

# COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

CLAUDIA XIMENA ORTÍZ-RIVERA, M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

## SUMMARY

*Palabras claves:*

*Key words:*

## INTRODUCCIÓN

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la producción y secreción de la bilis que oscila entre 600-1.000 ml/día. La bilis, es una mezcla compleja de ácidos biliares, aniones orgánicos, bilirrubinas, fosfolípidos, lecitina, colesterol y otros iones que tienen un transporte específico<sup>1</sup>. Existen mecanismos de transporte para cada uno de los componentes de la bilis y la presencia de

alteraciones en estos sistemas de transporte conducen a una forma de la enfermedad hepática heredada. La colestasis es secundaria a un deterioro del flujo normal de la bilis generada por alteraciones estructurales y moleculares del hígado y/o el árbol biliar. Dentro de estos trastornos encontramos la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) tipos 1, 2 y 3. La colestasis 1 (CIFP1), enfermedad intrahepática familiar, cuya fisiopatología está aún bajo investigación; corresponde a una enfermedad de la bomba de exportación (BSEP) que resulta en un defecto en la excreción canalicular de ácidos biliares secundaria a una mutación en el gen ABCB11. La colestasis 3 (CIFP3), es una deficiencia de la proteína multifarmaco-resistente 3 (MDR3) con defecto en la excreción canalicular de fosfolípidos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>MD. Pediatra. Fellow de Gastroenterología pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México

Recibido: octubre 1, 2014  
Aprobado: enero 15, 2015

La CIFP debe sospecharse en niños con una historia clínica de colestasis de origen desconocido, en quien se ha descartado las causas más comunes: atresia biliar, síndrome Alagille, deficiencia alfa-1-antitripsina, fibrosis quística, colangitis esclerosante y la obstrucción de las vías biliares extrahepáticas<sup>3</sup>.

La CIFP, es un grupo heterogéneo de trastornos autosómicos recesivos que alteran la formación y transporte de la bilis generando colestasis de origen hepatocelular. La prevalencia exacta se desconoce, pero se estima una incidencia entre 1:50.000 y 1:100.000 nacimientos.

Gracias a los avances en genética y biología molecular, se han identificado 3 mutaciones de la CIFP en genes implicados en la formación y transporte de la bilis. CPFI1 y CPFI2 suelen aparecer en los primeros meses de vida, mientras que la aparición de CIFP3 pueda surgir más tarde en la infancia incluso durante la edad adulta. Se manifiestan generalmente en el período neonatal o primer año de vida, conduciendo a la muerte por insuficiencia hepática en edades que van desde la infancia a la adolescencia<sup>2,3</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La CIFP, representa el 10-15% de la población pediátrica con colestasis, siendo responsable del 10-15% de los trasplantes de hígado. La CIFP1 y CIFP2 representan dos tercios de los casos de CIFP y la CIFP 3 representa 1/3 de los casos. Afectando por igual a ambos géneros<sup>3</sup>.

## **ENFERMEDAD CIFP1**

La enfermedad CIFP1, es causada por la mutación de la proteína FIC1 codificada por el gen ATP8B1 localizado en el cromosoma 18q21-q22. La FIC1 es el primer miembro de la subfamilia P4 del tipo P-ATPasas; se considera que los miembros de esta familia desempeñan un papel importante en el transporte de los aminofosfolípidos a través de la membrana celular. FIC1 se expresa en varios tejidos, incluyendo el hígado (superficie canalicular de los hepatocitos y la membrana apical de colangiocitos, el intestino y el páncreas<sup>2</sup>.

En el intestino la expresión del RNAm de FIC1 es más fuerte en el intestino que en el hígado, lo cual explica que la diarrea intratable sea un síntoma en los pacientes con CIFI. La expresión de FIC1 en el páncreas se ha

asociado a pancreatitis recurrente. La enfermedad de BRIC se clasifica dentro de las colestasis intrahepática recurrente benigna. La enfermedad de BRIC, inicialmente fue considerada una patología distinta a la PFIC.

En 1998 PFIC fue identificado el gen mutado, el cual es el mismo en BRIC y PFIC1. Con este hallazgo, estas enfermedades ahora se conocen ampliamente por algunos como la enfermedad FIC1; la cual puede presentarse en forma intermitente o evolucionar de forma persistente a progresiva. La proteína codificada por este gen se denomina FIC1, la cual no parece funcionar directamente como un transportador de ácidos biliares, ni afecta directamente la función del transportador. Se propone que FIC1 funciona como un transportador aminofosfolípido responsable de mantener el enriquecimiento de fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina en la parte interior de la membrana plasmática<sup>2,3</sup>. Se postula que la función anormal de la proteína podría interrumpir indirectamente la secreción biliar de ácidos biliares, lo que explica la baja concentración de ácidos biliares biliar se encuentran en pacientes CIFP1<sup>3,4</sup>.

Un regulador importante en la homeostasis de los ácidos biliares es el receptor X farnesoide, en algunos pacientes se ha encontrado aumentada la expresión del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio. Este hallazgo se evidencia en un modelo in vitro de enfermedades CIFP1 y puede estar relacionado con alteraciones en la función del receptor X farnesoide (FXR).

La relación con el FXR podría alterar la expresión de BSEP, el transportador de ácidos biliares canalicular. Por lo cual se ha planteado la hipótesis que en la enfermedad de CIFI, reduce la señalización de FXR, lo que conduce a la alteración expresión BSEP.

Las alteraciones en la estabilidad de las proteínas de la membrana canalicular causado por cambios en la composición de la membrana también se ha propuesto como hipótesis para explicar la colestasis observado en la enfermedad CIFP1.

Por otra parte, la evidencia de la baja expresión del CFTR (regulador conductancia transmembrana), se ha reportado en pacientes con CIFP1, y podría contribuir con el deterioro de la secreción de bilis y explicar algunas de las características extrahepáticas<sup>2,3,5</sup>.

## LAS MUTACIONES FIC1

Una descripción completa de las mutaciones del gen ATP8B1 en pacientes con enfermedad CIFP1 y BRIC fue realizada por Klomp et al., quienes estudiaron 180 familias con CIFP1 y BRIC, en donde se identificaron 54 mutaciones diferentes<sup>2</sup>. Se encontraron diferentes tipos de mutaciones, pequeñas inserciones o deleciones, con patrones homocigotos y heterocigotos. Las mutaciones ATP8B1 estaban presentes en el 30% y 40% de los pacientes con CIFP1 y BRIC, respectivamente. Además, se encontró una correlación con la mutación y la gravedad de la expresión de la enfermedad en donde grandes deleciones se asociaban a un compromiso progresivo, mientras que pequeñas mutaciones eran más comunes en los pacientes del grupo BRIC.

Las mutaciones que se originan en la porción carboxiterminal de la proteína tiene mayor posibilidad de presentar CIFP1, en comparación con las mutaciones en extremo aminoterminal las cuales tiene mayor probabilidad de presentar BRIC. Los estudios preliminares indican que las mutaciones en el extremo aminoterminal conducen a una proteína CIF1 parcialmente funcional como lo es BRIC.

## ENFERMEDAD DE BYLER

Fue descrita por primera vez en una paciente Amish en 1965 y luego en 1969. La enfermedad también se describió como colestasis familiar en Groenlandia y Canadá. La CIFP1 y BRIC tienen diferentes presentaciones clínicas y se utilizaba para considerar 2 enfermedades diferentes hasta que el descubrimiento por Bull et al., en donde ambas enfermedades comparten la mutación del mismo gen han sido nombradas enfermedad FIC1<sup>2</sup>.

En general, la enfermedad CIFP1, puede clasificarse en cuadros graves y benignos y no recurrentes y progresivos. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por una g-glutamil transpeptidasa (GGT) baja o normal. A menudo se presenta en el primer año de vida con prurito intenso que puede ser desproporcionado en relación con el grado de hiperbilirrubinemia. El prurito intenso puede conducir a la exoriación o incluso la auto-mutilación, otros signos frecuentes incluyen cálculos biliares y complicaciones relacionadas con la malabsorción de grasas y la

deficiencia de vitamina liposoluble. Algunos pacientes presentan síntomas respiratorios, incluyendo tos y sibilancias, que se cree que son debido al asma, pero desaparecen con la terapia (ya sea por el trasplante de hígado o por la derivación biliar parcial). El retraso en el desarrollo y la diarrea crónica son síntomas comunes en estos pacientes, en las primeras etapas de la vida. La diarrea puede ser más común después del trasplante de hígado, lo que podría ser debido a la falta de proteínas FIC1 en el epitelio intestinal. Otros síntomas incluyen: la epistaxis (en la ausencia de trombocitopenia o coagulopatía), pancreatitis, colecistitis, pérdida de la audición neurosensorial, retraso en el desarrollo sexual y amenorrea.

La forma benigna de la enfermedad CIFP1, tipo BRIC, fue descrita en 1959. Como su nombre indica, esta forma de la enfermedad se caracteriza por episodios recurrentes de colestasis con periodos de bienestar relativo en periodos intermedios. El prurito asociado con los episodios no es benigno para el individuo afectado, pero la ausencia de progresión histológica de la enfermedad ha llevado a la designación de 'enfermedad benigna'. Estos pacientes varían en la edad de la primera presentación, en la frecuencia y duración de los episodios de colestasis. Se puede presentar en la edad pediátrica o edad adulta tardía, el número de episodios varía y puede durar de semanas a meses. El prurito puede ser intenso, puede tener un profundo impacto en el sueño y en las actividades diarias, y puede incluso conducir a los pacientes a desarrollar tendencias suicidas. El sello de este tipo de enfermedad es la naturaleza intermitente de los episodios colestásicos con periodos clínicamente y bioquímicamente asintomáticos.

Los pacientes pueden tener ictericia, anorexia, fatiga y diarrea. La colecistitis, cálculos biliares, pancreatitis, se han descrito ocasionalmente. La variación estacional, la exacerbación con el embarazo o anticonceptivos orales, y la aparición después de una infección se han descrito en algunos pacientes. En general, todavía no está claro lo que desencadena un episodio de colestasis<sup>2,5</sup>.

Los hallazgos de laboratorio en las enfermedades CIFP1 son: GGT normal, hiperbilirrubinemia directa, aminotransferasas leve o moderadamente elevadas, TP prolongado (debido a la deficiencia vitamina de K), deficiencias de vitaminas liposolubles, niveles séricos de ácidos biliares primarios elevados y niveles

colesterol normales. Pueden encontrarse niveles anormales de cloro y sodio en ausencia de insuficiencia pancreática.

## HISTOLOGÍA

Los cambios patológicos en el hígado varían con la edad y severidad de la enfermedad en el momento en que se realiza la biopsia. En la forma recurrente benigna (BRIC1), la histología hepática puede ser normal durante los periodos asintomáticos no colestasicos. En pacientes con CIFP1, la histología hepática se caracteriza por colestasis canalicular y la ausencia de una verdadera proliferación ductular, con sólo metaplasia biliar periportal de hepatocitos<sup>3</sup>. El cuadro histológico de "hepatitis neonatal", es más característico de la enfermedad BSEP. La microscopía electrónica revela partículas de bilis gruesa y granulares comúnmente referidos como bilis BYLER. Esta característica no se ve en BSEP o enfermedad MDR3. Menos específico son la pérdida de microvellosidades canalicular y la pared engrosada de microfilamentos pericanalicular que puede verse en la mayoría de los casos de colestasis crónica.

## TRATAMIENTO

La enfermedad CIFP1, puede llevar a la muerte por las complicaciones de la enfermedad hepática terminal (por lo general en la segunda década de la vida), mientras que, la forma benigna recurrente no conduce a enfermedad hepática crónica progresiva.

El manejo se basa en intervenciones médicas y quirúrgicas. Inicialmente la mortalidad temprana en CIFP1, era principalmente relacionada con la hemorragia secundaria a la deficiencia de vitamina K. En el manejo médico, se debe realizar la suplementación con triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) no logra evitar episodios de colestasis en pacientes con enfermedad benigna recurrente pero si se observa mejoría clínica en el prurito y a nivel bioquímico en los niveles de aminotransferasas y GGT. Se ha encontrado mayor mejoría con el AUDC comparado con fenobarbital y colestiramina<sup>2,6</sup>.

La intervención quirúrgica sin trasplante puede ser eficaz en muchos pacientes con la enfermedad CIFP1.

La hipótesis que apoyan estos procedimientos se basa en la interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares modifica el curso de la enfermedad, probablemente por la disminución de la acumulación de sales biliares tóxicos. Las 2 formas principales de intervención quirúrgica que se dirigen a la interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares son derivación biliar parciales externa (PEBD) y la exclusión ileal.

En el 2003 el Doctor Kurbegov *et al.*, describieron cambios en pacientes con CIFP1 pre-PEBD y post-PEBD. Los cambios incluyeron mejoría de los síntomas clínicos, parámetros de crecimiento, en histología hepática incluyendo la fibrosis y una mejora significativa (o incluso la normalización) de los resultados de las pruebas de función hepática. El trasplante hepático sigue siendo una opción para los pacientes con enfermedad progresiva. Es muy útil en niños con signos de cirrosis e hipertensión portal<sup>2</sup>.

## ENFERMEDAD BSEP

La síntesis y el transporte de los ácidos biliares reciclados son transportados desde el interior de los hepatocitos a través de las membranas canaliculares en contra de un gradiente de concentración a través de la bomba dependiente de ATP. Este transportador dependiente de ATP, está codificado por el gen ABCB11, también se conoce como la bomba exportación de sales biliares (BSEP). Es el principal exportador de ácidos biliares primarios contragradiente<sup>3</sup>. Las mutaciones en el gen ABCB11 son responsables de la colestasis familiar intrahepática progresiva CIFP2.

Fue descubierto por Childs et al., en el hígado del cerdo. Fue llamada así debido a su estrecha similitud con el gen glicoproteína- P 170 (MDR1) que transporta cationes en la bilis y funciona como bomba exportadora. El BSEP es un miembro de la superfamilia B de transportadores ATP dependiente, El gen que codifica BSEP (ABCB11) se localiza en el cromosoma 2q24-31 y se encuentra mutado en varios pacientes con GGT (gamma-glutamil transpeptidasa) baja y colestasis. BSEP se expresa principalmente en el hígado, pero también se expresa en niveles bajos en otros órganos: testículo, la corteza de cerebro de rata, placenta e intestino grueso El papel funcional de la expresión en estos tejidos no está completamente claro<sup>3,7</sup>.

## FUNCIÓN

La excreción de sales de bilis desde el hígado es importante para la viabilidad y función de los hepatocitos ya que la acumulación intracelular puede conducir a la necrosis y la apoptosis de estos. El BSEP se considera que es la principal transportador, lo cual es apoyado por la enfermedad hepática que se produce en los seres humanos cuando está mutado. BSEP es un transportador dependiente de ATP, situado en la membrana canalicular de los hepatocitos, dentro de su función como bomba incluye el transporte contragradiente de taurina y glicina de las sales biliares dentro de los hepatocitos hacia el canaliculo biliar<sup>2,4</sup>.

El FXR, un receptor nuclear para los ácidos biliares, actúa como un sensor intracelular de sales biliares en los hepatocitos y con la activación se une con el receptor retinoide X (RXR) al promotor BSEP, lo que lleva a la regulación positiva de la expresión BSEP y en consecuencia a un aumento de la secreción de sales biliares. FXR/RXR se ha considerado un importante factor de control transcripcional de la expresión BSEP.

La inhibición del BSEP conduce a la reducción de secreción de las sales biliares, reducción del flujo de bilis y colestasis. Varios medicamentos pueden causar colestasis ya que pueden inhibir la expresión BSEP, incluyen: el estrógeno, la ciclosporina A, estradiol, glibenclamida, rifampicina y rifamicina, es posible que los niveles altos de estrógeno durante el embarazo podrían contribuir a la colestasis intrahepática del embarazo a través de Inhibición BSEP.

## MUTACIONES BSEP

La enfermedad BSEP, es causada por alteraciones genómicas del gen ABCB11, que conduce a defectos funcionales en la secreción de las sales biliares caniculares. Se han descrito un gran número de mutaciones. Jansen et al., descubrieron originalmente 10 mutaciones en 25 familias de poblaciones distintas: en 16 pacientes las mutaciones eran homocigotas. El E297G es la mutación más común en individuos de ascendencia europea, lo que representa aproximadamente el 30% de las mutaciones del BSEP en una serie europea. Otras mutaciones comunes incluyen R575X, R1057X, G982R, C336S, R1153C, D482G, K461E, R1153C, R1268Q, R1090X, G238V, S114R, S593R, del 695, y del 3213. Los pacientes con bajos niveles de expresión de BSEP podrían tener riesgo

de desarrollar las formas adquiridas de la colestasis, como la inducida por fármacos y la colestasis intrahepática del embarazo. Sin embargo, la mayoría de los niños con mutaciones BSEP, independientemente del tipo de mutación, no tienen expresión canalicular de la proteína BSEP<sup>3,8</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico de este síndrome, su presentación inicial y la evolución son diversas<sup>3</sup>; existen 2 entidades poco distintas entre ellas: una forma leve también llamado colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 2 (BRIC2) y una forma grave también llamada colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (PFIC2). Estas 2 enfermedades representan un grupo heterogéneo de enfermedades colestásicas, la enfermedad benigna puede evolucionar hacia una forma mayor progresiva.

Los pacientes con BRIC2 tienen episodios recurrentes de prurito intenso que suelen ser precedidos por la ictericia, además excoriaciones secundarias al prurito, esteatorrea, náuseas, vómitos, anorexia, dolor en hipocondrio derecho y pérdida de peso. Pueden desarrollar hepatomegalia y generalmente la esplenomegalia está ausente. Las pruebas de laboratorio durante los episodios presentan niveles elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina, y ácidos biliares en el suero. La alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y GGT son normales o levemente elevados. Los episodios colestáticos pueden durar meses; y entre estos episodios los pacientes están asintomáticos clínico y bioquímicamente.

Los pacientes con defectos más graves en BSEP tienen enfermedad progresiva caracterizada por ictericia, prurito, poca ganancia de peso, hepatomegalia y esplenomegalia. La cirrosis puede estar presente en la etapa neonatal. Los hallazgos de laboratorio incluyen hiperbilirrubinemia directa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa elevada, GGT normal, los ácidos biliares séricos elevados, y disminución de sales biliares biliares. Los estudios de imagen muestran un árbol biliar normal<sup>2,9</sup>.

## HISTOLOGÍA

La biopsia precoz revela una "hepatitis neonatal" con patrón de inflamación hepatocelular y transformación de células gigantes acompañado de inflamación leve, y

colestasis canalicular. Todos los pacientes con BSEP no muestran inmunotinción para la proteína, aunque otras enzimas canaliculares como pCEA y MRP2 son demostrables. La microscopía electrónica revela tapones biliares compactos sin características de bilis de Byler. La biopsia tardía en especímenes o hepatectomía ejemplares revelan colestasis canalicular sin el componente de células gigantes pero con diversos grados de proliferación ductular y fibrosis. La fibrosis e hiperplasia nodular puede variar, en algunos casos puede llegar a diferenciar un hepatocarcinoma<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico para la enfermedad BSEP incluye intervenciones médicas y quirúrgicas. Varios medicamentos se han utilizado con diferentes resultados en estos pacientes incluyendo colestiramina, fenobarbital, rifampicina y ácido ursodesoxicólico. El AUDC es un ácido biliar hidrófilo que se utiliza ampliamente en pacientes con enfermedad hepática colestásica, mejora la hepatotoxicidad generada por los ácidos biliares endógenos que se acumulan durante la colestasis. También puede aumentar la excreción de los ácidos biliares endógenos e inhibe su absorción intestinal.

La enfermedad BSEP es una enfermedad progresiva, con empeoramiento de la función hepática hasta llegar a la cirrosis, llegando a requerir un trasplante de hígado al final de la niñez o la adolescencia temprana; aunque puede ser requerido en el primer año de vida. El trasplante de hígado es la terapia definitiva y está indicado en los pacientes con cirrosis, y en algunos casos donde el prurito es intratable y afecta la calidad de vida<sup>2,10-12</sup>.

## ENFERMEDAD MDR3

La enfermedad MDR3 es causada por una mutación de la glicoproteína MDR3, que se codifica por el gen ABCB4 (miembro de los transportadores ABC) y se encuentra en el cromosoma 7q21. Aunque los transcritos de ARNm de MDR3 se han detectado en varios tejidos como placenta, íleon terminal, amígdalas, bazo, músculos, y glándula suprarrenal, la proteína MDR3 se expresa principalmente dentro de los hepatocitos.

**Función MDR3.** La MDR3 se encuentra en la membrana canalicular de los hepatocitos. Su principal

función es la de transportar fosfatidilcolina desde el interior de hepatocitos al canaliculo biliar. El mecanismo de esta mutación no está totalmente claro. La lesión ocasionada en los canaliculos biliares y el epitelio biliar es probablemente debida a la exposición continua a sales biliares hidrofóbicas y los efectos detergentes, los cuales ya no están siendo contrarrestados por fosfolípidos, lo que conduce a una colangitis<sup>2,3</sup>. La adición de la fosfatidilcolina a las micelas de sales biliares reduce su actividad detergente y por lo tanto protege los colangiocitos que conforman la vía biliar intrahepática.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El espectro fenotípico de CIFP3 oscila entre colestasis neonatal y cirrosis en adultos jóvenes, incluyendo colestasis intrahepática, litiasis de colesterol en vesícula biliar, la colestasis intrahepática del embarazo, y colestasis intrahepática familiar progresiva Tipo 3 (CIFP3)<sup>2,3</sup>.

## COLELITIASIS

La solubilización del colesterol a nivel biliar depende del equilibrio entre las concentraciones de esteroides, sales biliares y fosfolípidos. La ausencia de fosfolípidos en la bilis lleva a desestabilizar las micelas y promover litogenicidad de la bilis a través de la cristalización del colesterol, lo que podría favorecer a la formación de pequeños cálculos generando obstrucción del conducto biliar. Esta es la explicación probable para el hallazgo de cálculos de colesterol a nivel intrahepática y en la vesícula biliar en pacientes con la deficiencia de MDR3.

La litiasis intrahepática es en general, un problema clínico común. El primer informe de una asociación entre la deficiencia de MDR3 y colelitiasis fue en 2001 por Rosmorduc et al., en la que describen 6 pacientes adultos que presentaban cólico biliar, pancreatitis o colangitis asociado a colestasis crónica; con recurrencia de los síntomas después de la colecistectomía; y cálculos de bilis en los conductos.

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

Este trastorno poco común, se presenta durante el segundo o tercer trimestre del embarazo con un intenso prurito, que se vuelve más severo con el avance de

gestación y la colestasis. La enfermedad conlleva un riesgo de sufrimiento fetal, prematuridad, muerte fetal, y la recurrencia con embarazos posteriores. Las pruebas de laboratorio muestran significativamente: ácidos biliares séricos elevados, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina elevadas con GGT generalmente normal o ligeramente elevada. La causa de esta enfermedad sigue siendo desconocida pero se cree que los estrógenos desempeñan un papel fisiopatológico.

La colestasis intrahepática del embarazo normalmente ocurre durante el tercer trimestre y en embarazos múltiples, cuando las concentraciones séricas de estrógenos llegan a su punto máximo. Aunque se considera que la patogénesis de la colestasis intrahepática del embarazo es multifactorial, hay una fuerte evidencia de una predisposición genética. Numerosos estudios han investigado la asociación de mutaciones de los genes implicados en la colestasis tales como FIC1, BSEP, y MDR3 en estos pacientes. Informes recientes muestran que la mutación en MDR3 de estos pacientes puede ser tan alta como un 20%. Estos pacientes con colestasis intrahepática del embarazo tienen desaparición espontánea y progresiva de colestasis después del parto<sup>2</sup>.

### **COLESTASIS FAMILIAR PROGRESIVA INTRAHEPÁTICA TIPO 3**

La enfermedad MDR3 (CIFP3) fue identificada por primera vez en 1996 por Deleuze et al., quienes describieron a 2 niños con colestasis y GGT elevada. El MDR3 mRNA no fue detectado en los tejidos del hígado de estos pacientes y 1 paciente tenía bajo los niveles de fosfolípidos biliares. La enfermedad generalmente sigue un carácter de patrón de herencia autosómico recesivo. Una amplia variedad de mutaciones genéticas han sido descritas y se producen ya sea como homocigotos o mutaciones heterocigotos.

Las manifestaciones clínicas de pacientes con la enfermedad MDR3 se pueden presentar en edades tempranas desde 1 mes de vida con ictericia, o puede tardar hasta la segunda década de la vida manifestándose con hepatoesplenomegalia y sangrado gastrointestinal. La presentación más común descrita es la ictericia acompañada de heces pálidas, prurito, hepatomegalia, y esplenomegalia (como una manifestación de la hipertensión portal). El prurito se reporta en recién nacidos desde los primeros meses de vida (de tan sólo 1 mes de edad), aunque puede ser

difícil evaluar el prurito a esta edad asociándose a irritabilidad. La esplenomegalia puede aparecer desde el primer año de vida o manifestarse en la segunda década de la vida. Los reportes de estudios descriptivos informan signos clínicos de hipertensión porta desde los 5 años de edad. Por otra parte la deficiencia del MDR3 podría manifestarse como un cuadro clínico continuo en el tiempo o un solo paciente puede experimentar diferentes fenotipos durante el curso de la enfermedad, comenzando con colelitiasis, seguido de colangiocarcinoma y terminando con cirrosis biliar<sup>3,7</sup>.

Las pruebas de función hepática muestran aminotransferasas, fosfatasa alcalina y GGT elevadas, con hiperbilirrubinemia conjugada. El análisis de la bilis muestra concentraciones de fosfolípidos bajas y elevada relación colesterol fosfolípido. En etapas tardías la enfermedad, puede progresar a cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado. En la mitad de todos los pacientes CIFP3, se requiere el trasplante hepático a una edad media de 7,5 años. El hepatocarcinoma también puede desarrollarse durante la adolescencia<sup>3</sup>.

### **HISTOLOGÍA**

Los hallazgos histológicos varían con la edad en la que se realice la biopsia. En las biopsias realizadas a edad temprana las características de la biopsia son de una colestasis, con áreas portal ampliadas y proliferación ductular. Los resultados de la biopsia en etapas más tardías puede tener una apariencia colestásica canalicular, con infiltrado inflamatorio mixto<sup>2,3</sup>. En la forma adulta se puede observar una cirrosis biliar. La microscopía electrónica no ha dado características útiles para el diagnóstico de esta condición.

### **ABORDAJE DIAGNOSTICO CIFP**

**Historia clínica.** La CIFP debe sospecharse en niños con un cuadro clínico de colestasis en quien se ha descartado causas comunes: atresia biliar, síndrome Alagille, deficiencia alfa-1-antitripsina, colangitis esclerosante y obstrucción de las vías biliares extrahepáticas<sup>3,13</sup>. Los pacientes con CIFP1 y CIFP2 tienen GGT normal en suero, mientras que los pacientes con CIFP3 tienen GGT sérica elevada. Los pacientes con CIFP3 también se puede distinguir de los tipos de CIFP 1-2 que rara vez se presentan con ictericia colestásica en el período neonatal, pero si lo hacen más tarde en la infancia, niñez o la edad adulta joven<sup>3,13</sup>.

**Imagen radiológica.** La ecografía de hígado y vía biliar nos permite sospechar patologías anatómicas del tracto biliar, típicamente, la ecografía es normal, pero puede mostrar una gran vesícula biliar. En ocasiones se pueden evidenciar cálculos biliares<sup>3,13</sup>.

**Inmunotinción en biopsia hepática.** Actualmente se encuentran disponibles anticuerpos para MDR3 y BSEP. Sin embargo, la coloración normal no excluye un defecto genético como una mutación que genere pérdida de la función, pero con normalidad en la síntesis y expresión

Otros paraclínicos incluyen la concentración de lípidos en líquido biliar y el estudio molecular.

## PRONÓSTICO

El pronóstico es igual que en los pacientes con cualquier forma de colestasis intrahepática, con consecuencias clínicas de una colestasis prolongada: 1) la disminución del aporte de ácidos biliares en intestino delgado, ácidos biliares en bajas concentraciones a nivel intraluminal dando lugar a la mala absorción de grasa y vitaminas liposolubles; 2) la retención por el hígado de sustancias normalmente excretada en la bilis, los ácidos biliares, colesterol, y oligoelementos; y 3) el daño hepático progresivo, con la cirrosis biliar, hipertensión portal, y el fracaso hepático<sup>14,15</sup>.

En los pacientes con colestasis, las deficiencias de vitaminas liposolubles inducen múltiples complicaciones clínicas: la ceguera nocturna es una consecuencia frecuente de deficiencia de vitamina A, la deficiencia de vitamina D genera mineralización ósea defectuosa, causando raquitismo en los niños, la deficiencia de vitamina E causa problemas neurológicos debido a la mala conducción nerviosa, la vitamina K se requiere para la carboxilación postraduccional de los factores de coagulación II, VII, IX, y X, además de proteínas C y S, dentro del hígado. La deficiencia de vitamina K induce función anormal de coagulación que se manifiesta por la hemorragia<sup>16</sup>.

En algunos estudios se ha encontrado que pacientes con niveles de bilirrubina total >3,0 mg/dL, presentan al menos 1 deficiencia de vitaminas liposolubles en el 100%, las tasas de deficiencia de vitamina A, D, E, y K son 78,6%, 100,0%, 100,0% y 21,4%, respectivamente. Por el contrario, los pacientes con un nivel de bilirrubina directa <3,0 mg/dl tendían a tasas más bajas

de las deficiencias, pero aun así, tenía una alta incidencia (77,8%) de probabilidades de al menos 1 deficiencia de vitamina liposoluble<sup>14,16</sup>.

La deficiencia nutricional secundaria a la mala absorción genera un impacto negativo en el estado nutricional que tiene repercusión en el pronóstico pre y postransplante. Por lo tanto, para los pacientes con colestasis intrahepática el tratamiento nutricional se convierte en un esfuerzo por minimizar la falta de crecimiento durante la espera de un trasplante de hígado<sup>15,17</sup>.

El tratamiento con AUDC se debe considerar como parte del manejo inicial en los niños con todo tipo de CIFP. Puede llegar a ser eficaz en algunos pacientes, otros pueden beneficiarse de la derivación biliar. Sin embargo, si estas terapias no son efectivas, el trasplante de hígado representa la única alternativa<sup>3,18,19</sup>.

La historia natural y las complicaciones de los tres tipos de CIFP (hipertensión portal, insuficiencia hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular, manifestaciones extrahepáticas), pueden presentarse a cualquier edad, más frecuente en la primera década. Los pacientes con alteración BSEP, especialmente aquellos con mutaciones severas deben realizarse seguimiento estricto con alfa-fetoproteína y ultrasonido por el riesgo de malignidad hepatobiliar (carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma)<sup>3,15,17,19</sup>.

## REFERENCIAS

1. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. Funciones secretoras de tubo digestivo 800-805
2. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 241–252
3. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile- acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: S3-S12
4. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, editores. Liver function and dysfunction. *Pediatric gastrointestinal disease*. BC Decker 2004
5. Arguelles MF, García MD, Pavón RP, Román R, Silva G, Sojo A, editores. Pólipos intestinales. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN*. Madrid: Ergon 2010
6. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile- acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: S3-S12
7. Spraul AD, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1
8. Jankowska I, Czubkowski P, Kalicinski P, Ismail H, Kowalski A. Ileal Exclusion in Children With Progressive

- Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 92–95
9. Lu FT, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang M. g-Glutamyl Transpeptidase Level as a Screening Marker Among Diverse Etiologies of Infantile Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 695-701
  10. Walkowiak J, Jankowska I, Pawlowska J, Strautnieks S, Bull L. Exocrine Pancreatic Function in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 416-418
  11. Venkat VL, Shneider BL, Magee JC, Turmelle Y, Arnon R. Total Serum Bilirubin Predicts Fat-Soluble Vitamin Deficiency Better Than Serum Bile Acids in Infants With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 702-707
  12. Englert C, Grabhorn E, Richter A. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007; 84:1361–1363
  13. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9418-9426
  14. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 526-535
  15. Balistreri WF. Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 17-23
  16. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH. Oral Absorbable Fat-soluble Vitamin Formulation in Pediatric Patients With Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 587-591
  17. Morita S, Terada T. Molecular Mechanisms for Biliary Phospholipid and Drug Efflux Mediated by ABCB4 and Bile Salts. *BioMed Research International*. 2014: 1-11
  18. Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, Knisely AS, Nemeth A. Follow-up in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis After Partial External Biliary Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 494–499
  19. Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S, Kondou H, Bessho K. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Orphanet J Rare Diseases* 2014; 9: 89