

Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular

Fernando Álvarez¹ , Mirta Ciocca² 

RESUMEN

Los avances en biología molecular alcanzados durante los últimos años nos han permitido conocer los genes que intervienen en la secreción biliar y las mutaciones capaces de generar un cuadro de colestasis. Los mecanismos involucrados en la formación de la bilis y su circulación han sido precisados. De acuerdo a la biología de la secreción biliar, clasificamos las causas genéticas de colestasis en 1) anomalías del transporte en las membranas canalicular o basolateral, 2) alteraciones del tránsito de vesículas intracelulares, 3) aumento de la permeabilidad paracelular, 4) mutaciones en los receptores nucleares, 5) colangiopatías, 6) enfermedades hepatocelulares, por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

Esta clasificación fisiopatológica de las colestasis crónicas de la infancia facilitará la orientación diagnóstica de los pediatras y la derivación especializada oportuna, ya que los pacientes deben recibir tempranamente un tratamiento adecuado a las complicaciones de la colestasis.

Palabras clave: colestasis; genética; bilis; pruebas genéticas; terapéutica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10380>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10380.eng>

Cómo citar: Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202410380.

¹ Departamento de Pediatría, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá; ² Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Fernando Álvarez: fernando.alvarez@umontreal.ca

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2024

Aceptado: 28-5-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El progreso de la biología molecular permitió el descubrimiento de genes que intervienen en la secreción biliar y de las mutaciones en estos genes que ocasionan un cuadro de colestasis. Los avances en biología celular nos brindan la posibilidad de explicar los mecanismos por los cuales las proteínas codificadas por esos genes pueden modificar o alterar la secreción de bilis hacia el polo apical —o sea, el canalículo biliar de los hepatocitos— o perturbar su tránsito hacia el intestino por los conductos biliares.

Los antecedentes personales y familiares de los pacientes con colestasis, como así también el examen físico, los exámenes de laboratorio y en algunos casos los estudios radiológicos, orientan hacia la búsqueda de un diagnóstico que explique el cuadro clínico. El diagnóstico preciso se obtendrá con los estudios genéticos, aunque por el momento estos son económicamente onerosos y no accesibles universalmente. Además, en algunos casos no son concluyentes. Los tratamientos para facilitar la secreción biliar o proteger a las células hepáticas de la retención de sales biliares, que son altamente detergentes, existen desde hace algunos años. La malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles consecutiva a la disminución de sales biliares en la luz del intestino impone modificaciones dietéticas que deben instituirse rápidamente. En muy pocos casos, como por ejemplo, en los errores heredados del metabolismo de los ácidos biliares, una terapia específica con la administración de ácidos biliares está disponible.

En algunos casos de colestasis hereditarias, estas pueden ser transitorias y sin progresión hacia la destrucción del parénquima hepático; se denominan “colestasis recurrente benigna”.^{1,2} En general, estos casos están provocados por mutaciones leves o heterocigotos, con conservación de la función parcial de la proteína mutada, codificada por genes conocidos por ser responsables de colestasis progresiva en los casos de mutaciones graves en los dos alelos (enfermedades autosómicas recesivas).

FISIOPATOLOGÍA

La disminución del flujo biliar es una anomalía frecuente en pacientes pediátricos; las causas de esta patología son frecuentemente de origen genético. La secreción biliar comienza en el hepatocito; los componentes de la bilis son producidos o importados por estas células y transportados hacia el canalículo biliar. Algunos

de estos componentes, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y el colesterol, recirculan a partir del intestino y son captados por los hepatocitos y nuevamente secretados en la bilis.³

Los hepatocitos están relacionados por las uniones intercelulares, entre las cuales, las uniones cerradas (“*tight junctions*” o “*zonula occludens*”) son responsables de la división de la membrana plasmática de estas células en dos dominios con funciones diferentes: 1) el polo apical o canalículo biliar, y 2) el polo basolateral, en contacto con la sangre circulante por los sinusoides hepáticos. Cada uno de estos dominios celulares contiene proteínas y conforman transportadores y receptores con diferentes funciones. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas modifican la constitución de la bilis y, como consecuencia, producen una colestasis por retención de productos tóxicos para los hepatocitos o por ausencia de productos esenciales para la formación de una bilis normal.

Las proteínas fabricadas en el retículo endoplásmico son procesadas y transportadas por vesículas especializadas hacia su destino final, sea el polo apical o el basolateral. Estas vesículas circulan utilizando el citoesqueleto como vía y unidas a él por un complejo de proteínas. Mutaciones de los genes que codifican estas proteínas modifican la circulación de vesículas disminuyendo el número de transportadores en la membrana plasmática y, en consecuencia, alterando la secreción biliar.

Alteraciones en la transcripción del ADN, y su consecuencia en la generación del ARNm, se traducen en ausencia o disminución de una proteína. La transcripción de genes está influenciada por diferentes receptores nucleares. Mutaciones en los genes que codifican algunos de los receptores nucleares generan una disminución de estos y, en consecuencia, la falla en la transcripción de genes que codifican proteínas comprometidas en la secreción biliar.

La alteración funcional de los hepatocitos, debida a la acumulación de productos tóxicos en algunas enfermedades metabólicas, o una deficiencia en la producción de energía necesaria en la mayoría de los procesos metabólicos pueden indirectamente afectar la secreción biliar. Los errores en el metabolismo de los ácidos biliares modifican la formación de bilis, disminuyendo la cantidad disponible de un componente esencial, que son las sales biliares, y acumulando en la célula productos tóxicos como

son los intermediarios del metabolismo de los ácidos biliares.

La bilis circula de los canalículos biliares hacia los conductos interlobulares. Estos y los conductos de mayor dimensión son tapizados por células epiteliales, denominadas colangiocitos. Las alteraciones en el desarrollo embriológico de los conductos biliares, en la función de los colangiocitos o la destrucción de estos por un aumento relativo de la concentración de sales biliares en la bilis producen una retención biliar y los consecuentes síntomas y signos de colestasis.

PATOLOGÍAS RESPONSABLES DE COLESTASIS

De acuerdo con la biología de la secreción biliar, podemos clasificar las causas de colestasis, en aquellas que se producen por

1. Anomalías del transporte en las membranas canalicular o basolateral.
2. Alteraciones del tránsito de vesículas intracelulares.
3. Aumento de la permeabilidad paracelular.
4. Mutaciones en los receptores nucleares.
5. Colangiopatías.
6. Enfermedades hepatocelulares, por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

Las enfermedades que corresponden a cada una de estas anomalías son descriptas en la *Tabla 1, Figura 1*.

Clínicamente podemos distinguir las enfermedades en la cuales la colestasis es la única o la predominante manifestación de la enfermedad y aquellas en las que la colestasis es parte de un síndrome más complejo.

Según los exámenes de laboratorio, podemos considerar las colestasis con gamma-glutamyltransferasa (GGT) sérica normal y aquellas en las cuales la GGT se encuentra aumentada.

Teniendo en cuenta la función hepática en la presentación de la enfermedad, esta puede ser normal o insuficiente, según la etiología considerada.

DISCUSIÓN

Analizadas individualmente, la incidencia de cada una de estas enfermedades es relativamente rara. Sin embargo, considerando el conjunto de causas genéticas de colestasis, estas representan más de un tercio de las etiologías durante los primeros tres meses de vida. Aunque

el desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido precisar la causa en la mayoría de los casos, aún quedan pacientes sin diagnóstico definitivo.

Las técnicas destinadas al diagnóstico genómico han avanzado rápidamente durante las últimas dos décadas, lo que resultó en una más amplia disponibilidad y menor costo. El campo del diagnóstico molecular fue revolucionado con el descubrimiento de secuenciadores de alto rendimiento o de nueva generación (*next-generation sequencing*: NGS), que permiten el análisis simultáneo de múltiples genes. Estas técnicas pueden aplicarse a genes específicos asociados con una presentación clínica particular (panel de genes dirigidos), realizar las secuenciaciones completas del exoma (*whole-exome sequencing*: WES) o del genoma (*whole-genome sequencing*: WGS). De acuerdo a la presentación clínica del paciente, es aconsejable comenzar la evaluación genética con un panel de genes dirigido y posteriormente ampliarlo a las otras dos técnicas, si el diagnóstico no es concluyente.

La mayor accesibilidad de estas técnicas ha permitido la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas con el cuadro de colestasis neonatal, durante la última década (*Tabla 1*).

En un estudio multicéntrico, realizado por investigadores que desarrollaron uno de los primeros paneles de detección de mutaciones en genes relacionados con colestasis, se informaron los resultados sobre 66 genes en 2433 pacientes, en los cuales no se había identificado una etiología. La lista de genes examinados en la búsqueda de mutaciones comprendía a los responsables de la formación y metabolismo de los ácidos biliares, los que producen enfermedades peroxisomales o mitocondriales, los responsables de colangiopatías, los que modifican la permeabilidad paracelular, o alteran el transporte de vesículas o moléculas hacia la bilis, y aquellos que regulan la transcripción de genes involucrados en la secreción biliar. Un aspecto muy importante de este estudio es que nos muestra la frecuencia de patologías hereditarias responsables de colestasis. El síndrome de Alagille, consecuencia de mutaciones en los genes *JAG1/NOTCH2*, es la enfermedad más frecuente, seguido por el déficit de *CFTR*, la deficiencia en alfa-1-antitripsina y las mutaciones del gen *ABCB11* que codifican para el transportador de ácidos biliares en la membrana del canalículo biliar. Mutaciones del gen de la

TABLA 1. Variantes genéticas asociadas con colestasis en la infancia

a) Anomalías en el transporte de componentes de la bilis en los polos apical y basolateral				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Canalículo	<i>ATP8B1</i>	FIC1	Translocasa de amino-fosfolípidos.	Colestasis neonatal. Diarrea.
	<i>ABCB11</i>	BSEP	Transporte de sales biliares.	Colestasis neonatal.
	<i>ABCB4</i>	MDR3	Transporte de fosfolípidos.	Colestasis neonatal.
	<i>ABCC2</i>	MRP2	Transporte de Bi-glucuronato de bilirrubina.	Aumento Bi directa en suero. Síndrome de Dubin-Johnson.
Basolateral	<i>SLC10A1</i>	NTCP	Importación de ácidos biliares.	Colestasis.
	<i>SLC01B1</i>	OATP1B1 y 1B3	Importación de Bi-glucuronato de bilirrubina.	Aumento de Bi directa en suero. Síndrome de Rotor.
	<i>SLC51A-SLC51B</i>	OSTa-OSTb	Soluciones orgánicas.	Colestasis. Diarrea.
<i>Bi: bilirrubina.</i>				
b) Anomalías del tránsito intracelular de vesículas				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Vesículas	<i>VIPAS39</i>	SPE39	Polaridad celular.	Artrogriposis, disfunción renal, colestasis
	<i>VPS33B</i>	VPS33B	Reciclaje de vesículas.	
	<i>VIPAR</i>	VIPAR		
	<i>VPS50</i>	Subunidad del complejo EARP/GARP11		
	<i>MYO5B</i>	Miosina Vb	Polaridad celular.	Colestasis,
	<i>UNC45A</i>	Unc45A asociada a miosina	Reciclaje de vesículas. Complejo proteico con miosina.	diarrea congénita. Colestasis, diarrea, fragilidad ósea, sordera.
c) Aumento de la permeabilidad paracelular				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Uniones cerradas	<i>CLDN1</i>	Claudina-1	Complejo proteico de uniones cerradas.	Colangitis esclerosante neonatal.
	<i>TJP2</i>	Proteína 2 de las uniones cerradas	Complejo proteico de uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
	<i>USP53</i>	Ubiquitina específica 53	Interactúa con TJP2.	Colestasis neonatal.
	<i>LSR</i>	Receptor de lipoproteínas estimulado por lipólisis	Formación de uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
	<i>PLEC</i>	Plectina	Asociación microtúbulos-microfilamentos y filamentos intermediarios con uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
d) Defecto en la producción de receptores nucleares				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Núcleo	<i>NR1H4</i>	Receptor-X-farsenoide	Receptor nuclear de ácidos biliares. Aumenta la expresión de BSEP.	Colestasis neonatal.
e) Colangiopatías con pobreza de conductos biliares				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Asociada a microtúbulos	<i>KIF12*</i>	Miembro 12 de la familia de quinesinas	Desarrollo de conductos biliares.	Colestasis.
Núcleo	<i>HNF1B*</i>	HNF1 "homeobox B"	Desarrollo del nefrón.	Pobreza de conductos biliares. Colestasis. Pobreza de conductos biliares. Quistes renales.
Membrana plasmática	<i>ABCC12</i>	ATP-"binding cassette" subfamilia C, miembro 12	Transporte molecular.	Colestasis. Pobreza de conductos biliares.
Membrana plasmática	<i>JAG1-NOTCH2</i>	Jagged 1 y su Receptor-Notch 2	Desarrollo vascular.	Síndrome de Alagille. Pobreza de conductos biliares.

*Asociadas con microtúbulos y función ciliar.

f) Colangiopatías secundarias a anomalías ciliares

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Citosol-tubulina	<i>DCDC2</i>	Dominio Z de doble-cortina	Aumenta polimerización de microtúbulos.	Colestasis.
Centrosomas	<i>ZFYVE19</i>	"Zinc finger" FYVE-19	Afecta función ciliar.	Colangitis esclerosante neonatal.
Cilias-centrosomas	<i>INVS</i>	Inversina	Desarrollo tubular (renal).	Colestasis neonatal.
	<i>NEK8</i>	NIMA cinasa-8		Colestasis. Nefronoptosis.
	<i>NPHP9</i>	Nefrocistina		
Citosol	<i>CC2D2A</i>	"Coled-coil" C2 dominio 2A	Alteración de formación de cilias.	Colestasis.
Cuerpo basal de cilias	<i>MKS1</i>	MKS complejo	Alteración de formación de cilias.	Colestasis.
	<i>TMEM216</i>	Proteína transmembrana 216		
Núcleo	<i>HNF1</i>	HNF1	Desarrollo del nefrón.	Colestasis. Pobreza de conductos biliares.
		"homeobox B"		
Membrana plasmática	<i>PKD1L1</i>	Policistina 1	Función ciliar.	Formación de quistes.

g) Transporte en los colangiocitos

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Membrana plasmática	<i>CFTR</i>	Canal de cloro	Excreción de cloro.	Fibrosis quística.

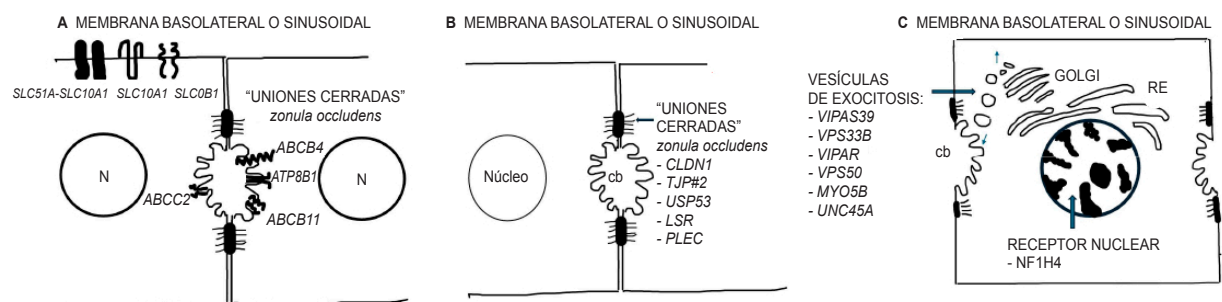
h) Perturbación de la función hepatocelular

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Reticulo-endoplásmico	<i>SERPINA1</i>	Alfa-1-antitripsina	Anti-elastasa.	Colestasis.
Citosol	<i>GALT</i>	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Metabolismo de la galactosa.	Colestasis. Insuficiencia hepática.
Mitocondria	<i>CYP27A1</i>	27-Hidroxilasa	Metabolismo de los ácidos biliares.	Colestasis.
Peroxisomas	<i>EHHADH</i>	Enoil-Co A hidratasa, 3-hidroaxil CoA deshidrogenasa	Oxidación en peroxisomas.	Colestasis. Enfermedad de peroxisomas.

i) Errores del metabolismo de los ácidos biliares (las enzimas más frecuentemente implicadas)

Localización	Gen	Proteínas	Función	Síntomas y signos
Reticulo-endoplásmico	<i>HSD3B7</i>	3B-Hidroxi-C27-esteroide oxido-reductasa	Metabolismo de ácidos biliares.	Colestasis.
Citosol	<i>AKR1D1</i>	4-3 Oxoesteroide 5B reductasa	Metabolismo de ácidos biliares.	Colestasis.
	<i>BAAT</i>	Amidación aminoácidos N-acetiltransferasa	Amidación de ácidos biliares.	Colestasis.

FIGURA 1. Diferentes mecanismos de excreción biliar que son modificados por mutaciones en genes particulares que producen colestasis crónicas en la infancia



A. Transportadores en las membranas del canalículo biliar y sinusoidal afectados en las colestasis crónicas. B. Genes mutados que facilitan el aumento de la permeabilidad paracelular. C. Mutaciones en genes que perturban el tránsito de vesículas a partir del aparato de Golgi hacia las membranas celulares.

N: núcleo; RE: retículo endoplásmico; cb: canalículos biliares.

polimerasa del ADN (*POLG*) mitocondrial es la patología de los orgánulos celulares más frecuente. De los ADN analizados, 265 (12 %) mostraron mutaciones que permitieron confirmar un diagnóstico de enfermedad heredada.⁴

Establecer una clasificación de las causas de colestasis hereditarias según el mecanismo o la estructura celular o tisular afectadas por la mutación genética permite imaginar y diseñar diferentes estrategias terapéuticas.^{5,6} La reproducción de las mutaciones en modelos de cultivos celulares o en animales de laboratorio facilita el ensayo de diferentes moléculas y, en algunos casos, la implementación de terapia génica.^{7,8}

En todos los casos, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de una enfermedad permite una mejor interpretación de los síntomas y signos, además de la elección y seguimiento del tratamiento. Una fuerte orientación diagnóstica es posible en el momento de la evaluación clínica y del laboratorio inicial, limitando el uso excesivo de recursos.

En conclusión, proponemos una clasificación fisiopatológica de las colestasis crónicas de la infancia para facilitar la orientación diagnóstica de los pediatras y la derivación oportuna al especialista. No hay dudas de que el conocimiento del genotipo del paciente nos permitirá establecer un pronóstico y evaluar la necesidad y el momento de un trasplante hepático.⁹ ■

REFERENCIAS

1. Kornitzer GA, Alvarez F. Case Report: A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis. *JPGN Rep.* 2021;2(3):e087.
2. Beauséjour Y, Alvarez F, Beaulieu M, Bilodeau M. Description of two new ABCB11 mutations responsible for type 2 benign recurrent intrahepatic cholestasis in a French-Canadian family. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(6):311-4.
3. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5641-9.
4. Karpen SJ, Kamath B, Alexander JJ, Ichetovkin I, Rosenthal P, Sokol RJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):654-60.
5. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(1):75-84.
6. Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini H, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100844.
7. Weber ND, Odriozola L, Ros-Gañán I, García-Porrero G, Salas D, Argemi J, et al. Rescue of infant progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 mice by repeated dosing of AAV gene therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(5):100713.
8. Wei G, Cao J, Huang P, An P, Badlani D, Vaid KA, et al. Synthetic human ABCB4 mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c.Abc4^{-/-} mouse model of PFIC3. *J Hepatol.* 2021;74(6):1416-28.
9. van Wessel DB, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020;73(1):84-93.