



Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas

Mirta Ciocca¹ , Fernando Álvarez²

RESUMEN

En los últimos años, el acceso a técnicas genéticas de alto rendimiento permitió poner en evidencia nuevos diagnósticos, autorizándonos hoy a decir que las causas genéticas representan, en su conjunto, más de un tercio de las etiologías de colestasis en el recién nacido y lactante. Ante un paciente pediátrico con colestasis, con hallazgos clínicos y bioquímicos semejantes, un diagnóstico genético temprano va a facilitar un tratamiento específico, demorar o excluir procedimientos diagnósticos invasivos (por ejemplo, una biopsia hepática) y ofrecer el consejo genético a la familia.

Recientemente, hemos publicado una clasificación de las colestasis genéticas, considerando cómo el defecto molecular afecta la secreción biliar. En esta oportunidad, decidimos resumir brevemente cada una de ellas, para facilitar su identificación por el pediatra, el cual representa el primer profesional capaz de detectarlas y realizar la derivación oportuna a un centro de alta complejidad.

Palabras clave: colestasis; genética; pruebas genéticas; diagnóstico; evolución clínica; cirrosis.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10579>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10579.eng>

Cómo citar: Ciocca M, Álvarez F. Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas. *Arch Argent Pediatr*. 2025;e202410579. Primero en Internet 8-MAY-2025.

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

Correspondencia para Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2024

Aceptado: 10-2-25



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

Las colestasis en recién nacidos y lactantes son la consecuencia de una variedad de etiologías infecciosas, malformativas, inmunitarias, endocrinológicas, tóxicas, o pueden obedecer a defectos genéticos. En centros hospitalarios pediátricos, las causas más frecuentes de colestasis son hereditarias. Es importante remarcar que la inmensa mayoría de estas enfermedades son propias de la edad pediátrica y excepcionalmente son diagnosticadas en la edad adulta. Ciertas características en niños con colestasis permitirán al médico de atención primaria decidir o no una derivación a un centro de atención de alta complejidad para su subsecuente caracterización, la administración del tratamiento adecuado y el seguimiento requerido.¹

La colestasis en recién nacidos y lactantes se pone de manifiesto por la aparición de una ictericia, advertida por los padres o el pediatra, y confirmada en los exámenes de laboratorio. Además, a partir de la edad de 5-6 meses, la aparición de prurito puede ser el síntoma más importante. En algunas enfermedades hereditarias, la presencia de malformaciones asociadas permite orientar el diagnóstico clínico; sin embargo, su confirmación con la identificación de la mutación genética, además de otorgar certeza, puede ser de gran ayuda para los padres en casos de futuros embarazos.²

A continuación, se describen las características que ayudarán en el diagnóstico diferencial de las colestasis progresivas de origen genético, recordando que algunas mutaciones pueden originar colestasis recurrentes, pero con una evolución benigna (*Tabla 1*). En ciertas circunstancias, la presencia de mutaciones en un solo alelo (pacientes heterocigotos) se manifestará con colestasis del embarazo, y este antecedente en la madre del paciente colaborará en la orientación diagnóstica al confeccionar la historia clínica. De acuerdo con la presentación clínica del paciente, es aconsejable comenzar la evaluación genética con un panel de genes dirigidos (secuenciadores de nueva generación) y, si el diagnóstico no es concluyente, se pueden realizar las secuenciaciones completas del exoma o del genoma.^{1,3,4}

Recientemente, hemos publicado una clasificación de las causas de colestasis hereditarias, considerando cómo el defecto molecular afecta la secreción biliar. En esta oportunidad, nos parece apropiado resumir brevemente las características clínicas y

de laboratorio de diferentes enfermedades hereditarias, para facilitar su identificación por el pediatra.¹

ANOMALÍAS EN EL TRANSPORTE DE COMPONENTES DE LA BILIS EN LOS POLOS APICAL Y BASOLATERAL

Polo apical

ATP8B1/FIC1

Esta entidad, también conocida como enfermedad de Byler, es causada por mutaciones homocigotas o componentes heterocigotas del gen *ATP8B1*, del cromosoma 18 (18q21), el cual codifica la proteína FIC1 (*Familial Intrahepatic Cholestasis 1*). FIC1 es parte de la subfamilia tipo 4 de adenosina tipo P trifosfatasa, que están implicadas en la translocación de fosfolípidos en las membranas. Esta proteína, presente en la membrana apical de los hepatocitos, funciona como una translocasa de aminofosfolípidos, llevando fosfolípidos desde la capa externa hacia la capa interna de la membrana canalicular. El gen *FIC1* se expresa en muchos epitelios extrahepáticos (principalmente intestino, páncreas, pulmón y oído interno).

Los pacientes pueden presentar diarrea, afectación pancreática, neumonía, prueba del sudor anormal, pérdida de la audición y retardo del crecimiento. El laboratorio se caracteriza por la presencia de colestasis, con transaminasas moderadamente elevadas, gamma-glutamil transferasa (GGT) y colesterol dentro de los límites de la normalidad.

Los hallazgos histológicos hepáticos incluyen colestasis hepatocanicular, transformación gigantomcelular, fibrosis periportal y progresión a cirrosis biliar.^{2,5}

ABCB11/BSEP

Esta enfermedad es causada por mutaciones bialélicas en el gen *ABCB11* (cromosoma 2q31), el cual codifica la BSEP (sigla en inglés de la bomba que exporta sales biliares: *Bile Salt Export Pump*). Las mutaciones en *BSEP* interrumpen el proceso de expulsión de bilis fuera del hepatocito, ocasionando aumento de concentración intracelular de sales biliares, con el consecuente daño y predisposición a desarrollar una transformación carcinomatosa. Algunas mutaciones están asociadas con un curso más benigno y recurrente, denominada “colestasis intrahepática recurrente benigna”.

Clínicamente, estos pacientes se manifiestan en edades tempranas con ictericia, hepatomegalia

TABLA 1. Características clínicas de pacientes con colestasis neonatal de origen genético

Clasificación	Genes	GGT	Compromiso extrahepático	CIRB	CIE
Anomalías del transporte en las membranas canalicular y basolateral	<i>ATP8B1</i>	N	Diarrea. Disminución auditiva. Pancreatitis.	Sí	Sí
	<i>ABCB11</i>	N		Sí	Sí
	<i>ABCB4</i>	E		Sí	Sí
	<i>ABCC2</i>	E			
	<i>SLC10A1</i>	N			
	<i>SLC01B1</i>	N			
	<i>SLC51A-SLC51B</i>	E	Diarrea congénita.		
Alteraciones del tránsito intracelular de vesículas	<i>VIPAs39</i>	N	Artrogriposis, disfunción renal, ictiosis.		
	<i>VPS33B</i>	N			
	<i>VPS33B</i> y <i>VIPAR</i>	N			
	<i>VPS50</i>	N	Retraso del desarrollo, microcefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, convulsiones.		
	<i>MYO5B</i>	N	Enfermedad por inclusión de vellosidades, diarrea.		
Aumento de la permeabilidad paracelular	<i>UNC45A</i>	N	Diarrea congénita, discapacidad auditiva, fragilidad ósea.		
	<i>CLDN1</i>	E	Ictiosis, alopecia.		
	<i>TJP2</i>	N	Disminución auditiva o sordera, compromisos neurológico y respiratorio, afectación tubular renal, hipomielinización, miopía.	Sí	
	<i>USP53</i>	N	Disminución auditiva.	Sí	
	<i>LSR</i>	N	Discapacidad intelectual.		
Defecto en la producción de receptores nucleares	<i>PLEC</i>	N			
	<i>NR1H4</i>	N			Sí
Colangiopatías con pobreza de conductos biliares	<i>KIF12</i>	E	Hipotiroidismo, baja estatura.		
	<i>HNF1B</i>	E	Anomalías renales y del tracto urinario, diabetes, insuficiencia pancreática exocrina, hipomagnesemia, hiperuricemia, deterioro cognitivo.		
	<i>ABCC12</i>	N			
	<i>JAG1-NOTCH2</i> (síndrome de Alagile)	E	Malformación cardiovascular, embriotoxón posterior, defectos de los arcos vertebrales, anomalías cerebrovasculares.		
Colangiopatías secundarias a anomalías ciliares	<i>DCDC2</i>	E	Enfermedad renal, deficiencia auditiva.		
	<i>ZFYVE19</i>	E			
	<i>INVS</i> , <i>NEK8</i> y <i>NPHP9</i>	E	Nefronoptosis.		
	<i>CC2D2A</i> , <i>MKS1</i> y <i>TMEM216</i> (síndrome de Meckel-Joubert)	E			
	<i>PKD1L1</i>		Malformaciones esplénicas y cardíacas.		
Transporte en los colangiocitos	<i>CFTR</i> (enfermedad fibroquística)	E	Insuficiencia pancreática		
Perturbación de la función hepatocelular	<i>SERPINA1</i> (deficiencia de alfa-1-antitripsina)	E			
	<i>GALT</i>	E			
	<i>EHHAD</i>	E	Síndrome de Fanconi.		
Errores del metabolismo de los ácidos biliares	<i>HSD3B7</i>	N			
	<i>AKR1D1</i>	N			
	<i>CYP27A1</i> (Xantomatosis cerebrotendinosa)	N	Compromiso neurológico, diarrea.		
	<i>BAAT</i>	N			

GGT: gamma-glutamyl transferasa; CIRB: colestasis intrahepática recurrente benigna; CIE: colestasis intrahepática del embarazo; N: normal; E: elevada.

y retraso del crecimiento. El laboratorio muestra un aumento de la bilirrubina, GGT normal, transaminasas muy elevadas y alfafetoproteína elevada. La enfermedad puede progresar rápidamente, con prurito debilitante desde los 4 a 6 meses, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. La información aportada por un registro internacional permitió categorizar a estos pacientes de acuerdo con la gravedad del defecto genético, pudiendo predecir la mayor sobrevida con hígado nativo, el riesgo de carcinoma hepatocelular y la respuesta al tratamiento. Excepcionalmente pueden presentar colangiocarcinoma o adenocarcinoma pancreático.

La histología hepática se caracteriza por transformación gigantocelular, hepatitis crónica con inflamación lobular y fibrosis progresiva.^{2,4,6}

ABCB4/MDR3

La enfermedad es causada por mutaciones bialélicas en el gen *ABCB4* (cromosoma 7q21), que codifica la glicoproteína p 3 (*Multidrug Resistant Protein 3*, MDR3, en inglés), que otorga una resistencia a múltiples fármacos, y es el transportador primario de fosfolípidos hacia la bilis. Esta enfermedad se caracteriza por presentar GGT elevada, en respuesta a la lesión del epitelio biliar por las sales biliares hidrofóbicas en ausencia de fosfolípidos.

La presentación clínica es muy variable, desde una colestasis neonatal grave hasta colestasis crónica o cirrosis en niños mayores o adultos. Además, puede asociarse a colelitiasis, colestasis intrahepática durante el embarazo, colestasis inducida por fármacos (como anticonceptivos orales) y colangitis esclerosante primaria de pequeños conductos.

Los hallazgos histológicos son también variables. En neonatos, se observa proliferación de conductos biliares, infiltración inflamatoria y la presencia de fibrosis portal y periportal en evolución a cirrosis.

En el seguimiento de 38 pacientes con deficiencia de MDR3, el 50 % de 26 pacientes diagnosticados durante la infancia tuvieron indicación de trasplante hepático, comparado con ninguno de los diagnosticados de adultos. Carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma han sido asociados con esta colestasis crónica.^{2,4,7}

ABCC2/MRP2

Conocido como síndrome de Dubin-Johnson (actualmente, al conocer el defecto genético, corresponde denominarla enfermedad de

Dubin-Johnson). Es una enfermedad genética autosómico recesiva, más frecuente en judíos españoles. Está asociada a mutaciones del gen *ABCC2* (se han descrito 74 mutaciones), el cual conduce al defecto funcional de la proteína MRP2, encargada de transportar bilirrubina conjugada desde los hepatocitos hacia los conductos biliares para su excreción.

Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia conjugada persistente o intermitente, durante el período neonatal o más tardíamente. No se ha observado afectación hepática progresiva. La mayoría de las publicaciones consisten en reportes de casos.^{2,8}

Polo basolateral

SLC10A1/NTCP

La deficiencia del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (por sus siglas en inglés NTCP: *Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency*) es una enfermedad hereditaria, descrita por primera vez en el año 2015. El NTCP está involucrado en el transporte de ácidos biliares desde la sangre hacia los hepatocitos (circuito enterohepático) y su deficiencia conduce a un nivel elevado de ácidos biliares circulantes. Los pacientes presentan, además, hiperbilirrubinemia y aumento leve de la aspartato-aminotransferasa (AST).⁹

SLC01B1/OATP1B1 y 1B3

Denominada enfermedad de Rotor, es una enfermedad hereditaria rara, benigna, autosómica recesiva, caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada. Mutaciones en los genes *SLC01B1* y *SLC01B3* producen deficiencia simultánea y completa de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Como la enfermedad de Dubin-Johnson, la ictericia leve tiene su comienzo después del nacimiento o durante la infancia.¹⁰

SLC51A-SLC51B/OST α -OST β

Las raras deficiencias de estas proteínas de la membrana sinusoidal o basolateral se caracterizan por colestasis, fibrosis/cirrosis y diarrea congénita.^{11,12}

ANOMALÍAS DEL TRÁNSITO

INTRACELULAR DE VESÍCULAS

VIPAS39/SPE39; VPS33B/VPS33B y

VIPAR/VIPAR

Son enfermedades multisistémicas autosómico-recesivas, que se manifiestan con

artrogriposis neurogénica, disfunción tubular renal, ictiosis y colestasis, con hipoplasia de conductos biliares y GGT disminuida. Frecuentemente, se asocian a disfunción plaquetaria. Los pacientes fallecen durante el primer año de vida.¹³

VPS50/subunidad del complejo EARP/GARP11

La enfermedad se caracteriza por retraso grave del desarrollo, microcefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, convulsiones, colestasis neonatal transitoria y detención del crecimiento.¹⁴

MYO5B/miosina Vb

Mutaciones bialélicas del gen *MYO5B* se identifican en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por inclusión de vellosidades. Presentan diarrea infantil intratable de comienzo temprano, que requiere nutrición parenteral prolongada o trasplante de intestino. Hasta un 54 % de los pacientes desarrollan colestasis persistente con GGT normal y enfermedad hepática progresiva que puede necesitar un trasplante hepático durante la infancia. Algunos casos presentan semejanza con la deficiencia de BSEP, con colestasis leve y transitoria. Además, se han descripto pacientes con colestasis, sin afectación intestinal.^{2,4,15}

UNC45A/UNC45A asociada a miosina

Es una enfermedad genética poco frecuente con manifestaciones sindrómicas que incluyen colestasis, diarrea congénita, discapacidad auditiva y fragilidad ósea.¹⁶

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD PARACELULAR

CLDN1/cludina-1

Se manifiesta durante el período neonatal con ictiosis, colangitis esclerosante, alopecia e hipertensión portal. El laboratorio muestra aumento de alanino-aminotransferasa (ALT) y GGT. La histología hepática presenta colestasis hepatocelular y canalicular con tapones biliares, fibrosis portal, esteatosis, proliferación ductal y ductopenia. El trasplante hepático no suele resolver las manifestaciones extrahepáticas.^{17,18}

TJP2/proteína 2 de las uniones cerradas

Los pacientes se presentan con colestasis grave, GGT sérica poco elevada o normal y manifestaciones extrahepáticas que incluyen disminución auditiva o sordera neurosensorial, compromisos neurológico y respiratorio,

afectación tubular renal, hipomielinización y miopía. El compromiso hepático puede evolucionar hacia una enfermedad hepática grave, cirrosis y cáncer hepático en adolescentes o adultos. El compromiso extrahepático no es tan grave como para contraindicar el trasplante hepático. En su forma heterocigota puede ser responsable de una colestasis recurrente benigna. Se ha descripto correlación genotipo-fenotipo capaz de predecir el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes portadores de una mutación truncada en ambos alelos presentaron una enfermedad más agresiva.¹⁹⁻²¹

USP53/ubiquitina específica 53

Presenta colestasis con GGT normal y disminución auditiva. El gen *USP53* interactúa con el *TJP2* y participa de las estructuras de uniones cerradas, presentando un fenotipo semejante al vinculado con la mutación del gen *TJP2*, pero más leve.^{4,22,23}

LSR/receptor de lipoproteínas estimulado por lipólisis

Colestasis neonatal transitoria, discapacidad intelectual.^{22,24}

PLEC/plectina

La plectina que enlaza el citoesqueleto del hepatocito lo protege de la lesión colestática. Se describe colestasis a los 2 meses con progresión a cirrosis y necesidad de trasplante a los 2 años de edad.²⁵

DEFECTO EN LA PRODUCCIÓN DE RECEPTORES NUCLEARES

NR1H4/receptor-X- farsenoide

Se caracteriza por colestasis temprana, progresiva, con GGT normal y muerte temprana o necesidad de trasplante hepático.^{26,27}

COLANGIOPATÍAS ASOCIADAS A POBREZA DE CONDUCTOS BILIARES

KIF12/miembro 12 de la familia de quinesinas

Se asocia a colangitis esclerosante, baja estatura e hipotiroidismo.^{22,28}

HNF1B/HNF1 “homeobox B”

Se caracteriza por la presencia de defectos ciliares en los colangiocitos. Clínicamente, se manifiesta con colestasis con GGT elevada o aumento asintomático de transaminasas. Además, se asocia con anomalías renales y del tracto urinario, diabetes, insuficiencia pancreática

exocrina, hipomagnesemia, hiperuricemia, deterioro cognitivo y carcinoma hepatocelular en pacientes pediátricos.^{2,4,29}

ABCC12/ATP-binding cassette subfamilia C, miembro12

Este gen es miembro de la superfamilia de transportadores del casete de unión a ATP (ABC) y la proteína codificada contiene dos dominios de unión a ATP y 12 regiones transmembrana. La pérdida de función se asocia con colestasis con GGT disminuida y pobreza de conductos biliares interlobulARES.³⁰

JAG1-NOTCH2/Jagged1 y su receptor - Notch2

Enfermedad autosómica dominante, con penetrancia variable, es conocida como síndrome de Alagille, presenta colestasis progresiva con GGT elevada, facies peculiar, prurito, vértebras en ala de mariposas, xantomas, embriotoxón posterior, anomalías vasculares y afectación renal. Los pacientes vinculados con la mutación *NOTCH2* no suelen presentar las facies características, que muchas veces nos orientan al diagnóstico.³¹⁻³³

COLANGIOPATÍAS SECUNDARIAS A ANOMALÍAS CILIARES

Las ciliopatías son causas raras de colestasis genéticas, vinculadas con el desarrollo de los conductos biliares. Los genes responsables de las anomalías ciliares van a generar estructuras biliares anormales, quistes de los conductos biliares o ductopenia. Un ejemplo es la enfermedad fibroquística del hígado, la cual abarca un rango diverso de afecciones biliares que resultan de anormalidades en el remodelado de la placa ductal. Estas condiciones incluyen frecuentemente afecciones del hígado y riñón.^{2,4}

HNF1B/HNF1 “homeobox B”

Ya descripta entre las colangiopatías asociadas a pobreza de conductos biliares.

DCDC2/dominio Z de doble-cortina

Colangitis esclerosante neonatal, colestasis con GGT elevada, enfermedad renal y deficiencia auditiva.³⁴

ZFYVE19/“Zinc finger” FYVE-19

Ciliopatía epitelial de conductos biliares, colestasis con GGT elevada y fenotipo de colangitis esclerosante neonatal y fibrosis hepática congénita.³⁵

INVS/inversina, NEK8/NIMA quinasa-8 y NPHP9/nefrocistina

Colestasis, ciliopatía, pobreza de conductos biliares interlobulARES, enfermedad renal, fibrosis hepática congénita.³⁶

CC2D2A/“Coled-coil” C2 dominio 2ª, MKS1/MKS complejo y TMEM216/proteína transmembrana 216

Ciliopatía, colestasis, síndrome de Meckel-Joubert.³⁷

PKD1L1/policistina 1

Ciliopatía, atresia biliar con malformaciones esplénicas, malformaciones cardíacas.³⁸

TRANSPORTE EN LOS COLANGIOCITOS CFTR/canal de cloro

Fibrosis quística: fenotipo variable que puede incluir aumento de transaminasas, colestasis neonatal, hipertensión portal (cirrosis biliar), insuficiencia pancreática.³⁹

PERTURBACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPATOCELULAR SERPINA1/alfa-1-antitripsina

Colestasis y cirrosis en la infancia; enfisema en adultos.⁴⁰

GALT/galactosa-1-fosfato uridiltransferasa

Galactosemia, colestasis e insuficiencia hepática.⁴¹

CYP27A1/27-hidroxilasa

Es un trastorno de síntesis de ácidos biliares que presenta xantomatosis cerebrotendinosa, colestasis neonatal sin prurito, compromiso neurológico y diarrea.⁴²

EHHADH/enoil-CoA hidratasa y 3-hidroaxil CoA deshidrogenasa

Colestasis, enfermedad de los peroxisomas, síndrome de Fanconi.⁴³

ERRORES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Son enfermedades raras, autosómicas recesivas, ocasionadas por deficiencias de las enzimas involucradas en la síntesis o conjugación de los ácidos biliares primarios. Son la consecuencia del acúmulo intracelular de ácidos biliares atípicos, hepatotóxicos. Se caracterizan clínicamente por la presencia de colestasis sin prurito, GGT en los límites

normales y nivel de ácidos biliares séricos normal o disminuido. Se diferencian de las colestasis genéticas progresivas, las cuales se asocian también con GGT normal, pero con prurito y ácidos biliares séricos aumentados.^{2,4}

HSD3B7/3β-hidroxi-C27-esteroide deshidrogenasa

Colestasis neonatal o más tardíamente, retraso de crecimiento, hepatoesplenomegalia. GGT normal, ácidos biliares séricos disminuidos. Responde al tratamiento con ácido cólico que, al producir la inhibición de la enzima CYP7A1, disminuye la producción y excreción de intermediarios tóxicos. La administración de ácido ursodesoxicólico puede conducir a una mejoría parcial, sin embargo, debido a la ausencia de inhibición enzimática, no interrumpe la síntesis de intermediarios tóxicos.⁴⁴⁻⁴⁶

AKR1D1/4-3 oxoesteroide 5β reductasa

Colestasis neonatal, retraso de crecimiento, hepatoesplenomegalia, GGT normal, ácidos biliares disminuidos. Responde al tratamiento con ácido cólico.⁴⁵⁻⁴⁷

CYP27A1/27-hidroxilasa

Ya descrita en el grupo de enfermedades hepatocelulares por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

BAAT/amidación aminoácidos N-acetiltransferasa

Colestasis neonatal, detención del crecimiento, hepatomegalia. Se ha reportado falla hepática. Trasplante hepático en casos graves. Responde al tratamiento con ácido glicocólico.⁴⁸

DISCUSIÓN

En los últimos años, el acceso a técnicas genéticas de alto rendimiento permitió aumentar notablemente los diagnósticos de colestasis genéticas, incorporando nuevas entidades y reduciendo progresivamente el grupo de las denominadas "idiopáticas". La incorporación y difusión de los secuenciadores de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*), que permitieron el análisis simultáneo de múltiples genes, resultó en una más amplia disponibilidad y reducción del costo y tiempo de obtención de los resultados. Sin embargo, se debe insistir en la importancia de la sospecha clínica para evitar la sobreutilización de estos estudios diagnósticos.

Ante un neonato con colestasis, con hallazgos clínicos y bioquímicos que evocan algunas de las enfermedades descritas, la realización de un panel de genes dirigidos tempranamente va a ser de gran utilidad en la obtención de un diagnóstico definitivo, para actuar en consecuencia.^{2,4}

Durante los últimos años, se han publicado series de pacientes pediátricos con colestasis, caracterizados etiológicamente con los secuenciadores de próxima generación. Merecen destacarse dos estudios multicéntricos, que incluyeron 603 y 2171 pacientes. El primero fue realizado en Francia y el segundo, en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, obteniéndose una tasa de diagnóstico del 28 % y el 12 % respectivamente. Las patologías más frecuentes se asociaron a los siguientes genes mutados: *JAG1/NOTCH2* (síndrome de Alagille), *ABCB4* y *ABCB11* (anomalías en el transporte de la bilis en el canalículo biliar), *SERPINA1* (deficiencia de alfa-1-antitripsina), *TJP2* (aumento de la permeabilidad paracelular), *MYO5B* y *VPS33B* (anomalías del tránsito intracelular de vesículas) y *DCDC2* (colangiopatía secundaria a anomalías ciliares).^{49,50}

En conclusión, consideramos que es necesario familiarizarnos con la complejidad diagnóstica de las colestasis genéticas en la infancia, entendiendo que este es un tema en constante cambio y evolución. Pacientes sin diagnóstico hoy pueden lograrlo en un futuro próximo. Finalmente, como en todas las enfermedades genéticas, los factores epigenéticos y ambientales pueden estar involucrados, y deben ser investigados. ■

REFERENCIAS

1. Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr*. 2024;e202410380.
2. Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology*. 2022;75(6):1627-46.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154-68.
4. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(5):524-36.
5. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology*. 1997;26(1):155-64.
6. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N, et al. Identification of a locus for progressive

- familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):630-3.
7. de Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Boosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):282-7.
8. Fu H, Zhao R, Jia X, Li X, Li G, Yin C. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: biochemical parameters, characteristics, and genetic variants study. *Pediatr Res.* 2022;91(6):1571-8.
9. Zou TT, Zhu Y, Wan CM, Liao Q. Clinical features of sodiumtaurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):1045-54.
10. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, Nosková L, Hřebíček M, Wagenaar E, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest.* 2012;122(2):519-28.
11. Gao E, Cheema H, Waheed N, Mushtaq I, Erden N, Nelson-Williams C, et al. Organic solute transporter alpha deficiency: a disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea. *Hepatology.* 2020;71(5):1879-82.
12. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Abu-Libdeh B, Karpen AJ, et al. Organic solute transporter-beta (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology.* 2018;68(2):590-8.
13. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forshaw T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(4):400-4.
14. Schneeberger PE, Nampoothiri S, Holling T, Yesodharan D, Alawi M, Knisely AS, et al. Biallelic variants in VPS50 cause a neurodevelopmental disorder with neonatal cholestasis. *Brain.* 2021;144(10):3036-49.
15. Aldrian D, Vogel GF, Frey TK, Ayyıldız Civan H, Ünlüsoy Aksu A, Avitzur Y, et al. Congenital diarrhea and cholestatic liver disease: phenotypic spectrum associated with MYO5B mutations. *J Clin Med.* 2021;10(3):481.
16. Esteve C, Francescato L, Tan PL, Bouchany A, De Leusse C, Marinier E, et al. Loss-of-function mutations in UNC45A cause a syndrome associating cholestasis, diarrhea, impaired hearing, and bone fragility. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):364-74.
17. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, Sotoudeh S, Zeinali S, Uitto J. Gene-targeted next-generation sequencing identifies a novel CLDN1 mutation in consanguineous family with NISCH syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):396-8.
18. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1386-90.
19. 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.
20. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark B, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):326-8.
21. Lal BB, Alam S, Sibal A, Kumar K, Ramakrishna S, Shah V, et al. Genotype correlates with clinical course and outcome of children with tight junction protein 2 (TJP2) deficiency-related cholestasis. *Hepatology.* 2024;80(3):511-26.
22. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif H, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med.* 2019;21(5):1164-72.
23. Bull LN, Ellmers R, Foskett P, Strautnieks S, Sambrotta M, Czubkowski P, et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):667-73.
24. Uehara T, Yamada M, Umetsu S, Nittano H, Suzuki H, Fujisawa T, et al. Biallelic mutations in the LSR gene cause a novel type of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr.* 2020;221:251-4.
25. Wu S-H, Hsu JS, Chen HL, Chien MM, Wu JF, Ni YH, et al. Plectin mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 2019;70(6):2221-4.
26. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun.* 2016;7:10713.
27. Li ZD, Li YCh, Zhao J, Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):171.
28. Ünlüsoy Aksu A, Das SK, Nelson-Williams C, Jain D, Özbay Hoşnut F, et al. Recessive mutations in KIF12 cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatol Commun.* 2019;3(4):471-7.
29. Roelandt P, Antoniou A, Libbrecht L, Van Steenberghe W, Laleman W, Verslype C, et al. HNF1B deficiency causes ciliary defects in human cholangiocytes. *Hepatology.* 2012;56(3):1178-81.
30. Pham DH, Kudira R, Xu L, Valencia CA, Ellis JL, Shi T, et al. Deleterious variants in abcc12 are detected in idiopathic chronic cholestasis and cause intrahepatic bile duct loss in model organisms. *Gastroenterology.* 2021;161(1):287-300.e16.
31. Li L, Krantz ID, Deng YU, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16(3):243-51.
32. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):169-73.
33. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet.* 2012;49(2):138-44.
34. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, Foskett P, Knisely AS, Wagner B, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2016;65(6):1179-87.
35. Mandato C, Siano MA, Nazzaro L, Gelzo M, Francalanci P, Rizzo F, et al. A ZFYVE19 gene mutation associated with neonatal cholestasis and cilia dysfunction: case report with a novel pathogenic variant. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):179.
36. Hassan S, Wolf MTF, Umaña LA, Malik S, Uddin N, Andersen J, et al. Homozygous NEK8 mutations in siblings with neonatal cholestasis progressing to end-stage liver, renal, and cardiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):e19-22.
37. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):428-35.
38. Berauer J-P, Mezina AI, Okou DT, Sabo A, Muzny DM, Gibbs RA, et al. Identification of polycystic kidney disease 1 like 1 gene variants in children with biliary atresia splenic malformation syndrome. *Hepatology.* 2019;70(3):899-910.
39. Lykaviris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996;75(1):67-70.

40. Kidd VJ, Wallace RB, Itakura K, Woo SL. Alpha 1-antitrypsin deficiency detection by direct analysis of the mutation in the gene. *Nature*. 1983;304(5923):230-4.
41. Leslie ND, Immerman EB, Flach JE, Florez M, Fridowich-Kell JL, Elsas LJ. The human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics*. 1992;14(2):474-80.
42. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):561-8.
43. Klootwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, Tolaymat A, Broeker C, Robinette SL, et al. Mistargeting of peroxisoma EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(2):129-38.
44. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):671-87.
45. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1310-20.e1-3.
46. Álvarez F. Defectos de la síntesis de los ácidos biliares. En Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M. *Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2020:67-72.
47. Gardin A, Ruiz M, Beime J, Cananzi M, Rathert M, Rohmer B, et al. Δ 4-3-oxo-5 β -reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):383.
48. Heubi JE, Setchell KDR, Jha P, Buckley D, Zhang W, Rosenthal P, et al. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology*. 2015;61(1):268-74.
49. Karpen S, Kamath BM, 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.
50. Almes M, Spraul A, Ruiz M, Girard M, Roquelaure B, Laborde N, et al. Targeted-Capture Next-Generation Sequencing in Diagnosis Approach of Pediatric Cholestasis. *Diagnostics (Base)*. 2022;12(5):1169.