

REPORTE DE CASO

Colestasis intrahepática familiar progresiva

Delección del cromosoma 18, gen ATP8B1.
Reporte de caso

Progressive family intrahepatic cholestasis. Chromosome 18 deletion,
gene ATP8B1. Case report

Recibido: 22-11-2022 **Aceptado:** 02-03-2023 **Publicado:** 29-09-2023

DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/3/2023/68-75>

Revista **MetroCiencia**
Volumen 31, Número 3, 2023
ISSNp: 1390-2989 **ISSNe:** 2737-6303
Editorial Hospital Metropolitano



Colestasis intrahepática familiar progresiva. Deleción del cromosoma 18, gen ATP8B1. Reporte de caso

Progressive family intrahepatic cholestasis. Chromosome 18 deletion, gene ATP8B1. Case report

Fernando Aguinaga¹, Dayana Navarro², Francis Ponce³, Sofía Ortiz⁴,
Edison Aymacaña⁵, Adriana Arnao⁶

RESUMEN

La colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) hace referencia a un grupo de trastornos autosómicos recesivos, los cuales están vinculados por la incapacidad de formar y excretar bilis de manera adecuada de los hepatocitos, lo que da como resultado una forma hepatocelular de colestasis. En el presente artículo se expone un caso clínico de una lactante menor, nacida pretérmino tardía, sin complicaciones, que a los dos meses de edad debutó con colestasis; se realizaron exámenes de laboratorio e imagen donde se descarta atresia de vías biliares, se encuentra citomegalovirus positivo (IgM), se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico, vitaminas liposolubles y valganciclovir. Durante su seguimiento se observó escasa ganancia de peso, talla y microcefalia, además se notó prolongación de los tiempos de coagulación que responde favorablemente a la administración de vitamina K. Por lo antes mencionado se efectuó un estudio genético en el que se determinó deleción del cromosoma 18 en heterocigosis con afectación en el gen ATP8B1 asociado a colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 1 o colestasis intrahepática progresiva familiar 1.

Palabras clave: Ictericia, colestasis intrahepática, deleción cromosómica, heterocigoto.

ABSTRACT

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) refers to a group of autosomal recessive disorders, which are linked by the inability to form and excrete bile adequately from hepatocytes, resulting in a hepatocellular form of cholestasis. This article presents a clinical case of a minor infant, born late preterm, without complications, who at two months of age presented with jaundice and coluria; laboratory and imaging tests were performed where cholestasis was evidenced and bile duct atresia was discarded. In addition to positive cytomegalovirus (IgM), she began treatment with ursodeoxycholic acid, fat-soluble vitamins and valganciclovir. During their follow-ups, little gain in weight, height and microcephaly was observed, in addition, prolongation of clotting times was noted, for which vitamin K was administered, with an adequate response. Due to the aforementioned, a genetic study was carried out in which a heterozygous chromosome 18 deletion was determined with involvement of the ATP8B1 gene associated with type 1 recurrent benign intrahepatic cholestasis or familial progressive intrahepatic cholestasis 1.

Keywords: Jaundice, cholestasis intrahepatic, chromosome deletion, heterozygote.

Fernando Aguinaga

<https://orcid.org/0000-0001-7685-7279>

Dayana Navarro

<https://orcid.org/0000-0001-8601-9965>

Francis Ponce

<https://orcid.org/0000-0002-6095-0222>

Sofía Ortiz

<https://orcid.org/0000-0001-6575-9577>

Edison Aymacaña

<https://orcid.org/0000-0002-4131-6437>

Adriana Arnao

<https://orcid.org/0000-0002-3926-3049>

1. Neonatólogo-Pediatra; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.
2. Especialista en Pediatría; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.
3. Especialista en Pediatría; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.
4. Especialista en Genética Médica; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.
5. Gastroenterólogo Pediatra; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.
6. Infectóloga Pediatra; Investigador Independiente; Quito, Ecuador.



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

*Correspondencia: drfernandoaguinaga@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) representa el 10% al 15% de la enfermedad hepática colestásica en niños. Se hereda de forma autosómica recesiva con una prevalencia estimada de 1/50.000 a 1/100.000 nacimientos¹. La PFIC se clasifica según el nivel de gamma glutaril transferasa (GGT) y también según los genes causales; los pacientes que tienen GGT normal engloban a PFIC tipo 1 (ATP8B1), PFIC tipo 2 (ABCB11) y PFIC tipo 4 (TJP2).¹¹ En el presente caso nos basaremos en la PFIC tipo 1, que es la menos frecuente y es causada por una mutación en el fosfolípido ATPasa que transporta el gen 8B1 (ATP8B1), que codifica una fosfolipasa de aminofosfolípidos expresada en varios tejidos y que ocasiona un transporte deficiente de sales biliares, produciendo colestasis intrahepática².

La clínica varía y puede ir desde un espectro leve de la enfermedad a uno severo. La forma severa se caracteriza por manifestaciones iniciales con síntomas de colestasis como prurito e ictericia, manifestaciones secundarias como coagulopatía por deficiencia de vitamina K, malabsorción y retraso de crecimiento hasta, en etapas avanzadas, daño hepático progresivo que termina en cirrosis y falla hepática. La forma leve se presenta con episodios intermitentes de colestasis inducidos por diferentes desencadenantes como exposición a drogas, cambios hormonales y posiblemente otros desconocidos².

El diagnóstico consiste en una historia clínica detallada, examen físico minucioso, pruebas de laboratorio, estudios de imagen para descartar otras causas de colestasis; dado que la PFIC es una enfermedad rara, todas las demás enfermedades hepáticas y biliares más comunes, como atresia biliar extrahepática, síndrome de Alagille, deficiencia de alfa-1 antitripsina, fibrosis quística, colangitis esclerosante y obstrucción

biliar, deben excluirse primero³. Además se puede realizar una biopsia hepática para diagnóstico diferencial, siendo una herramienta útil pero invasiva. Las pruebas genéticas actualmente se han convertido en el examen más importante ya que confirman el diagnóstico con la identificación de las variantes patogénicas del gen, sin ser invasivas⁴.

Al ser una enfermedad con alto riesgo de complicaciones, se encuentra disponible la elastografía, la cual nos permitirá valorar el estadiaje de fibrosis hepática.

El tratamiento es un reto y no hay terapias médicas curativas disponibles; sin embargo, existen medidas de apoyo que se centran en mejorar las deficiencias nutricionales, controlar los síntomas asociados a la colestasis y, en lo posible, manejar las complicaciones de la enfermedad hepática en etapa terminal. Los pacientes deben ser tratados con suplementos de calorías, grasas y vitaminas, siendo la mayoría de las grasas triglicéridos de cadena media. El ácido ursodesoxicólico (AUDC), puede inducir la expresión de BSEP y MDR3 y mejorar el prurito y los marcadores bioquímicos de colestasis. Como última opción están los procedimientos quirúrgicos incluyendo el trasplante hepático en las formas severas y, en las formas leves, la derivación biliar puede aliviar el prurito, aplazar la progresión de la fibrosis hepática y, con ello, la evolución de la enfermedad, evitando o retrasando la necesidad de trasplante hepático. La fístula biliocutánea (ostomía) suele ser un motivo de rechazo de la cirugía; sin embargo, tanto los pacientes como sus familias logran adaptarse a sus cuidados. También se han desarrollado procedimientos de derivación biliar interna (DBI) con el fin de limitar la recirculación de sales biliares sin la utilización de una fístula cutánea, drenando la bilis al colon, pero, hasta la fecha, no se cuenta con comparaciones concluyentes entre los resultados a largo plazo de ambas técnicas;

se reporta diarrea osmótica o malabsortiva como complicación frecuente de la DBI y se desconoce el efecto a largo plazo de la exposición colónica a la bilis⁵⁻¹². Dentro del manejo se debe dar consejería genética a los padres por su herencia autosómica recesiva⁵.

CASO CLÍNICO

Paciente preescolar, de 2 años de edad, género femenino, producto de primera gesta, por fertilización in vitro (ovodonación); madre de 42 años de edad con antecedentes de quistes en ovario y miomas uterinos, padre de 43 años sin antecedentes patológicos. Nació por cesárea por placenta previa oclusiva total a las 35 semanas y 6 días de edad gestacional, peso bajo al nacimiento (1950 gramos). Requirió de oxígeno por cánula nasal a bajo flujo hasta adaptarse al medio extrauterino por 2 días. Durante el primer mes de vida no presentó manifestaciones. A los 2 meses de vida acudió a control por consulta externa, al examen físico no se encontró visceromegalias; sin embargo, se evidenció ictericia generalizada y coluria, motivo por el que se solicitaron exámenes de laboratorio y valoración por Gastroenterología Pediátrica donde se confirmó colestasis (*Tabla 1*). Se descartaron las principales causas de colestasis incluyendo atresia de vías biliares y déficit de alfa-1-antitripsina; se reportó IgM e IgG positivas para citomegalovirus IgM: 12.37 (valor de referencia: > a 1.0: positivo), IgG: 21.20 (valor de referencia: > o = a 1.0: positivo), por lo que se solicitó interconsulta a Infectología Pediátrica y carga viral cuyo resultado fue 191 copias/mL (valor de referencia: > 100 copias/ml: positivo). Se inició tratamiento a base de valganciclovir, con control posterior de carga viral de citomegalovirus de 30 copias/mL. Se mantuvo tratamiento con ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposolubles, se realizó control oftalmológico (se descarta embriotoxón posterior), ecografía transfontanelar, audiometría y radiografía

de columna dorso-lumbar, las cuales fueron normales. Además se realizaron 3 ecografías hepáticas y doppler de la vena porta, las cuales fueron normales. No se realizó elastografía. Durante sus seguimientos se notó escasa ganancia ponderal y microcefalia (bajo percentil 3, *Figuras 1-3*), parámetros que se mantuvieron bajos hasta el año de edad y, posteriormente, se evidenció adecuada ganancia ponderal de manera paulatina hasta los 2 años, en donde se observa peso, talla y perímetro cefálico en el percentil 50 (*Figuras 1-3*), siempre con adecuado desarrollo psicomotor. A los 5 meses de vida, en un control de exámenes, se observó prolongación de los tiempos de coagulación, por lo que se administró vitamina K intramuscular, con adecuada respuesta. Además, se realizó un examen elemental y microscópico de orina que fue positivo para infección urinaria, identificándose en el urocultivo *Escherichia coli*, por lo que se administró fosfomicina. Por lo mencionado con anterioridad, se solicitó una valoración genética, realizándose un panel de colestasis crónica, el cual reportó deleción del brazo largo del cromosoma 18 en heterocigosis, que engloba 17 genes, entre ellos el gen ATP8B1, cuyas variantes patogénicas llevan al cuadro de colestasis hepática pudiéndose presentar como colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 1 o colestasis intrahepática progresiva familiar 1 (PFIC1). A los 6 meses se comprobó disminución de la ictericia (*Figura 4*) y actualmente se mantiene sin la misma. Es importante realizar el estudio genético al padre para conocer el riesgo en embarazos futuros, ya que existen dos opciones, la primera que sea una mutación de novo y el riesgo es poblacional o, la segunda, que sea una variante heredada del padre o de la donante del óvulo; el riesgo de que se transmita esa variante es de 50% por parte del padre. En nuestro caso aún se encuentra pendiente la realización del estudio genético al padre de la paciente. Al momento (2

años), la paciente presenta exámenes de laboratorio que muestran disminución de la inflamación hepática con adecuada síntesis hepática (*Tabla 1*). Este estudio cuenta con la firma del consentimiento informado del paciente para la publicación de este artículo.

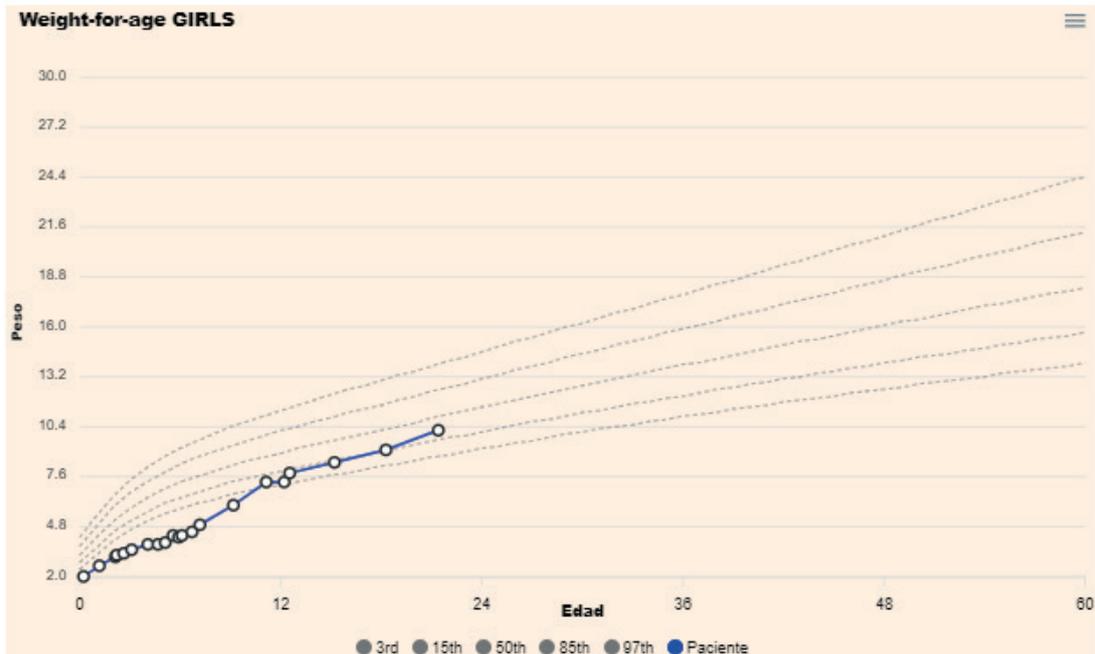


Figura 1. Curva de peso para la edad.

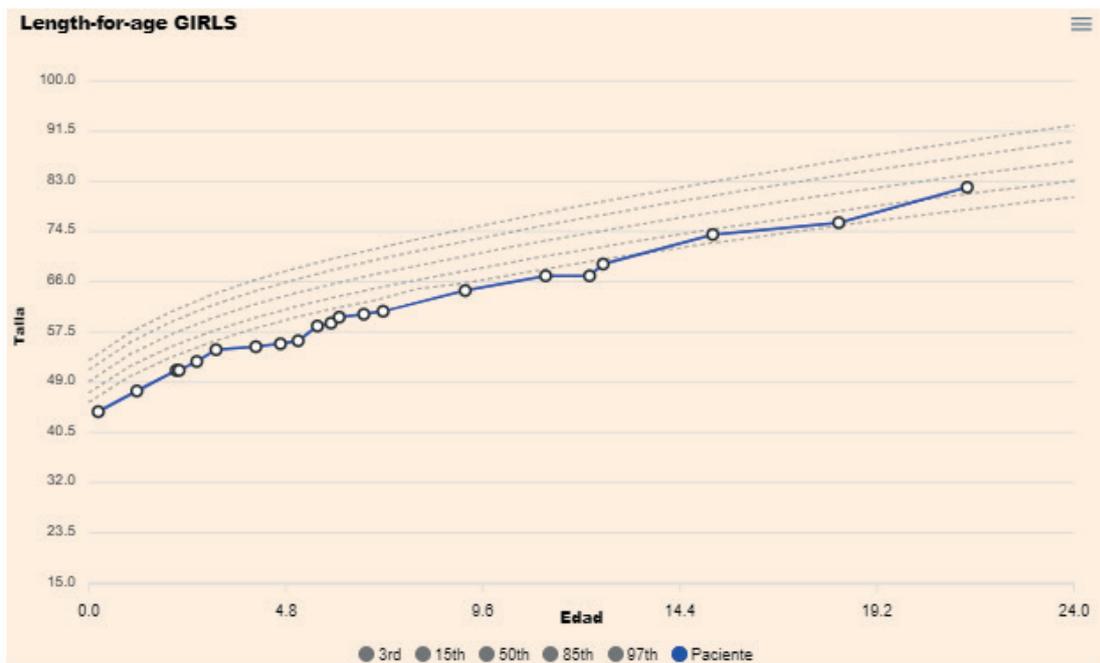


Figura 2. Curva de talla para la edad.

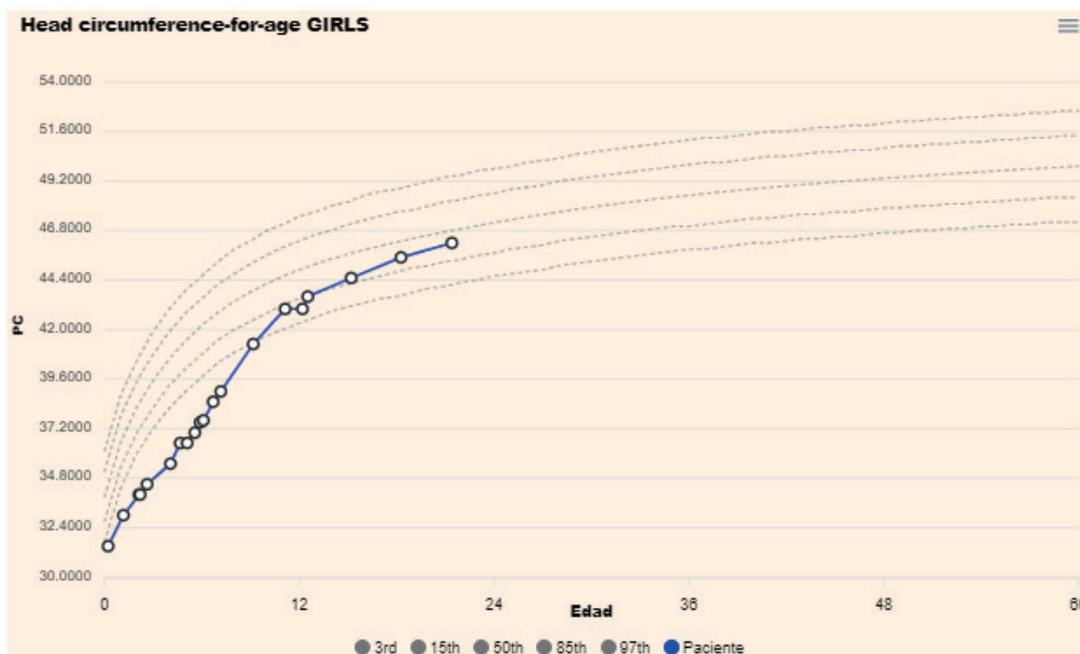


Figura 3. Curva de perímetro cefálico para la edad.



Figura 4. Ictericia inicial a los 2 meses de edad versus a los 6 meses.

Nota. Las fotos han sido publicadas con previa autorización de los padres

Tabla 1. Evolución de las pruebas hepáticas séricas.

Edad (meses)	2	3	4	5	6	24
Bilirrubina total/conjugada (N: <1.10 mg/dL/<0.30 mg/dL)	7.09/6.29	9.66/8.46	8.84/8.01	8.44/7.39	2.90/2.75	0.18/0.10
GGT (N<36 U/L)	84	67		54	77	14
FA (N<462 U/L)	750	609		612	406	523
ALT (N<33 U/L)	326	597	614	769	179	21
AST (N<32 U/L)	487	874	888	1143	182	41
Tiempo de protrombina (N:<16 seg)	12			12.4	12.6	13
INR	1.00			1.03	1.05	1.09
Albúmina	4.4	4.5	4.3	4.7	5.11	4.6

(mg/dl: miligramos/decilitro; GGT: gamma-glutamil transferasa; U/L: unidades por litro; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; seg: segundos; INR: índice internacional normalizado)

DISCUSIÓN

En el artículo de Henkel et al., de 2019, se menciona que los pacientes afectados presentan hiperbilirrubinemia, transaminasas y ácidos biliares séricos elevados. Los lactantes manifiestan ictericia, prurito y pueden tener hepatoesplenomegalia. Estos datos clínicos se desarrollan durante los primeros meses de vida¹; nuestra paciente exteriorizó al segundo mes de vida ictericia y prurito, y sus exámenes de laboratorio coincidieron con lo anteriormente citado. El prurito duró 1 semana y la ictericia fue disminuyendo paulatinamente siendo notoria al sexto mes, lo que se corroboró con sus exámenes de laboratorio en los cuales las bilirrubinas y transaminasas disminuyeron significativamente.

Según Eun et al., en 2019, la enfermedad grave se manifiesta con colestasis persistente y progresiva con desarrollo de hipertensión portal a menudo en la primera infancia². Hasta el momento podemos mencionar que nuestra paciente no muestra enfermedad grave ya que se ha evidenciado cronológicamente en sus exámenes de laboratorio y examen físico que no existe progresión; sin embargo, en algunas personas los hallazgos clínicos pueden abarcar un espectro fenotípico leve (colestasis episódica) que con el tiempo puede volverse grave (colestasis persistente)⁹.

Srivastava, en 2014, indica que las pruebas de función hepática difieren en los tres tipos de PFIC. El índice internacional normalizado (INR) prolongado es común y se puede corregir con vitamina K inyectable en las primeras etapas de la enfermedad⁵, lo cual se observó en nuestra paciente. En pacientes con enfermedad avanzada se observan funciones sintéticas deficientes (albúmina sérica baja y coagulopatía refractaria); en nuestro caso, hasta el momento no hemos tenido alteración en las proteínas.

De acuerdo a Srivastava, la histopatología expresa colestasis canalicular con tapones biliares, transformación de células gigantes, escasez de conductos y desorden lobulillar. La bilis visualizada se denomina bilis granulada "blanda" (de Byler)⁵. En nuestro caso nos mantuvimos con conducta expectante en cuanto a la realización de biopsia hepática por ser un método invasivo y porque, en los exámenes de laboratorio, no se demostró progresión de la enfermedad.

En relación a lo mencionado por Liu et al., (2007), la prueba genética es el estándar de oro para el diagnóstico. Se ha desarrollado un chip de resecuenciación, dedicado a buscar síndromes genéticos de colestasis, que puede facilitar el diagnóstico⁶. En nuestro caso se realizó el análisis molecular por secuenciación de nueva generación detectando delección de aproximadamente 1,3 Mb de la región 18q21.31q21.32, del brazo largo del cromosoma 18, que engloba aproximadamente la región Chr18:57.730.322 hasta Chr18:58.984.266. Este segmento engloba cerca de 17 genes, entre los cuales se encontró el gen ATP8B1 (ATPase, Class I, Type 8b, Member 1, OMIM*602397).

Klomp et al, en 2004, menciona que las asociaciones genotipo-fenotipo son complejas en pacientes con mutaciones de ATP8B1, ya que estas también están presentes en pacientes con presentaciones más leves como colestasis intrahepática recurrente benigna 1 (BRIC1) y colestasis neonatal transitoria⁹. En estas enfermedades la función de las proteínas solo se ve afectada parcialmente. En aproximadamente el 10% de los pacientes con PFIC1, solo se observa un alelo mutado o no se observa ninguna mutación⁷.

En nuestra paciente se evidenció delección del cromosoma 18 en heterocigosis. El único caso coincidente con el nuestro en cuanto a la delección genética es el de Jacquemin et al., publicado en el 2010, en el que afirma

que la alteración heterocigótica determinada genéticamente de ATP8B1 (que codifica FIC1) también puede representar un factor de riesgo para colestasis neonatal transitoria en especial en pacientes con sufrimiento prenatal con retraso de crecimiento intrauterino; si bien es cierto en ese reporte el paciente presentó ictericia desde la primera semana y en nuestro caso fue posterior, en ambos casos se ha evidenciado normalización de las pruebas hepáticas de manera progresiva (*Tabla 1*) tras el uso de ácido ursodesoxicólico. Con lo previamente mencionado esperamos que nuestra paciente siga el curso del caso reportado.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de colestasis intrahepática familiar progresiva representa un desafío para el médico y su falta de detección demora el inicio de un tratamiento de apoyo oportuno para evitar complicaciones o tratarlas en el caso de que ya se hayan producido; por ende, sugerimos un manejo multidisciplinario. Los avances genéticos han sido importantes y, gracias a estos, podemos realizar de manera no invasiva un diagnóstico precoz y en un futuro nos permitirá instaurar un tratamiento individualizado mediante terapias de reemplazo de genes o de aumento de proteínas.

Conflictos de interés

No hay conflicto de interés que declarar.

Bibliografía

1. **Henkel S, Squires J, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires J.** Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis, *WJH*. 2019; 11 (5): 450-463. DOI: 10.4254 / wjh.v11.i5.450
2. **Eun S, Yu B, Sunghee L, Seak, H, Beom H, Kyung M, Han-Wook Y.** Novel ATP8B1 Gene Mutations in a Child with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019; 22 (5): 479-486. DOI: 10.5223 / pghn.2019.22.5.479
3. **Gunaydin M, Asudan T.** Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment, *Hepat Med*. 2018; 10: 95-104. DOI: 10.2147/HMER.S137209
4. **Togawa T, Sugiura T, Ito K, et al.** Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing, *J Pediatr*. 2016; 171: 171-177. DOI: 10.1016 / j.jpeds.2016.01.006
5. **Srivastava A.** Progressive familial intrahepatic cholestasis, *JCEH*. 2014; 4: 25-36. DOI: 10.1016 / j.jceh.2013.10.005
6. **Liu C, Aronow BJ, Jegga AG.** Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis, *J. Gastroenterol*. 2007; 132 (1): 119-126. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.034
7. **Klomp LW, Vargas JC, Mil SW.** Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis, *WJH*. 2004; 40: 27-38. DOI: 10.1002 / hep.20285
8. **Jacquemin E, Malan V, Rio M, Davit-Spraul A, Cohen J, Landrieu P, Bernard O.** Heterozygous FIC1 Deficiency: A New Genetic Predisposition to Transient Neonatal Cholestasis, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010; 50 (4): 447-449. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181cd2725
9. **Knisely A, Bull L, Shneider B.** ATP8B1 deficiency, *GeneReviews*. 2014; 66:151-9.
10. **Hierro L, Jara P.** Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(7): 388-395. DOI: 10.1157/13077760
11. **Hayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, Kondou H, Hasegawa Y, Kusuvara H.** Assessment of ATP8B1 deficiency in pediatric patients with cholestasis using peripheral blood monocyte-derived macrophages, *EBioMedicine*. 2018; 27: 187-199. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.007. Epub 2017 Oct 7.
12. **Salgueiro F, Lezama C, et al.** Derivación biliar parcial externa en colestasis intrahepática familiar progresiva y Síndrome de Alagille: serie de casos, *Acta Gastroenterol. Latinoam*. 2022; 52(3): 388-394. DOI: <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.230>

Cómo citar: Aguinaga F, Navarro D, Ponce F, Ortiz S, Aymacaña E, Arnao A. Colestasis intrahepática familiar progresiva. Deleción del cromosoma 18, gen ATP8B1. Reporte de caso. *MetroCiencia* [Internet]. 29 de septiembre de 2023; 31(3):68-75. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/3/2023/68-75>