



www.aaeeh.org.ar

Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

3 y 4 de JUNIO DE 2010- HOTEL PANAMERICANO

COLESTASIS GENETICAS Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Marcela Galoppo

Unidad 4- Hepatología
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Buenos Aires

COLESTASIS GENETICAS

PFIC Definición

- Desorden hereditario de presentación en la lactancia con transmisión AR.
- Colestasis de origen hepatocelular progresiva con evolución a la cirrosis e insuficiencia hepática en la infancia o adolescencia

COLESTASIS GENETICAS

PFIC

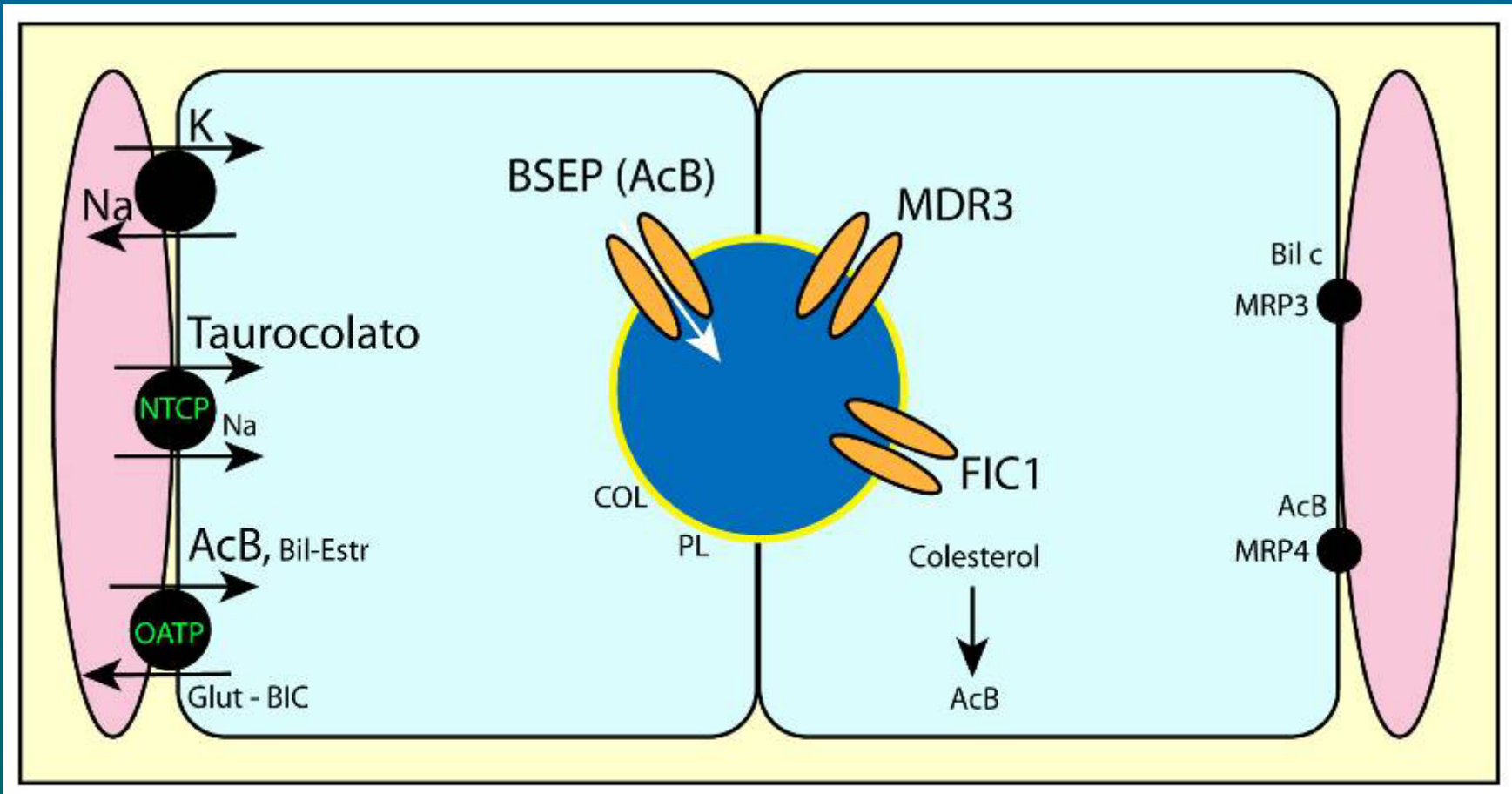
- 10 – 15% de colestasis
- 15% trasplante hepático en la infancia
- PFIC 1 y 2 = 66% casos
- Afectación similar en ambos sexos
- Incidencia estimada 1: 50.000 / 100.000

COLESTASIS GENÉTICAS

PFIC – Clasificación

- PFIC I → BRIC I
- PFIC II → BRIC II
- PFIC III

TRANSPORTADORES DE AcBi



PFIC 1

AR

Gen FIC 1 (ATP 8B1)

C 18 q 21-22

Expresión en:

- Hígado (colangiocito)
- Intestino ↑↑
- Páncreas

Greenland Fliar.

colestasis

Rápidamente
progresiva

PFIC 1

BRIC

Evolución
benigna

Mutaciones diferentes

≠ expresión clínica

Heterocigota

=
Colestasis gestacional

PFIC 1

FIC 1 / ATP8B1



ATP asa tipo P



Translocasa de
Aminofosfolípidos



Normal funcionamiento de proteínas transportadoras
(BSEP)

⇒ ... ↓ Función BSEP



↓ Excreción ácidos biliares → **colestasis**

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 1

GASTROENTEROLOGY 2004;126:756-764

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, Type 1, Is Associated With Decreased Farnesoid X Receptor Activity

FRANK CHEN,* M. ANANTHANARAYANAN,* SUKRU EMRE,[†] EZEQUIEL NEIMARK,*
LAURA N. BULL,[§] A. S. KNISELY,^{||} SANDRA S. STRAUTNIEKS,^{||} RICHARD J. THOMPSON,^{||}
MARGRET S. MAGID,[¶] RONALD GORDON,[¶] N. BALASUBRAMANIAN,* FREDERICK J. SUCHY,*
and BENJAMIN L. SHNEIDER*

*Departments of Pediatrics and [†]Surgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; [§]Department of Medicine, University of California, San Francisco, California; ^{||}Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom; and [¶]Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

PFIC 1

FXR + ácidos biliares
principal regulador de
homeostasis de AcBi

↑ / ↓ expresión
ASBT (enterocitos) y
BSEP (memb. canalicular)

- Condiciones normales:
- ↑↑ ácidos biliares + FXR = ↑ BSEP - ↓ ASBT
- Expresión anormal de FIC 1
- ↓↓↓ FXR → ↓↓ BSEP ↑↑ ASBT
↑ SINT. AC. BIL. → COLESTASIS

PFIC 1

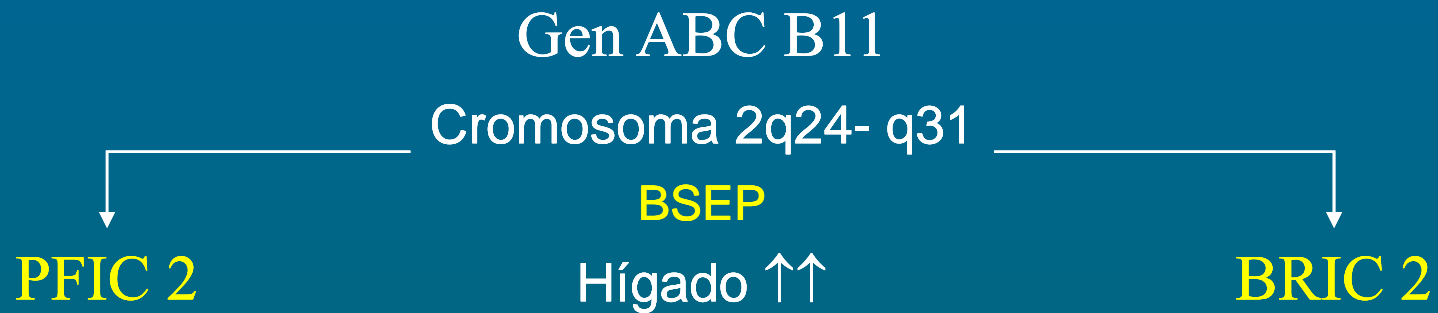
- El gen FIC 1 regula al FXR.
- Su falta de expresión altera la homeostasis de ácidos biliares, con aumento en la síntesis y recaptación intestinal

PFIC 1

- RN
- Ictericia
- Hepatomegalia
- Hepatoesplenomegalia
- Prurito ↑
- Diarrea
 - Malabsortiva o acuosa
- Trastornos del Crecimiento
- Otras
 - Pancreatitis
 - Sordera (neurosensorial)
 - Litiasis vesicular
 - Esteatohepatitis
- Laboratorio
 - ↑ BT (B conjugada)
 - ↑ TGO y TGP
 - ↑ Fal - ↑ 5' N
 - γ GT N/↓
 - Colesterol N
 - ↓ Vitaminas (A-D-C-E-K)
 - ↑ Na/Cl en el sudor
 - ↓ conc. de Ac Bil en bilis
 - ↑ conc. de Ac. Bil en suero

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 2



≠ Expresión

+

-

Heterocigotas

- Colestasis gestacional
- Colestasis inducida por drogas
- Colestasis transitoria neonatal

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 2

- Bc \uparrow - FAL \uparrow - TS \uparrow - γ GT n – AcBi séricos \uparrow - bilis \uparrow
- Ictericia, prurito, hepatoesplenomegalia, trastornos del crecimiento, esteatorrea.
- Riesgo de **hepatocarcinoma** (monitoreo con α fetoproteína e imágenes a partir del año de edad)

DIAGNOSTICO

PFIC 1 - 2

- Colestasis neonatal sin etiología con γ GT normal o leve \uparrow
- Descartar otras causas: trastorno congénito del metabolismo de ácidos biliares.
- Colangiografía: dx diferencial – toma de muestra (AcBi y fosfolípidos) \rightarrow AcBi \downarrow y fosfolípidos normales.
- Histología: HNN colestática con ausencia de prolifer. ductal
 - **Inmunohistoquímica**: - negativa o débil para BSEP \rightarrow Dx
- positiva \rightarrow no descarta
- Análisis molecular

PFIC 1 y 2

Tratamiento

- **Diversión biliar cutánea externa precoz**. Ausencia de respuesta → (correlación genotipo – fenotipo)
- By Pass ileal
- Diversión biliar interna parcial (vesícula – colon)
- **AUDC** (precoz)
 - Ac Bil. Hidrofílico
 - Reemplaza Ac. Bil tóxicos
 - Efecto antiapoptótico – antifibrótico
 - Estimula a nivel transcripcional y post transcrip., la expresión de transportadores canaliculares y de membrana basolateral

PFIC 1 y 2

Tratamiento

- Rifampicina
 - Fenobarbital
 - Colestiramina
 - Vitaminas liposolubles - TCM
- } + receptores nucleares **PXR – CAR** /Ac litocólico (ligando)

- **Trasplante hepático** Emmanuel Jacquemin et al 2003

- No mejora diarrea acuosa ni trastornos del crecimiento
- Esteatohepatitis



Enfermedad sistémica → **Trasplante hepático no curativo**

PFIC 1

- Las manifestaciones extrahepáticas no se corrigen con el trasplante hepático
- Postergar en la medida de lo posible el trasplante hepático en estos pacientes

Diversión biliar primera opción terapéutica

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 3

ABC B4 C 7 q21 → MDR 3 (transp. fosfolípidos)

Mutación



Ausencia de proteínas
Proteína defectuosa

- ↓ excreción de fosfolípidos
- Incapacidad de formar micelas con AcBi
- Efecto detergente de la bilis en epitelio biliar → ↑ γ GT

≠ Expresión

Col. Neonatal

Cirrosis adulto joven



Colestasis del embarazo
Litiasis vesicular



heterocigota para mutación MDR3

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 3

■ Presentación clínica:

- Ictericia
- Prurito
- Hipocolia
- Hepatoesplenomegalia
- Cirrosis e hipertensión portal

■ Histología

- Proliferación ductal
- Infiltrado inflamatorio con fibrosis portal y periportal
- Cirrosis

■ Laboratorio

- ↑ γ GT
- ↑ FAL
- ↑ transaminasas
- Colesterol normal
- AcBi normales
- ↓ Fosfolípidos biliares

DIAGNOSTICO

PFIC 3

- Col. de presentación en 1^{era} infancia, γ GT \uparrow
- γ GT $\uparrow \neq$ PFIC 1 - 2
- Dx. diferencial con: ABVHE, colangitis esclerosante, Sme. Alagille, déficit de α 1 antitripsina, etc.
- Histología: **proliferación ductal**
Inmunohistoquímica: negativa o débil para **MDR3** \rightarrow Dx
positiva \rightarrow no descarta
- **Fosfolípidos biliares** \downarrow - AcBi primarios normales
└──────────┬───────────> % PL \rightarrow severidad de mutación \rightarrow **predice rta al AUDC**
- Análisis molecular

COLESTASIS GENETICAS

PFIC 3

- Tratamiento

- **AUDC** → respuesta en 30%

(dependiendo de la función residual de la proteína)

- **Trasplante hepático**

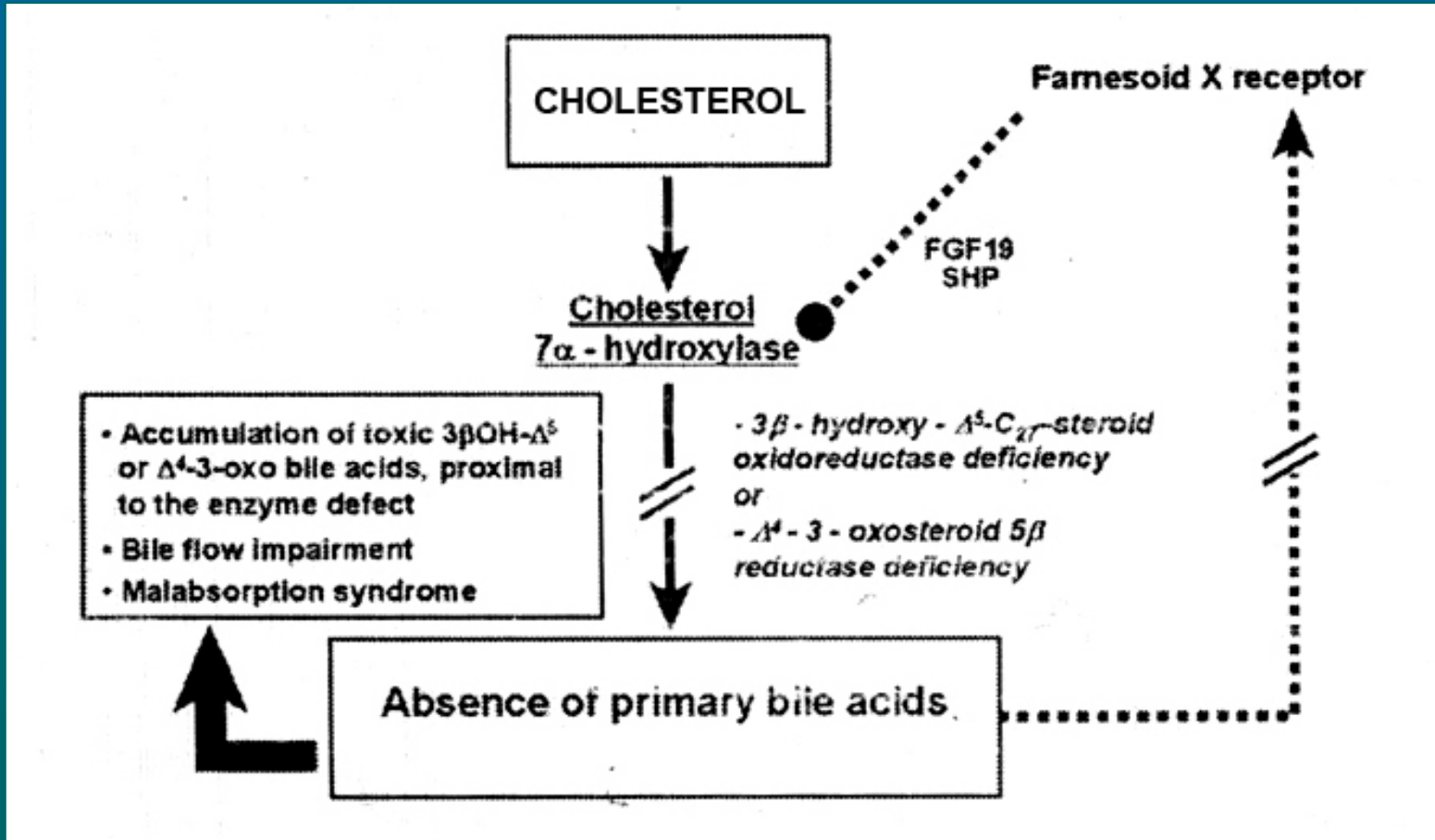
FUTURO

- Análogos de receptores nucleares (FXR)
- Trasplante de hepatocitos (PFIC 2 ???)
- Terapia génica

DEFECTO EN SINTESIS DE AcBi (I)

- Colestasis del 1^{er} Trimestre (AR)
- 1 - 2% colestasis
- Expresión clínica similar a otras causas de Colestasis
- Defecto en expresión de genes que codifican enzimas que participan en síntesis de ácidos biliares primarios (cólico – quenodesoxicólico)
- Enfermedad hepática:
 - Alteración del flujo biliar AcBil dependiente
Esteatorrea y déficit de vit. liposolubles
 - ↑ Metabolitos intermedios → ↑↑ Hepatotóxicos

DEFECTO EN SINTESIS DE AcBi (II)



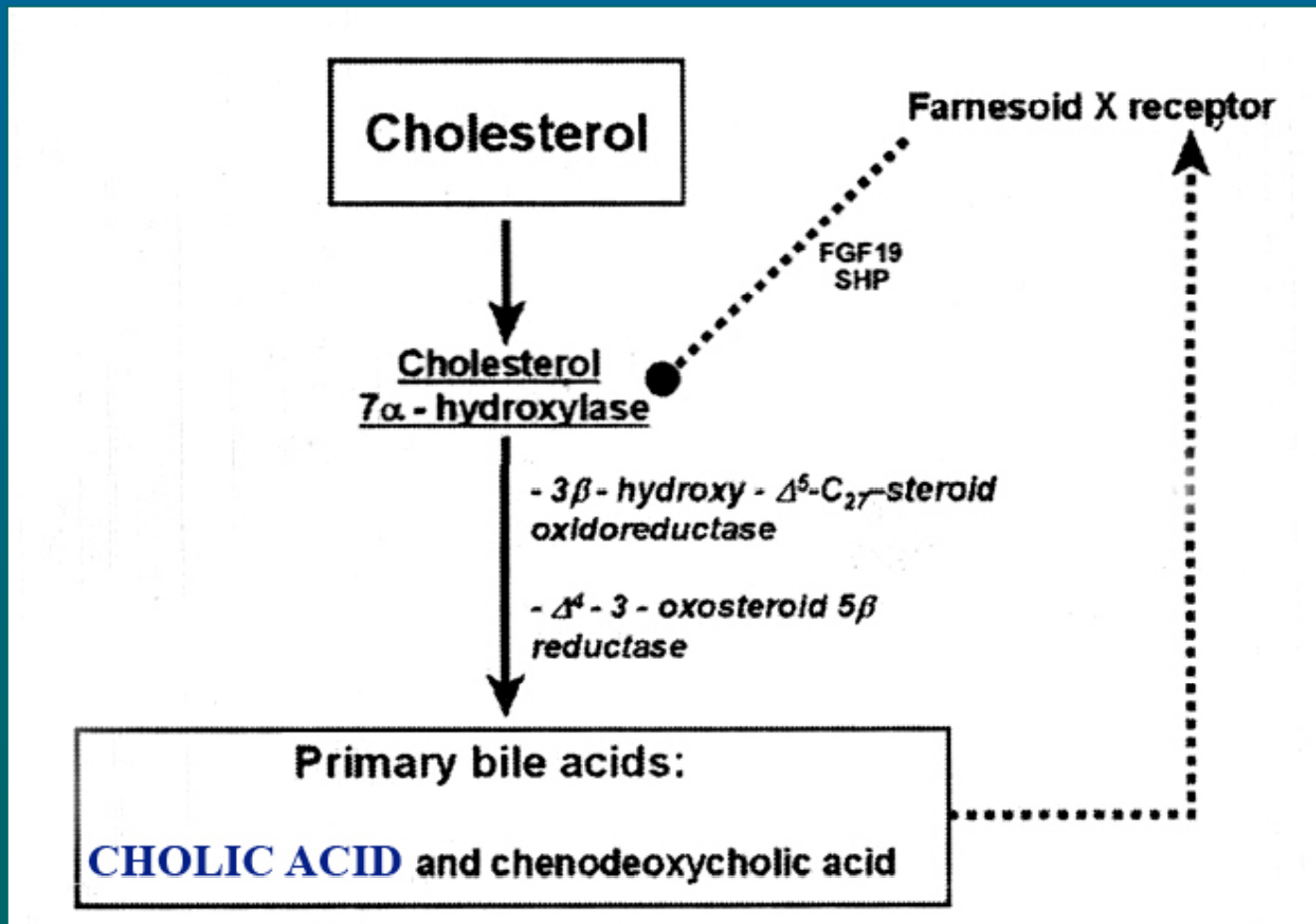
DEFECTO EN SINTESIS DE AcBi (III)

- Tratamiento:
 - Reemplazo con AcBil primarios (precoz) (Ac Cólico)
 - Modifica el pronóstico
- Historia natural —————> Enfermedad hepática progresiva

↓
Cirrosis

↓
Insuficiencia Hepática

DEFECTO EN SINTESIS DE AcBi (IV)



ORIENTACION DIAGNÓSTICA (I)

- Colestasis neonatal (descartar causas + frecuentes)
 - γ GT Normal ó $\downarrow \neq$ PFIC 3
 - Ausencia de prurito
 - [] AcBil primarios séricos \downarrow ó normal
- } \neq PFIC 1 y 2

ORIENTACION DIAGNÓSTICA (II)

Diagnóstico

Espectrometría de masa en orina

- Total de AcBil
- Primarios (cólicos – Quenod)
 - Secundarios (litocólico – desoxicólico)
 - Terciarios (AUDC)

↓
% de metabolitos intermedios (≠ def. enzimático)
(monitoreo de rta. tto.)

Espectrometría de masa en bilis y suero
↓ [] ácidos biliares primarios

Secuenciación génica

DEFICIENCIA DE 3 β HIDROXY C₂₇ ESTEROIDE OXIDOREDUCTASA

- Colestasis neonatal (3m 14 a)
- Curso clínico heterogéneo
 - Col. transitoria temprana \longrightarrow manif. tardías (idiopática)
- γ GT normal - \uparrow TGO – TGP
- Ausencia de prurito
- Hepatomegalia c/sin esplenomegalia
- Síndrome de malabsorción

DEFICIENCIA DE 3 β HYDROXY C₂₇ ESTEROIDE OXIDOREDUCTASA

- Histología: HNN colestásica con transf. gigantocelular
- Diagn. espectrometría de masa en orina
- Trat. **Acido Cólico** → resolución bioquímica e histológica con excelente pronóstico a largo plazo.
- Fibrosis avanzada → mal pronóstico

Diagnóstico rápido y tratamiento precoz

DEFICIENCIA DE $\Delta^4 - 3 -$ OXOESTEROIDE 5β REDUCTASA

- AR
- Colestasis neonatal con γ GT normal o \uparrow
- Rápida progresión a insuficiencia hepática con 50% de mortalidad sin tratamiento
- Presentación \rightarrow hemocromatosis neonatal (excreción de Fe relacionada con ácidos biliares)
- Tto. con Acido Cólico precoz, modifica el pronóstico

DEFICIT DE OXIESTEROL 7α HIDROXILASA

- Rápida progresión
- Sin respuesta al ácido cólico
- Trasplante precoz

Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

EMMANUEL GONZALES,^{*,†,§,||} MARIE F. GERHARDT,[¶] MONIQUE FABRE,^{§,¶} KENNETH D. R. SETCHELL,^{**,+†}
ANNE DAVIT-SPRAUL,^{§§} ISABELLE VINCENT,^{||} JAMES E. HEUBI,^{**,+†} OLIVIER BERNARD,^{*,†,§} and
EMMANUEL JACQUEMIN^{*,†,§,||}

**Pediatric Hepatology Unit, †National Reference Center for Biliary Atresia, ‡Pathology Unit, §§Biochemistry Unit, and ||Pharmacy, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¶Faculty of Medicine Paris - Sud, University Paris - Sud 11, Paris, France; §§INSERM Unité 757, University Paris - Sud 11, Orsay, France; ‡Biology Unit, Groupe Hospitalier Paris - Saint Joseph, Paris, France; and Divisions of **Pathology and ††Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio*

Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

Objetivos:

- Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con Acido Cólico

Material y Métodos:

- n= 15 13/15: 3 β HSD; 2/15 Δ^4 -3-oxo-R
- \bar{x} edad al diagnóstico 3,5 a (r: 1 sem – 13 a)
- Inicio de tto.: x 3.9 a (r: 0,3 a – 13,1 a)
- Seguimiento: x 12,4 a (r: 5,6 a - 15 a)
- \bar{x} dosis de inicio: 13 mg/kg/día
- \bar{x} dosis de fin de tto.: 6 mg/kg/día

Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

Resultados

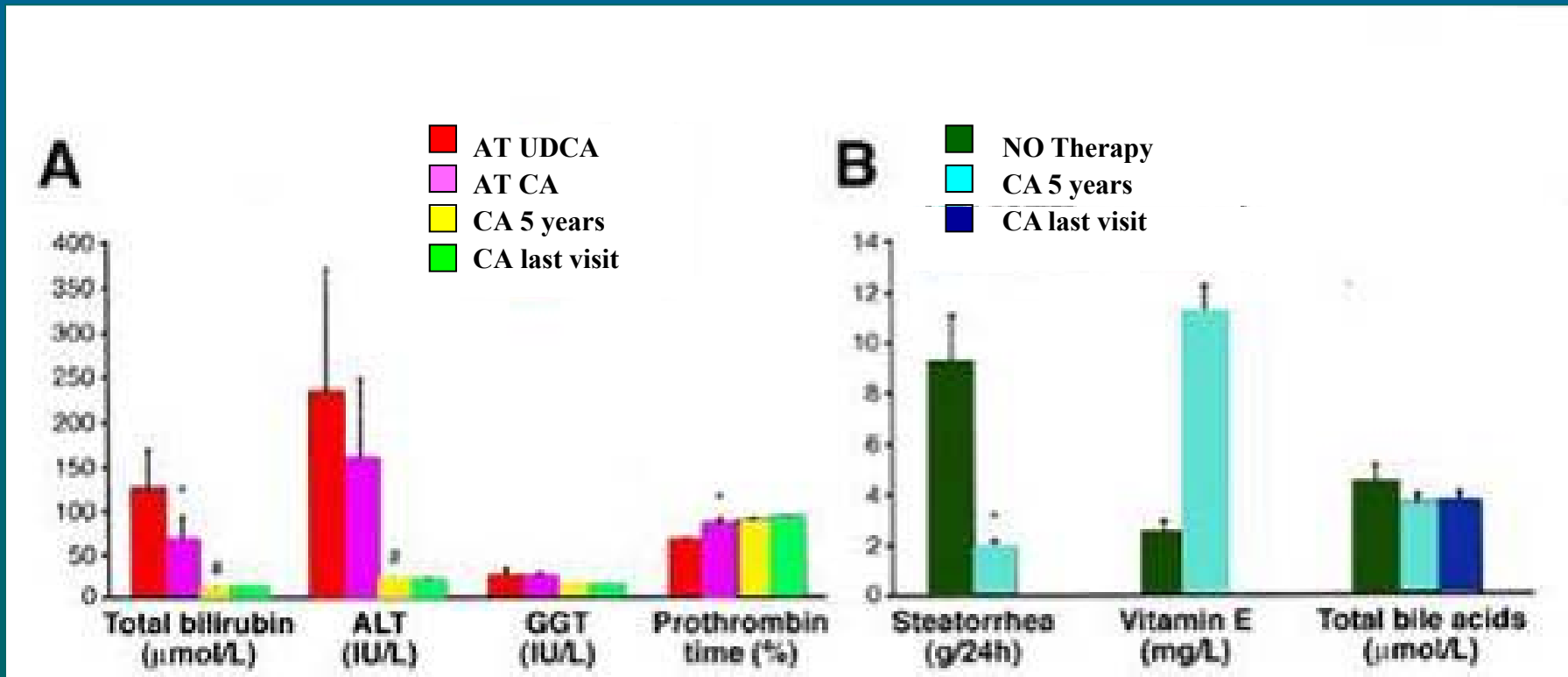
Normalizaron

- Examen físico
- Tests de laboratorio
- Hallazgos ecográficos

- Franca ↓ de la excreción de metabolitos intermedios y ácidos biliares totales
- Buena tolerancia
- Desarrollo pondoestatural normal
- Embarazo normal en 4 pacientes

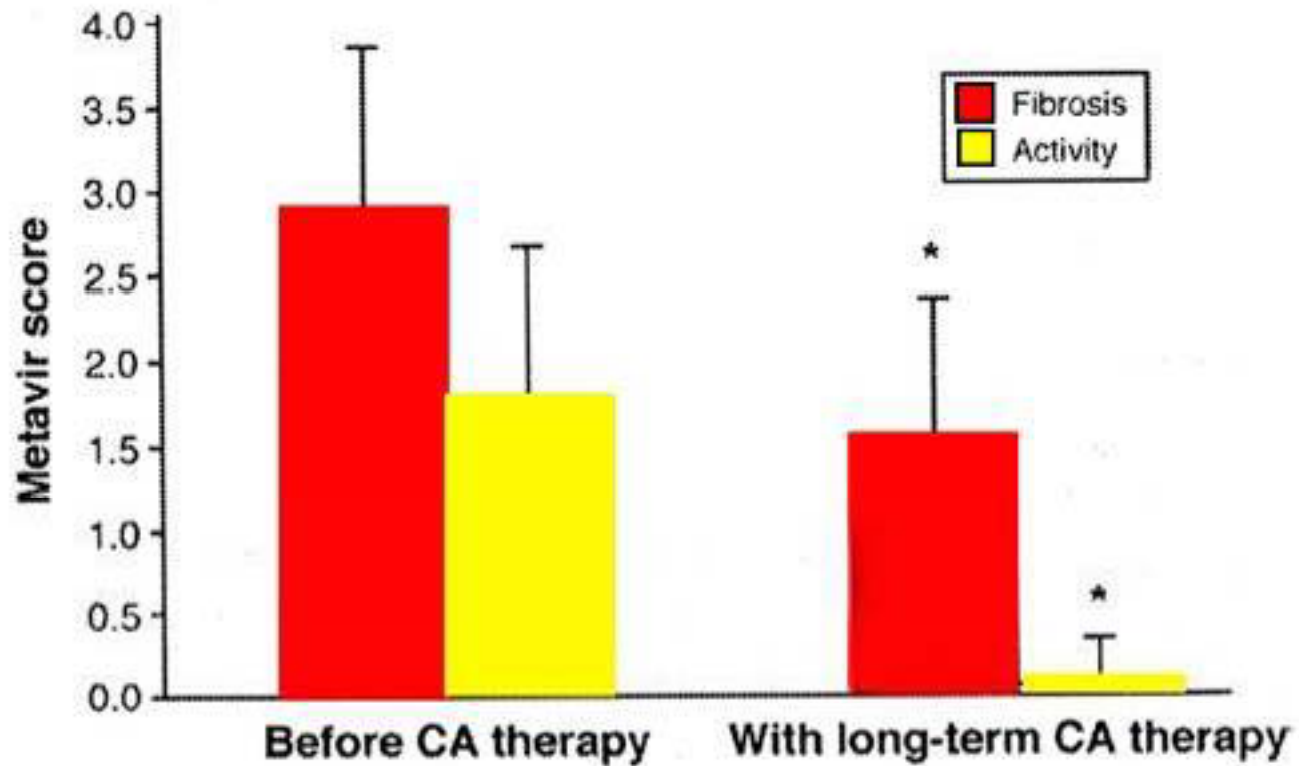
Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

RESULTADOS



Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

RESULTADOS



Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy

Conclusión

- El tratamiento prolongado con Acido Cólico es seguro, con normalización de parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos, con mejoría sustancial del perfil de ácidos biliares e histología hepática.

Muchas Gracias

Dra. Marcela Galoppo



Unidad 4- Hepatología
Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”
Buenos Aires

unidad4@fibertel.com.ar

