

Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3, una causa rara de cirrosis en el adulto joven

Victoria Veloso Giribaldi^{1*}, Paula Daniela Chiodi¹, Carola López², Nelía Hernández¹

Resumen

Se describe el caso de una paciente joven con una enfermedad hepática diagnosticada como colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3, seis años luego de su debut clínico, basado en los hallazgos histológicos y el estudio de las mutaciones en el gen ABCB4.

Palabras clave

ABCB4, colestasis, colestasis intrahepática familiar progresiva.

Title

Progressive intrahepatic familial cholestasis type 3, an atypical cause of cirrhosis in a young patient.

Abstract

This study describes a young female patient diagnosed with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, six years after her clinical debut based in histological findings and gene analysis which revealed multiple mutations in the ABCB4 gene.

Key Words

ABCB4, cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis.

Introducción

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un trastorno hepático de herencia autosómica recesiva que aparece como consecuencia de mutaciones en genes que codifican para proteínas encargadas del transporte hepatocelular [1-5]. Se traduce en colestasis crónica, con el prurito como rasgo clínico dominante [1]. La incidencia estimada es de 1 cada 50.000 a 100.000 nacimientos pero su prevalencia exacta se desconoce [4]. Afecta a ambos sexos y se ha registrado

en todas las áreas geográficas, con predominancia en ciertos grupos étnicos (Amish, esquimales, indios canadienses) [1]. Constituye el 10-15% de las colestasis neonatales y el 10 a 15% de las indicaciones de trasplante hepático en niños [1]. Su curso natural es hacia el desarrollo de hipertensión portal, falla hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular y la necesidad de trasplante hepático a edades tempranas [4]. Sobre la base de la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio, la histología hepática y el defecto genético,

1. Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

2. Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: Victoria Veloso Giribaldi. E-Mail: victoriavelosogiribaldi@gmail.com

Característica	CIFP1	CIFP2	CIFP3
Edad de presentación	Infancia	Período neonatal, infancia temprana	Infancia tardía (~ 30%), edad adulta temprana
Estadio final de enfermedad hepática	Primera década	Tempranamente, primeros años	1ª – 2ª década
Curso de la enfermedad	Moderadamente severo	Severo	Insidioso
Prurito	Severo	Muy grave	Moderado
Manifestaciones extrahepáticas	Diarrea, pancreatitis, retraso de crecimiento	Ausentes	Ausentes
Riesgo de desarrollo de cáncer hepático	No	Alto	Aumento leve
Riesgo de cálculos de colesterol	Ausente	Aumento	Aumento
ALT sérica	Elevación leve	Elevación moderada (5 VN)	Elevación leve
Alfa feto proteína	Normal	Elevado	Normal
GGT	Normal	Normal	Elevada
Ácidos biliares	Elevado ++	Elevado+++	Elevado +
Composición de la bilis			
Ácidos biliares primarios	Bajo (3-8 mM)	Muy bajo (<1 mM)	Normal
Fosfolípidos	Normal	Normal	Baja
Histología hepática	Colestasis , fibrosis lobular leve	Colestasis, células gigantes, necrosis hepatocelular, fibrosis porta	Proliferación ductal biliar, infiltrado inflamatorio y fibrosis biliar

Tabla 1. Principales características de los 3 tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva.

CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; ALT: Alanina aminotransferasa; VN: Valores normales ; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa; mM: mili Molar.

se divide en tres tipos (Tabla 1): tipo 1, también llamada enfermedad de Byler's (deficiencia de la proteína de colestasis intrahepática familiar 1); tipo 2 o síndrome de Byler's (deficiencia de la

bomba exportadora de sales biliares) y la tipo 3 en la que se observa un defecto en la proteína de multiresistencia a drogas 3 (PMRD3) [6-10]. El defecto básico en CIFP 1 y 2 es la alteración de

la secreción de sales biliares mientras que en la CIFP 3, se debe a una reducción de la secreción de fosfolípidos biliares [11,12]. La CIFP 1 y 2 representan 2/3 de los casos, mientras que la CIFP 3 representa el tercio restante [13-15]. Aunque el tratamiento con ácido ursodeoxicólico tiene beneficio, una vez establecida la cirrosis es frecuente la necesidad de trasplante hepático [14].

Caso clínico

Mujer de 22 años sin antecedentes personales ni familiares a destacar, que fue referida a la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Medicina, de la Universidad de la República, Uruguay, para estudio de una colestasis crónica. Su enfermedad comenzó años atrás, con reiterados episodios de dolor abdominal de características inespecíficas y prurito en palmas y plantas. El examen físico era normal. La bioquímica al ingreso mostraba: bilirrubina 0.63 mg/dl, fosfatasa alcalina 339 (40-150 U/l), gama-glutamyl-transpeptidasa 421 (<36 U/l), aspartato-transferasa 103 (<34 U/l), alanino-transferasa 245 (<55 U/l), albúmina 4.6 (3.5-5 g/dl), tasa de protrombina 98%, hemoglobina 12.3 (12-16 g/dl), glóbulos blancos 5800 (5100-10700/mm³), plaquetas 157 mil (150-350 mil/mm³), colesterol 2,3 (< 2 g/l). La ecografía de abdomen y la colangiografía endoscópica

retrograda no mostraban alteraciones y la fibrogastroscofia evidenció várices esofágicas pequeñas. La serología infecciosa (virus de hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2) y los autoanticuerpos (anti-nucleares, anti-musculo liso, anti-microsomales hígado-riñón, anticitoplasma del neutrófilo y anti-mitocondriales) fueron negativos. No presentaba anillo de Keyser Fleischer, la cupruria de 24 hs y la dosificación de alfa 1antitripsina fueron normales. La biopsia hepática puso en evidencia una arquitectura distorsionada, con nódulos y tractos fibrosos portoporta, infiltrado mononuclear, proliferación ductal e infiltrado polimorfonuclear en la pared de los pequeños ductos (imágenes colangiолíticas). La inmunohistoquímica fue concordante con deficiencia de PMRD 3, y el estudio genético evidenció heterocigosidad compuesta para el gen ABCB4 (transición G>A en nucleótidos 2800 y 2925 en el exón 22). Aun bajo tratamiento con 16 mg/k/día de ácido ursodeoxicólico, la evolución fue al desarrollo de insuficiencia hepática, hipertensión portal y ascitis, ingresando a lista de espera para trasplante hepático.

Discusión

La colestasis es un síndrome clínico y bioquímico determinado por la detención o disminución del flujo biliar al duodeno. Puede determinar ictericia,

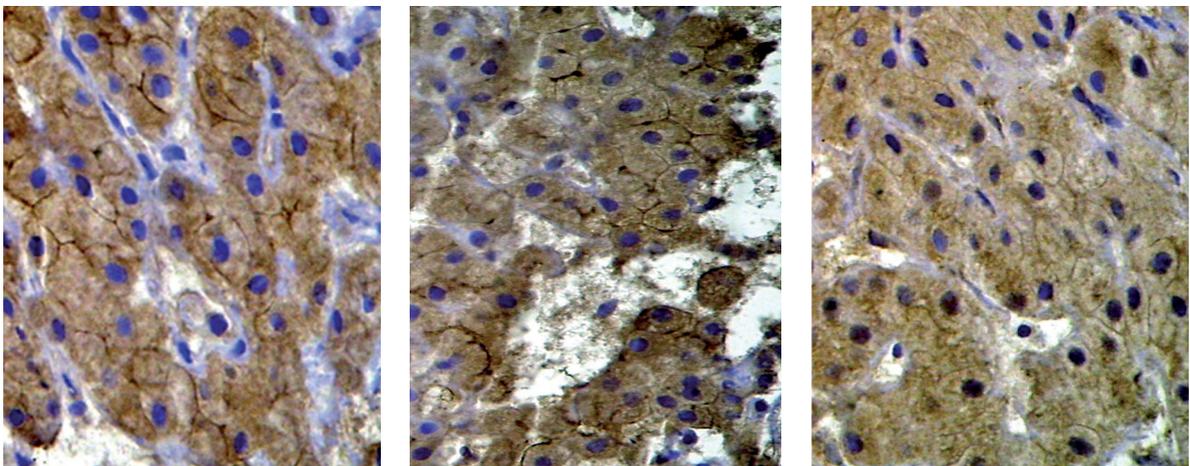


Figura 1. Inmunohistoquímica sobre tejido hepático (cortesía del Dr. Luis Álvarez)
A la izquierda: proteína de resistencia a múltiples drogas 2; en el centro: bomba exportadora de sales biliares; a la derecha: proteína de multiresistencia a drogas 3

prurito, aumento de la fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transpeptidasa. El origen extrahepático fue descartado mediante los exámenes de imagen. Entre las causas intrahepáticas, la colangitis esclerosante primaria, hipótesis a tener presente, fue alejada por la ausencia de episodios de colangitis, de enfermedad inflamatoria intestinal y el hallazgo de una vía biliar normal en la colangiografía. Los hallazgos histológicos permitieron el diagnóstico de la CIFP 3.

A diferencia de las otras formas, los pacientes con CIFP 3 cursan con niveles altos de gamma-glutamyl-transpeptidasa, ácidos biliares y transaminasas, con niveles de colesterol normales o poco elevados. Es rara la ictericia neonatal, presentándose en la infancia o adolescencia con complicaciones de la cirrosis o hallazgo de hepato-esplenomegalia [5]. El prurito es leve y la colestasis puede acompañarse o no de ictericia. La evolución a cirrosis en la primera década de la vida es propia de pacientes con mutaciones que causan una ausencia completa de función de PMRD3. Las mutaciones que conllevan una actividad residual permiten mayor supervivencia y podrían ser la causa de cirrosis inexplicada en adultos. El carcinoma hepatocelular puede desarrollarse en la adolescencia [6].

La CIFP 3 es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ABCB4, localizado en el cromosoma 7(7q21) [11-13]. El diagnóstico se realiza mediante inmunohistoquímica y el estudio de las mutaciones permite identificar casos con escasa o ninguna expresión histoquímica. Las alteraciones del ABCB4 abarcan un gran espectro de enfermedades como la colestasis intrahepática del embarazo, la colestasis inducida por drogas, la colestasis neonatal transitoria, litiasis biliar intrahepática recurrente en jóvenes [6]. Así, ante una adolescente con colestasis de inicio en la infancia tardía, descartadas otras causas más frecuentes, que desarrolla cirrosis con hipertensión portal, en ausencia de manifestaciones extrahepáticas, con hallazgos bioquímicos (aumento de gamma-glutamyl-transpeptidasa, sin marcado aumento de colesterol) e histológicos congruentes, se debe

sospechar el diagnóstico de CIFP 3 y su confirmación debe ser mediante la inmunohistoquímica (deficiencia de PMRD3) y el análisis genético (ABCB4).

Referencias

1. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(7):388-95. <http://dx.doi.org/10.1157/13077760>
2. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Gardiner RM, Thompson RJ. Locus heterogeneity in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Med Genet.* 1996;33:833-6.
3. Deng BC, Lv S, Cui W, Zhao R, Lu X, Wu J, et al. Novel ATP8B1 mutation in an adult male with progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(44): 6504-9. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i44.6504>
4. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliar Pancreat Dis Int.* 2010;9(6):570-8.
5. Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1999;31(2):377-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80240-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80240-2)
6. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol.* 2010;52(2):258-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.012>
7. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1481-96.
8. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil E, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(1):282-7.
9. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.

- Gastroenterology. 1999;117(6):1370–9.
10. Bezerra JA, Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis: order out of chaos. *Gastroenterology*. 1999;117(6):1496-8.
 11. Jansen PLM, Muller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut*. 1998;42:766-7. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.6.766>
 12. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1988;95(1):130-6.
 13. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 4(1):25-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>
 14. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant*. 2011;25(5):776–85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01368.x>
 15. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S26-S35. [http://dx.doi.org/10.1016/S2210-7401\(12\)70018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2210-7401(12)70018-9)