

Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales

Guillermo Costaguta^a , Natalie Patey^b, Fernando Álvarez^{a,c}

RESUMEN

La fibrosis quística, la segunda enfermedad genética más frecuente, es el resultado de una proteína de canal mutada, la CFTR, que secreta iones de cloro que fluidifican las secreciones.

La esperanza de vida en los pacientes ha aumentado en años recientes gracias a mejoras en el tratamiento. No obstante, las complicaciones hepáticas son la tercera causa de muerte y la comprensión de su fisiopatología es aún deficiente.

Se considera que la obstrucción biliar secundaria a la presencia de secreciones espesas conduce a la cirrosis. Sin embargo, el ácido ursodesoxicólico no ha modificado la historia natural. Además, la presencia de hipertensión portal en ausencia de cirrosis no puede ser explicada.

Se ha propuesto el rol de la CFTR como modulador de tolerancia inmune, que explica la presencia de una inflamación portal persistente que culmina en fibrosis. El eje intestino-hígado tendría un rol importante en la presentación y la progresión de esta enfermedad.

Palabras clave: hepatopatías; fibrosis quística; regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística; vena porta/patología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02905>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02905.eng>

Cómo citar: Costaguta G, Patey N, Álvarez F. Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202905.

^a Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Centre Hospitalier Universitaire Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal, Canadá; ^b Departamento de Anatomía Patológica, Centre Hospitalier Universitaire Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal, Canadá; ^c Departamento de Pediatría, Université de Montréal, Montreal, Canadá.

Correspondencia para Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-11-2022

Aceptado: 9-1-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la segunda enfermedad genética más frecuente en la infancia, afecta a 1 de 2500 recién nacidos vivos. Compleja, heterogénea y multiorgánica, afecta todos los epitelios secretores, predominantemente los pulmones, el páncreas y el tracto gastrointestinal.¹

Es la consecuencia de mutaciones en el gen de la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR* por sus siglas en inglés), ubicado en el cromosoma 7, que codifica para un canal transportador de iones de cloro e intercambia bicarbonato.²⁻⁵

Los compromisos pancreático y pulmonar son los principales responsables de la morbimortalidad, pero la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística es la tercera causa de muerte. Las nuevas terapias han mejorado la esperanza de vida, que era de 20 años en 1980, hasta más de 45 años en 2017. Estos cambios han provocado la aparición de nuevos desafíos en el seguimiento de estos pacientes.^{6,7}

Aún existen numerosas preguntas por responder sobre la enfermedad hepática, pero nosotros intentaremos resumir los conocimientos actuales de la fisiopatología.

LA CFTR EN EL HÍGADO

La *CFTR* se encuentra expresada en altos niveles en las membranas apicales de las células epiteliales de los ductos biliares. La disminución de la secreción de bicarbonato por parte de los colangiocitos los expone al efecto tóxico de los ácidos biliares y este podría ser uno de los mecanismos de la enfermedad hepática en la FQ.⁸ En las últimas dos décadas, ha surgido nueva evidencia que sugiere que la distribución de la *CFTR* es más ubicua que lo pensado,⁹⁻¹² y, en un artículo reciente, investigadores han usado la reconstrucción en 3D para demostrar su presencia en los autofagosomas de macrófagos humanos utilizando LC3, una proteína asociada a los microtúbulos.¹³

La función de la *CFTR* en estas células es motivo de debate, pero, dado que el 80 % de los macrófagos fijos del cuerpo humano se encuentra en el hígado, su presencia en dichas células es importante. Los macrófagos tienen un rol central en las respuestas inmunes, la eliminación de restos celulares y el depósito de colágeno, por lo que es posible que mutaciones en la *CFTR* modifiquen su capacidad de responder a diferentes estímulos, o lo hagan de manera

anormal a estímulos no-patogénicos.^{2,3,14,15}

ENFERMEDAD HEPÁTICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

La enfermedad hepática en la FQ (CFLD por sus siglas en inglés) es heterogénea y definida en diferentes guías como la presencia de cirrosis, hipertensión portal o compromiso hepático demostrado por anomalías intermitentes o persistentes de las enzimas hepáticas, esteatosis, fibrosis, colangiopatía y/o la presencia de anomalías en las ecografías.^{7,16,17} Las guías europeas consideran el diagnóstico de CFLD con al menos dos de los siguientes hallazgos: 1) hepatomegalia y/o esplenomegalia; 2) enzimas hepáticas anormales; 3) compromiso hepático al examen ecográfico (hígado heterogéneo, nodularidad, hipertensión portal o anomalías biliares).^{7,18-20} Es importante notar que menos del 50 % tiene signos clínicos y bioquímicos de compromiso hepático, y solo el 25 % de ellos posee signos clínicos y ecográficos, o bioquímicos y ecográficos.²⁰

Usando los criterios europeos, Boëlle y col.,²⁰ encontraron que la enfermedad hepática es la tercera causa de muerte en la FQ: el 3 % de ellas. La CFLD grave es diagnosticada antes de la pubertad, en el 40 % de los casos antes de los 12 años de vida. La incidencia se incrementa hasta la tercera década y se estabiliza a los 25 años.

Colestasis neonatal

A pesar de ser infrecuente, la FQ es parte de los diagnósticos diferenciales de colestasis neonatal, que explica menos del 2 % de los casos.^{1,3,21} La colestasis parece ser un hallazgo común en aquellos pacientes que presentaron íleo meconial, pero no existen diferencias significativas en el desarrollo de cirrosis entre los pacientes con antecedentes de colestasis y aquellos sin.²²⁻²⁴ Por otro lado, la mayoría de los pacientes que cursaron una colestasis neonatal sin otras complicaciones tienen un buen pronóstico a futuro con rápida resolución de los síntomas.^{23,25-27}

Cirrosis biliar focal

La cirrosis biliar focal (CBF) se caracteriza por la presencia de espacios portales engrosados con inflamación y fibrosis, colestasis con reacción ductular y la presencia de tapones de material eosinofílico en los ductos biliares afectados.^{1,27}

Desafortunadamente, la CBF es un diagnóstico histológico que se encuentra en el

11 % de los lactantes, en el 26 % de los pacientes al año de vida y en hasta el 70 % de los adultos. A pesar de que una resonancia magnética puede mostrar hallazgos compatibles, la CBF es silente en la mayoría de los pacientes, sin ninguna evidencia en las pruebas bioquímicas.^{1,7,20,27} La CBF es considerada como el primer paso en la progresión de la enfermedad hacia la siempre sintomática cirrosis multilobular. Sin embargo, los pocos estudios prospectivos existentes permiten estimar el riesgo entre el 0,8 % y el 8 %.^{7,23,27}

Cirrosis multilobular

La cirrosis multilobular se encuentra presente en aproximadamente el 10 % de los pacientes y es una entidad diferente a la CBF: mientras que esta última es un hallazgo histológico, la cirrosis multilobular puede detectarse durante el examen físico como un hígado aumentado de tamaño, firme y nodular, o en estadios más tardíos con signos de hipertensión portal.^{3,27,28} Sin embargo, a diferencia de otras formas de cirrosis, existe una notable ausencia de hallazgos clínicos previo a la aparición de la hipertensión portal o sus complicaciones, y no es inusual que un episodio de hemorragia variceal sea el primer signo de enfermedad hepática avanzada.^{20,29} En la histología, se observa depósito difuso de colágeno que se extiende entre los tractos portales, que delimita múltiples nódulos de regeneración con parénquima sano entre ellos. Desafortunadamente, la biopsia hepática tiene sus limitaciones debido a la distribución heterogénea de los hallazgos.^{1,22,30} Además, incluso con dichos hallazgos, es difícil diferenciar esta entidad de una hiperplasia nodular regenerativa.

A diferencia de la CBF, la cirrosis multilobular se observa principalmente en los pacientes pediátricos; la mayoría de los diagnósticos se confirman entre la primera y la segunda década, sin un aumento significativo de la prevalencia en años posteriores.^{30,31}

Los estudios de función hepática suelen permanecer normales o tal vez discretamente alterados, lo cual sugiere una baja sensibilidad para ser utilizados como despistaje. Sin embargo, la esplenomegalia y el hiperesplenismo son constantes.^{22,31-33}

La cirrosis multilobular puede detectarse en estudios por imágenes como un hígado con parénquima heterogéneo con atenuación de la transmisión del ultrasonido. La presencia de nodularidad, compatible también con

regeneración nodular, es un hallazgo común.^{22,33} A pesar de que la cirrosis multilobular se considera la última etapa de la enfermedad hepática, la insuficiencia hepática es relativamente infrecuente, estimada en aproximadamente el 0,4 %.³⁴ A pesar de que la hemorragia variceal tiene una tasa de mortalidad a diez años del 39 %, continúa siendo un evento infrecuente en comparación con otros tipos de cirrosis, con un riesgo acumulativo del 6,6 % a diez años. Por otro lado, se ha encontrado que las hemorragias ocurren de manera casi exclusiva en adolescentes, siendo extremadamente raras antes de los 9 o después de los 30 años de vida.²⁹

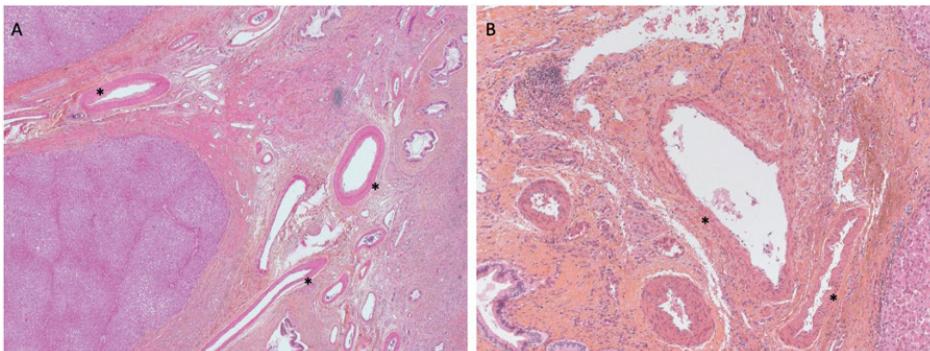
Hipertensión portal sin cirrosis

El desarrollo de hipertensión portal puede ser secundario a la cirrosis, o lo que parece ser más frecuente, precederla o incluso encontrarse presente en ausencia de cirrosis.¹ Existe suficiente evidencia de la presencia de una venopatía portal como causa de su desarrollo y el estudio de explantes de pacientes con FQ ha evidenciado anomalías de la vena porta con músculo liso que rodea vénulas portales de tamaño anormal.³⁵

Algunos autores plantean que esta presentación es más frecuente en adultos,³⁶⁻³⁸ mientras que la cirrosis multilobular sería la predominante en pediatría. Witters y col.,³⁹ estudiaron a ocho pacientes con hipertensión portal y midieron el gradiente de presión de la vena hepática en cuatro de ellos. Todos los pacientes presentaban hipertensión portal clínicamente evidente con bilirrubina normal, pero ninguno mostraba signos de enfermedad hepática terminal. La hipertensión portal era de origen presinusoidal y las biopsias no presentaban obstrucción de los ductos biliares, sino ramas de la vena porta estructuralmente anormales. Estos cambios vasculares eran evidentes en todos los ejemplares y se observaba fibrosis densa alrededor de los espacios porta con obliteración casi completa de las estructuras vasculares.

Nosotros recuperamos la histología de los cinco pacientes con CFLD trasplantados en nuestra institución con una media de edad de 16,5 años. Todos mostraban cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. Sin embargo, encontramos características similares a las descritas previamente: expansión de los espacios porta con capas gruesas de músculo liso que rodeaban las ramas de la vena porta, delgados septos fibrosos que delimitaban nódulos y neoductos dismórficos (*Figura 1*).⁴⁰

FIGURA 1. Explantes de paciente con fibrosis quística que muestra ramas portales anormales



Expansión de los espacios porta con depósito de colágeno. Las ramas portales se encuentran rodeadas por una capa gruesa de músculo liso (*) en ambas fotografías. Se pueden apreciar ductos biliares dismórficos a lo largo de los tractos portales (flecha). (1.A 100x, 1.B 250x)

Esteatosis hepática

Si bien es difícil de asegurar, la esteatosis hepática puede ser el hallazgo más frecuente en la FQ; afecta entre el 14 % y el 75 % de pacientes de todas las edades y está presente en el 70 % de las biopsias en pediatría.^{1,18,41} Mientras algunos plantean que es el resultado de déficits nutricionales,^{24,36} otros la han reportado en pacientes con un estado nutricional adecuado.^{27,42} Algunas explicaciones posibles propuestas son el déficit en ácidos grasos esenciales, el déficit de carnitina, el estrés oxidativo o la resistencia periférica a la insulina.^{43,44}

La esteatosis hepática no parece estar relacionada a la progresión de la enfermedad ni a tasas más altas de cirrosis.²⁷ Datos recientes parecen sugerir que puede ser una complicación frecuente en los pacientes trasplantados por FQ. Cortes-Santiago y col.,⁴⁵ realizaron biopsias postrasplante en trece pacientes con FQ, y seis de ellos habían desarrollado esteatosis a los dos

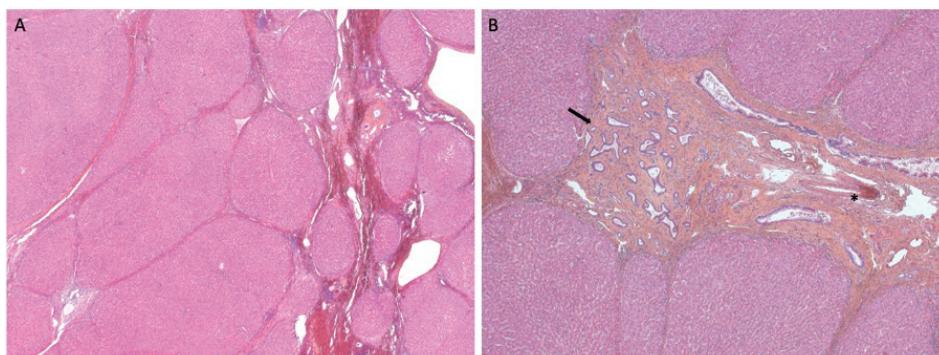
años postrasplante.

Normalmente silente, puede detectarse al examen físico como un hígado aumentado de tamaño, sin signos de hipertensión portal. Las ecografías muestran normalmente una hiperecogenicidad homogénea, pero pseudomasas de hasta 2 cm han sido reportadas.⁴⁶ Finalmente, la mayoría de los pacientes con cambios ecográficos compatibles con esteatosis tienen hallazgos bioquímicos anormales.^{22,33,47}

PATOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Las mutaciones del gen *CFTR* causan una disminución de la función de la proteína, ya sea disminuyendo su síntesis, modificando su localización celular o su funcionamiento. A nivel hepático, la excreción de cloro y bicarbonato se encuentra disminuida en la secreción colangiar, así como el transporte acoplado de

FIGURA 2. Explantes de pacientes con fibrosis quística que muestran cirrosis multinodular y dismorfismo de ductos biliares



Cirrosis multinodular con septos delgados en ambas fotografías. En 2.B, expansión del espacio porta con ramas de la vena porta rodeadas de músculo liso (*) y reacción ductular con neoductulos (flecha). (2.A 100x, 2.B 100x)

agua. Se incrementa la viscosidad de la bilis y disminuye el flujo biliar, con retención de sales biliares en los ductos. Sumado a los cambios en la alcalinidad, el efecto detergente de la bilis retenida provoca daño a las membranas y, eventualmente, fibrosis y cirrosis.^{2,3,7} Esta explicación sobre la patofisiología de la CFLD surge de la extrapolación de los hallazgos en pulmón, páncreas e intestinos.

Sin embargo, la evidencia histológica de colestasis no es siempre aparente, está presente en menos del 7 % de las biopsias y no tiene relación directa con el grado de fibrosis.^{7,32,48} Esto puede deberse a la naturaleza altamente heterogénea del compromiso hepático y la afectación segmentaria de los ductos biliares. En 1996, una serie de cuarenta y cuatro cintigrafías mostró en la mayoría una captación hepática homogénea, pero con retención intrahepática focal después de 45 minutos.⁴⁹ Hallazgos similares fueron posteriormente reportados.^{50,51}

Recientemente, en un estudio de diecisiete pacientes trasplantados, ningún explante mostraba dilatación ductal ni tapones de material eosinofílico, aunque septos delgados de material fibroso eran evidentes en casi todos ellos. Todos mostraban hiperplasia nodular regenerativa sin cirrosis y todos tenían venas porta de tamaño disminuido.³⁵

Al revisar nuestros pacientes, sin embargo, encontramos que algunos explantes mostraban evidencia clara de cirrosis multilobular con septos delgados que delimitaban nódulos, así como reacción ductular y formación de neoductos (*Figura 2*).

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA por sus siglas en inglés) ha mostrado mejorar la colestasis y normalizar las enzimas hepáticas,^{33,34} pero no modificar el curso natural de la enfermedad. Tampoco hay diferencias entre quienes son tratados más temprana o tardíamente.^{9,20,39} Estos hallazgos sugieren que cierto grado de colestasis está presente, pero no es suficiente, siendo más bien parte de un mecanismo de lesión más amplio. Si bien el UDCA mejora el flujo biliar, no actúa sobre los otros mecanismos presentes.^{20,37,49,52,53}

La CFTR parece regular la inmunotolerancia, particularmente frente a cambios del microbioma intestinal.^{6,54} La CFTR se liga a proteínas como Csk (*C-terminal Src kinase*) y la Cbp (*Csk binding protein*) que inhiben las cinasas Src cinasa (*tyrosine kinase*), y en ausencia de CFTR pierden la capacidad de hacerlo. Las cinasas

pueden entonces fosforilar el TLR4 (*Toll-Like receptor 4*), proceso necesario para iniciar una respuesta inmune.^{6,27,55-57} En modelos animales, la fosforilación del TLR4 se encontraba ausente en colangiocitos normales en estados fisiológicos, pero no en ratones CFTR-KO (CFTR *Knock-Out*). En este modelo, los inhibidores de Src limitaban el daño hepático tras la administración de dextrano sulfato de sodio (DSS), el cual no causa daño hepático directo, sino que induce una colitis inflamatoria y, por tanto, los cambios en el hígado debían deberse a los cambios del microbioma.^{57,58}

Además, el receptor activado por el proliferador de peroxisoma-receptor activado γ (PPAR- γ), capaz de prevenir la transcripción de genes proinflamatorios, se encontró regulado al alza en colangiocitos de ratones CFTR-KO. El uso de agonistas como rosiglitazona causaba la inhibición de la expresión génica y los ratones que recibían este medicamento mostraban menos daño hepático ante la administración de DSS. En este modelo, estímulos endógenos, como un desbalance entre ácidos grasos ω -3 y ω -6, disminuía la activación de dicho receptor.⁵⁸

Esta hipótesis inmunológica podría explicar por qué las ramas de la vena porta se ven afectadas, ya que por ellas circulan las toxinas provenientes del intestino,^{24,32,35,48} que provocarían la venopatía portal y la hipertensión portal no cirrótica, ya que la pérdida de inmunotolerancia provocaría una inflamación persistente de bajo grado.^{1,32,35} Además, reconoce el papel del eje intestino-hígado en la progresión de la enfermedad, ya que estos pacientes suelen estar expuestos a múltiples tratamientos antibióticos, hospitalizaciones y déficits nutricionales, todos factores conocidos por afectar el normal desarrollo del microbioma.^{6,7} Debe considerarse también que los pacientes con FQ tienen pérdidas fecales de ácidos biliares similares a pacientes con resecciones ileales extensas y, para compensar dichas pérdidas, el hígado aumenta la producción de ácidos biliares primarios. Sin bien estos cambios no han demostrado aumentar la citotoxicidad en ratones, pueden tener un papel en la modificación del microbioma.^{7,22,27,32,58,59}

Hallazgos recientes remarcan la importancia del eje intestino-hígado; se nota una reducción significativa en marcadores de inflamación intestinal tras el tratamiento con lumacaftor (aumenta el número de proteínas CFTR en la superficie celular)/ivacaftor (favorece la apertura del canal de cloro).⁵⁹⁻⁶⁴ Otros estudios mostraron

que la disbiosis intestinal tiene un rol integral en la patología hepática de la FQ en ratones y parece ser sinérgica con la función de la CFTR.⁶⁵ La participación del microbioma explica las diferencias en la presentación y progresión de la enfermedad entre los pacientes, quienes se ven afectados por distintos eventos a lo largo de sus vidas.

Por todo esto, la combinación de espesamiento biliar y enfermedad vascular parece plausible, lo cual explica las diferencias histológicas entre los pacientes. Los espacios porta periféricos son más susceptibles a los cambios inflamatorios y la vasculitis terminaría de dañarlos.⁵⁴ Esto provocaría un compromiso heterogéneo, con formación de nódulos de regeneración y fibrosis, ocultaría la evidencia de colestasis y dejaría solo signos de reacción ductular y cambios vasculares, con un grado de hipertensión portal anormalmente grave para el grado de fibrosis.⁴⁸

CONCLUSIONES

La enfermedad hepática en la FQ tiene una fisiopatología compleja; es cada vez más evidente que el espesamiento de la bilis no explica todos los hallazgos. Por otro lado, la existencia de hipertensión portal no cirrótica no puede ser explicada por esta. Algunos autores han propuesto un rol inmunológico del CFTR y la presencia de un estado proinflamatorio cuando se encuentra mutado.

La combinación de ambas explicaciones es atractiva, donde cierto grado de obstrucción biliar se encuentra presente, pero una segunda noxa es necesaria para la progresión de la enfermedad. Algunos pacientes muestran una evolución lenta y progresiva de venopatía portal que lleva a una hipertensión portal no cirrótica.

Estas hipótesis abren un nuevo campo de investigación y la utilización de una combinación de correctores y potenciadores de la CFTR en el tratamiento de la FQ ofrece una oportunidad para comprender las complicaciones hepáticas. ■

REFERENCIAS

- Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2):116-24.
- Debray D. Liver Disease in Cystic Fibrosis. In: D'Antiga L (ed). *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Cham: Springer; 2019. Págs.255-70.
- Feranchak AP. Cystic Fibrosis Liver Disease. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2007. Págs.572-94.
- Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993; 105(6):1857-64.
- Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, et al. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992; 2(3):240-8.
- Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 8(2):197-207.
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(4):443-8.
- Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, et al. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010; 52(4):1489-96.
- Badr A, Eltobgy M, Krause K, Hamilton K, et al. CFTR Modulators Restore Acidification of Autophago-Lysosomes and Bacterial Clearance in Cystic Fibrosis Macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:819554.
- Zhang S, Shrestha CL, Wisniewski BL, Pham H, et al. Consequence of CRISPR-Cas9-Mediated CFTR Knockout in Human Macrophages. *Front Immunol*. 2020; 11:1871.
- Turton KB, Ingram RJ, Valvano MA. Macrophage dysfunction in cystic fibrosis: Nature or nurture? *J Leukoc Biol*. 2020; 109(3):573-82.
- Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects of cystic fibrosis macrophage function. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17066.
- Del Porto P, Cifani N, Guarnieri S, Di Domenico EG, et al. Dysfunctional CFTR Alters the Bactericidal Activity of Human Macrophages against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2011; 6(5):e19970.
- Haggie PM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-independent phagosomal acidification in macrophages. *J Biol Chem*. 2007; 282(43):31422-8.
- Haggie PM, Verkman AS. Defective organellar acidification as a cause of cystic fibrosis lung disease: reexamination of a recurring hypothesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296(6):L859-67.
- Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(3):272-8.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(Suppl 1):S1-13.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cystic Fibros*. 2011; 10(Suppl 2):S29-36.
- Hercun J, Álvarez F, Vincent C, Bilodeau M. Cystic fibrosis liver disease: A condition in need of structured transition and continuity of care. *Can Liver J*. 2019; 2(3):71-83.
- Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019; 69(4):1648-56.
- Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2014; 15(1):69-74.
- Roy C, Weber AM, Morin CL, Lepage G, et al. Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis: A Survey of Current Issues and Concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982; 1(4):469-78.
- Gaskin KJ, Waters DLM, Howman-Giles R, de Silva M, et al. Liver disease and bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1988; 318(6):340-6.
- Lindblad A, Gluamnn H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1991; 30(5):1151-8.
- Likavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis

- as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):67-70.
26. Valman HB, France NE, Wallis PG. prolonged neonatal jaundice in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1971; 46(250):805-9.
 27. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(4):471-88.
 28. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westabi D, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One*. 2019; 14(4):e0212779.
 29. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, et al. Variceal hemorrhage and adverse liver outcomes in patients with cystic fibrosis cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(1):122-7.
 30. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Korvol H, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(8):1207-15.
 31. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-Related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(Suppl 2):S50-61.
 32. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, et al. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(1):32-6.
 33. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(10):1073-8.
 34. Colombo C, Chiara Russo M, Zazzaron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(Suppl 1):S49-55.
 35. Wu H, Vu M, Dhingra S, Ackah R, et al. Obliterative portal venopathy without cirrhosis is prevalent in pediatric cystic fibrosis liver disease with portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(10):2134-6.
 36. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011; 53(1):193-201.
 37. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019; 69(4):1379-81.
 38. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(3):1064-5.
 39. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(5):e11-3.
 40. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol*. 2004; 41(6):920-5.
 41. Bader RM, Jonas MM, Mitchell PD, Wiggins S, et al. Controlled attenuation parameter: A measure of hepatic steatosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(2):280-5.
 42. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(6):529-36.
 43. Kobelsaka-Dubiel N, Klinczewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9(3):136-41.
 44. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5):585-92.
 45. Cortes-Santiago N, Leung DH, Castro E, Finegold M, et al. Hepatic steatosis is prevalent following orthotopic liver transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(1):96-103.
 46. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2007; 61(1):11-7.
 47. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, et al. liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology*. 1999; 211(1):229-32.
 48. Lindbland A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen deposition: a prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1992; 16(2):372-81.
 49. O'Connor PJ, Southern KW, Bowler IM, Irving HC, et al. The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1996; 23(2):281-7.
 50. Dogan AS, Conway JJ, Lloyd-Still JD. Hepatobiliary scintigraphy in children with cystic fibrosis and liver disease. *J Nucl Med*. 1994; 35(3):432-5.
 51. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castalani MR, et al. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol*. 1991; 31(4):672-7.
 52. Palaniappan SK, Than NN, Thein AW, van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3):CD012056.
 53. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8586.
 54. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(4 Suppl 2):S90-102.
 55. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, DaSilva DA, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr*. 2007; 151(3):255-9.
 56. Fiorotto R, Villani A, Kourtidis A, Scirpo R, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator controls biliary epithelial inflammation and permeability by regulating Src tyrosine kinase activity. *Hepatology*. 2016; 64(6):2118-34.
 57. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, Fabris L, et al. Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF- κ B-mediated inflammatory response in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141(4):1498-508.e1-5.
 58. Scirpo R, Fiorotto R, Villani A, Amenduni M, et al. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ limits NF- κ B-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology*. 2015; 62(5):1551-62.
 59. Tétard C, Mittaine M, Bui S, Beauflis F, et al. Reduced intestinal inflammation with Lumacaftor/Ivacaftor in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(6):778-81.
 60. Kutney K, Donnola SB, Flask CA, Gubitosi-Klug R, et al. Lumacaftor/Ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol*. 2019; 11(12):761-72.
 61. Hayes DJr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvements of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(5):578-9.
 62. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik EK, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescent with homozygous F508 del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2022; 21(2):212-9.
 63. Paluck F, Power N, Lynch C, Cox D, et al. Liver function tests in F508del homozygous paediatric patients with cystic fibrosis taking Lumacaftor/Ivacaftor combination therapy. *Irish Med J*. 2021; 114(2):P259.
 64. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD010966.
 65. Debray D, El Mourabit H, Merabtene F, Brot L, et al. Diet-Induced Dysbiosis and Genetic Background Synergize with Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Deficiency to Promote Cholangiopathy in Mice. *Hepatol Commun*. 2018; 2(12):1533-49.