



Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen *NR1H4*

Reyhan Kaya¹ , Meltem Gümüş² , Anna C. Ergani³ , Halil H. Emiroğlu² , Ebru Marzioğlu Özdemir⁴

RESUMEN

Se describe un paciente con una mutación homocigota con pérdida de función en el gen *NR1H4*, que presentaba hipertransaminemia leve idiopática. El cuadro clínico difiere de los pocos casos reportados de colestasis familiar intrahepática tipo 5 (PFIC5 por la sigla en inglés).

Caso clínico: un niño de 7 años de edad fue admitido en nuestro centro de atención ambulatoria, por hipertransaminasemia persistente desde los 12 meses de edad. La PFIC5 en su forma típica, es de progresión rápida y requiere trasplante hepático, pero en este paciente, los valores de gamma-glutamyl transferasa, índice internacional normalizado, albúmina y alfa-fetoproteína fueron normales. La biopsia hepática mostró solo una fibrosis leve. Durante los dos años de seguimiento, el niño permaneció estable, con hipertransaminasemia leve.

En niños con enfermedad hepática criptogénica, se deben evaluar las mutaciones del gen *NR1H4* asociadas a la PFIC5. Esta mutación puede representar una nueva etiología metabólica de hipertransaminasemia leve idiopática.

Palabras clave: niño; transaminasas; mutación con pérdida de función; genes; *NR1H4*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10617>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10617.eng>

Cómo citar: Kaya R, Gümüş M, Ergani AC, Emiroğlu HH, Marzioğlu Özdemir E. Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen *NR1H4*. Arch Argent Pediatr. 2025;e202410617. Primero en Internet 31-JUL-2025.

¹ University of Health Sciences Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Estambul, Turquía; ² Selcuk University Faculty of Medicine, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Konya, Turquía; ³ University of Health Sciences Konya City Hospital, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Konya, Turkey; ⁴ Selcuk University Faculty of Medicine, Clínica de Genética Médica, Konya, Turquía.

Correspondencia para Reyhan Kaya: reyhan.ka@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-12-2024

Aceptado: 30-6-2025



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

La colestasis familiar progresiva intrahepática (PFIC por la sigla en inglés) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios poco frecuentes, caracterizados por defectos en el transporte y secreción de la bilis; provoca colestasis intrahepática en la infancia o la niñez.¹ Los tipos de PFIC se clasifican de 1 a 6 según el gen afectado.^{2,3} Las mutaciones en los genes transportadores de ATP, *ATP8B1*, *ABCB11* y *ABCB4* son responsables de los subtipos más comunes, PFIC tipo 1, 2 y 3 respectivamente.^{3,4} Otros subtipos fueron descriptos en forma más reciente, e incluyen PFIC4 (mutación de la proteína 2 de unión firme *TJP2*), PFIC5 (mutaciones de *NR1H4*), y PFIC6 (colestasis relacionada con *MYO5B*), así como otras formas indefinidas asociadas con mutaciones en *SLC51A*, *USP53*, *KIF12*, *LSR*, y *WDR83OS*.²

La PFIC5, una de las variantes de PFIC, fue descripta por primera vez en 2016; es causada por mutaciones en el gen *NR1H4* que codifica el receptor farnesoide X (FXR por la sigla en inglés), un receptor de transcripción activado por los ácidos biliares, necesario para la homeostasis de los ácidos biliares.⁵ Sin embargo, los datos sobre PFIC5 relacionados con el FXR son escasos, con solo unos pocos casos publicados.⁴⁻⁶ Este es el reporte de un paciente con una mutación homocigota con pérdida de función del gen *NR1H4*, diagnosticada por estudios de panel genético.

CASO CLÍNICO

Un niño de 7 años de edad fue admitido en nuestro centro de atención ambulatoria, por hipertransaminemia persistente desde los 12 meses de edad. Había nacido de padres consanguíneos (primos hermanos). Su hermana mayor tuvo una historia de colestasis neonatal, alfa-fetoproteína (AFP) elevada, esplenomegalia, ascitis, hidronefrosis bilateral y nefrocalcinosis. En aquel momento, no se hicieron estudios genéticos y la niña murió a los 8,5 meses de edad por insuficiencia hepática terminal (*Tabla 1*). Los primeros estudios de laboratorio de este paciente, mostraron alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) elevadas, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) baja y valores normales de bilirrubina total, bilirrubina conjugada, albúmina y AFP. La pesquisa de toxoplasmosis y de infecciones virales que incluyó hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simplex, virus

de la rubeola, y virus de la inmunodeficiencia humana, fue negativa. Se descartó hepatitis autoinmune por los títulos normales a repetición de los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas de hígado y riñón, como así también por los niveles normales de inmunoglobulina G sérica para la edad. La biopsia hepática mostró inflamación portal mixta, hepatitis en la interface periportal, y necrosis focal y confluyente. No se observó acumulación hepatocelular con la tinción peryódica de Schiff. La tinción de reticulina mostró una estructura trabecular normal. La tinción tricrómica de Masson, reveló áreas de fibrosis portal con septos fibrosos cortos. Según el sistema de puntuación de Ishak, la actividad necroinflamatoria fue de 5/18 y la fibrosis, de 2/6 (*Tabla 1*).

Por el antecedente de la hermana que presentó colestasis neonatal, se decidió solicitar un estudio de secuenciación de nueva generación (NGS por la sigla en inglés) y de exoma completo (WES por la sigla en inglés). Se identificó la variante sin sentido homocigota c.526C>T (p.Arg176*, NM_001206979.2, dbSNP rs113090017) en el gen *NR1H4*. Esta variante introduce un codón de terminación prematuro y se considera como perjudicial en la literatura. En la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI por la sigla en inglés), esta mutación figura como patogénica. Las secuencias de los genes *ATP8B1* y *ABCB11* fueron normales. No hubo deterioro clínico durante el seguimiento. Aunque ambos padres tenían mutaciones heterocigotas en la misma región, presentaban una función hepática normal y en ninguno de los embarazos maternos hubo signos de colestasis. Se solicitó consentimiento informado escrito a la familia para la publicación de este caso.

DISCUSIÓN

La mutación heterocigota en el gen *NR1H4* fue descripta por primera vez en 2012 en un paciente de China, que presentaba niveles elevados de bilirrubina, ALT y GGT, cirrosis y ascitis. Los datos sugieren que las mutaciones de *NR1H4* pueden producir pérdida de la función del FXR y regulación deficiente de la producción y secreción de bilis. Sin embargo, los padres de nuestro paciente, heterocigotas para esta mutación, tenían estudios bioquímicos hepáticos normales, sin signos de disfunción. La madre no experimentó colestasis en ninguno de sus dos embarazos. Nuestros hallazgos difieren de un

TABLA 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio del paciente y su hermana

	Paciente		Hermana del paciente
Sexo	Masculino		Femenino
Edad de comienzo	12 meses		2 días
Primera evaluación	7 años		28 días
Signos	Hipertransaminasemia leve		Nefrocalcinosis, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía
Síntomas	-		Ictericia
Laboratorio	<i>Inicial</i>	<i>Actual</i>	<i>Etapas terminal</i>
ALT (U/L)	87	182	109
AST (U/L)	58	93	390
GGT (U/L)	9	9	31
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,15	0,1	16
AFP (ng/ml)	2,16	2	425 572
INR	1,06	1,05	3,3
PLT (/mL)	295 000	336 000	99 000
Histopatología	Inflamación inespecífica, fibrosis leve		Ductopenia, fibrosis
Evolución	Vivo; 9 años de edad		Murió a los 8,5 meses, antes del trasplante hepático

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferasa; AFP: alfa-fetoproteína; INR: índice internacional normalizado; PLT: plaquetas.

reporte previo de colestasis infantil grave en un individuo heterocigota con la misma mutación.^{5,6}

En 2016 se asoció por primera vez las variantes patogénicas del gen *NR1H4* con la colestasis con niveles bajos de GGT, más tarde clasificada como PFIC5.⁵ Hasta la actualidad, solo se han reportado 13 pacientes de 10 familias no relacionadas. La mayoría de los casos presentaron insuficiencia hepática rápidamente progresiva, coagulopatía no dependiente de la vitamina K y niveles elevados de AFP; finalmente se requirió el trasplante hepático para preservar la vida. Ocho de los pacientes fueron varones, cuatro mujeres y en un caso se desconoce el sexo. Todos nacieron de embarazos de término, sin complicaciones maternas ni fetales. Doce de los trece pacientes presentaron ictericia neonatal con comienzo a una edad mediana de 7 días de vida.^{3-5,7} En la evaluación inicial, todos los pacientes tenían hiperbilirrubinemia conjugada, niveles elevados de transaminasas y AFP, GGT normal o baja y prolongación del INR.^{3,5,7}

Las manifestaciones clínicas incluyeron colestasis (13/13), niveles elevados en forma persistente de AFP (11/11), coagulopatía (11/11), hipoglucemia (9/13), esplenomegalia (7/13), hiperamonemiemia (7/13), crecimiento insuficiente (8/13) y hepatomegalia (6/13). Seis pacientes requirieron trasplante hepático a una edad mediana de 6,2 meses. Solo un paciente murió por una infección aguda un año después

del trasplante, mientras que los otros siete que no recibieron trasplante, murieron a una edad mediana de 5 meses (rango 1,2-8). Ocho pacientes tuvieron genotipo homocigota y cinco, genotipos compuestos heterocigotas.^{3-5,7} Nuestro paciente muestra características diferentes de los otros casos reportados. La PFIC5 ha sido descrita como una enfermedad de progresión rápida, cuya historia natural no se modifica por las intervenciones médicas y requiere trasplante hepático. Sin embargo, este niño de 9 años de edad no presentó colestasis neonatal, retardo en el crecimiento, dificultad respiratoria ni insuficiencia hepática. Los hallazgos de laboratorio mostraron en forma permanente niveles normales de GGT, INR, albúmina y AFP; solo persistía una hipertransaminasemia leve. Permaneció clínicamente estable en los últimos 2 años. Estos hallazgos sugieren que no en todos los casos existe una estricta correlación genotipo-fenotipo.

El diagnóstico preciso de PFIC5 es fundamental para el manejo óptimo, la intervención terapéutica oportuna y la prevención de las complicaciones antes del desarrollo de una enfermedad hepática terminal. Los niños con enfermedad hepática criptogénica deberían ser evaluados para las mutaciones del gen *NR1H4*. Esta mutación puede representar una nueva causa metabólica genética que provoca elevación leve de las transaminasas.

REFERENCIAS

1. Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatology*. 2021;13(12):2024-2038.
2. McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Rep*. 2023;6(1):100949.
3. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):657-669.
4. Himes RW, Mojarad M, Eslahi A, Finegold MJ, Maroofian R, Moore DD. NR1H4-related progressive familial intrahepatic cholestasis 5: further evidence for rapidly progressive liver failure. *JPediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(6):e111-e113.
5. 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.
6. Chen XQ, Wang LL, Shan QW, Tang Q, Deng YN, Lian SJ, et al. A novel heterozygous NR1H4 termination codon mutation in idiopathic infantile cholestasis. *World J Pediatrics*. 2012;8:67-71.
7. Li ZD, Li YC, Jing-Zhao Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):171.