

Colestasis genéticas

Genetic cholestasis

Dra. Mirta Ciocca^a y Dr. Fernando Álvarez^b

RESUMEN

Los avances en genética molecular han cambiado nuestro abordaje de los pacientes con colestasis intrahepática. La identificación de mutaciones en ciertos genes nos permite hoy arribar al diagnóstico genético de varias formas de colestasis, agrupadas previamente como colestasis intrahepática familiar progresiva. Las tres formas descriptas: tipos 1, 2 y 3, son el resultado de mutaciones en los genes ATP8B1, ABCB11 y ABCB4. Hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos nos orientan en el diagnóstico. El tratamiento tiene como objetivos aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares representan un subgrupo de las colestasis familiares. El tratamiento de reemplazo con ácido ursodesoxicólico y ácido cólico evitan la progresión de la lesión hepática.

Palabras clave: colestasis, genética, errores congénitos, niños.

SUMMARY

During the last 11 years, advances in molecular genetics have changed our approach to children with intrahepatic cholestasis. Progress in identification of mutated genes now allows genetic diagnosis for several forms of cholestasis previously grouped into PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis). Three distinct forms: PFIC1, PFIC2, and PFIC3 are the result of mutations in the ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 genes. The diagnosis is supported on clinical, biochemical and histological features. The therapeutic goals in these diseases are alleviate symptoms and improve quality of life. Inborn errors of bile acid synthesis represent a subset of familial intrahepatic cholestasis. Replacement therapy with ursodeoxycholic acid and cholic acid avoids progression of the liver injury.

Key words: cholestasis, genetics, inborn errors, children.

INTRODUCCIÓN

La colestasis se define como la alteración del flujo biliar normal, secundaria a anomalías estructurales y moleculares del hígado o del tracto biliar.

La bilis es un compuesto formado por ácidos biliares, aniones orgánicos, fosfolípidos, colesterol y otros iones; cada componente tiene mecanismos de transporte específicos y los defectos genéticos de estos sistemas causan enfermedades hepáticas hereditarias.

La ictericia colestática durante el período neonatal es la exteriorización clínica de entidades diferentes: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia de vías biliares, causas idiopáticas. Antes de 1970, la etiología de la colestasis neonatal presentaba la siguiente distribución: 7%, causas hereditarias (incluyendo galactosemia, tirosinemia y fibrosis quística); 3%, infecciones; 25%, atresia de vías biliares y, la mayoría (65%), idiopáticas.^{1,2}

A fines de la década de 1980, surgió el concepto de colestasis fisiológica durante los primeros meses de vida, originada por inmadurez de los mecanismos de secreción biliar. En este contexto, numerosas causas de colestasis neonatal transitoria o hepatitis neonatal esporádica, fueron adjudicadas a causa viral u otro factor ambiental que actuaría sobre un hígado vulnerable (hipoxia, isquemia).³⁻⁵ En la última década, además, se ha revolucionado nuestro abordaje de los pacientes con colestasis neonatal, en relación a los nuevos diagnósticos de causas genéticas, facilitados por los avances en bioquímica y biología molecular. Estos hechos han permitido esclarecer la mayoría de los casos de colestasis neonatal de causa idiopática, grupo que en el año 2008 ha experimentado una notable reducción (15%) a expensas del incremento franco de las causas genéticas (55%). La *Tabla 1* muestra las causas genéticas de colestasis neonatal, dentro de las cuales se identifican dos grupos de colestasis intrahepáticas familiares, separados según los mecanismos involucrados en su generación:

1. Por alteración del transporte canalicular de los componentes normales de la bilis: debido a mutaciones en los genes que codifican los transportadores canaliculares.

a. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

b. Departamento de Pediatría. CHU-Sainte Justine. Universidad de Montreal. Canadá.

Correspondencia:
Dra. Mirta Ciocca
mciocca@intramed.net

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Recibido: 26-1-09
Aceptado: 15-5-09

2. Por defectos en la síntesis de ácidos biliares: a consecuencia de diferentes deficiencias enzimáticas específicas, debidas a mutaciones.

Estos dos grupos de colestasis genéticas constituyen el objeto de esta actualización.^{1,2,6-9}

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Este término se emplea para describir un grupo de enfermedades de distribución universal, con colestasis intrahepática familiar, producto de mutaciones en los genes ATP8B1, ABCB11 y ABCB4.¹⁰ Las dos últimas entidades están bien caracterizadas desde el punto de vista fisiopatológico; se deben a anomalías en la excreción canalicular de ácidos biliares y fosfatidilcolina, respectivamente. La fisiopatología molecular de la enfermedad sistémica asociada con mutaciones en el ATP8B1, resta ser definida, aunque se sabe que la proteína es responsable del pasaje de los aminofosfolípidos de la capa interna a la externa de la membrana plasmática del hepatocito. Esto podría aumentar la sensibilidad de la membrana al efecto detergente de los componentes de la bilis, en particular los ácidos biliares.

En la última década, la identificación, clonación y caracterización funcional de las proteínas de transporte, han permitido caracterizar los 3 tipos de síndromes de CIFP: de tipo 1 (PFIC1 es la sigla en inglés), que se vincula a mutaciones en la proteína FIC1 (*familial intrahepatic cholestasis protein-1*), la cual se expresa en el canalículo, pero con función todavía indefinida y las de tipos 2 y 3 (CIFP2 y CIFP3) (PFIC2 y PFIC3, en inglés), que resultan de mutaciones en los transportadores que alteran directamente la formación de bilis y la consecuente producción de flujo biliar.⁶⁻⁹

TABLA 1. *Causas genéticas de colestasis neonatal*

-
- Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina
 - Enfermedad fibroquística del páncreas
 - Galactosemia
 - Fructosemia
 - Tirosinemia
 - Enfermedad de Niemann Pick
 - Glucogenosis de tipo IV
 - Enfermedades mitocondriales
 - Defectos de la β -oxidación
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva
 - Defectos de la síntesis de ácidos biliares
-

Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1 (CIFP1, defecto de FIC1 o enfermedad FIC1)

La primera descripción de esta enfermedad se realizó en una población de niños Amish de Pensilvania, descendientes de Jacobo Byler. Esta variante fue denominada Enfermedad de Byler, hoy conocida como CIFP1.^{11,12}

El gen ATP8B1 se localiza en el cromosoma 18q21-q22 y codifica una ATPasa de tipo P, llamada FIC1. La FIC1 es una proteína integral de membrana; es el primer miembro de las ATPasas de tipo P, subfamilia P4. Se piensa que desempeñan un papel importante en el transporte de aminofosfolípidos a través de la membrana celular, expresándose en los siguientes tejidos: hígado, intestino, riñones y páncreas. Llama la atención que el hígado, comparativamente, lo exprese menos que el intestino.^{7-9,13-16}

La colestasis se presenta en estos pacientes durante el primer año de vida, con un curso fluctuante y se hace persistente entre 1 y 4 años de edad. Se acompaña de prurito, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y síntomas extrahepáticos (diarrea, pancreatitis recurrente y síntomas respiratorios). Al progresar la enfermedad hepática, los pacientes desarrollan cirrosis con insuficiencia hepática en la infancia o adolescencia temprana. Los parámetros bioquímicos acompañantes consisten en: hiperbilirrubinemia y aumento de transaminasas moderados, elevada concentración de ácidos biliares séricos y, característicamente, nivel de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) normal o bajo. La histología hepática muestra colestasis canalicular anodina, fibrosis portal, leve proliferación de conductos biliares y, a medida que avanza la edad, formación de puentes de fibrosis entre los espacios porta o el espacio porta y la vena centrolobulillar. A la microscopia electrónica se observa dilatación canalicular, con material amorfo y granular en su interior.^{1,2,6,9,17}

Se han identificado mutaciones del gen FIC1 en la colestasis intrahepática recurrente benigna de tipo 1 (CIRB1) (BRIC1, en inglés), enfermedad no progresiva, caracterizada por episodios auto-limitados de ictericia y prurito que se resuelven sin afectación hepática.^{7-9,14}

Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 2 (CIFP2 defecto de BSEP o enfermedad BSEP)

Los ácidos biliares sintetizados y reciclados son transportados desde los hepatocitos a través de la membrana canalicular, contra un gradiente

de concentración, por intermedio de una bomba dependiente de ATP. Este transportador dependiente de ATP es codificado por el gen ABCB11 y se conoce como bomba exportadora de sales biliares (BSEP, del inglés). Las mutaciones del gen ABCB11 conducen a un defecto del transportador BSEP, el cual es responsable de la CIFP de tipo 2.^{9,18-21}

Los pacientes con deficiencia de la proteína BSEP se presentan con colestasis durante la infancia. De acuerdo al curso clínico, se han descripto dos entidades diferentes: una forma leve, denominada colestasis intrahepática recurrente benigna de tipo 2 (CIRB2) (BRIC2, en inglés) y una forma grave, conocida como CIFP2.

Los pacientes con CIRB2 presentan episodios de ictericia, prurito intenso, esteatorrea, náuseas, vómitos, anorexia, dolor en hipocondrio derecho y pérdida de peso. Puede haber hepatomegalia, frecuentemente aislada. Los episodios de colestasis pueden observarse durante meses, con períodos interepisodios asintomáticos, acompañados de laboratorio hepatológico normal. Esta enfermedad, a diferencia de la CIRB1 (relacionada con defectos en FIC1), puede presentar colelitiasis con relativa frecuencia (podría estar relacionada a la supersaturación de la bilis con colesterol) y ausencia de manifestaciones extrahepáticas. Desde el punto de vista bioquímico, durante los episodios de colestasis los pacientes presentan hiperbilirrubinemia directa, incremento de FAL y ácidos biliares séricos. Las transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa son normales o discretamente elevadas. Los defectos en BSEP más graves, asociados a la CIFP2, presentan enfermedad progresiva, caracterizada por ictericia de comienzo temprano, prurito, retraso estatural con relativa conservación del estado de nutrición (peso conservado en relación a la talla), hepatomegalia y esplenomegalia. La cirrosis se ha diagnosticado tan precozmente como el período neonatal. La ictericia puede ser intermitente durante el curso temprano de la enfermedad y luego hacerse persistente. El prurito suele ser intenso y resistente al tratamiento médico. La presentación como hemorragia secundaria a déficit de vitamina K puede ser espectacular. Los hallazgos bioquímicos incluyen hiperbilirrubinemia directa, transaminasas elevadas, gamma glutamil transpeptidasa normal, ácidos biliares elevados y sales biliares disminuidas. Los estudios de imágenes muestran un tracto biliar normal.

Probablemente, la mayoría de los niños con síndrome de Byler descriptos en épocas previas

a la disponibilidad del estudio genético o inmunohistoquímico, eran casos con defecto de BSEP. Estos pacientes, a diferencia de los que presentan defecto de FIC1, tienen transaminasas más elevadas, alfafetoproteína alta, una imagen histológica inicial en la que se destacan células gigantes multinucleadas y un curso clínico más rápido hacia la cirrosis e insuficiencia hepática.^{1,2,9,22-24}

Es muy importante el diagnóstico diferencial entre la CIFP de tipos 1 y 2, debido a la asociación de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma con la de tipo 2, descriptos recientemente. La mayoría de los carcinomas hepatocelulares descriptos, se presentaron antes de los 24 meses de vida (7 de 10 pacientes con deficiencia de BSEP), lo cual nos alerta sobre el necesario seguimiento de estos pacientes con alfafetoproteína y ecografía, desde etapas tempranas de la enfermedad.^{25,26}

Coletasis intrahepática familiar progresiva de tipo 3 (CIFP3, deficiencia de MDR3 o enfermedad MDR3)

Este tercer tipo de CIFP es ocasionada por un defecto en el gen ABCB4, localizado en el cromosoma 7q21, que codifica a la MDR3. La MDR3 es una glucoproteína que funciona como un transportador de fosfolípidos y está presente en la membrana canalicular. La presencia de fosfolípidos en la bilis tiene una función citoprotectora contra la lesión de hepatocitos y células biliares inducida por los ácidos biliares.^{1,2,7-9,27}

La expresión clínica de esta enfermedad es variable, según la mutación ABCB4 conduzca a una proteína truncada o a una mutación sin sentido (*missense*) con actividad residual. Esta última situación conduce a una enfermedad relativamente menos grave, de comienzo más tardío, de progresión más lenta y buena respuesta al ácido ursodesoxicólico, lo cual podría demorar o prevenir la necesidad de un trasplante hepático. Los pacientes se presentan con cuadros de colestasis neonatal transitoria, litiasis intrahepática y vesicular de colesterol en jóvenes, cirrosis en adultos, colestasis del embarazo y CIFP de tipo 3.^{9,28,29} La colelitiasis se produce por el desequilibrio de los componentes de la bilis, debido a la reducción de fosfolípidos, lo cual conduce a una disminución de la solubilización del colesterol.

La patogenia de la colestasis intrahepática del embarazo es multifactorial, pero existen fuertes indicios acerca de su predisposición genética. Recientes estudios han demostrado que las mutaciones en la MDR3 pueden encontrarse en el 20% de los casos.

El espectro de la CIFP de tipo 3 es muy amplio y, aproximadamente, la mitad de los pacientes se presentan durante la infancia con ictericia, hipocolia, prurito, hepatomegalia y esplenomegalia (clara evidencia de hipertensión portal). Un tercio de los casos se manifiesta durante el primer año de vida y la mayoría son identificados por hepatoesplenomegalia o por complicaciones de la cirrosis durante la infancia y adolescencia. Las pruebas de función hepática se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada, aumento de transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y ácidos biliares séricos. La enfermedad puede progresar a cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática, por lo cual muchos de estos pacientes requerirán un trasplante hepático. La evolución a cirrosis precoz en la primera década de la vida se observa en pacientes con ausencia completa de función de la proteína MDR3.²⁷⁻²⁹ La biopsia hepática varía con la edad al diagnóstico. En etapas tempranas de la enfermedad se caracteriza por colestasis, con áreas portales levemente ensanchadas y proliferación ductular. Al progresar la enfermedad, la imagen histológica es la de una cirrosis biliar.^{2,9}

Los individuos heterocigotas pueden también sufrir colestasis en la edad adulta y progresar a la fibrosis hepática. Los mismos pacientes sufren de litiasis recurrente, incluida la posibilidad de litiasis intrahepáticas consecutivas a una colecistectomía. Las mujeres pueden desarrollar colestasis durante el embarazo, antecedente importante a tener en cuenta en la historia de un niño en el que se sospecha esta enfermedad.^{30,31}

Defectos en la síntesis de ácidos biliares

Los ácidos biliares, unos de los mayores componentes de la bilis, se clasifican en primarios y secundarios. Los ácidos biliares primarios son los ácidos cólico y quenodesoxicólico y los secundarios son los ácidos desoxicólico y litocólico. La síntesis de ácidos biliares se realiza a partir del colesterol, como núcleo principal. Se trata de un proceso complejo, de múltiples pasos, que requieren 17 enzimas que se expresan en el hígado.^{1,2}

En 1988, Ken Setchell y William Balistreri incorporaron una nueva espectrometría de masa, denominada, por su sigla en inglés *FAB-MS* (*Fast atom bombardment ionization mass spectrometry*: espectrometría de masa por ionización rápida mediante bombardeo atómico). Esta técnica, que revolucionó la determinación de ácidos biliares en muestras biológicas, permite confirmar el diagnóstico de defectos en la síntesis de ácidos biliares.

Actualmente, los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares se consideran causas importantes de colestasis neonatal. Se asocian a defectos moleculares específicos que conducen a la ausencia de ácidos biliares primarios y concentración de precursores metabólicos hepatotóxicos. En los pacientes afectados, el nivel sérico de ácidos biliares primarios es normal o está disminuido y el daño hepático obedece al efecto tóxico de los metabolitos intermedios y a la ausencia de función trófica y colerética de los ácidos biliares primarios. La reducción en la concentración intraluminal de ácidos biliares causa, además, mala absorción de lípidos y vitaminas liposolubles, pudiendo ocasionar desnutrición y síntomas secundarios.^{32,33}

Durante los últimos 20 años, se implementó un programa internacional de tamizaje de colestasis genéticas, en el Hospital de Niños de Cincinnati, Ohio. Se identificaron 6 defectos de síntesis de ácidos biliares, los dos más frecuentes son los siguientes:

- Deficiencia de 3β -Hidroxi Δ^5 C₂₇ esteroide deshidrogenada/isomerasa: comparte características clínicas de las CIFP, pero sin prurito y con un bajo nivel sérico de ácidos biliares, a pesar de la hiperbilirrubinemia conjugada. La histología hepática es variable, va desde la hepatitis gigantocelular hasta la hepatitis crónica.
- Deficiencia de δ^4 3-Oxosterol 5β -reductasa: se presenta como colestasis grave e insuficiencia hepática, poco tiempo luego del nacimiento. La histología hepática muestra alteración lobulillar y transformación gigantocelular, formación pseudoacinar y éstasis biliar canalicular.³⁴

DIAGNÓSTICO

El primer paso diagnóstico es reconocer al paciente con colestasis, que se presenta con hiperbilirrubinemia directa; pero, en ocasiones, ésta puede ser subclínica y manifestarse con coagulopatía o enfermedad ósea originadas por deficiencias de vitaminas liposolubles. Frente a un neonato con colestasis es fundamental considerar, en primer lugar, las enfermedades tratables que la causan, como: sepsis, galactosemia, tirosinemia, endocrinopatías y la rápida exclusión de atresia de vías biliares. El laboratorio desempeña un papel muy importante en el diagnóstico de los síndromes genéticos que nos ocupan. Inicialmente, debemos cuantificar el grado de lesión o daño hepáticos (nivel de transaminasas), disminución del flujo biliar (bilirrubina) y la función sintética hepática (albúmina y factores de coagulación).

Las valores de gamma glutamil transpeptidasa y ácidos biliares séricos permiten orientarse hacia alguno de los dos grupos mencionados: defectos en la síntesis o del transporte canalicular de ácidos biliares (Tablas 2 y 3). La ecografía hepática mostrará la integridad anatómica del hígado y del sistema biliar. Finalmente, la documentación histológica hepática, incluidas las microscopías óptica y electrónica, permitirán considerar el diagnóstico final y evaluar la extensión e intensidad de la lesión hepática.^{1-3,9,34}

TRATAMIENTO

El primer gesto terapéutico tendrá como objetivo mejorar los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes. Es menester tener en cuenta, que las siguientes medidas aconsejadas hasta el momento son empíricas:

- Ácido ursodesoxicólico: es un ácido hidrofóbico, hepatoprotector, aumenta el flujo biliar y modifica el "pool" de ácidos biliares, reduciendo la proporción de ácidos biliares tóxicos. Los mecanismos de acción en el ser humano

TABLA 2. Tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva. Diagnóstico diferencial

	de Tipo 1	de Tipo 2	de Tipo 3
Genética			
Gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Cromosoma	18q21-22	2q 24	7q 21
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3
Clínica			
Ictericia	Progresiva	Rápidamente progresiva	Aparición tardía
Diarrea	++++	-	-
Prurito	++++	++++	++
Crecimiento	Detención	Detención	-
Litiasis	-	-	+
Pancreatitis	+	-	-
Sordera	+		
Laboratorio			
GGT	N	N	Aumentada
AB suero	Aumentado	Aumentado	Aumentado
AB bilis	Disminuido	Disminuido	Normal
Histología			
Microscopía óptica	Inespecífica	Transformación gigantocelular	Proliferación ductular Cirrosis biliar
Microscopía electrónica	Bilis granulosa	Bilis amorfa	Normal

AB: ácidos biliares. GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

TABLA 3. Colestasis intrahepática familiar progresiva y defectos de la síntesis de ácidos biliares: diagnóstico diferencial

Características	CIFP	Síntesis de AB
Edad de presentación	Menores de 1 año	Variable
Clínica	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia
Prurito	Presente	Ausente
Ictericia	Grave	+/-
Crecimiento	Marcada detención	Detención
ALT/AST	Muy aumentadas	Aumentadas
GGT	Normal	Normal
Colesterol	Disminuido	Normal o disminuido
AB primarios	Presentes	Ausentes

no han sido claramente definidos, pero se ha comprobado que mejora el transporte de ácidos biliares y ejerce funciones citoprotectoras, antiinflamatorias y antiapoptóticas. Se indica para aliviar el prurito y mejorar el cuadro de colestasis. Dosis: 15-30 mg/kg/d en dosis divididas.

- Rifampicina: se ha observado que disminuye el prurito y mejora los parámetros de colestasis. Puede actuar induciendo hidroxilación de ácidos biliares hidrofóbicos y disminuyendo su citotoxicidad. Dosis: 10 mg/kg/d.
- Otros fármacos, como colesteramina, antihistamínicos, corticosteroides, antagonistas opioides, etc., ocasionalmente han sido administrados para tratar el prurito, con beneficio variable.
- Nutrición: un aspecto fundamental en el manejo de esta patología es la administración de fórmulas con triglicéridos de cadena media y suplementación de vitaminas liposolubles.
- Tratamiento quirúrgico:
 - Derivación biliar parcial externa: destinada a reducir el prurito y prevenir la progresión de la enfermedad. Consiste en la anastomosis de un asa de yeyuno de 10-15 cm entre el fondo de la vesícula y la pared abdominal; termina en un estoma que permite el drenaje de bilis al exterior. En el 75% de los niños que no presentan cirrosis al momento de la cirugía, hay mejoría clínica, bioquímica e histológica. Sin embargo, no existe una respuesta uniforme a este tratamiento.
 - Exclusión ileal.
- Trasplante hepático: indicado en pacientes con colestasis grave y cirrosis avanzada; conduce a la curación de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con CIFP1, se han descrito esteatohepatitis y diarrea grave en el postrasplante.^{1,2,9,35-39}

En conclusión, el conocimiento de este grupo de enfermedades colestáticas, permitirá realizar un diagnóstico temprano, al tener en cuenta algunos síntomas clínicos y realizar exámenes de laboratorio simples, como determinaciones de gamma glutamil transpeptidasa y nivel sérico de ácidos biliares. Esta oportuna orientación diagnóstica, permitirá implementar una alternativa terapéutica eficaz precoz, antes del desarrollo de una enfermedad hepática progresiva irreversible. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases Single-Topic Conference. *Hepatology* 2005;42:222-235.
2. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006;10:27-53.
3. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998;133:564-567.
4. Herzog D, Chessex P, Martin S, et al. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol* 2003;17:179-182.
5. Sant'Anna AM, Fouron JC, Alvarez F, et al. Neonatal cholestasis associated with fetal arrhythmia. *J Pediatr* 2005;146:277-280.
6. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:134-141.
7. Jansen PL, Sturm E. Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver Int* 2003;23(5):315-322.
8. van Mil SC, Houwen RHJ, Klomp LWJ. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet* 2005;42:449-463.
9. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:96-105.
10. Chen HL, Liu YJ, Su YN, et al. Diagnosis of BSEP/ABCB11 mutations in Asian patients with cholestasis using denaturing high performance liquid chromatography. *J Pediatr* 2008;153:825-832.
11. Clayton R, Iber F, Ruebner B, et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *J Pediatr* 1965;67:1025-1028.
12. Clayton R, Iber F, Ruebner B, et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969;117:112-124.
13. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, et al. Genetics and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997;26:155-164.
14. Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998;18:219-224.
15. Eppens E, van Mil S, de Vree J. FIC1, the protein affected in two forms of hereditary cholestasis, is localized in the cholangiocyte and the canalicular membrane of the hepatocyte. *J Hepatol* 2001;35:436-443.
16. Ujhazy P, Ortiz D, Misra S. Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. *Hepatology* 2001;34:768-775.
17. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, et al. Intractable diarrhea alter liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transpl* 2002;8:714-716.
18. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 1997;61(3):630-633.
19. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, et al. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology* 2002;123:1649-1658.
20. Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001;21:545-550.
21. Wang L, Soroka C, Boyer J. The role of bile salt export pump mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. *J Clin Invest* 2002;110:965-972.
22. Suchy FJ and Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:S10-S16.

23. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008;134:1203-1214.
24. Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, et al. Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant BSEP and impaired taurocholate secretion in MDCK II cels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G58-67.
25. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:447-452.
26. Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, et al. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007;150:556-559.
27. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:282-287.
28. Lucena JF, Herrero JL, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;124:1037-1042.
29. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120:1448-1458.
30. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 Heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008;135:131-141.
31. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-211.
32. Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport-novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:145-172.
33. Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, et al. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:315-334.
34. Setchell KDR and Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:S17-S22.
35. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-589.
36. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:67-81.
37. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005;129:476-485.
38. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
39. Cuttillo L, Najimi M, Smets F, et al. Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplantation* 2006;10:570-574.

Todo el mundo sabe que algo es imposible hasta que aparece alguien que no lo sabe y lo inventa.

Albert Einstein