

6º Congreso Argentino de Hepatología Pediátrica
Mesa Redonda: Avances en colestasis

Nuevos avances en la colestasis intrahepática familiar



Paloma Jara

S. Hepatología y Trasplante

Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid

Colestasis intrahepática

Secundarias
Infección, Tóxicos
Inmadurez

Enfermedades primarias del hígado:
SON GENÉTICAS

Sínd. Alagille

Deficiencia alfa1AT

Error innato síntesis ac. Biliar

Enf depósito (Niemann Pick C)

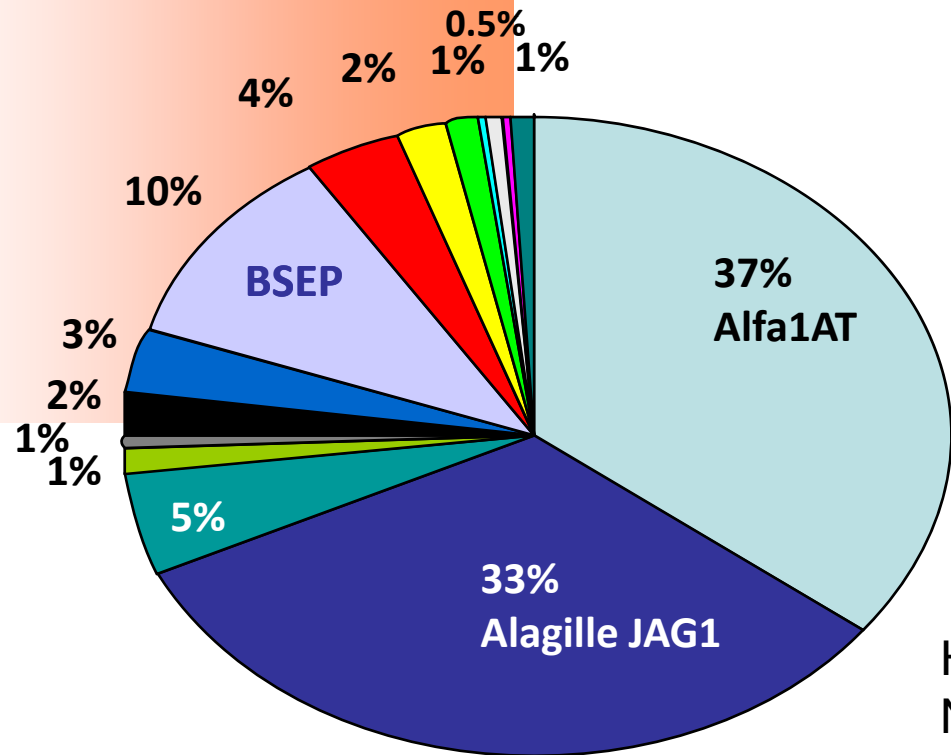
Ciliopatías

“PFIC”: colestasis intrahepática familiar

Colestasis genéticas

Alfa1AT CN	Alagille JAG1	NOTCH2
DCDC2	NPHP3	MDR3
MDR3(1)	BSEP	FIC1
FIC(1),BSEP(1)	TJP2	MYO5B
HNF	ARC	HSD3B7

25%
son CIFP



HI La Paz
N=118

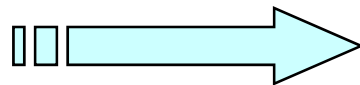
Historia Colestasis Intrahepática “familiar”

1965

Endogamia



“Byler”



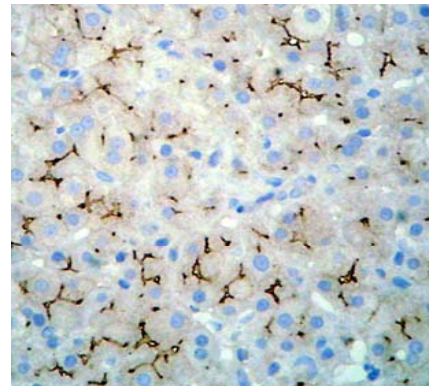
PFIC1
PFIC2

Clínica de
sospecha

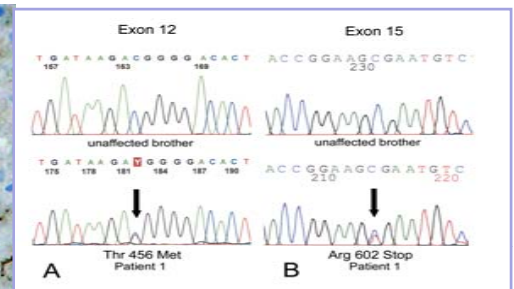
1998 →

FIC1
BSEP
MDR3

Filiación gran parte de PFIC INFANTIL



inmunohistoquímica



secuenciación

MDR3

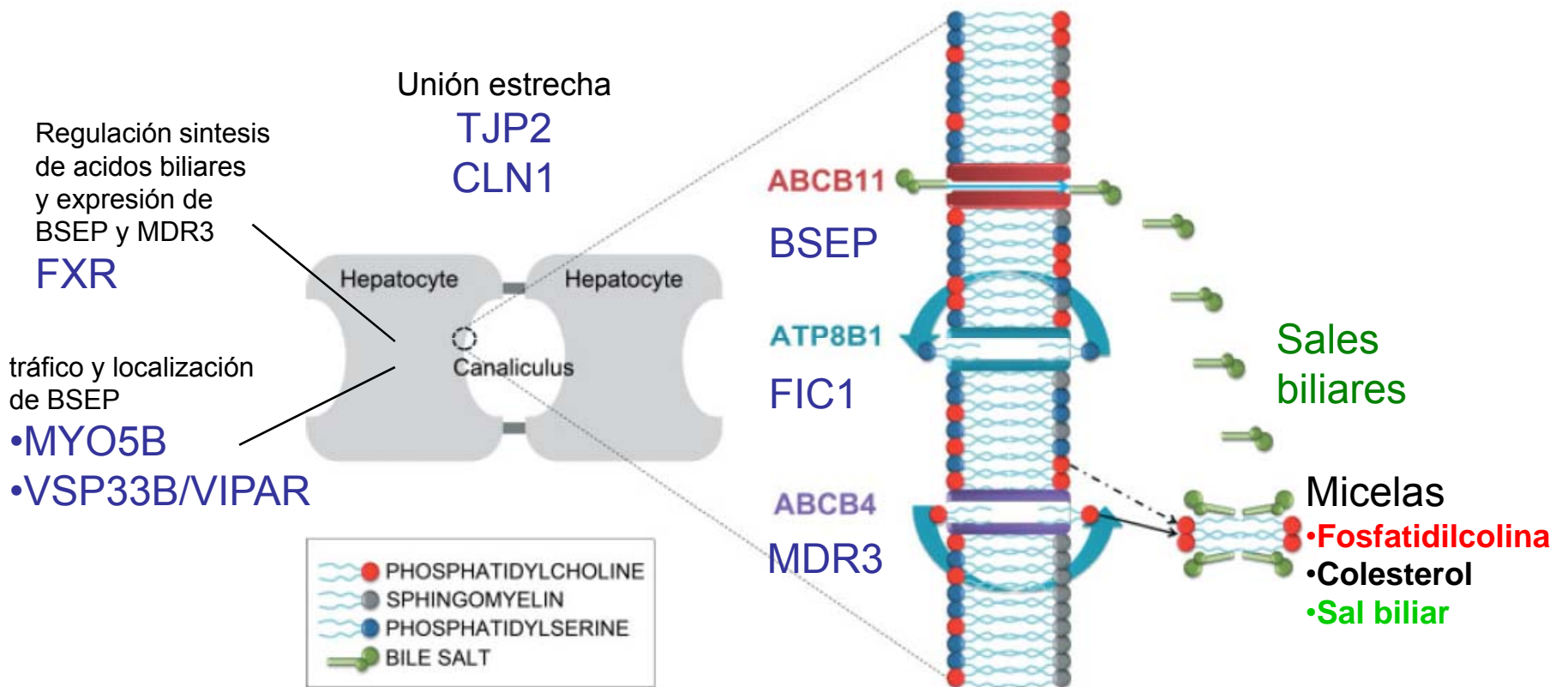
Formas de adulto
Colestasis gestacional

2014 →

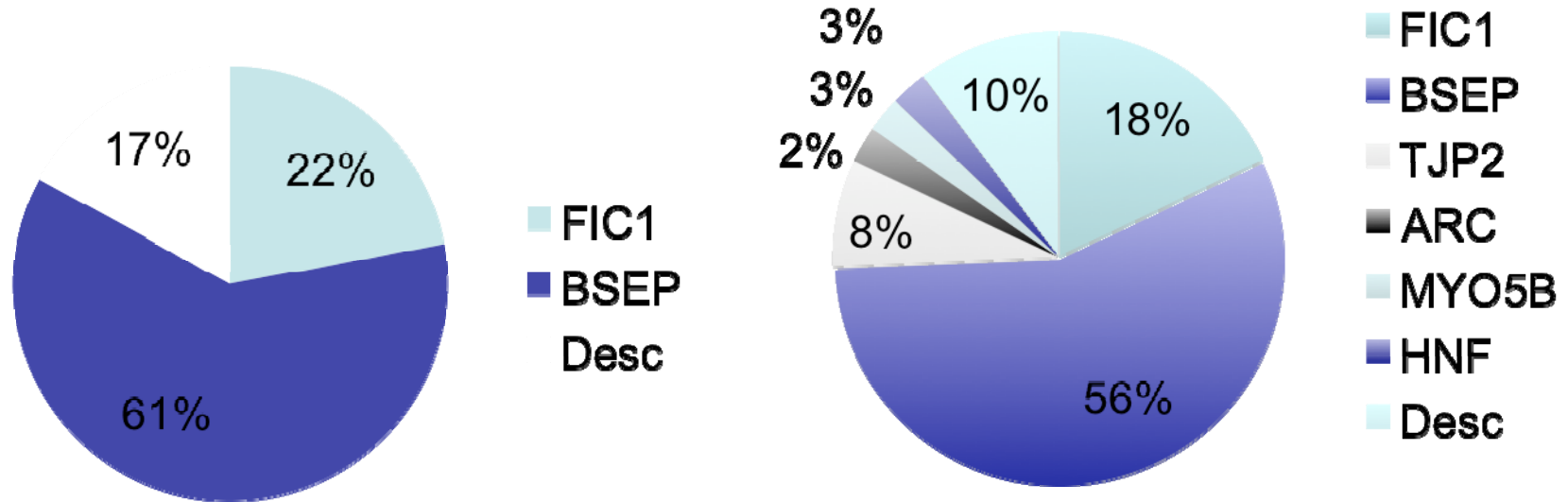
Nuevas enfermedades

Diagnóstico mediante NGS

Diferentes alteraciones del funcionamiento canalicular causan PFIC



Colestasis intrahepática familiar con GGT normal



DAVIT-SPRAUL et al. (Bicetre)
Hepatology 2010

N=62 niños

H La Paz 2017

N=39 niños

Defecto FIC1

flipasa de aminofosfolípidos

Byler 1965
C. Inuit 1986

INICIO

Pawlikowska L. (Multicéntrico)
J Hepatol 2010 N=30

HI La Paz
N=7 casos

Peso RN normal

Colestasis neonatal

GGT normal

Transaminasas ~normales

ABT séricos altos

Biopsia: Colestasis

Edad Consulta

1-3 meses: 6

6º m: 1

BiliT: 5-12 mg/dl

GGT 21-39 U/L

ALT 18-70 U/L

Colesterol N en 6

BH (2-13 m) n=6

Colestasis 6

Ductopenia 4

TGC leve 1

EVOLUCIÓN

DAVIT-SPRAUL (Bicetre)
Hepatology 2010 n=13 casos

Prurito 100 %

Esplenomegalia 31%

Ictericia

• Permanente 69%

• Brotes 8%

• Brotes → Permanente 23%

Diarrea 61%

Pancreatitis 8%

Sangrado 0

TH edad pediátrica: 75%

Tratamiento defecto FIC1

Derivación biliar externa parcial

Pérdida de sales biliares
Menor lesión hepática
Mejoría de síntomas

Problema estético
Colangitis

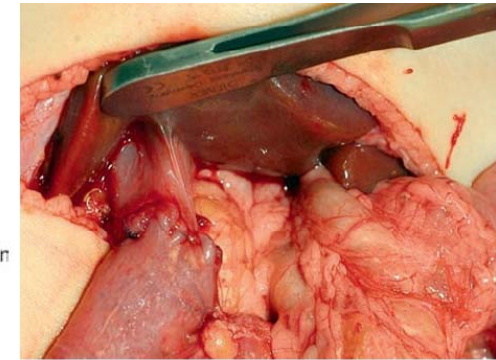
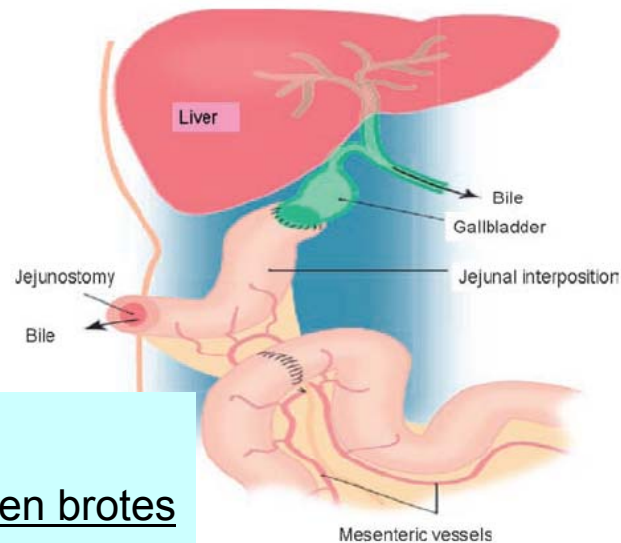


FIG. 2. Cholecystojejunocutaneostomy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis.

Foto: Huiqi Yang, et al. Groningen
JPGN2009

Squires R. JPGN 2017

8 casos operados: 7 colestasis en brotes
Mejor nutrición

HI La Paz 1 caso: mejoría transitoria

Medicación inhibidora de reabsorción intestinal
de sales biliares (iASBT) **No eficaz en FIC1**

Defecto BSEP

Bomba de transporte de ácidos biliares

Principal causa de PFIC

Inicio

Peso RN normal

Colestasis neonatal

GGT normal

Transaminasas elevadas (>200 U/L)

Hepatitis células gigantes 75-100%

Evolución

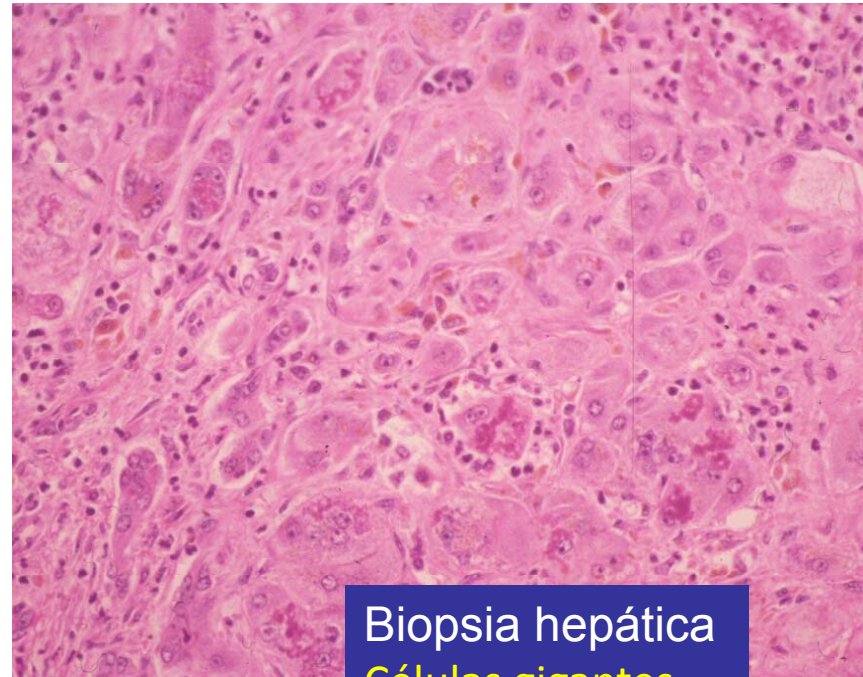
Prurito 100%

Litiasis 39% (La Paz)-28% (Bicetre)

Insuficiencia hepática

Cirrosis

HCC 5% (La Paz) -26% (Bicetre)



Biopsia hepática

Células gigantes

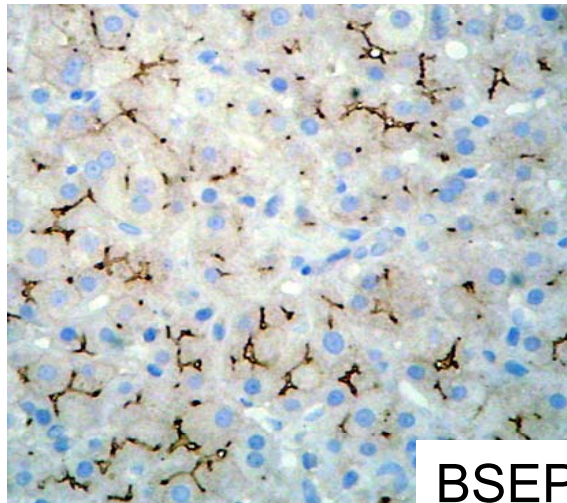
Bicetre: 21/21

HILa Paz: 11/14

Defecto BSEP inmunohistoquímica

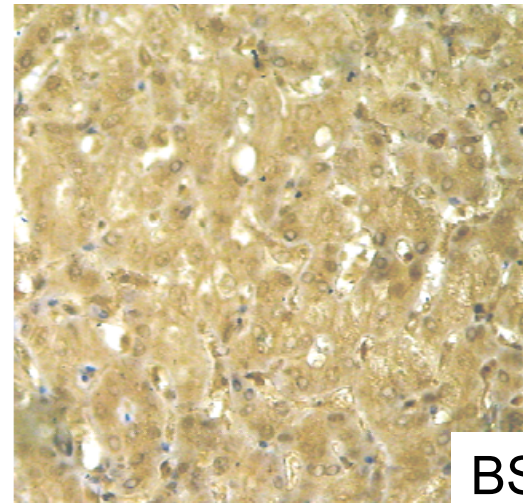
8-25%

Normal



75-90%

Ausente



Mutaciones que permiten
expresión de la proteína
(clínicamente menos severas)

Diagnóstico defecto BSEP

secuenciación ABCB11

Mutación en ambos alelos

1 alelo mutado: descrita colestasis transitoria RN
colestasis gestacional

Implicaciones clínicas de las mutaciones

Menos severas: D482G
E297G

Susceptibles de medicación:

Missense que causan defecto de migración de BSEP a membrana
Pueden mejorar con fenilbutirato

Gonzales E. Hepatology 2015

4-fenilbutirato 500 mg/kg/día : mejora parcial del tráfico intracelular, mejoría clínica
Solamente algunas mutaciones missense responden

Defecto de BSEP

Tratamiento

- Nutricional
- Coleréticos
- **Derivación biliar externa**
- Trasplante hepático

UDCA: Alivio prurito 12/32 (Bicetre)
Mejora expresión de BSEP (Lovaina)

Bicetre: mejoran 1/9

KCH : **mejoran los D482G:** 8 / 11

y E297G: 9 / 12

Hamburgo: indicación restringida

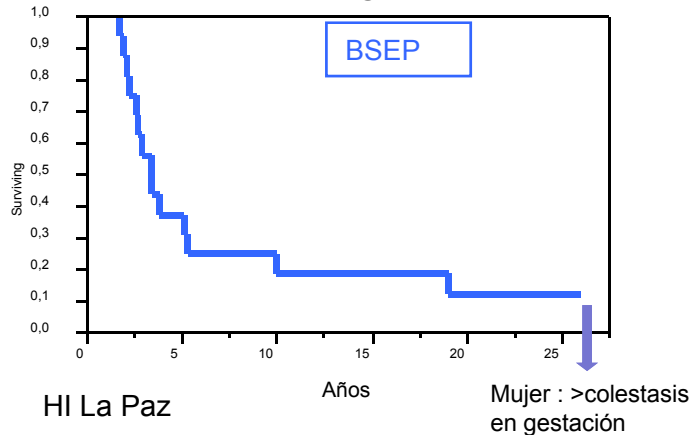
la mayoría precisaron TH en < 2 años postQ

Suecia: **mejoran los E297G** 9/11

Arnell H. JPGN 2010

Inhibidores recaptación ileal (**iASBT**): 20% mejor

Supervivencia hígado propio

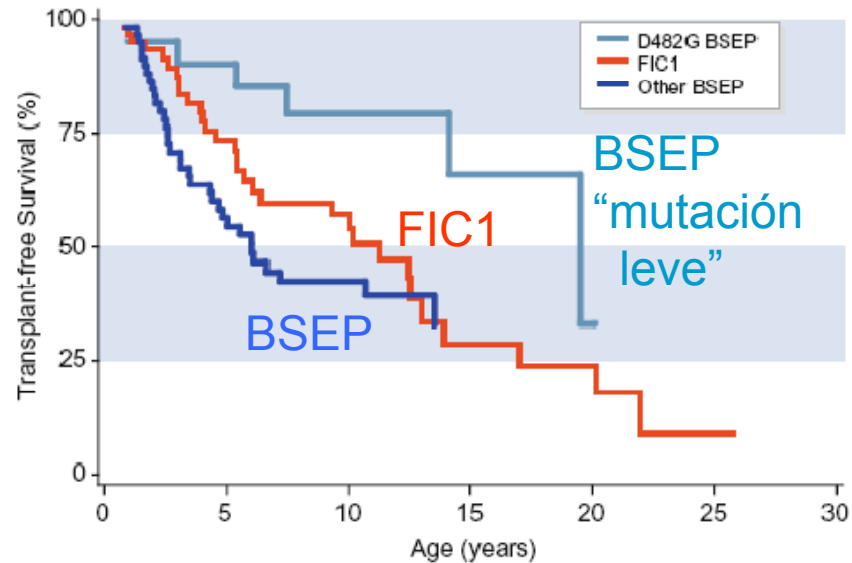


Sopesar medidas de soporte vs riesgo de HCC

Pronóstico

Forma infantil de defecto BSEP o FIC1

supervivencia hígado propio



*Pawlikowska L et al.
J Hepatol 2010*

Multicéntrico (n=145 PFIC)

Problemas postrasplante por la enfermedad original

Defecto de FIC1

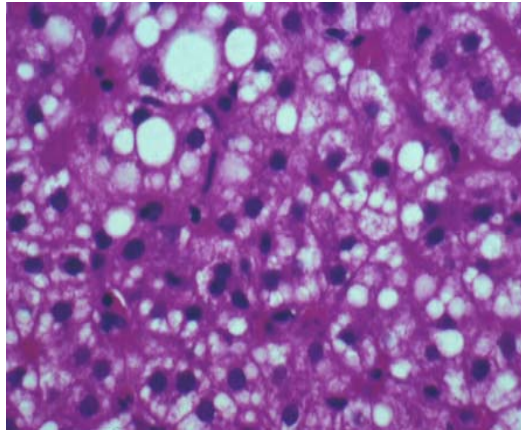
Todos

DIARREA CRÓNICA+Agudizaciones
Posible displasia y Adenocarcinoma colon
PANCREATITIS
No CATCH-UP TALLA

DISFUNCIÓN – ESTEATOSIS

Alt coagulación

CIRROSIS posible



Defecto FIC1
en Intestino
↓ Activ de FXR

Lykavieris P. J Hepatol 2003
Miyagawa-Hayashino A. Liver Transplant 2009

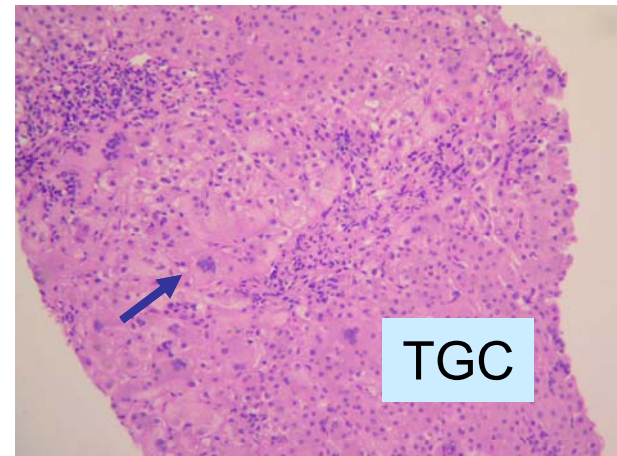
Defecto de BSEP

20%

Anticuerpos anti-BSEP

prurito, **GGT normal**

Tto: Pred/ rituximab/ plasmaféresis



Keytel V. Hepatology 2009
Jara P. NEJM 2009

Defecto de TJP2

TJP2= Zónula Ocludens 2 en la Unión Estrecha

Efecto mutación: claudina1 no se localiza correctamente

*Sambrotta M et al.
Nat Genet. 2014*

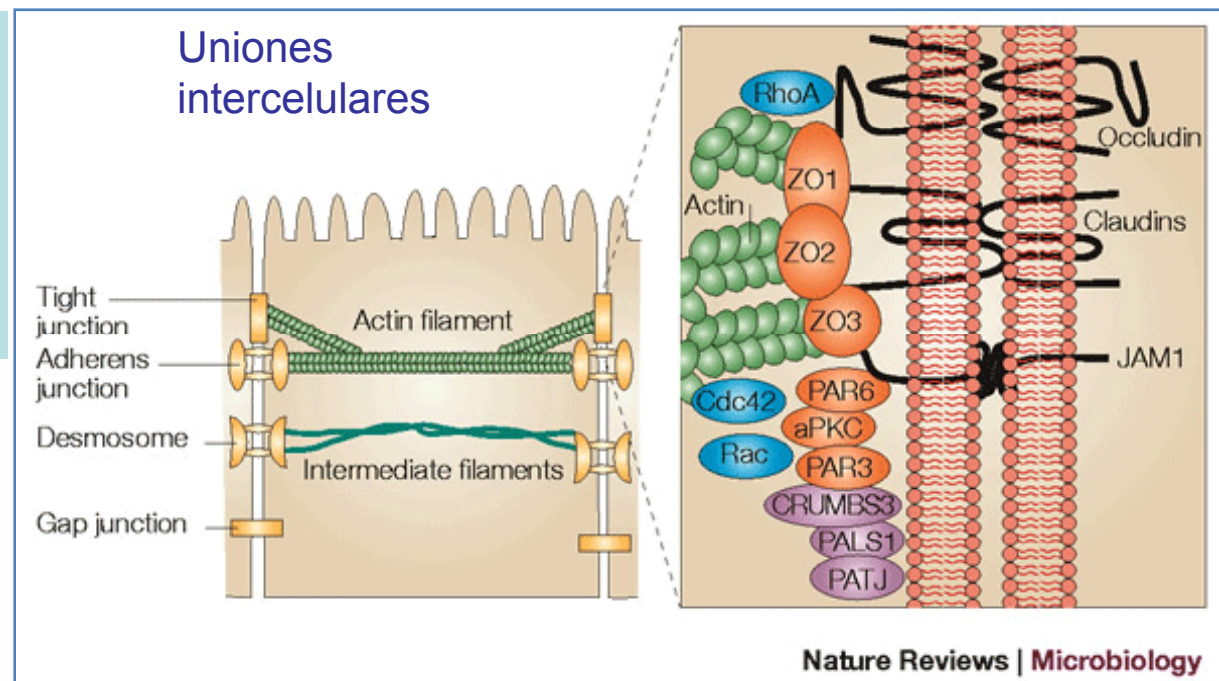
Método: NGS

12 casos: mutaciones TJP2 (cromosoma 9q21.11)

no expresión de TJP2

Enfermedad :

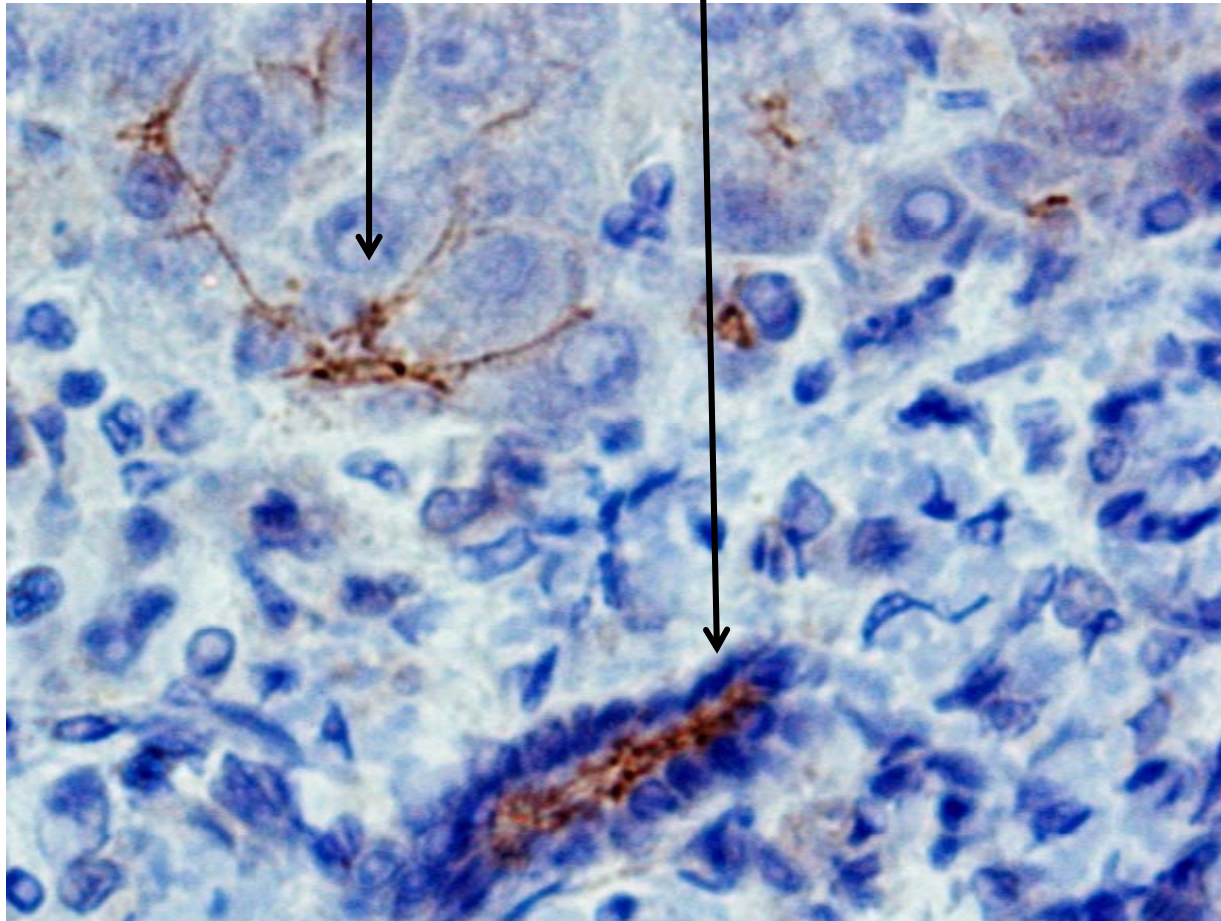
- colestasis neonatal
- progresión (TH)
- Riesgo HCC precoz



Expresión normal de TJP2 (Tight Junction Protein 2) en tejido hepático

Tinción canalicular

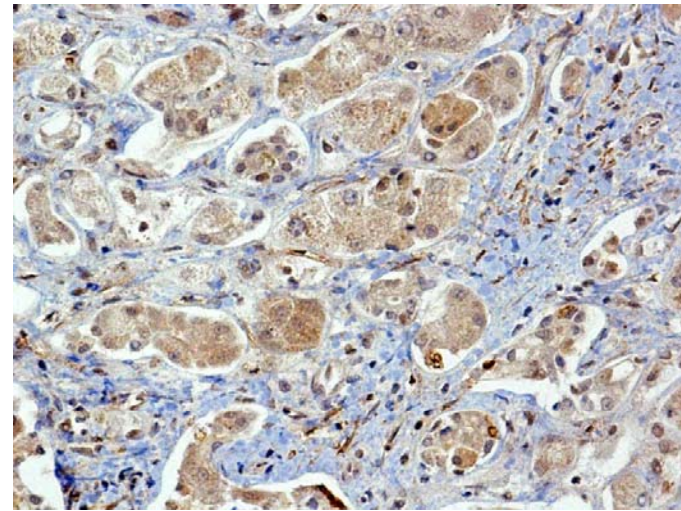
Tinción ductal



HI La Paz: 3 casos defecto TJP2

mutación	Inicio	Evolución	Final
Líbano p.R338X homocigoto	Neonatal BiliT:7 ALT 186 GGT 91 BH:TGC	Colestasis, Insuficiencia Nódulo: Displasia hepatocitaria alto grado	TH (13 m)
Marruecos p.E298X homocigoto	Neonatal BiliT17 ALT 254 GGT 71	Coolestasis, prurito Mal crecimiento	TH (22 m)
España p.S966AfsX8 homocigoto	1 año BiliT 8 ALT 31 GGT 21	Prurito leve BiliT<4 Hígado nodular	sin TH (edad 32 años)

Análisis inmunohistoquímico.
**Ausencia de expresión canalicular y ductal
de TJP2 (los 3 casos)**



Defecto de FXR

FXR (hígado e intestino): regula concentración de ácido biliar en hepatocito

regula
reabsorción
intestinal

modula
recaptación
hepático
(NTCP)

(a través de FGF19)
Actúa sobre enzima CYP7A1 que
cataliza 1º paso de formación
de ácido biliar desde colesterol

Regula eliminación
aumentando expresión de
•BSEP
•MDR3

Gómez-Ospina N
Nature Communications 2016

4 casos

Mutación en gen **NR1H4** (12q23.1)

- Colestasis neonatal: GGT normal ALT alta
- TGC, reacción ductular → cirrosis (TH antes de 2 años)
- Coagulopatía (FXR actúa en cascada de coagulación y complemento)
- Inmunohistoquímica:
FXR indetectable, BSEP indetectable, MDR3 normal

Postrasplante: Colesterol bajo, **Esteatosis del injerto**
(persiste ↓FXR en intestino)

Similar a TH por FIC1

defecto de FIC1: inhibición de FXR
L. Alvarez. Hum Mol Genet 2004

defecto de MYO5B

MYO5B: proteína de citoesqueleto involucrada en formación del canalículo y en dirigir transportadores (BSEP) a membrana

Defecto MYO5B: causa Enf. Inclusión microvilli

Girard M
Hepatology 2014

28 casos EIM



8 (28.5%); colestasis ≈ PFIC

AST/ALT poco elevada GGT normal prurito

IQ: BSEP denso en membrana canalicular

Difícil delimitar clínica y evolución
En NP o trasplante Intestino
Tto: derivación intestino, por prurito

Age at Onset of Cholestasis (Months)	AST/ALT (UI/L)	GGT (UI/L)	Total Bilirubin/Conjugated Bilirubin (μmol/L)
3	93/52	14	88/79
3	77/81	8	204/136
3	103/62	30	93/68
3	89/58	28	81/59
6	96/102	40	170/70
44	51/56	20	211/169
60	75/52	27	111/91
43	124/121	42	83/69

precoces

tardíos

Colestasis por defecto MYO5B

Qiu YL
Hepatology 2017

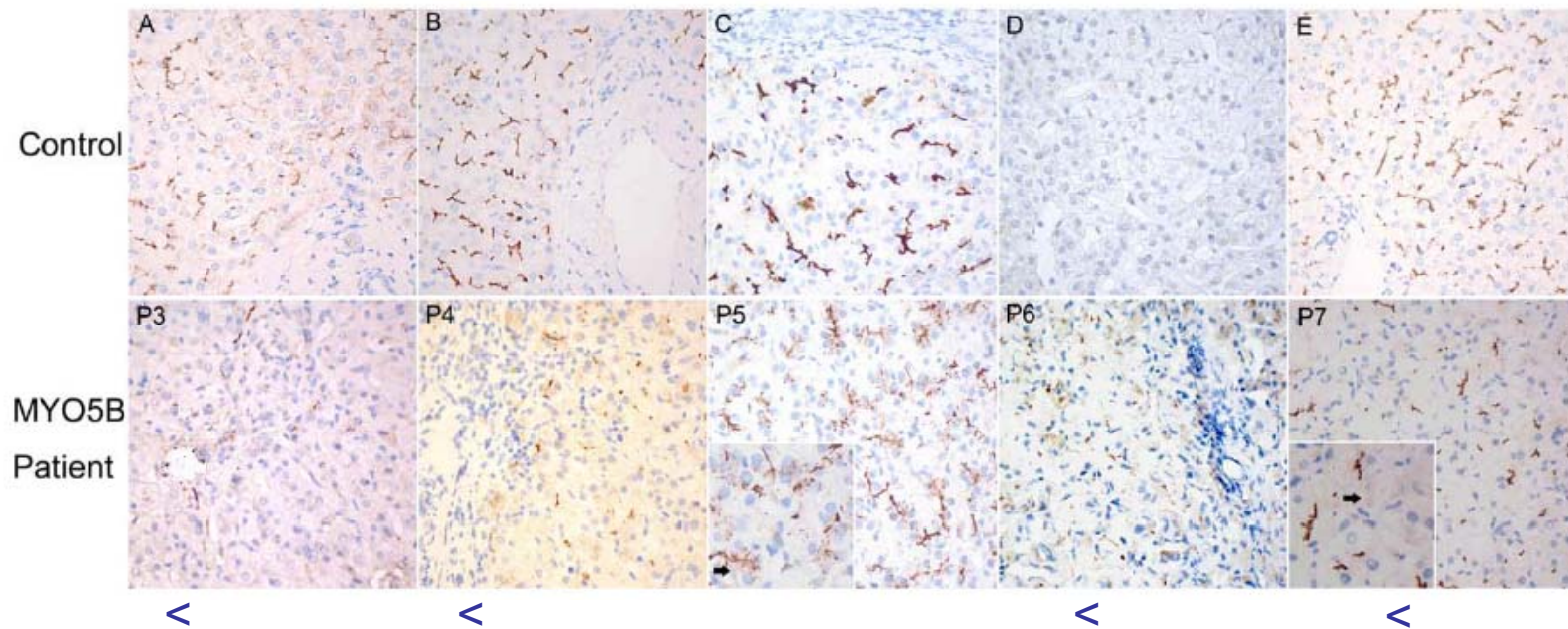
10 pacientes con colestasis MYO5B

SIN MANIFESTACIONES DE ENF. INCLUSION MICROVILLI

Mutaciones “menos severas”

Curso en brotes: prurito, ictericia, GGT N, ALT poco>

Inmunohistoquímica : menor expresión de BSEP



Síndrome ARC

genes: VPS33B o VIPAS39

codifican

VPS33B VIPAR
Proteínas para tráfico intracelular

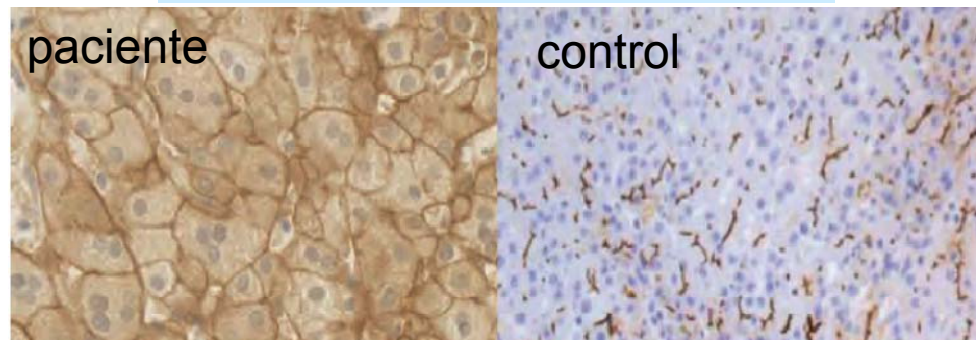
Mutaciones

Efecto sistémico ← ↙ ↘ → Colestasis

Artrogriposis/ pie talo
Tubulopatía (Fanconi)
Displasia renal
Dismorfia
Mal crecimiento
Agenesia cuerpo calloso
Sordera
Ictiosis
Trombopatía
Anomalía cardíaca
Infecciones

GGT normal

Inmunohistoquímica
BSEP mal localizado
(en membrana no canalicular)



Ackermann O. JPGN 2014

PFIC con GGT elevada

Defecto de MDR3

Clínica rara en lactante, más en niño (diag dif otras)
Hepatopatía crónica, algunos rasgos de colestasis

No son PFIC

Defectos identificados **en niños con colestasis**
SERAN ENGLOBADOS en “ciliopatía”

DCDC2 (2016)
NPHP3

Parecidos a atresia biliar
con vía permeable
Colangitis esclerosante neonatal

Estudio gen NOTCH2 está permitiendo filiar colestasis GGT alta
previamente desconocida

Alagille con menos rasgos típicos del síndrome

Defecto de MDR3

Jacquemin E et al
Gastroenterology 2001

Mutación 2 alelos gen

- Colestasis neonatal es rara
- **Hepatopatía progresión a cirrosis**
- Formas respondedoras a UDCA
- **Padres/Madres: litiasis y CI Embarazo**

Italia
Colombo C et al.
JPGN 2011

133 niños, GGT alta

→ 34% alt. gen ABCB4

20 niños : 2 mutaciones
8 niños : 1 mutación

7 disfunción leve asintomática
12 ictericia
7 prurito sin ictericia
GGT 1.5-22 x vn
BH: **prolif ductal-fibrosis-inflamación portal**

Madres/padres
5 Colest gestacional
2 Colestasis anovulatorios
5 Litiasis

Poupon 2001

ADULTOS heterocigotos: posible Litiasis colesterol intrahepática (LPAC)
heterocigotos: UDCA si signos lesión hepática o Colestasis gestacional

Luis Alvarez 2016

defecto de MDR3



GENETIC LIVER DISEASE

Heterozygous *ABCB4* mutations in children with cholestatic liver disease

Raquel Gordo-Gilart¹, Loreto Hierro^{1,2}, Sara Andueza¹, Gema Muñoz-Bartolo^{1,2}, Carola López³, Carmen Díaz^{1,2}, Paloma Jara^{1,2} and Luis Álvarez¹

¹ La Paz University Hospital Health Research Institute-IdIPAZ, Madrid, Spain

² Pediatric Liver Service, La Paz Children's University Hospital, Madrid, Spain

³ Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Pereira Rossell Hospital, Montevideo, Uruguay

Enfermedad es posible en niños heterocigotos

9 niños con enfermedad hepática :
defecto en un alelo del gen *ABCB4* (MDR3)

Tienen **50-78%** de la actividad normal:
contribuye o predispone a enfermedad



RESEARCH ARTICLE

Functional Rescue of Trafficking-Impaired *ABCB4* Mutants by Chemical Chaperones

Raquel Gordo-Gilart¹, Sara Andueza¹, Loreto Hierro^{1,2}, Paloma Jara^{1,2}, Luis Álvarez^{1*}

¹ La Paz University Hospital Health Research Institute-IdIPAZ, Madrid, Spain, ² Pediatric Liver Service, La Paz Children's University Hospital, Madrid, Spain

* luis.alvarez@salud.madrid.org

Rescate de funcionalidad usando fenilbutirato

Fenilbutirato restableció la expresión en membrana en G228R y A934T
No fueron eficaces en mutación G68R y D459H

Modelo in vitro: **aplicación para el tratamiento personalizado en defecto de MDR3**

Conclusiones

Avances en el conocimiento de causas de colestasis infantil

GGT normal

Similitud clínica: BSEP, TJP2, FXR

Similitud clínica hepática: FIC1, MYO5B, ARC

GGT alta

MDR3

Otras nuevas enfermedades genéticas a descartar

Diagnóstico certeza requiere estudio genético NGS “panel hepático”

Dificultad de interpretar hallazgos
(mutaciones no descritas)

Tratamiento: sin muchas novedades aún

Precaución con fenilbutirato: Basar en estudios in vitro