

Cartas al Editor

Variabilidad clínica de las mutaciones en el gen ABCB11. A propósito de un caso

Palabras clave: Colestasis intrahepática familiar progresiva. PFIC. Colestasis intrahepática recurrente benigna. BRIC. ABCB11.

Key words: Progressive familial intrahepatic cholestasis. PFIC. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. BRIC. ABCB11.

Sr. Editor:

La colestasis familiar intrahepática progresiva (PFIC) engloba un grupo de enfermedades genéticas raras, con herencia autosómica recesiva, que presentan colestasis de origen intrahepático,

normalmente en la infancia o en la adolescencia. Se caracterizan por un defecto de secreción de los ácidos biliares u otros componentes de la bilis, y la progresión a fallo hepático o cirrosis suele ocurrir en las primeras décadas de la vida.

Se han descrito tres tipos de PFIC (Tabla I). La PFIC tipo 1 (anteriormente llamada enfermedad de Byler) fue la primera en descubrirse y se debe a mutaciones en el gen ATP8B1 (FIC-1), actualmente también denominada déficit de FIC1. La PFIC 2, anteriormente llamada síndrome de Byler, consiste en mutaciones en el gen ABCB11, que codifica una proteína que funciona como un transportador canalicular de sales biliares, por lo que también se denomina déficit de BSEP (*bile salt export pump*). Finalmente la PFIC tipo 3, cuyo origen reside en el gen ABCB4, también se denomina déficit de MDR3 (*class III multidrug resistance p-glycoprotein*).

La colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), es también un grupo de enfermedades relacionadas con trastornos en la secreción y el transporte de sales biliares, que se diferencian de las anteriores por su curso indolente, sin presentar progresión a cirrosis. Se han descrito dos tipos de BRIC en función del defecto genético asociado: BRIC 1 (ATP8B1) y BRIC 2 (ABCB11).

Tabla I. Clasificación de la colestasis familiar intrahepática progresiva (PFIC)

	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
Déficit funcional	FIC1	BSEP	MDR3
Mutación gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Edad de presentación	Neonatos	Neonatos	< 20 años
GGT	Normal	Normal	Aumentada
Expresión en otros órganos	Vía biliar, intestino y páncreas	No	No
Fenotipo	Cirrosis biliar. BRIC 1 Manif. extrahepáticas: malabsorción, pancreatitis Cirrosis biliar.	Cirrosis biliar. BRIC 2 cálculos biliares ICP, DC, CHC	Cirrosis biliar. cálculos biliares ICP, DC. CHC, ColangioCa
Defecto funcional	Translocación aminofosfolípidos	Transporte ácidos biliares	Translocación fosfatidilcolina

FIC1: colestasis intrahepática familiar 1. BSEP: bile salt export pump. MDR3: multidrug resistant. BRIC: colestasis intrahepática recurrente benigna. ICP: intrahepatic cholestasis pregnant (colestasis gravídica). DC: drug induced cholestasis (colestasis inducida por fármacos). CHC: carcinoma hepatocelular.

Caso clínico

Mujer de 46 años, diagnosticada de PFIC desde los 14 años. Hermano con PFIC, trasplantado a los 19 años tras progresión a cirrosis.

Como antecedentes de interés, episodios de colestasis gravídica en los embarazos, presentando en el primero de ellos alteración de la actividad de protrombina corregida con vitamina K y feto muerto intraútero a las 38 semanas. Prurito continuo leve que refiere de mayor intensidad en la ovulación y episodios de mayor prurito asociados con acolia (2 o 3 brotes al año) y pérdida de peso, que duran aproximadamente un mes.

Actualmente en tratamiento con Ursochol® 900 mg al día, asintomática salvo periodos ocasionales de prurito nocturno autolimitados.

Analféricamente ha llegado a presentar durante los embarazos ALT de 200 U/l, fosfatasa alcalina de hasta 800 U/l, con AST en torno a 70 U/l y GGT normal. Actualmente, transaminasas (AST, ALT y GGT) dentro de los límites de la normalidad, fosfatasa alcalina 153 U/l y bilirrubina total de 1,3 mg/dl.

En la última revisión ecográfica presentaba un hígado de tamaño y morfología normal, con bordes regulares y estructura ecogénica homogénea, con eje esplenoportal y venas suprahepáticas permeables, no dilatadas y con flujo normal. Vesícula con litiasis en su interior, con vías biliares no dilatadas.

Se realiza estudio genético en el que se detectan dos mutaciones en heterocigosis en el gen ABCB11: una en el exón 8, cambio T>C del nucleótido 698, que conlleva la sustitución de la leucina 233 por una serina (L233S). La otra mutación reside en el exón 27: nucleótido 3933, transición C>A, que supone la sustitución de la tirosina 1311 por un codón de parada (Y1311X). Estos datos son compatibles con enfermedad hepática por deficiencia en la proteína transportadora de sales biliares (BSEP).

Se propone a la paciente el estudio genético de sus hijos y de su hermano trasplantado dada la falta de correlación clínico-genética con su diagnóstico inicial y antecedentes familiares, pero la paciente desestima esta posibilidad.

Discusión

La PFIC 2 está causada por un déficit BSEP, que es un transportador ATP-dependiente de ácidos biliares de los hepatocitos a los canalículos a través de la membrana canalicular. Se debe a una mutación en el gen ABCB11, situado en el cromosoma 2q24-31. Se han descrito alrededor de 80 mutaciones en pacientes con PFIC 2. Este transportador se expresa selectivamente en los hepatocitos, por lo que no existe afectación de otros órganos como ocurre en la PFIC 1, en la que puede aparecer diarrea, episodios de pancreatitis o neumonías.

La enfermedad suele presentarse en el periodo neonatal o en la infancia y tienen una progresión rápida hacia la cirrosis hepática, requiriendo en la mayoría de los casos un trasplante hepático.

Las manifestaciones clínicas consisten fundamentalmente en ictericia y prurito intenso. Al igual que en la PFIC 1 y a pesar de la colestasis, la GGT suele ser normal o baja, sin embargo se observan niveles mayores de ALT (hasta 5 veces el límite mayor de la normalidad) y de alfa-fetoproteína.

Existe un incremento del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma y colangiocarcinoma (15%) por lo que se deben realizar controles periódicos para el diagnóstico precoz.

Las mutaciones en el gen ABCB11 (BSEP) se han asociado también con la colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), denominándose en este caso por su asociación genética BRIC 2 (1). Esta enfermedad consiste en episodios de ictericia, prurito, pérdida de peso, malabsorción y malestar general, así como presencia de colestasis sin daño hepático severo. Estos episodios duran de semanas a meses y se siguen de una normalización clínica y analítica. Se asocia también con la colestasis gravídica y colestasis en relación con anticonceptivos orales y habitualmente presentan colelitiasis.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) se considera en el manejo inicial en la infancia de los tres tipos de PFIC. En el déficit de MDR3, el tratamiento a largo plazo con UDCA normaliza las enzimas hepáticas y mejora las manifestaciones clínicas, por lo que debe ser de primera elección en el tratamiento inicial de estos pacientes. Algunos pacientes con PFIC1 o PFIC2 pueden también beneficiarse de técnicas quirúrgicas de drenaje biliar para interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Aunque el tratamiento con UDCA tiene ventajas, especialmente en la PFIC3, la progresión a cirrosis hepática en pacientes con PFIC todavía requiere el trasplante de hígado como terapia definitiva. En pacientes con episodios intermitentes de colestasis, puede intentarse el tratamiento con rifampicina o colestiramina (2,3).

La identificación de los genes que causan los tres tipos de PFIC y las BRIC nos ha descubierto la complejidad de las enfermedades colestásicas intrahepáticas, que a pesar de ser enfermedades monogénicas con herencia mendeliana, presentan dificultades en su diagnóstico diferencial por la gran heterogeneidad fenotípica y la incompleta penetrancia génica. En las últimas revisiones cada vez se tiende más a hablar de déficit de FIC1, de BSEP y de MDR3 para las alteraciones en estos genes, en vez de la antigua nomenclatura de PFIC 1, 2 y 3. Esta variedad fenotípica de la heterogeneidad genética del gen ABCB11 se evidencia también por una reciente asociación de variantes de ABCB11 a síndromes colestásicos menos severos como la colestasis asociada al embarazo (ICP) y la colestasis asociada a fármacos (DC), además de la asociación con la BRIC como ya se ha comentado (4).

Por otra parte, en un estudio reciente se han identificado determinadas mutaciones en pacientes con déficit de BSEP, como la D482G, que confieren a la enfermedad un curso más indolente, con menor progresión de la enfermedad hepática y mayor supervivencia (5).

El caso de nuestra paciente, diagnosticada inicialmente de PFIC tipo 2 y ante los resultados del estudio genético, es posible que presente mayor correlación clínica y evolutiva con la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 2 (BRIC 2). No obstante, ante los antecedentes familiares (hermano con PFIC 2 que requirió trasplante hepático), cabe pensar que también pudiera tratarse de un déficit de BSEP o PFIC 2 de curso menos agresivo.

Marta Jaquotot Herranz¹, Laura Casanova Martínez¹, Antonio Oliveira Martín¹, Pilar Castillo Grau¹, Luis Álvarez García², Paloma Jara Vega³ y Francisco Gea Rodríguez¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo y ²Genética, ³Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Bibliografía

1. Van Mil S, Van Der Woerd WL, Van Der Brugge G, Sturm E, Jansen P, Bull L, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-84.
2. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:570-8.
3. Van der Woerd WL, Van Mil S, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, Van De Graaf SFJ, Houwen RHJ. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24:541-53.
4. Ho RH, Leake BF, Kilkenny DM, Meyer Zu Schwabedissen HE, Glaeser H, Kroetz DL, et al. Polymorphic variants in the human bile salt export pump (BSEP; ABCB11): functional characterization and interindividual variability. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:45-57.
5. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: A review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011;31:3-10.
6. Müllenbach R, Lammert F. An update on genetic analysis of cholestatic liver diseases: Digging deeper. *Dig Dis* 2011;29:72-7.
7. Byrne JA, Strautnieks SS, Ihrke G, Pagani F, Knisely AS, Linton KJ, et al. Missense mutations and single nucleotide polymorphisms in ABCB11 impair bile salt export pump processing and function or disrupt pre-messenger RNA splicing. *Hepatology* 2009;49:553-67.
8. Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, et al. Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* 2008;294:G58-G67.