

## **COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (PFIC)**

Dra. M. Cristina Galoppo  
Unidad 4- Hepatología  
Hospital de Niños “R. Gutiérrez”  
Grupo Hepatológico. SAP.

La entidad clínica denominada colestasis intrahepática familiar progresiva incluye a un grupo específico de pacientes, clínicamente heterogéneo, en los que para la sospecha diagnóstica se requiere la presencia de:

- 1) colestasis crónica recurrente.
- 2) exclusión de enfermedades anatómicas o metabólicas identificables.
- 3) patente de herencia autosómica recesiva.
- 4) combinación característica de aspectos clínicos bioquímicos e histológicos.

Las bases fisiopatológicas están dadas por un defecto en la función excretora hepática, específicamente en la alteración del flujo biliar. La generación del flujo biliar es un proceso ATP dependiente atribuido a la actividad coordinada de una amplia variedad de proteínas transportadoras localizadas en los polos sinusoidal y biliar de los hepatocitos. La disfunción heredada o adquirida, especialmente de las proteínas de transporte canalicular, producirán retención del sustrato lo que se manifiesta como colestasis. El fenotipo de la PFIC expresa defectos o alteraciones en cualquiera de los genes que expresan proteínas importantes en la formación de la bilis. En los últimos años estas proteínas transportadoras han sido identificadas, clonadas y caracterizadas funcionalmente lo que ha permitido caracterizar los síndromes de PFIC en tres tipos:

- **PFIC1 o Enfermedad de Byler.**
- **PFIC2 o Síndrome de Byler.**
- **PFIC3.**

La BRIC (Colestasis intrahepática recurrente benigna) ha sido mapeada en el mismo gen (18q21-22) que la PFIC1. Se especula que puede haber un gen de colestasis familiar (FIC1) que es el responsable para ambas enfermedades a pesar de su diferente fenotipo y pronóstico.

### **TIPO 1 (PFIC1)**

Esta colestasis familiar fue llamada hasta hace pocos años, enfermedad de Byler debido a que la primera descripción de la enfermedad se hizo en miembros descendientes de Jacob Byler perteneciente a una familia Amish.. Clínicamente la enfermedad se caracteriza por

ictericia, esteatorrea, retardo del crecimiento, y una actividad sérica disminuída o normal de gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) a pesar de niveles aumentados de fosfatasa alcalina (FAL). La historia natural de la enfermedad es la progresión a la cirrosis y muerte por insuficiencia hepática.

Los estudios de genética molecular revelaron una mutación en el cromosoma 18q21-q22.

El gen alterado se expresa en otros tejidos epiteliales además del hígado tales como páncreas, riñón y suele tener marcada expresión clínica en el intestino delgado.

La herencia es autosómica recesiva.

La PFIC1 se pone clínicamente de manifiesto entre los 3 y 6 meses de vida con ictericia variable en intensidad aunque habitualmente es leve; se acompaña de prurito severo y detención de la curva ponderal por diarrea persistente con malabsorción grasa y pérdida de proteínas. La ictericia intermitente en el comienzo de la enfermedad, se vuelve luego permanente.

La mayoría de los pacientes tienen hepatomegalia, la esplenomegalia es más tardía e implica hipertensión portal por fibrosis avanzada o cirrosis. Estos niños no presentan xantomas.

En las determinaciones bioquímicas, típicamente se detectan valores relativamente bajos de GGT y colesterol normal. Las concentraciones de FAL, transaminasas, bilirrubina y sales biliares no difieren de las observadas en otras enfermedades colestásicas.

La histopatología es útil en el diagnóstico de las PFIC, la colestasis intracanalicular y citoplasmática es lo habitual. El daño hepatocelular, manifestado por balonización hepatocitaria, transformación gigantocelular, alteración de la arquitectura normal y formación de pseudoacinos aparecen en las primeras semanas de la vida y persisten a través de todo el curso de la enfermedad. Los cambios degenerativos en el epitelio de los conductos biliares aparecen tempranamente en la evolución y conducirían a la hipoplasia o “pobreza” de los mismos y la PFIC1 debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la “pobreza” no sindrómica de los conductos biliares. La fibrosis, probablemente refleja el estadio final de la injuria crónica y severa a los hepatocitos y conduce a la cirrosis biliar. No existe terapéutica específica para esta enfermedad. La administración de ácido urso desoxicólico (AUDC), si bien los resultados pueden ser parciales, debe constituir la primera terapéutica en estos pacientes. La derivación biliar externa parcial ha demostrado que, en la mayoría de los pacientes detiene la progresión de la enfermedad y mejora el prurito si se realiza antes de la instalación de la fibrosis. Esta técnica quirúrgica consiste en la derivación al exterior de la bilis vesicular a través de una ostomía cutánea. El trasplante hepático está indicado en pacientes en los que la cirugía fracasa o en los casos de cirrosis descompensada y/o prurito mutilante.

## **Tipo 2 (PFIC2)**

Los pacientes portadores de la colestasis intrahepática familiar tipo 2 (PFIC2) presentan aspectos fenotípicos semejantes a los de la PFIC1, pero no pertenecen a la descendencia Amish y se los denomina como portadores del Síndrome de Byler. Se han descrito casos en todo el mundo.

Estos pacientes también presentan prurito severo, GGT sérica y colesterol normales, alta concentración de ácidos biliares primarios séricos y baja concentración de los mismos en la bilis. No obstante existen ligeras diferencias fenotípicas publicadas entre los pacientes con PFIC 1 y 2. En el tipo 2 la presentación inicial y la evolución parecen ser más graves con ictericia permanente desde el comienzo y rápida evolución a la insuficiencia hepática. La histología hepática inicial muestra colestasis canalicular, ausencia de una verdadera proliferación ductal, con metaplasia biliar de los hepatocitos periportales como en la PFIC 1 pero la arquitectura hepática está más alterada con fibrosis lobular y portal e inflamación y la transformación gigantomitótica se observa con mayor frecuencia. La fibrosis progresa rápidamente a la cirrosis y lleva a la insuficiencia hepática en los primeros años de la vida. El locus para la PFIC 2 ha sido mapeado en el gen 2q 24. El defecto se halla en el transportador llamado sister P glicoproteína (SPGP), se expresa exclusivamente en el hígado y actualmente es considerada un defecto en la bomba canalicular exportadora de sales biliares (BSEP) en el hígado de los mamíferos. El tratamiento es el mismo que el descrito para la PFIC1.

### **Tipo 3 (PFIC 3)**

Los pacientes con PFIC tipo 3 se diferencian de aquellos con tipo 1 y 2 por los valores elevados de GGT y por la histología hepática en la que se observa, en las primeras etapas, fibrosis portal con proliferación ductal e infiltrado inflamatorio. Estas lesiones evolucionan a la cirrosis biliar, desarrollan hipertensión portal, riesgo de sangrado por várices y finalmente insuficiencia hepática.

Basado en el modelo murino, esta patología hepática podría ser provocada por la toxicidad de la acción detergente de los ácidos biliares sobre el epitelio de los canaliculos biliares; esta acción detergente no es inactivada por los fosfolípidos biliares ausentes en esta enfermedad, que normalmente protegen a las células epiteliales mediante la formación de micelas.

Clínicamente se observa ictericia, que puede ser recurrente en los primeros meses de la vida y luego se vuelve persistente, prurito leve, concentración sérica de ácidos biliares primarios moderadamente aumentada con concentración normal en la bilis.

Estas diferencias sugieren que los mecanismos causales son diferentes de los otros tipos de PFIC.

Genéticamente, se ha postulado la existencia de un defecto en el gen de la MDR3 (multidrug resistance tipo 3 humana) que está localizado en el cromosoma 7q 21. La MDR3 es una P-glicoproteína muy similar a la MDR2 murina, ambas son transportadoras de los fosfolípidos involucrados en la excreción de los fosfolípidos biliares que se expresan casi exclusivamente en la membrana canalicular del hepatocito. La PFIC 3 comparte características bioquímicas, histológicas y genéticas con el déficit de MDR2 en el ratón.

Los pacientes con PFIC 3 tienen niveles bajos de RNAm hepático y baja concentración de fosfolípidos biliares comparados con otras formas de colestasis. Se han publicado algunos casos en los cuales estudios inmunohistoquímicos han confirmado el defecto del gen MDR3 y la ausencia de la MDR3 P-glicoproteína en el tejido hepático. Histologicamente se caracteriza por inflamación periportal, proliferación ductal, degeneración de los hepatocitos y puede evolucionar a la cirrosis y al hepatocarcinoma.

La administración oral de ácido ursodesoxicólico (AUDC) parece ser efectiva en el tratamiento de estos pacientes con resolución o mejoría de los test de función hepática y el cuadro clínico, en el 40% de los casos. Esta terapéutica se basa en que este ácido biliar hidrofílico no tóxico, puede revertir la hepatotoxicidad de los ácidos biliares endógenos acumulados durante la colestasis.

Los pacientes portadores de un defecto completo en la secreción de fosfolípidos, no responden al tratamiento. El trasplante hepático está indicado frente a la evolutividad de la enfermedad en los niños sin respuesta al tratamiento médico.

### **Bibliografía Sugerida**

- 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.
- Bezerra JA and Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis: Order out of chaos. Editorial. *Gastroenterol* 1999;117:1496-1498.
- Jansen PLM, Muller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut* 1998;42:766-767.
- Whittington PF, Whittington GI. Partial External Diversion of Bile for the Treatment of Intractable Pruritus associated with Intrahepatic Cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
- Jacquemin E. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Genetic Basis and Treatment. *Clin Liv Dis* 2000;4-4:753-763.
- Soubrane O, Gauthier F, Devictor D et al. Orthotopic Liver Transplantation for Byler Disease. *Transplantation* 1990; 50:804.