



COLESTASIS INTRAHEPÁTICA PROGRESIVA TIPO 3. UNA CAUSA INFRECUENTE DE PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE.

PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE 3. A RARE CAUSE OF RECURRENT ACUTE PANCREATITIS.

H.M. Marcos-Prieto, D. Pérez-Corte, A. Álvarez-Delgado, M.C. Piñero-Pérez, A. Jiménez-Jurado,
V.K. Calabuig-Mazzola, M. García-Prada, A. González-Cotruello González, A. Mora-Soler, A. Rodríguez-Pérez

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

RESUMEN

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un grupo heterogéneo de trastornos con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la secreción defectuosa de ácidos biliares o de otros componentes de la bilis secundaria a alteraciones en las proteínas transportadoras de los mismos. Se han identificado alteraciones en el funcionamiento de tres transportadores de membrana distintos, cada uno de ellos asociados a la mutación de un gen concreto, dando lugar a los tres subtipos de CIFP. CIFP1 y CIFP2 suelen aparecer en los primeros meses de vida, CIFP3 suele aparecer más tarde, en la infancia, adolescencia o incluso en la edad adulta. Las manifestaciones clínicas incluyen colestasis, ictericia, prurito, colangitis o pancreatitis.

Cada vez es más frecuente atender a pacientes jóvenes con dolor abdominal y parámetros analíticos de colestasis y en algunas ocasiones tras realizar despistaje de enfermedad infecciosa, metabólica, autoinmune y exámenes radiológicos no se objetiva una causa concluyente. En este artículo se expone el caso de un paciente de 36 años que presentó cuadros de pancreatitis aguda de repetición en relación con un déficit parcial de multidrug resistance 3 p-glycoprotein (MDR-3). Se hace hincapié en esta entidad emergente en la literatura en los últimos años, con pocos casos descritos con esta forma de presentación concreta, ya que es una entidad con un elevado índice de respuesta a ácido ursodesoxicólico (UDCA).

Palabras clave: pancreatitis aguda, colestasis intrahepática familiar progresiva.

ABSTRACT

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a heterogeneous group of disorders with autosomal recessive inheritance pattern which is characterised by a defect in the secretion of bile acid or other bile components secondary to alterations in their transport proteins. These changes have been found in the function of three different membrane transporters, associated to the mutation of a specific gene in each case, which leads to the three subtypes of PFIC. PFIC1 and PFIC2 generally appear during the first months of life, whereas PFIC3 tends to appear later on, during infancy, adolescence or even in the adult stages. Clinical manifestations include cholestasis, jaundice, itching, cholangitis or pancreatitis.

It is increasingly common to see young patients with abdominal pain and analytical parameters of cholestasis. Sometimes, after a screening for infectious, metabolic or autoimmune disease and radiological tests, no conclusive cause can be found. This article presents the case of a 36-year-old man with symptoms compatible with recurrent acute pancreatitis associated with a partial deficiency in multidrug resistance 3 p-glycoprotein (MDR-3). Special emphasis is put on the coverage of this emerging entity in the literature over the last years, with few cases described with this specific form of presentation, since this is a condition with a high response rate to ursodeoxycholic acid (UDCA).

Keywords: acute pancreatitis, progressive familial intrahepatic cholestasis.

TRABAJO ENVIADO: 01/01/2017

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 30/03/2017

CORRESPONDENCIA:

Héctor Miguel Marcos Prieto
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente, 50-180. 37007 Salamanca.
h.mp@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un grupo heterogéneo de trastornos con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la secreción defectuosa de ácidos biliares o de otros componentes de la bilis secundaria a alteraciones en las proteínas transportadoras de los mismos¹. Se han identificado alteraciones en el funcionamiento de tres transportadores de membrana dependientes de ATP distintos, cada uno de ellos asociados a la mutación de un gen concreto, dando lugar a los tres subtipos de CIFP. Por lo tanto las manifestaciones clínicas incluyen colestasis de inicio temprano, ictericia, prurito, colangitis o pancreatitis y la gravedad dependerá del grado de déficit de la proteína transportadora, pudiendo llegar hasta la cirrosis y enfermedad terminal hepática antes de la edad adulta en la mayoría de los casos. La CIFP representa el 10-15% de los casos de colestasis neonatal y el 10-15% de los trasplantes hepáticos en niños^{2,3}.

CIFP1 y CIFP2 suelen aparecer en los primeros meses de vida. El tipo más frecuente y grave en la infancia es la CIFP2 que está causada por mutaciones en el gen ABCB11 (cromosoma 2q24), encargado de sintetizar la proteína suster P-glycoprotein (SPGP), una ATPasa transportadora de sales biliares desde el hepatocito al canalículo biliar. Los lactantes afectados tienen un curso rápido y grave, con elevaciones importantes de los ácidos biliares séricos y prurito intratable, a veces coagulopatía debido a malabsorción de vitamina K. A pesar de la colestasis grave, las concentraciones de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) son paradójicamente normales. Existen descritos colangiocarcinomas y hepatocarcinomas el primer año de vida y también recurrencia tras el trasplante⁴. La CIFP1 o enfermedad de Byler, algo menos frecuente y algo menos grave, es debida a la mutación en el gen ATP8B1 (cromosoma 18q21), responsable de sintetizar la proteína FIC1 (otra ATPasa de la membrana canalicular de colangiocitos y hepatocitos que se encarga de la translocación de los fosfolípidos ácidos a la luz de los ductos biliares). Las concentraciones de GGT en suero también son normales⁵.

La CIFP3 suele aparecer más tarde, en la infancia, adolescencia o incluso en la edad adulta. Es debida a mutaciones en el gen ABCB4 (cromosoma 7q21), responsable de la síntesis de la proteína multidrug resistance 3 p-glycoprotein (MDR-3) de la membrana canalicular del hepatocito⁶ que actúa como bomba dependiente de ATP liberando a los conductillos biliares fosfatidilcolina (transloca fosfatidilcolina de la membrana lipídica interna del canalículo biliar a la externa) y ésta permite formar junto con el colesterol y los ácidos biliares micelas mixtas. Si la fosfatidilcolina no se transloca, los ácidos biliares dañan la membrana canalicular, causando la destrucción progresiva de los pequeños ductos biliares^{7,8}. De forma característica, la CIFP3 asocia una marcada elevación de la GGT sérica, lo que la distingue de la CIFP1 y CIFP2⁹. En el caso que presentamos a continuación se describe un caso de

CIFP3 en un varón joven cuya forma de presentación fueron pancreatitis agudas recurrentes, queriendo resaltar que ésta es una forma atípica de presentación con muy pocos casos similares comunicados en nuestro país¹⁰.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 36 años sin antecedentes personales de interés, sin hábitos tóxicos y sin tratamiento farmacológico habitual. Había presentado un ingreso en Aparato Digestivo hacía nueve meses por pancreatitis aguda alitiásica con colecciones peripancreáticas en resolución y sin objetivarse una causa concreta. En los siguientes nueve meses acude al Servicio de Urgencias hasta en cuatro ocasiones por dolor abdominal en mesogastrio e hipocondrio derecho con alteraciones analíticas de colestasis disociada (GGT: 310 U/L; FA: 153 U/L; Bilirrubina total: 1,09 mg/dL; AST: 48 U/L; ALT: 86 U/L; amilasa, lipasa y triglicéridos séricos normales) sin otras alteraciones por lo que se pauta analgesia y se le da el alta hospitalaria. En esta última ocasión ingresa de nuevo con cuadro de dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho. En la analítica destaca hiperamilasemia de 416 U/L y persistencia de colestasis disociada con GGT: 372 U/L; FA: 135 U/L; Bilirrubina total: 0,89 mg/dL; AST: 19 U/L; ALT: 18 U/L). Los parámetros del hemograma, coagulación, reactantes de fase aguda, perfil tiroideo y férrico no mostraban alteraciones excepto triglicéridos 610 mg/dL. Autoinmunidad normal incluyendo IgG4. Virus hepatotropos negativos. Se realizaron ecografía abdominal, TAC abdominal, colangiormn y ecoendoscopia sin apreciar hallazgos significativos, sin coletitiasis, coledocolitiasis ni dilatación de vía biliar. En esta ocasión fue entendido como pancreatitis aguda leve por hipertrigliceridemia, pero sin embargo este dato no se confirmó en ninguna otra analítica posterior ni previa y por este motivo finalmente la hipertrigliceridemia fue interpretada como un hallazgo incidental y puntual por falta de ayuno.

En este momento, reinterrogando al paciente, explica que su madre, que falleció joven en un accidente, había padecido algún tipo de patología biliar que no sabía precisar y al que tampoco le había dado importancia. Por este motivo y dada la sospecha de antecedentes familiares se solicita estudio genético. Se realiza un estudio molecular para el análisis de pequeñas delecciones/inserciones y mutaciones puntuales en la región codificante y los sitios de splicing del gen ABCB4. Se realiza amplificación mediante PCR de los exones así como de las regiones intrónicas flanqueantes de este gen, detectándose en heterocigosis un cambio de una adenina (A) por una guanina (G) (c.523A>G) que a nivel de la proteína produce, presumiblemente, el cambio del aminoácido treonina de la posición 175 por una alanina (p.Thr175Ala). Este cambio ya ha sido descrito

previamente en la literatura como una mutación asociada a CIFP en adultos¹¹. Por lo tanto se puede concluir que el paciente es portador heterocigoto del cambio patogénico c.523A>G en el gen ABCB4 compatible con el diagnóstico de CIFP3.

En ese momento se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) 12 mg/kg/día, con normalización de los parámetros analíticos y actualmente (un año de seguimiento tras el diagnóstico) sin presentar nuevos episodios de dolor abdominal. De momento, no se han realizado estudios genéticos en familiares de primer grado.

DISCUSIÓN

Cada vez es más frecuente atender a pacientes jóvenes con dolor abdominal y parámetros analíticos de colestasis y en algunas ocasiones tras realizar despistaje de enfermedad infecciosa, metabólica, autoinmune y exámenes radiológicos no se objetiva una causa concluyente. En este artículo se presenta el caso de un paciente de 36 años que presentó cuadros de pancreatitis aguda de repetición en relación con déficit parcial de la proteína MDR-3. Se han descrito más de 60 mutaciones distintas del gen ABCB4¹², presentándose tanto en homocigosis como heterocigosis, y desembocando en proteínas truncadas (*nonsense mutation*) o en proteínas subdesarrolladas o disfuncionales (*missense mutation*) que determinarán la gravedad del déficit¹. Se ha relacionado este déficit con los siguientes síndromes: colestasis progresiva familiar tipo 3, *low-phospholipid-associated cholelithiasis* (LPAC), colestasis gestacional intrahepática, colestasis neonatal transitoria, hepatopatía inducida por fármacos, así como fibrosis y cirrosis en el adulto¹³. Además del ya mencionado aumento de la toxicidad de la bilis sobre los colangiocitos, el déficit de MDR-3 produce una bilis más litogénica, lo que provoca un aumento de la incidencia de cálculos, tanto a nivel de la vesícula como en la vía biliar intra y extrahepática¹⁴. En este sentido, además de la característica colestasis con elevación de la GGT en suero, la formación de cálculos puede provocar cólicos biliares de repetición con o sin coledocolitiasis y menos frecuentemente pancreatitis agudas recidivantes. En concreto, en el caso clínico presentado destaca la ausencia de litiasis biliar en las pruebas de imagen realizadas, por lo que el aumento de la densidad de la bilis o posibles microlitiasis no detectadas en dichas pruebas podrían ser los responsables y justificar los cólicos biliares y las pancreatitis de repetición.

Se hace hincapié en esta entidad emergente en la literatura en los últimos años con pocos casos descritos con esta forma de presentación concreta¹⁰. Es importante valorar esta posibilidad etiológica en pacientes jóvenes que presentan cólicos biliares de repetición una vez descartadas las causas más frecuentes, insistiendo durante la anamnesis en los posibles antecedentes familiares.

Son varios los motivos por los que debemos tener presente esta entidad. En primer lugar porque aproximadamente una tercera parte de los pacientes adultos con colestasis inexplicada tienen una mutación en un alelo del gen ABCB4¹⁵. Segundo, porque existen test genéticos que permiten confirmar el diagnóstico, evitando pruebas complementarias invasivas innecesarias con los riesgos asociados que conllevan. En tercer lugar por ser una enfermedad con un alto índice de respuesta a UDCA¹, un fármaco económico, bien tolerado y con escasos efectos secundarios. En cuarto lugar, porque pueden presentarse complicaciones graves en su evolución, en forma de cólicos biliares complicados, pancreatitis agudas recurrentes, cirrosis biliar o enfermedad hepática colestásica fibrosante en adultos con o sin síntomas biliares que se podrían prevenir con el tratamiento adecuado^{13,15,16}. Y finalmente, porque dado su carácter genético, es posible el despistaje en familiares de primer y segundo grado que presenten clínica compatible¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S26-35.4
2. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(1):25-36.
3. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr* 2014; 2:65.
4. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44:478.
5. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 2014; 46:326.
6. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120:1448.
7. Nies AT, Gatmaitan Z, Arias IM. ATP-dependent phosphatidylcholine translocation in rat liver canalicular plasma membrane vesicles. *J Lipid Res* 1996; 37:1125.
8. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:282.
9. Jansen PL, Müller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut* 1998; 42:766.



10. Marcos Prieto HM, Pérez Corte D, Piñero Pérez MC, Revilla Morato MC, Mora Soler AM, Acosta Materán RV et al. Acute pancreatitis secondary to partial multidrug resistance 3 p-glycoprotein deficit. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39(7):465-6.
11. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *2001 May;120(6):1459-67.*
12. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients. *Hepatology.* 2013;58:1105-10.
13. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis.* 2010;30:134-46.
14. Strubbe B, Geerts A, van Vlierberghe H, Colle I. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: A review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75:75-80.5.
15. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008; 135:131.
16. Fein F, Hermelin B, Becker MC, Felix S, Carbonnel F. Acute recurrent biliary pancreatitis associated with the ABCB4 gene mutation. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:106.