en el 61% de los casos, preferentemente de la IgG. La IgM está aumentada en menos casos (20–45%). También se puede observar un aumento de la IgG4 en el 9% de los casos, aun sin aumento de la IgG total<sup>37</sup>. Los anticuerpos antimitocondriales son negativos, y, desde el punto de vista inmunológico, el dato más característico es la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (p-ANCA) que se observa en el 26–85% de los casos<sup>38</sup>. Estos anticuerpos que se hallan en la CEP son distintos de los anticuerpos antineutrófilos que se detectan en los pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis<sup>39</sup>. En la CEP, así como en la colitis ulcerosa, los ANCA se localizan en la periferia del núcleo de los neutrófilos y, por esto, se ha propuesto que deberían denominarse anticuerpos antinucleares de

los neutrófilos. Estos anticuerpos son poco específicos y, en consecuencia, poco útiles para el diagnóstico de la CEP, ya que también se observan en pacientes con colitis ulcerosa y hepatitis autoinmunitaria (HAI).

## 2) Procedimientos diagnósticos

La colangiografía es el procedimiento imprescindible para hacer el diagnóstico de la enfermedad<sup>40,41</sup>. Los hallazgos radiológicos son característicos con estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares, que adoptan un aspecto arrosariado de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. En la mayoría de los casos hay afección intrahepática y extrahepática. Menos del 25% de los casos únicamente tiene afección intrahepática, y la enfermedad está confinada exclusivamente en las vías 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<sup>42</sup>. 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 no despreciable de complicaciones infecciosas y pancreatitis<sup>43</sup>, por lo que en el momento actual se considera que la colangiorresonancia magnética nuclear (fig. 2) es la técnica inicial y que sólo debe realizarse el procedimiento invasivo (la CPRE) cuando se contempla una actuación terapéutica<sup>44</sup>. La exactitud diagnóstica de la CPRE y de la colangiorresonancia es similar, pero con esta última se obtiene una mejor imagen de la zona proximal preestenótica a costa de una menor definición de los conductos biliares. La colangiorresonancia alcanza una sensibilidad y una especificidad del 80 y del 87%, respectivamente, para el diagnóstico



**Figura 2** Colangiogram de una colangitis esclerosante primaria. Zonas con estenosis y zonas con dilatación de las vías biliares intrahepáticas.

de CEP<sup>41,45</sup>. La ecografía tiene escaso interés para el diagnóstico de CEP, salvo para expertos radiólogos que pueden definir dilataciones parciales de los conductos con engrosamiento de la pared.

La biopsia hepática es una prueba adicional para el diagnóstico, que apoya los hallazgos colangiográficos y tiene especial utilidad cuando la enfermedad afecta a los pequeños conductos biliares intrahepáticos. De hecho, las recientes guías clínicas proponen que la biopsia hepática sólo debería indicarse en los pacientes que no tienen evidencias colangiográficas de lesión de grandes vías biliares o cuando hay sospecha de un síndrome de solapamiento CEP/HAI<sup>44,46</sup>. También es útil para conocer el estadio de la enfermedad. La lesión histológica es una colangitis fibrosa obliterante, definida por una intensa fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares, que conducen a la obstrucción progresiva y a la sustitución de los conductos biliares por tejido conjuntivo. Esta lesión sólo se observa en el 30% de los casos<sup>47</sup>. Normalmente, la biopsia hepática muestra cambios inespecíficos de enfermedad biliar, como colestasis, ausencia de conductos biliares en los espacios porta, proliferación periportal de conductos biliares, necrosis parcelar periférica e infiltración inflamatoria de los espacios porta por neutrófilos y linfocitos. Estos hallazgos pueden indicar otros diagnósticos, como la cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica o incluso una obstrucción biliar extrahepática. Las lesiones histológicas de la colangitis esclerosante se han clasificado en 4 estadios<sup>47</sup>. El estadio I se caracteriza por un aumento del tejido conectivo con agrandamiento de los espacios porta. En el estadio II, el tejido conectivo aumenta en la zona periportal y hay cambios inflamatorios mínimos. En el estadio III hay formación de septos fibrosos en el parénquima hepático. Por último, en el estadio IV aparece una cirrosis hepática de origen biliar.

### 3) Variantes clínicas

#### 3.1 Colangitis esclerosante de pequeños conductos

Existe una forma exclusivamente intrahepática de la enfermedad, que representa aproximadamente el 5% de los casos y que se define como colangitis

esclerosante de pequeños conductos<sup>48-51</sup>. En estos pacientes únicamente hay cambios histológicos de la enfermedad, y la colangiografía retrógrada o la colangiografía por resonancia no muestran las lesiones típicas en las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Las manifestaciones clínicas son similares a la enfermedad clásica, y en el transcurso de los años pueden llegar a desarrollar colangitis de grandes vías. Se ha indicado que esta forma representaría una enfermedad con personalidad propia, distinta de la colangitis esclerosante clásica. De hecho, la forma de pequeños conductos tiene un curso más benigno, los pacientes raramente desarrollan un colangiocarcinoma y únicamente una mínima proporción progresa a colangitis de grandes conductos. Asimismo, se ha señalado que esta forma de enfermedad tendría una probabilidad de supervivencia comparable con la de la población general, y mejor que la forma clásica<sup>49,52</sup>. Este curso, sin embargo, no es constante y algunos pacientes con CEP de pequeños conductos pueden progresar a la forma clásica y requerir, por tanto, un trasplante hepático.

#### 3.2 Colangitis esclerosante infantil

En los niños y adolescentes la enfermedad suele presentarse con sintomatología inespecífica, como astenia, anorexia y pérdida de peso<sup>53,54</sup>. El prurito y la ictericia son menos frecuentes que en los adultos. Los rasgos clínicos más frecuentes, además del aumento de las enzimas de colestasis, son la presencia de una hepatomegalia o una esplenomegalia. La bioquímica tiene cambios mixtos de inflamación y colestasis y, en muchas ocasiones, remeda una HAI, por lo que el diagnóstico sólo puede establecerse mediante colangiografía<sup>54</sup>.

#### 3.3 Colangitis asociada a aumento de inmunoglobulina G4

La colangitis asociada a IgG4 es una enfermedad biliar de etiología desconocida, descrita recientemente, que tiene características bioquímicas y colangiográficas indistinguibles de la CEP. Se caracteriza porque frecuentemente afecta las vías biliares extrahepáticas, responde al tratamiento antiinflamatorio, suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria y otras enfermedades fibrosantes y hay un aumento sérico de IgG4 y un infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático<sup>55-60</sup>. No se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos preliminares indican que la patogenia difiere claramente de las otras enfermedades colestásicas de presunta etiología autoinmunitaria, como la CEP y la cirrosis biliar primaria, ya que en la colangitis con aumento de IgG4 hay una sobreexpresión de linfocitos T cooperadores y T reguladores<sup>59</sup>. Predomina claramente en varones, y la edad media de diagnóstico es de 60 años<sup>58,60</sup>.

El tratamiento de elección en esta enfermedad se basa en la administración de corticoides. Se puede asociar azatioprina (hasta 2 mg/kg/día) en los casos con estenosis proximal e intrahepática, y tras una recaída durante y después del tratamiento con corticoides. En algunos pacientes pueden ser suficientes

3 meses de tratamiento, pero otros casos requieren tratamiento a largo plazo con dosis bajas de corticoides si no hay remisión completa o hay recidivas.

Para el diagnóstico de esta entidad se han propuesto unos criterios que todavía no están validados y que básicamente consisten en la presencia de una pancreatitis autoinmunitaria, un aumento sérico de IgG4 y una respuesta bioquímica a los corticoides. Sin embargo, en el momento actual todavía hay controversias de si se trata de una nueva enfermedad o bien es una manifestación particular de CEP<sup>44</sup>.

### 3.4 Síndrome de solapamiento colangitis esclerosante primaria/hepatitis autoinmunitaria

La presencia de un síndrome de solapamiento CEP/HAI se basa en criterios clínicos e histológicos, apoyados por los cambios en la colangiografía o en la CPRE. Esta combinación se ha referido en hasta el 6% de los pacientes con HAI. Cobra especial interés este solapamiento en la infancia, ya que se ha descrito que hasta el 30% de los pacientes pediátricos con CEP tiene rasgos histológicos de HAI, y la enfermedad se manifiesta con una importante hipergammaglobulinemia<sup>61,62</sup>. Se ha propuesto una denominación específica para esta situación en la que predominan cambios de HAI, conocida como colangitis esclerosante autoinmunitaria<sup>63</sup>.

La CEP puede aparecer en pacientes que han presentado una HAI previamente, y, en este caso, el síndrome no se correspondería con un solapamiento de ambas enfermedades, sino que serían 2 procesos secuenciales. Este paso de HAI a CEP se describió primero en niños<sup>64</sup> y más recientemente se ha publicado una serie de 6 pacientes adultos con HAI que presentaron manifestaciones colangiográficas de CEP al cabo de 5 años del diagnóstico de la primera enfermedad, cuando no habían tenido una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor<sup>65</sup>.

## Historia natural y pronóstico

La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10–15 años a partir del diagnóstico de la enfermedad<sup>32,35,36,66,67</sup>. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico pero la supervivencia es inferior a la de la población general. La presentación asintomática tiene, no obstante, un curso progresivo con desarrollo de síntomas de colestasis crónica, tales como prurito, molestias abdominales e ictericia, y manifestaciones de hipertensión portal, como esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas. En los pacientes sintomáticos, la supervivencia media oscila entre 7–9 años. De hecho, en el estudio pronóstico que ha incluido mayor número de pacientes se ha observado una supervivencia media de 18 años en los pacientes asintomáticos y de 8,5 años en los sintomáticos<sup>36</sup>.

La edad, los niveles de bilirrubina, la albúmina, las aminotransferasas, la hemorragia varicial, el estadio histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un mal pronóstico<sup>32,35,36,66,67</sup>. Con estas variables se han construido distintos modelos pronósticos. En un estudio multicéntrico realizado en 5 países europeos se describió un modelo pronóstico dependiente del tiempo

que permite estimar la probabilidad de supervivencia a corto plazo. Las variables de este modelo son la bilirrubina, la albúmina y la edad en el momento del diagnóstico. La escala de Child-Pugh también parece tener interés para establecer el pronóstico en la colangitis esclerosante<sup>68–70</sup>. Asimismo, la gradación de las lesiones colangiográficas puede ser válida para establecer el pronóstico de la enfermedad, además de la edad<sup>67,71</sup>. La existencia de estenosis dominantes igualmente se asocia a un mal pronóstico, y refuerza la importancia de los hallazgos colangiográficos en relación con el pronóstico. La concomitancia con una colitis ulcerosa no condiciona el pronóstico, ya que el curso de la enfermedad hepática es independiente del curso de la enfermedad inflamatoria intestinal acompañante.

En la forma infantil de CEP, los factores relacionados con mal pronóstico son un bajo recuento plaquetar, la esplenomegalia y la mayor edad. Por el contrario, la asociación con un síndrome de solapamiento con HAI o el tipo de tratamiento médico no se han relacionado con menor supervivencia en estas formas, por lo que se ha indicado que aunque el tratamiento farmacológico mejora los síntomas y las pruebas bioquímicas, tiene menor influencia en el curso y pronóstico a largo plazo<sup>72</sup>.

## Colangiocarcinoma y otras neoplasias

Entre el 8–18% de los pacientes con colangitis esclerosante desarrollan un colangiocarcinoma, neoplasia que está relacionada con el consumo de tabaco, la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la displasia o el cáncer de colon y la displasia del endotelio biliar<sup>73–76</sup>. El colangiocarcinoma comporta muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año<sup>77</sup> (fig. 3). En una elevada proporción de casos la neoplasia se diagnostica durante el primer año de realizado el diagnóstico de la CEP. En una tercera parte de estos casos el tumor puede pasar desapercibido a pesar de utilizar técnicas finas, y se diagnostica en el transcurso del trasplante hepático. La duración de la enfermedad inflamatoria intestinal es un factor asociado a la presencia de colangiocarcinoma<sup>77</sup>.

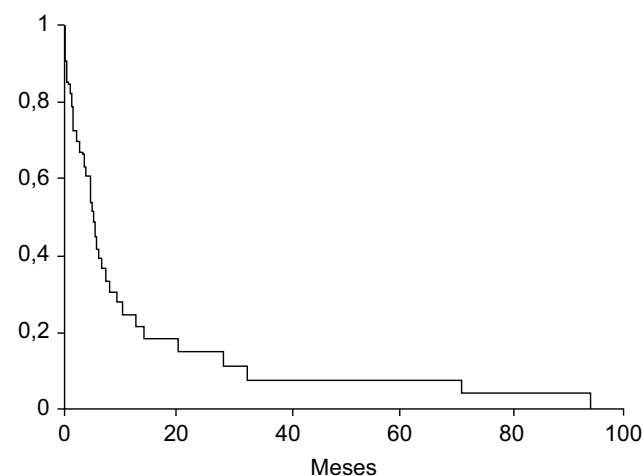


Figura 3 Probabilidad de supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma (Boberg et al<sup>77</sup>).

Los pacientes con CEP también pueden desarrollar otros tumores, como el hepatocarcinoma, y son más propensos a presentar carcinoma pancreático y carcinoma de la vesícula biliar<sup>78,79</sup>. En un estudio realizado en Suecia se estimó una incidencia del 1,5% anual para el desarrollo de un carcinoma hepatobiliar<sup>79</sup>. Asimismo, se ha descrito una mayor susceptibilidad para desarrollar carcinoma colorrectal en los pacientes que tienen una colitis ulcerosa, por lo que estos pacientes requieren un cribado más preciso, con colonoscopias más frecuentes<sup>80</sup>.

Uno de los problemas del colangiocarcinoma es la dificultad para establecer el diagnóstico, ya que las técnicas de imagen, tanto la ecografía como la tomografía computarizada, tienen una escasa sensibilidad. La técnica más sensible es la colangiografía, aunque sólo detecta el tumor en el 80% de los casos, cuando se asocia a otras técnicas de imagen<sup>81,82</sup>. Se ha propuesto que la tomografía por emisión de positrones puede ser un buen procedimiento para el diagnóstico de colangiocarcinoma. De hecho, el análisis retrospectivo mostró hallazgos positivos con esta técnica en 3 de 6 pacientes con otras pruebas de imagen negativas<sup>81</sup>.

Como procedimiento de cribado para el diagnóstico de colangiocarcinoma se ha propuesto la determinación sérica del CEA y del CA 19-9, que tiene una precisión del 86%. El procedimiento es, sin embargo, poco sensible para detectar tumores pequeños<sup>83</sup>, y en algunos pacientes sin colangiocarcinoma se puede observar un aumento transitorio de estos marcadores. La citología obtenida tras el cepillado de los conductos biliares en el curso de una CPRE es otro procedimiento que aumenta la sensibilidad diagnóstica y se recomienda en los casos con elevada sospecha<sup>84-86</sup>. El análisis inmunohistoquímico de las mutaciones p53 y K-ras tiene escaso o nulo valor para el diagnóstico de malignidad<sup>86</sup>. No existen claras pautas de cribado de colangiocarcinoma, pero se ha propuesto que anualmente deberían realizarse una prueba de imagen y una determinación de CA 19-9.

## Tratamiento

El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodeoxicólico (AUDC) (tabla 2), aunque en la dosis habitual de 13–15 mg/kg/día no aumenta la supervivencia ni retrasa

la progresión histológica de la enfermedad<sup>44,87-99</sup>. Existen resultados favorables con dosis de 20 mg/kg/día<sup>91-93</sup>. Con estas dosis, el tratamiento mejora las alteraciones analíticas pero, sobre todo, retrasa la progresión de la fibrosis y, asimismo, mejora las anomalías colangiográficas. También se ha referido una tendencia a mejorar el proceso inflamatorio<sup>91</sup>. Estas dosis más altas de AUDC se toleran bien y no se han descrito efectos secundarios, por lo que se han propuesto dosis incluso más elevadas, de 25–30 mg/kg/día. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en EE. UU., en el que se comparaban dosis de 28–30 mg/kg/día de AUDC versus placebo, concluyó antes del tiempo previsto debido a una mayor tasa de fallecimiento o trasplante en los pacientes que recibieron el fármaco<sup>89</sup>. Por consiguiente, estas dosis tan altas son contraproducentes y no deben administrarse a pacientes con enfermedad avanzada.

La administración de AUDC en dosis de 15 mg/kg/día, además, disminuye de forma significativa el riesgo para desarrollar displasia o carcinoma colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa y CEP<sup>100</sup>. Se ha publicado que el tratamiento combinado de AUDC con metronidazol (600–800 mg/día) durante 3 años se asocia a una disminución significativa del índice pronóstico de la Clínica Mayo e histológica, si se compara con la administración única de AUDC<sup>101</sup>.

No existen datos consistentes sobre la utilidad de distintos fármacos inmunomoduladores o agentes antifibrosantes pero, en general, los resultados son decepcionantes. Se ha utilizado la azatioprina asociada a prednisona, pero esta última acelera la aparición de osteoporosis y no tiene claros efectos favorables sobre la enfermedad<sup>102,103</sup>. También se ha utilizado la colchicina sin claros efectos en un estudio doble ciego que incluyó a 85 pacientes<sup>104,105</sup>. Tampoco se observaron resultados favorables con la d-penicilamina<sup>106,107</sup>. En otros estudios con menor número de pacientes se ha evaluado el efecto de la ciclosporina y del tacrolimus<sup>108,109</sup>, pero los datos son poco claros, posiblemente por la duración escasa del tratamiento. Hace años se postuló que el metotrexato podría ser útil<sup>110-112</sup>, pero en un estudio controlado doble ciego no se observaron efectos favorables en comparación con el placebo. También se ha ensayado la pentoxifilina en un estudio piloto que incluyó a 20 pacientes, en el que se constató la ausencia de efectos favorables tanto en

**Tabla 2** Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria con ácido ursodeoxicólico

Autor y referencia	Año	Dosis diaria	Pacientes	Tipo estudio	Mejoría síntomas	Mejoría bioquímica	Mejoría histológica
O'Brien <sup>94</sup>	1991	10 mg/kg	12	Abierto	Sí	Sí	—
Beuers <sup>87</sup>	1992	13–15 mg/kg	6	DC, plac.	No	Sí	Sí
Stiehl <sup>95</sup>	1994	750 mg	20	DC, plac.	No	Sí	Sí
De María <sup>96</sup>	1996	600 mg	59	DC, plac.	—	No	—
Lindor <sup>88</sup>	1997	13–15 mg/kg	105	DC, plac.	No	Sí	No
Van Hoostraten <sup>97</sup>	1998	10 mg/kg	48	DC	No	Sí	—
Mitchell <sup>91</sup>	2001	20–25 mg/kg	26	DC, plac.	No	Sí	Sí
Harnois <sup>92</sup>	2001	25–30 mg/kg	30	Abierto	—	Sí	—
Okolicsanyi <sup>98</sup>	2002	8–13 mg/kg	86	DC, plac.	No	Sí	No
Olsson <sup>93</sup>	2005	17–23 mg/kg	110	DC, plac.	No	Sí	—
Lindor <sup>89</sup>	2009	28–30 mg/kg	76	DC, plac.	No	No	—

DC: doble ciego; plac.: placebo.

la clínica como en la bioquímica hepática<sup>113</sup>. Debido a que la nicotina tiene ciertos efectos beneficiosos en la colangitis esclerosante, se ha probado su potencial eficacia en la colangitis esclerosante. Los resultados de un estudio piloto han sido negativos<sup>114</sup>. También se han evaluado otros agentes solos o combinados con AUCD, con resultados poco claros o ineficaces<sup>115,116</sup>.

A pesar de los efectos favorables del AUCD, no existen datos claros sobre la supervivencia y, por otra parte, las dosis muy altas pueden ser perjudiciales según el último estudio publicado. No hay datos sobre la potencialidad de otros ácidos biliares, como el 24-norursodeoxicólico, que tiene claros efectos favorables en modelos experimentales<sup>117</sup>, o el 6-etil-quenodeoxicólico, que recientemente ha mostrado un efecto claramente positivo cuando se combina con AUCD en los pacientes con cirrosis biliar primaria.

Un aspecto que merece especial atención es la actitud ante los pacientes con estenosis biliares únicas o predominantes. Estos pacientes pueden tratarse con dilatación o con prótesis colocada en el interior de la vía biliar<sup>118-120</sup>. Puede realizarse mediante endoscopia, pero la realización por vía percutánea transhepática puede reducir la incidencia de episodios de colangitis ascendente. En este sentido, existen varios estudios que han demostrado una eficacia de este procedimiento. En un estudio no controlado, la dilatación endoscópica seguida de tratamiento con AUCD parece prolongar la supervivencia cuando se compara con la supervivencia esperada en un grupo de pacientes no tratados. Otros estudios han mostrado una eficacia similar pero menor tasa de complicaciones en los pacientes con estenosis predominantes tratados con dilatación, en comparación con la prótesis biliar<sup>121</sup>. A pesar de estos resultados, se aconseja reducir, en lo posible, la manipulación endoscópica o quirúrgica de la vía biliar, ya que estos procedimientos incrementan el riesgo de colangitis.

Asimismo, se aconseja la administración de antibióticos como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente. Se puede utilizar un solo antibiótico de forma cíclica, como ciprofloxacino, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacina o ampicilina durante períodos de 3-4 semanas<sup>122</sup>. Existe una impresión generalizada de que esta actuación es útil, pero no existen estudios controlados que lo corroboren.

La presencia de un colangiocarcinoma, su mal pronóstico a corto plazo y la posibilidad de recidiva en el hígado trasplantado son aspectos que empobrecen la actuación terapéutica en estos pacientes. Recientemente, se están proponiendo medidas muy radicales desde el punto de vista quirúrgico, y también se ha planteado el tratamiento mediante fulguración fotodinámica endoscópica, como un primer paso antes de que se pueda considerar al paciente candidato para el trasplante hepático<sup>123</sup>. Igualmente, puede contemplarse la radioquimioterapia previa al trasplante hepático con buenos resultados en pacientes muy seleccionados y con el tumor localizado<sup>124</sup>.

En relación con el trasplante hepático, el problema reside en definir el momento de realizarlo, si bien la mayoría de los grupos están de acuerdo en que las variables que indican el momento del trasplante son los niveles de bilirrubinemia superiores a 6 mg/dl durante más de 6 meses, manifestaciones secundarias a la hipertensión portal, como la hemorragia varicial, la ascitis y la encefalopatía hepática, episodios

recurrentes de colangitis bacteriana, y prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estenosis dominante susceptible de corregirse mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto<sup>125</sup>. La supervivencia esperable después del trasplante es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años<sup>126,127</sup>. En la actualidad, está bien documentada la recurrencia de la enfermedad primaria en el hígado trasplantado con una incidencia que va desde el 5-20%, a partir del primer año del trasplante<sup>128,129</sup>. La viabilidad del hígado trasplantado y la supervivencia del paciente no están, sin embargo, afectadas negativamente por esta recurrencia. La probabilidad de recurrencia de la CEP después del trasplante está relacionada con la edad del paciente, el sexo masculino, el distinto sexo de receptor e injerto, la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por citomegalovirus y el trasplante con donante vivo<sup>129</sup>.

El tratamiento sintomático de la CEP es equivalente al de las demás enfermedades colestásicas y consiste en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la colestasis, básicamente del prurito, la osteopenia y la malabsorción intestinal. No existen datos recientes que modifiquen los conocimientos actuales sobre el tratamiento de estas complicaciones en la CEP. Sin embargo, se han reportado efectos favorables del alendronato para el tratamiento de la osteopenia de la cirrosis biliar primaria<sup>130</sup> y de la diálisis con albúmina como tratamiento extremo del prurito refractario en las colestasis crónicas<sup>131</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:325-32.
2. Bourgeon R. [Sclerosing cholangitis caused by formol in the treatment of hydatid cyst of the liver]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1985;9:644-5.
3. Inacio R, Sahel J, Codoul JF, Heyries L. [Sclerosing cholangitis secondary to an accidental injection of chlorhexidine (Mer-cryl(R)) into the biliary tract: A case report]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:297-8.
4. Jablonowski H, Szelenyi H, Becker K, Lubke HJ, Borchard F, Strohmeyer G, et al. [Sclerosing cholangitis with papillary stenosis in an HIV-infected patients with *Cryptosporidium* infection]. *Z Gastroenterol*. 1994;32:441-3.
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003;125:1364-9.
6. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:99-103.
7. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2402-7.
8. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangi-



- tis in adults and children: A population-based analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1042–9.
9. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology.* 2004;126:1929–30.
  10. Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis-Herruzo JA, Miras M, De la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 1994;21:787–91.
  11. Ang TL, Fock KM, Ng TM, Teo EK, Chua TS, Tan JY. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:908–13.
  12. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3350–9.
  13. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busuttill RW. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med.* 1990;322:1842–4.
  14. Zetterquist H, Broome U, Einarsson K, Olerup O. HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease: No HLA-DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis. *Gut.* 1992;33:942–6.
  15. Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, Mitchell S, Broome U, Caballeria L, et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens.* 1999;53:459–69.
  16. Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, Vaughan RW, Hayllar KM, Welsh KI, et al. Amino acid substitutions at position 38 of the DR beta polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1992;16:390–5.
  17. Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, Hayllar K, Portmann BC, Williams R. Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1991;13:129–33.
  18. Bernal W, Moloney M, Underhill J, Donaldson PT. Association of tumor necrosis factor polymorphism with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 1999;30:237–41.
  19. Mitchell SA, Grove J, Spurkland A, Boberg KM, Fleming KA, Day CP, et al. Association of the tumour necrosis factor alpha -308 but not the interleukin 10 -627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2001;49:288–94.
  20. Norris S, Kondeatis E, Collins R, Satsangi J, Clare M, Chapman R, et al. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis: The role of MICA polymorphism. *Gastroenterology.* 2001;120:1475–82.
  21. 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.* 2001;34:625–30.
  22. Yang X, Cullen SN, Li JH, Chapman RW, Jewell DP. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *J Hepatol.* 2004;40:375–9.
  23. Nilsson HO, Castedal M, Olsson R, Wadstrom T. Detection of Helicobacter in the liver of patients with chronic cholestatic liver diseases. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50:875–82.
  24. Ponsioen CY, Defoer J, Ten Kate FJ, Weverling GJ, Tytgat GN, Pannekoek Y, et al. A survey of infectious agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis: Are Chlamydia species involved? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:641–8.
  25. Lichtman SN, Keku J, Clark RL, Schwab JH, Sartor RB. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology.* 1991;13:766–72.
  26. Fickert P, Fuchsichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology.* 2004;127:261–74.
  27. 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.* 2004;39:779–91.
  28. Gallegos-Orozco JF, Yurk E, Wang N, Rakela J, Charlton MR, Cutting GR, et al. Lack of association of common cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:874–8.
  29. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, Chopra S, Regan MM, Malmberg E, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet.* 2003;113:286–92.
  30. Girodon E, Sternberg D, Chazouilleres O, Cazeneuve C, Huot D, Calmus Y, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene defects in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2002;37:192–7.
  31. Vierling JM. Animal models for primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:591–610.
  32. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1991;100:1710–7.
  33. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology.* 1989;10:430–6.
  34. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, Steiner BL, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology.* 1990;98:1594–602.
  35. Broome U, Olsson R, Loof 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.
  36. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, Bergquist A, Broome U, Caballeria L, et al. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2002;35:652–7.
  37. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Dontlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2070–5.
  38. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3781–91.
  39. 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.* 2000;119:310–22.
  40. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: Findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology.* 1983;149:39–44.
  41. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: Its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000;33:520–7.
  42. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2008;48:598–605.
  43. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:855–60.
  44. Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, Keen CL, Gershwin ME. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary

- biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol.* 2009;31:309–22.
45. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:514–20.
  46. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1155–8.
  47. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology.* 1981;1:632–40.
  48. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study. *Hepatology.* 2002;35:1494–500.
  49. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008;134:975–80.
  50. Broome U, Glaumann H, Lindstrom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol.* 2002;36:586–9.
  51. Chapman RW. Small duct primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2002;36:692–4.
  52. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut.* 2002;51:731–5.
  53. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:681–90.
  54. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: Clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology.* 1995;22:1415–22.
  55. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, Van Buuren HR, Van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet.* 1999;354:43–4.
  56. Van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien EG, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreato-cholangitis: A series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006:70–8.
  57. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: Description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology.* 2007;45:1547–54.
  58. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: Association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology.* 2007;46:463–71.
  59. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007;45:1538–46.
  60. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134:706–15.
  61. Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: A retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:17–25.
  62. Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis.* 2003;7:865–78.
  63. Gopal S, Nagral A, Mehta S. Autoimmune sclerosing cholangitis: An overlap syndrome in a child. *Indian J Gastroenterol.* 1999;18:31–2.
  64. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33:544–53.
  65. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology.* 2002;36:1393–9.
  66. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:688–94.
  67. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut.* 2002;51:562–6.
  68. Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH, LaRusso NF, Lindor KD, Petz J, et al. The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999;29:1643–8.
  69. Talwalkar JA, Seaberg E, Kim WR, Wiesner RH, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database Group. Predicting clinical and economic outcomes after liver transplantation using the Mayo primary sclerosing cholangitis model and Child-Pugh score. *Liver Transpl.* 2000;6:753–8.
  70. 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.
  71. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:107–14.
  72. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: A long-term follow-up study. *Hepatology.* 2003;38:210–7.
  73. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeeb A, Klein AS, Lillemoie KD, Kallou AN, et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:357–67.
  74. Bjornsson E, Angulo P. Cholangiocarcinoma in young individuals with and without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1677–82.
  75. Boberg KM, Schrupf E, Bergquist A, Broome U, Pares A, Remotti H, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and Tp53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol.* 2000;32:374–80.
  76. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van SW. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3123–35.
  77. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: Risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1205–11.
  78. Buckles DC, Lindor KD, LaRusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1138–42.
  79. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2002;36:321–7.
  80. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48–54.

81. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology*. 1998;28:700–6.
82. Schulick RD. Primary sclerosing cholangitis: Detection of cancer in strictures. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:420–2.
83. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1999;30:669–73.
84. Rabinovitz M, Zajko AB, Hassanein T, Shetty B, Bron KM, Schade RR, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma: A study in 65 patients with bile duct strictures. *Hepatology*. 1990;12:747–52.
85. Ponsioen CY, Vrouwenraets SM, Van Milligen de Wit AW, Sturm P, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 1999;31:305–9.
86. Boberg KM, Jepsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2006;45:568–74.
87. Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1992;16:707–14.
88. Lindor KD, Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1997;336:691–5.
89. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–14.
90. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004;40:693–8.
91. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von BK, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001;121:900–7.
92. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, LaRusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1558–62.
93. Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005;129:1464–72.
94. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology*. 1991;14:838–47.
95. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol*. 1994;20:57–64.
96. De María N, Colantoni A, Rosenbloom E, Van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepato-gastroenterology*. 1996;43:1472–9.
97. Van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, Van de Meeberg PC, Kuiper H, Nix GA, Becx MC, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J Hepatol*. 1998;29:417–23.
98. Okolicsanyi L, Groppo M, Floreani A, Morselli-Labate AM, Rusticali AG, Battocchia A, et al. Treatment of primary sclerosing cholangitis with low-dose ursodeoxycholic acid: Results of a retrospective Italian multicentre survey. *Dig Liver Dis*. 2003;35:325–31.
99. Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman RW. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol*. 2008;48:792–800.
100. Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889–93.
101. Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H, Nuutinen H, Taavitsainen M, Pikkarainen P, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2004;40:1379–86.
102. Wagner A. Azathioprine treatment in primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 1971;2:663–4.
103. Kaplan MM. Medical approaches to primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 1991;11:56–63.
104. Olsson R, Broome U, Danielsson A, Hagerstrand I, Jarnerot G, Loof L, et al. Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1995;108:1199–203.
105. Lindor KD, Wiesner RH, Colwell LJ, Steiner B, Beaver S, LaRusso NF. The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:57–61.
106. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL, Beaver SJ, Zinsmeister AR. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1988;95:1036–42.
107. Klingenberg SL, Chen W. D-penicillamine for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004182.
108. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodríguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, et al. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: Results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:455–9.
109. Talwalkar JA, Gossard AA, Keach JC, Jorgensen RA, Petz JL, Lindor RN. Tacrolimus for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2007;27:451–3.
110. Kaplan MM, Arora S, Pincus SH. Primary sclerosing cholangitis and low-dose oral pulse methotrexate therapy. Clinical and histologic response. *Ann Intern Med*. 1987;106:231–5.
111. Knox TA, Kaplan MM. Treatment of primary sclerosing cholangitis with oral methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:546–52.
112. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1994;106:494–9.
113. Bharucha AE, Jorgensen R, Lichtman SN, LaRusso NF, Lindor KD. A pilot study of pentoxifylline for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2338–42.
114. Angulo P, Bharucha AE, Jorgensen RA, DeSotel CK, Sandborn WJ, LaRusso NF, et al. Oral nicotine in treatment of primary sclerosing cholangitis: A pilot study. *Dig Dis Sci*. 1999;44:602–7.
115. Angulo P, Jorgensen RA, Kowdley KV, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary sclerosing cholangitis: An open-label pilot study. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1716–20.
116. Sterling RK, Salvatori JJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Fulcher AS, Stravitz RT, et al. A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:943–9.

117. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsbiçhler A, Zollner G, Tsybrovskyy O, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2006;130:465–81.
118. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol*. 1997;26:560–6.
119. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: Outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002;36:151–6.
120. Stiehl A. Primary sclerosing cholangitis: The role of endoscopic therapy. *Semin Liver Dis*. 2006;26:62–8.
121. Kaya M, De Groen PC, Angulo P, Nagorney DM, Gundersen LL, Gores GJ, et al. Treatment of cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: The Mayo Clinic experience. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1164–9.
122. Elfaki DA, Lindor KD. Antibiotics for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Ther*. 2009.
123. Berr F, Wiedmann M, Mossner J, Tannapfel A, Schmidt F. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology*. 1999;29:611–3.
124. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006;82:1703–7.
125. Brandsaeter B, Broome U, Isoniemi H, Friman S, Hansen B, Schrumpf E, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: Outcome after acceptance to the waiting list. *Liver Transpl*. 2003;9:961–9.
126. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2006;26:69–79.
127. Khettry U, Keaveny A, Goldar-Najafi A, Lewis WD, Pomfret EA, Pomposelli JJ, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A long-term clinicopathologic study. *Hum Pathol*. 2003;34:1127–36.
128. Brandsaeter B, Schrumpf E, Bentdal O, Brabrand K, Smith HJ, Abildgaard A, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: A magnetic resonance cholangiography study with analyses of predictive factors. *Liver Transpl*. 2005;11:1361–9.
129. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*. 2008;14:181–5.
130. Parés A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008;12:407–24.
131. Parés A, Herrera M, Aviles J, Sanz M, Mas A. Treatment of resistant pruritus of cholestasis with albumin dialysis. Combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010 (en prensa).