



A través de sus diversos programas de estudios, la Red de Educación e Investigación de las Enfermedades Hepáticas en la niñez, se esfuerza por proporcionar información y apoyo a los individuos y familias afectadas por estas enfermedades.

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (PFIC)

### ¿Que es la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)?

El nombre Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva, fue establecido al principio de los años 1980, para describir una forma de enfermedades hepáticas que afecta principalmente a niños. Analizando palabra por palabra, significa: Progresiva: tiende a empeorar con el tiempo; Familiar: Heredada por los hijos desde los padres a través de los genes; Intrahepática: envuelve una enfermedad dentro del hígado y no en los conductos biliares afuera del hígado; Coletasis: significa pobre flujo de la bilis y acumulación de sustancias en el hígado, que normalmente serian acarreadas por la bilis, hacia fuera del hígado.

Diferentes términos médicos han sido usados para describir pacientes con Colestasis Familiar Progresiva Intrahepática. Enfermedad de Byler” se uso para la condición en niños amish, en los cuales se identifico por vez primera. Se han encontrado tres tipos de Colestasis Familiar Progresiva Intrahepática, PFIC-1, PFIC-2 y PFIC-3, puesto que ahora comprendemos estas condiciones en un nivel genético, estos términos se usan menos. En años recientes se ha descubierto, que mucho de los pacientes con PFIC tienen mutaciones en uno de los tres genes llamados *ATP8B1*, *ABCB11*, and *ABCB4*. Estos genes codifican tres proteínas: *ATP8B1* codifica FIC1, *ABCB11* codifica BSEP, y *ABCB4* codifica MDR3. Las mutaciones en estos genes conducen a una falla de producción de versiones normales de estas proteínas, causando por lo tanto, PFIC en muchos pacientes. Como resultado, pensamos que el PFIC es una familia de enfermedades que son muy similares, pero tienen diferentes causas genéticas. Así PFIC-1 se refiere como deficiencia FIC1 (colestasis intrahepática familiar) o deficiencia de *ATP8B1*, PFIC-2 se refiere como deficiencia de BSEP (bomba de exportación de sal biliar) o deficiencia de *ABCB11*, y PFIC-3 como deficiencia de MDR3 (resistencia de multi droga –con proteína asociada 3) o deficiencia *ABCB4*. Hay una amplia variedad de mutaciones genéticas específicas que conducen a estas enfermedades. Las mutaciones que conducen a que la proteína no se forme o que no funcione, resulta en enfermedades severas. Hay mutaciones que producen a funcionamiento parcial de las proteínas y en general las enfermedades asociadas con estas mutaciones pueden ser leves y algunas pueden ser de naturaleza intermitente. Las formas intermitentes de esta enfermedad son referidas como BRIC, lo que significa colestasis intrahepática recurrente benigna. La mayoría de la discusión siguiente es pertinente a individuos con severa enfermedad, referidas en general como PFIC (Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva).



## ¿Cuáles son los síntomas de la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva? (PFIC)

Los pacientes con FIC1 o deficiencia BSEP tienen síntomas similares; juntos se les llama Bajo- GGT PFIC porque el resultado de las pruebas sanguíneas están bajo lo normal, en vez de elevadas, como en la mayoría de otras formas de colestasis. Estas enfermedades causan colestasis que comienza en la temprana infancia, con una edad promedio de inicio a los 3 meses. Sin embargo algunos pacientes cuyas mutaciones genéticas son leves, no adquieren síntomas de colestasis hasta que son adolescentes o adultos jóvenes. Las formas severas de la enfermedad pueden progresar rápidamente llevando a extensa fibrosis del hígado (cirrosis) en los primeros años de la vida, mientras que las formas leves pueden progresar lentamente y con mínima fibrosis aun en los años de adolescencia. Muy pocos pacientes con formas severas de la enfermedad han sobrevivido sin tratamiento, más allá de los 20 años de edad.

El síntoma más importante de la colestasis, para la mayoría de los pacientes, es la comezón (prurito). El prurito (comezón) a menudo es desproporcionado con el nivel de ictericia (ojos y piel amarilla), la cual a menudo es poco intensa y puede disminuir. El prurito puede ser difícil de identificar en niños pequeños porque ellos no pueden rascarse. En vez de esto, pueden mostrar irritabilidad y dormir muy poco. Rascarse comienza como enterrándose las orejas y los ojos, las cuales son las primeras áreas en mostrar sangramiento y cicatrización. La comezón, a veces puede ser muy incapacitante y usualmente no responde a medicamento. El rascado interfiere con actividades normales y el dormir, y por lo tanto puede obstaculizar el aprendizaje y el trabajo escolar.

Otra de las mayores características de PFIC, son problemas con el crecimiento. La mayoría de los pacientes son bajos para su edad, pero no necesariamente delgados. Son comunes los retardos en la pubertad y en el desarrollo sexual. Aquellos pacientes que son tratados pueden tener desarrollo sexual normal y muchos han tenido hijos sin problemas. En la mayoría de los pacientes que reciben efectivo tratamiento, el aprendizaje y su desempeño en el colegio es normal, pero a menudo es retardado antes del tratamiento, probablemente como resultado del continuo rascado y sus efectos en los patrones de sueño y atención en el colegio.

Las deficiencias de las vitaminas solubles en grasa (A, E, D, y K) son comunes en pacientes sin tratamiento. La deficiencia de Vitamina A puede producir problemas con visión. La deficiencia de Vitamina E puede producir problemas con equilibrio, fuerza y coordinación. La deficiencia de vitamina D puede producir mal formación de los huesos y a un elevado riesgo de fractura de los huesos. La deficiencia de vitamina K puede producir a problemas de hemorragia, la cual puede ser muy peligrosa especialmente si esto ocurre en el cerebro. Por estas razones, la mayoría de los pacientes necesitan tomar vitaminas extras. Para algunos pacientes, el tomar un tipo especial de vitamina E (Vitamina E TPGS) puede ayudar con la absorción de todas las vitaminas grasas.



solubles. Un tercio de los pacientes tienen cálculos biliares. Mucho de los pacientes tienen un hígado y un bazo agrandado.

A pesar de que los pacientes con deficiencia de BSEP y pacientes con deficiencia de FIC1 son similares, hay diferencias entre ellos. La deficiencia de FIC1 al contrario de la deficiencia BSEP puede afectar muchos órganos en el cuerpo incluyendo el páncreas, los intestinos, los pulmones y los oídos. Como resultado, los pacientes con deficiencia de FIC1 pueden tener diarrea aguada, la cual puede ser severa especialmente después de trasplante del hígado. Los pacientes con deficiencia FIC1 pueden tener también problemas auditivos, tos crónica o inflamación del páncreas causando dolor abdominal. Los pacientes con deficiencia de BSEP pueden tener un incremento del riesgo de cáncer hepático. La enfermedad hepática en pacientes con severa deficiencia de FIC1 progresa más lentamente que en aquellos con severa deficiencia de BSEP. Sin embargo, todavía hay demasiado que no sabemos acerca de las diferencias entre FIC1 y deficiencia de BSEP y esto se aclarará a medida que se estudien más pacientes.

La forma leve de deficiencia FIC1 y BSEP son referidos como BRIC. BRIC se caracteriza por episodios intermitentes de comezón e ictericia. Entre episodios, la enfermedad hepática aparece en retroceso y no hay lesión progresiva en el hígado. No está claro que es lo que produce la colestasis episódica en individuos con BRIC. Algunos de estos episodios pueden durar meses. En algunas circunstancias la enfermedad actúa inicialmente como BRIC pero a medida que pasa el tiempo, puede hacerse más persistente y tener características de PFIC.

La enfermedad PFIC que se encuentra en algunos pacientes con elevado serum GGT ha sido llamada PFIC-3, y también se llama deficiencia MDR3. Los pacientes con la forma severa de deficiencia MDR3 tienen colestasis muy grave en el primer año de vida, la cual puede progresar, al pasar de los años, hacia cirrosis y falla del hígado para realizar sus funciones normales. Sin embargo, hay formas menos severas de deficiencia de MDR3 que causan enfermedades leves, algunos de ellos responden muy bien a los medicamentos. En estas formas de deficiencia de MDR3, el niño y la familia se darán cuenta por primera vez, que hay algo extraño durante la edad escolar o la adolescencia. A veces, los problemas no aparecen hasta la adultez o durante el embarazo. El espectro completo de los problemas hepáticos causados por deficiencia de MDR3 solamente ahora está siendo conocido.

### **¿Cómo se adquiere PFIC?**

PFIC es transmitida desde los padres a los niños (heredados) a través de genes. Los genes son nuestro material genético, y se encuentran dentro de los cromosomas en las células de nuestros cuerpos. Los genes son códigos para cada rasgo de nuestro cuerpo. Cada persona recibe dos copias de cada gen en su cuerpo: una copia de la madre y otra del padre. Para que un niño adquiera PFIC ellos deben recibir dos copias



de los genes mutantes uno de la madre y el otro del padre. Estos cambios en genes son llamados mutaciones. El acarrear una copia mutante de un gen y una copia normal de un gen, usualmente no causa la enfermedad, se llama portador y es relativamente común. Por lo tanto los padres de los niños con PFIC generalmente no tienen enfermedades hepáticas u otras manifestaciones de la enfermedad. La excepción a esto puede ser que las mujeres con un gen mutante de PFIC puedan desarrollar enfermedad hepática durante el embarazo; en estas mujeres la enfermedad hepática generalmente se aclara después del nacimiento.

### **¿Que le pasa al hígado en la Colestasis Intrahepatica Familiar Progresiva? (PFIC)**

El hígado es uno de los órganos mas grandes en el cuerpo y se encuentra en la parte superior derecha del abdomen. Es muy importante para la salud debido a que limpia la sangre y ayuda a combatir las infecciones. El hígado almacena vitaminas, azúcar, grasas y otros nutrientes y prepara diferentes sustancias que se dirigen a otras partes del cuerpo. Otra función del hígado es desintegrar el alcohol, drogas, y otras sustancias que pueden dañar el organismo. El hígado también remueve una sustancia amarilla desde el cuerpo, llamada bilirrubina, la cual se acumula en la sangre en diversas enfermedades hepáticas. La presencia de biliburrina en la piel y la parte blanca de los ojos causa un color amarillento conocido como ictericia. El término “enfermedad hepática” se refiere a un número de condiciones que previenen al hígado de trabajar tan bien como debiera.

La célula hepática (o hepatocito) es responsable de producir la bilis. La bilis es un fluido amarillo que el hígado pone en el intestino, a través de un sistema de tubos, que van desde el hígado a los intestinos, los conductos biliares. La bilis es un fluido complejo que contiene sales y desechos del cuerpo. También contiene dos sustancias principales que son manufacturadas de las grasas corporales (lípidos). Estas dos sustancias, sales biliares y fosfolipidos, actúan como detergentes en la bilis y en el intestino. Ellos ayudan a disolver la grasa y a las vitaminas a ser absorbidas por la dieta. Si la bilis no contiene suficiente de estas sustancias, esto puede causar la formación de piedras en los conductos biliares o daño en las células que cubren los conductos biliares. Los genes mutantes en PFIC interrumpe la forma normal que las células hepáticas pone las sales biliares (en deficiencia de FIC1 y BSEP) o fosfolipidos (deficiencia MDR3) en la bilis. Esto causa pobre flujo de la bilis y acumulación de las sustancias biliares en el hígado, conocido como colestasis.

La acumulación de la bilis en PFIC causa daño al hígado. Esto eventualmente conduce a fibrosis del hígado, lo que causa que el hígado no trabaje. Esta fibrosis eventualmente produce cirrosis, lo que lleva a otros problemas, incluyendo acumulación de fluidos en el abdomen (ascitis) y sangramiento de los vasos sanguíneos en el esófago, estomago o intestino (varices). Los pacientes también pueden desarrollar cáncer hepático.



## ¿Cómo se diagnostica PFIC?

El paciente primero es examinado por un médico familiarizado con enfermedades hepáticas de la niñez. Se tomara una detallada historia médica y familiar y se realizara un examen físico. Ultrasonido, CT escáner (Tomografía Computarizada) o MRI pruebas del hígado pueden ser hechas por un radiólogo. Pruebas de Laboratorio de sangre, urina, y de tejidos son las pruebas usuales necesarias para determinar las causas de estas enfermedades. A menudo se realiza un procedimiento llamado biopsia hepática, en la cual se obtiene una muestra de tejido hepático, para que el patólogo lo analice. Las primeras pruebas son usadas para confirmar que la colestasis está presente. Estos incluyen probar los niveles de la bilirrubina (el pigmento amarillo en la bilis), sales biliares y enzimas hepáticas, incluyendo GGT, en la sangre. Debido a que ciertas enfermedades hepáticas pediátricas pueden parecerse a PFIC, también estas enfermedades son evaluadas. Generalmente es necesario realizar una biopsia hepática, para diagnosticar y determinar si hay fibrosis. Cuando hay colestasis crónica y bajos niveles de GGT se debe sospechar CFIC1 y deficiencia BSEP. Deficiencia de MDR3 se debe sospechar cuando hay colestasis crónica y niveles elevados de GGT.

Hay pruebas especiales en la biopsia hepática, que pueden ayudar con este diagnostico. También están disponibles las pruebas genéticas. Estas pruebas genéticas son muy caras y probablemente no serán cubiertas por el seguro medico.

## ¿Cuáles son los actuales tratamientos para PFIC y que tan efectivos son?

Sin tratamiento de PFIC, se producirá cirrosis alrededor de los 10 a 20 años de edad, y a veces antes. Algunas formas leves de pueden mejorar con tratamiento de acido ursodesoxicólico (un acido biliar). Las enfermedades severas generalmente no mejoran con tratamiento médico. Los infantes con PFIC pueden necesitar formulas infantiles especiales que contienen MCT triglicéridos de media cadena), un tipo de grasa que se absorbe mejor en colestasis. Otros suplementos que contienen MCT también pueden ser usados en niños mayores. También es importante supervisar y suplementar con vitaminas graso-soluble (A, E, D y K). Los niños con deficiencia BSEP, especialmente aquellos con enfermedades severas, debieran someterse a evaluaciones regulares para cáncer del hígado (pruebas sanguíneas, ultrasonido hepático). Hay un procedimiento quirúrgico que remueve los ácidos biliares del cuerpo, que ha demostrado ayudar con alivio de prurito (picazón) en la mayoría de los pacientes. La cirugía más comúnmente usada se llama derivación parcial externa/cutánea biliar. Esto significa que la bilis de la vesícula es desviada a una bolsa que se mantiene en la superficie de la piel del abdomen, donde se elimina la bilis. Otra cirugía que se ha tratado es la exclusión ileal limitada, en la cual se hace una cirugía de bypass del 15% de la parte inferior del intestino delgado. Esto resulta en una derivación de las sales biliares hacia el colon, donde no son absorbidas. En muchas circunstancias estos dos tipos de cirugía pueden producir marcada mejoría en la picazón y puede enlentecer la progresión de la enfermedad hepática. Una variación en estos procedimientos el



drenaje nasobiliar se ha tratado en algunos adultos con BRIC. En este procedimiento, un tubo es colocado en la nariz y se dirige hacia abajo a los conductos biliares para drenar la bilis. La comezón (prurito) disminuye dramáticamente en adultos con BRIC.

Si se desarrolla falla hepática, si el paciente no mejora con cirugía hepática, o si hay evidencia de cáncer hepático, entonces se necesitara un trasplante de hígado. El trasplante del hígado involucra remover un hígado dañado y remplazarlo por uno saludable, de otra persona. La sobrevivencia después del trasplante es excelente (>80-90%), aunque pueden ocurrir algunos problemas médicos, algunos de los cuales están específicamente relacionados a la forma de PFIC. En la deficiencia de FIC1 estos problemas pueden incluir diarrea, dolor en el páncreas, y acumulación de grasa en el hígado. En la deficiencia de BSEP, hay una recurrencia de una enfermedad similar a la deficiencia original de BSEP después del trasplante del hígado. Aun en las mejores condiciones, el trasplante del hígado no es una cura completa, esto significa que el niño que ha tenido trasplante del hígado no es completamente saludable o normal. Pueden ocurrir problemas médicos específicos después del trasplante del hígado, incluyendo, la posibilidad de rechazo o infección. A pesar de estos potenciales problemas, el trasplante del hígado permite la sobrevivencia y como regla general, los problemas para el niño y la familia son menores que antes del transplante.