

# LOBOS XV

Dr. Andrés P. Bruno

Septiembre 2019

# Caso Clínico

- Varón de 23 años, comienza seguimiento en el Servicio de Hepatología en el año 2004
- Motivo de consulta:
  - Prurito generalizado (nocturno), intensificado en palmas y plantas
  - Coluria

# Caso Clínico

- Antecedentes familiares:
  - Hermano fallecido a los 16 años de edad por hemorragia digestiva alta por sangrado de vórices esofágicas, con diagnóstico de cirrosis colestática

# Caso Clínico

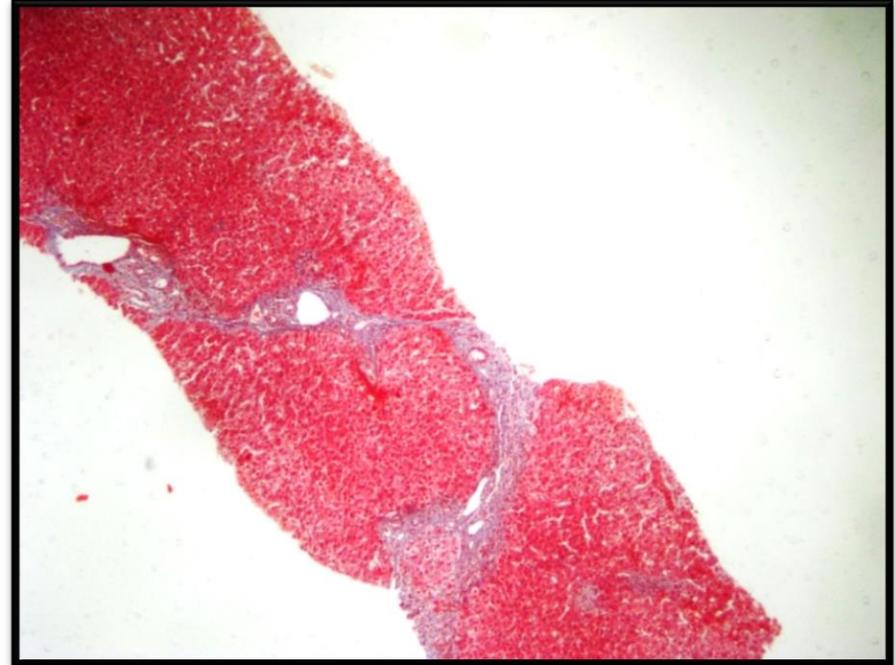
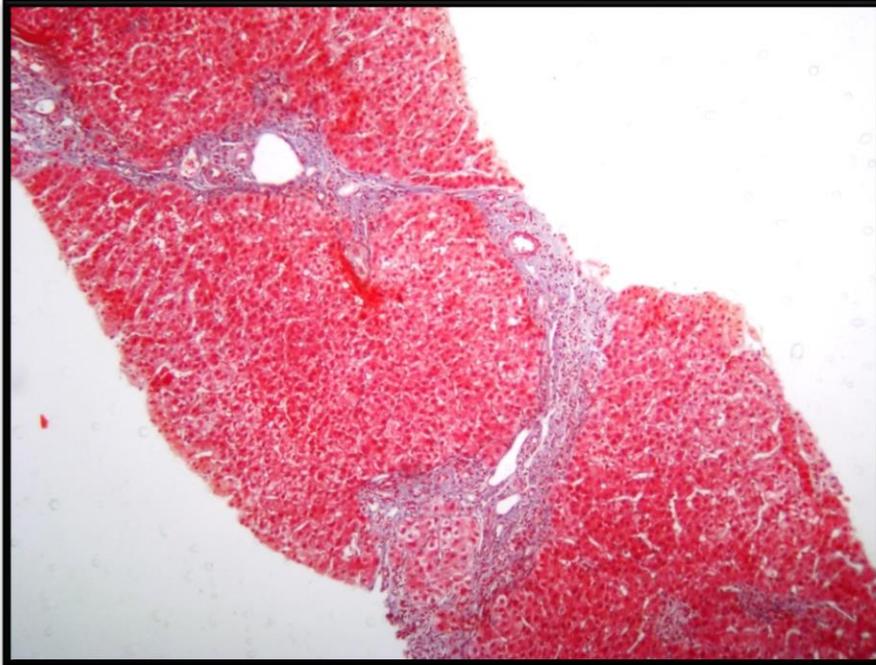
- Laboratorio:
  - FAL: 2542 UI/l (VN <200)
  - GGT: 994 UI/l (VN <48)
  - Bilirrubina Total: 4,37 mg/dl
  - Bilirrubina Directa: 2,45 mg/dl
  - ALT: 982 (VN <40)
  - AST: 403 (VN <38)
  - Serologías virales y autoanticuerpos negativos
  - Hemograma, plaquetas, perfil de hierro, cobre en sangre y orina normales

Que solicitaría?

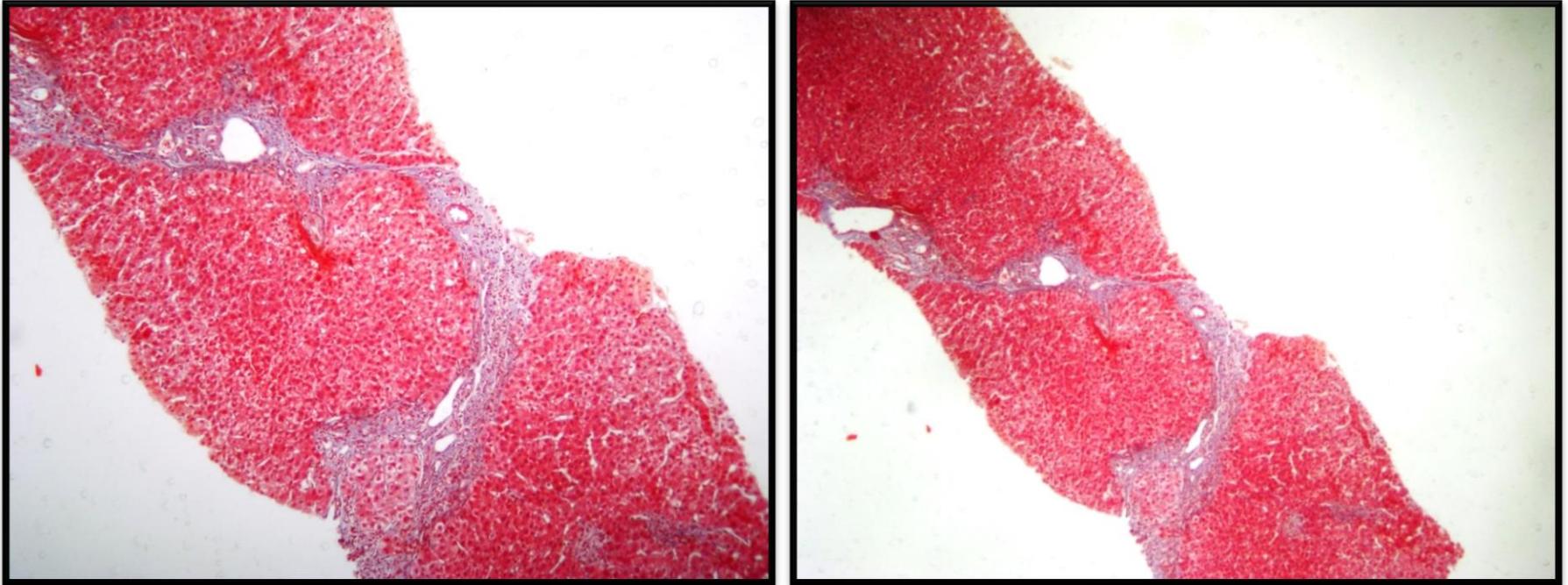
# Caso Clínico

- Métodos complementarios:
  - Ecografía abdominal: normal, sin esplenomegalia
  - RMN y Colangiografía: normales
  - VEDA: sin várices esofágicas

# Caso Clínico



# Caso Clínico



- Signos de colestasis crónica, fibrosis severa, cirrosis incompleta con algunos remanentes de tractos portales y ductopenia (Score de Metavir F4)

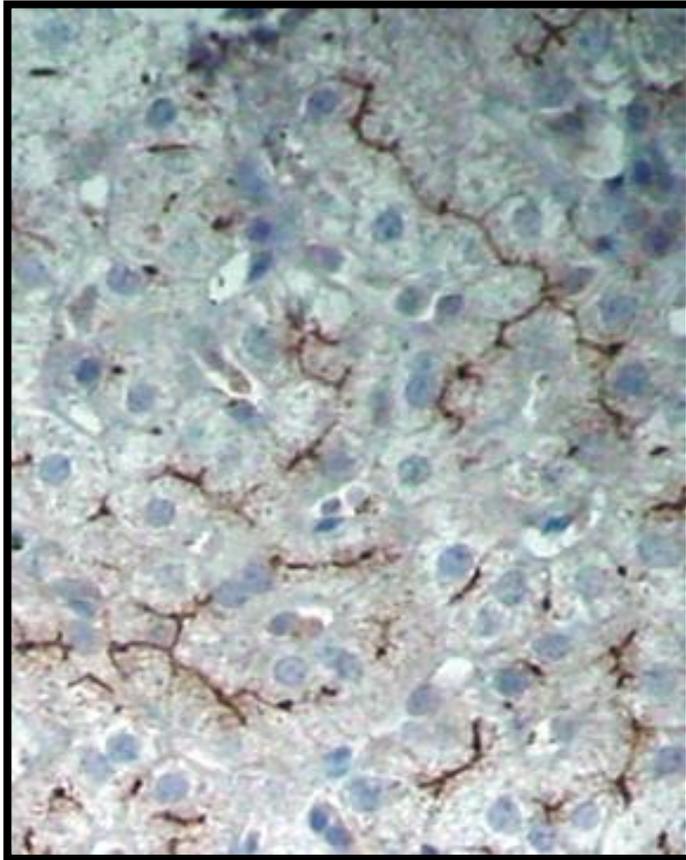
# Resumen

Paciente joven, con colestasis, antecedentes familiares de cirrosis colestática y con una enfermedad progresiva

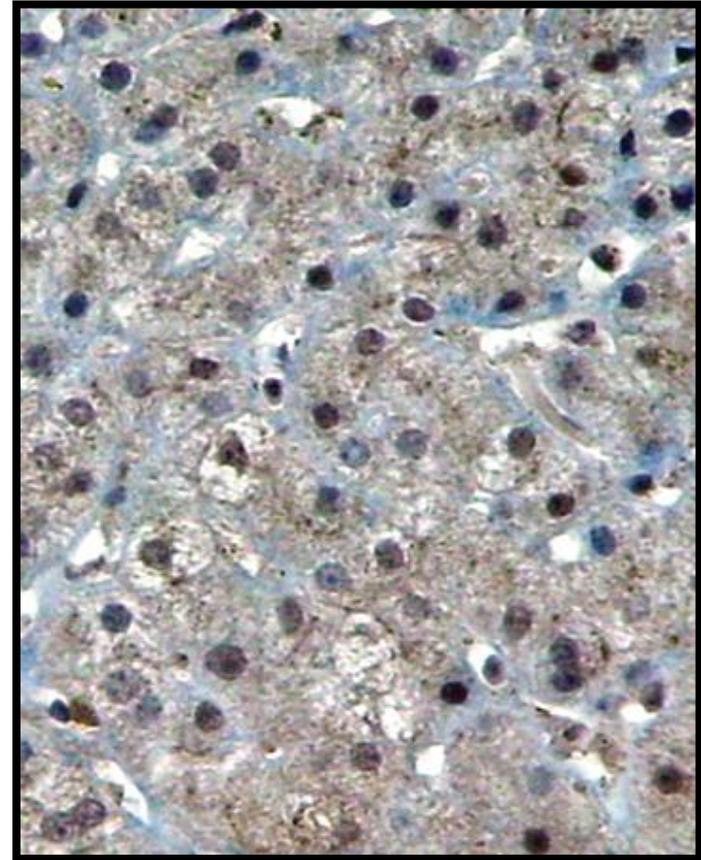
## Y ahora?

**Nº Biopsia: 215195 (2007)**

**Tinción positiva para MRP2 y negativa MDR3**

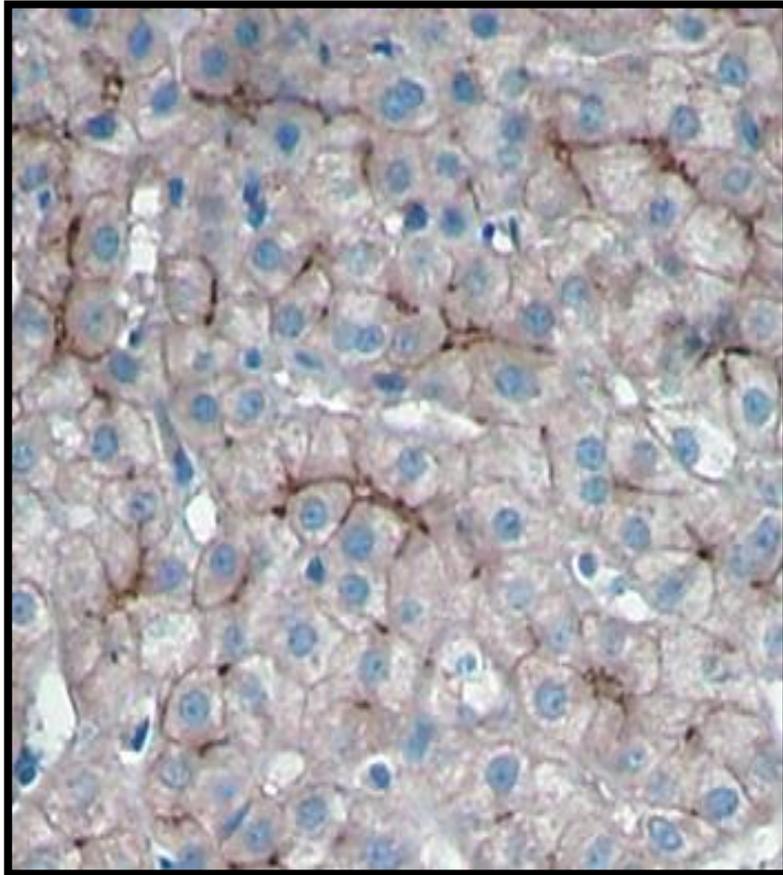


**MRP2**

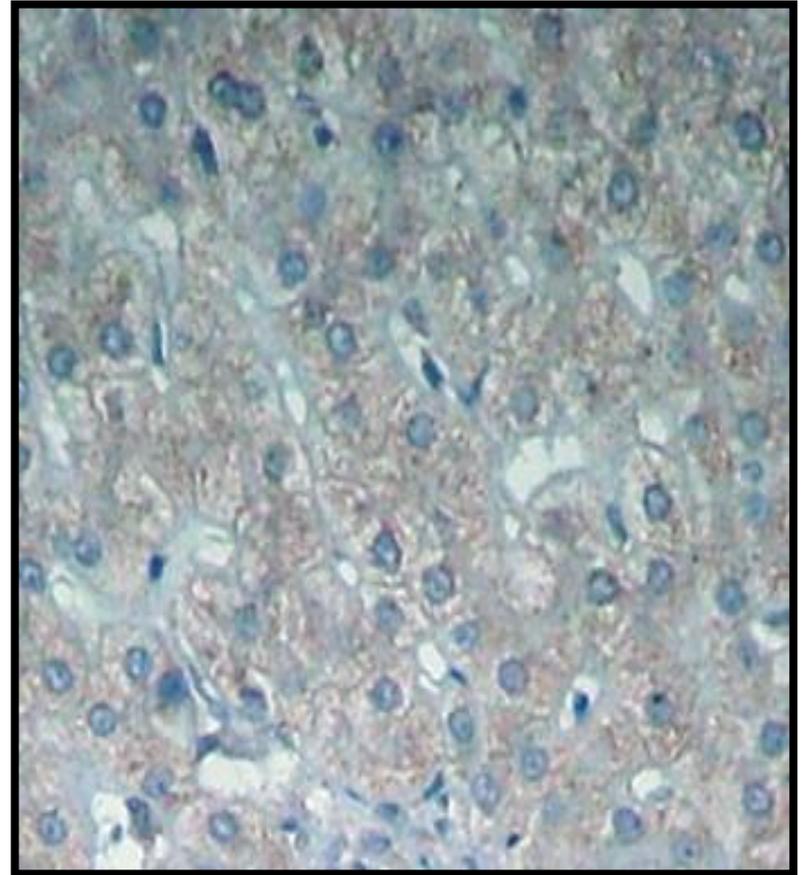


**MDR3**

# Tinción positiva para MRP2 y negativa MDR3



MRP2



MDR3

# Caso Clínico

- Se realiza detección de MDR3 y MRP2 usando anticuerpos monoclonales antiMDR3 y antiMRP2
- Se observa expresión reducida (no ausente) de la proteína MDR3
- MRP2 normal
- Análisis genético : heterocigota en 2 mutaciones en exón 4 del gen ABCB4

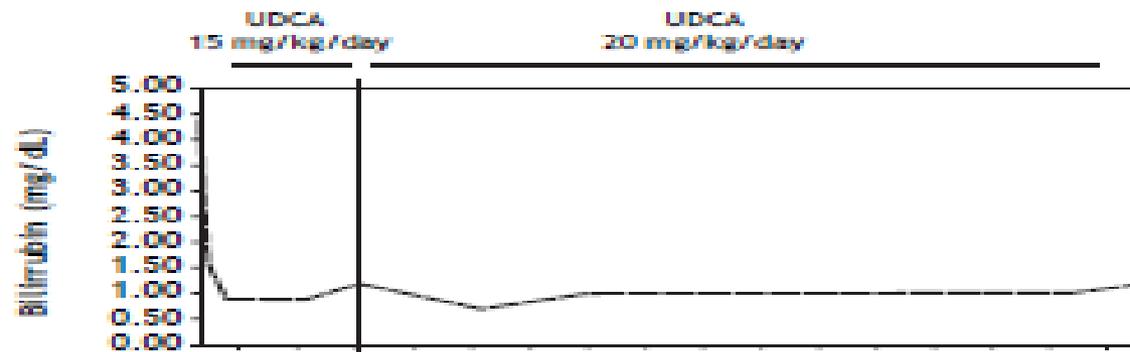
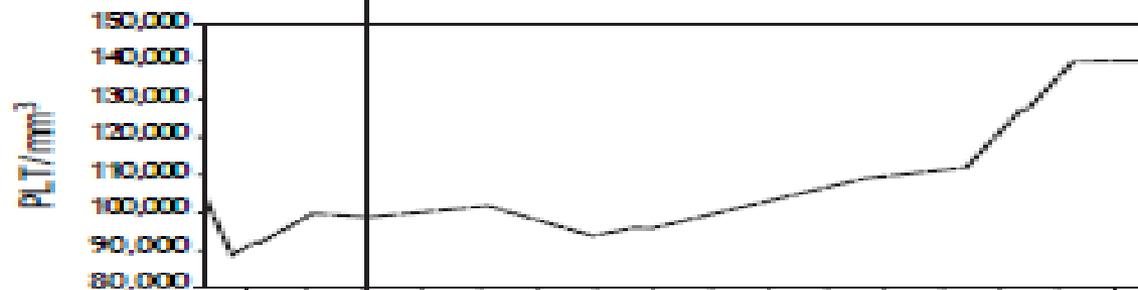
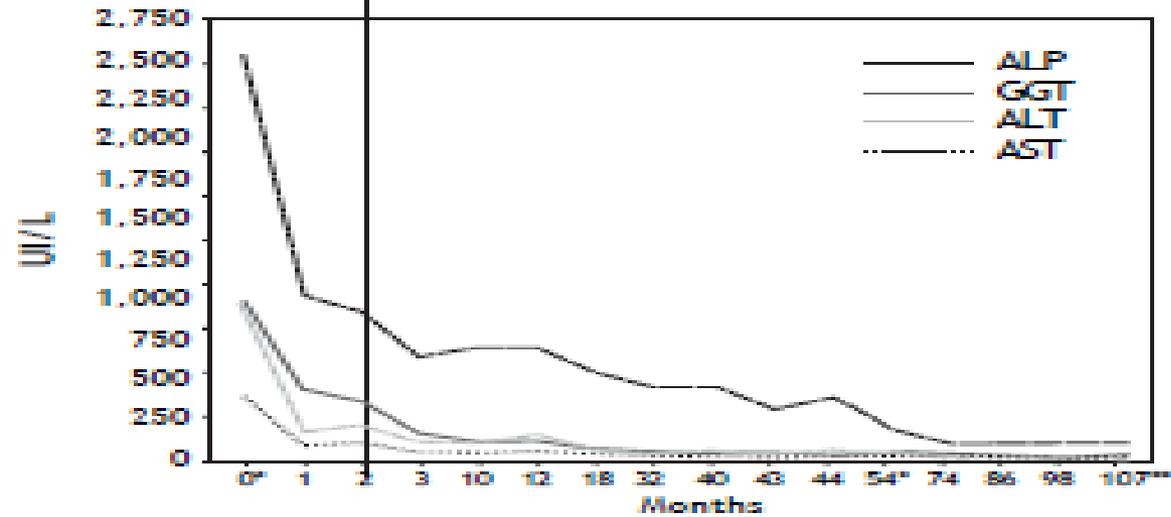
# Caso Clínico

- Diagnóstico clínico , histológico y genético de colestasis familiar progresiva tipo 3 (CFP3) con cirrosis biliar

## Tratamiento?

# Caso Clínico

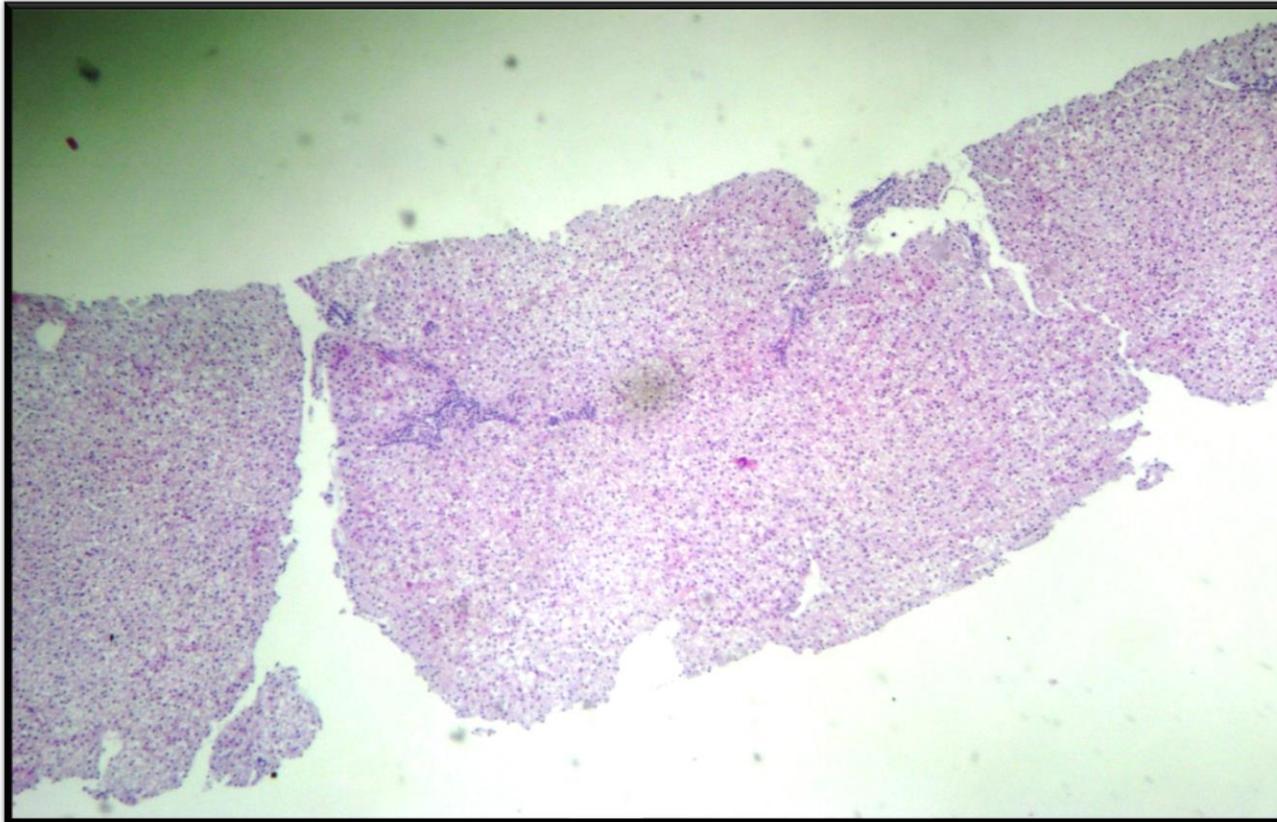
- Tratamiento:
  - Acido Ursodesoxicólico 15 mg/Kg/día durante 2 meses y luego a 20 mg/Kg/día
  - A los 2 meses presenta mejoría clínica y de laboratorio

**A****B****C**

# Caso Clínico

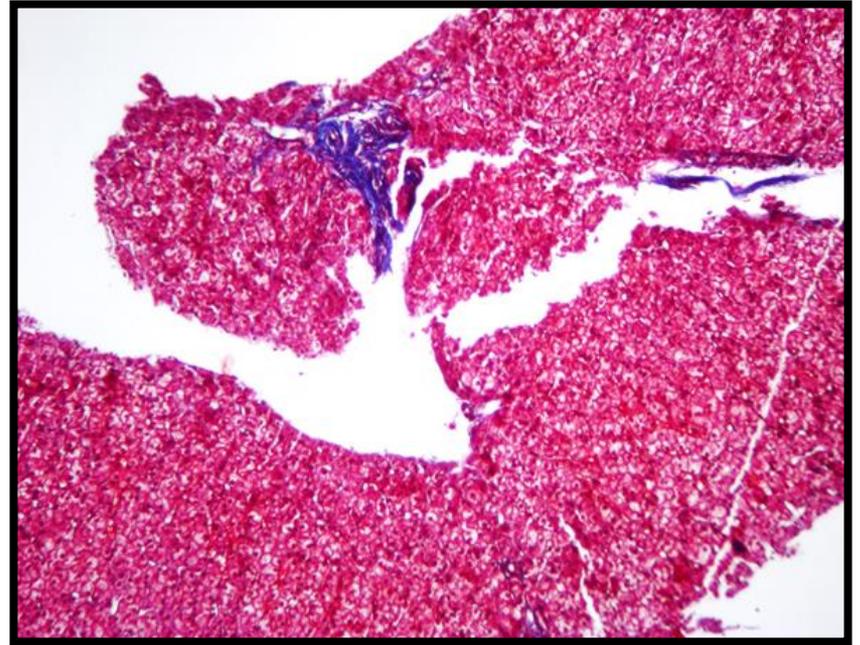
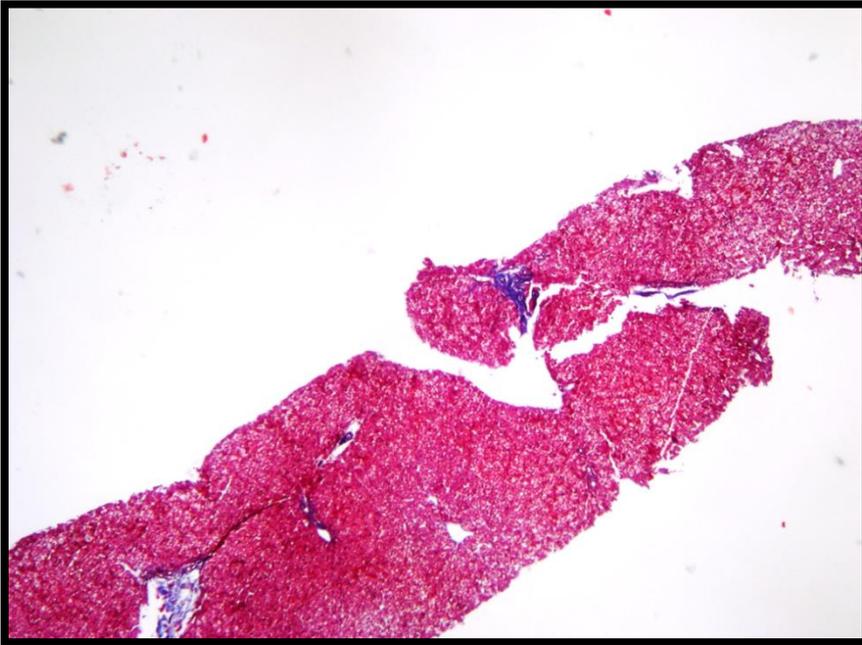
- Evolución
  - A los 4 años y medio de seguimiento y con laboratorio normal se realiza una nueva biopsia hepática (año 2009)

# Caso Clínico

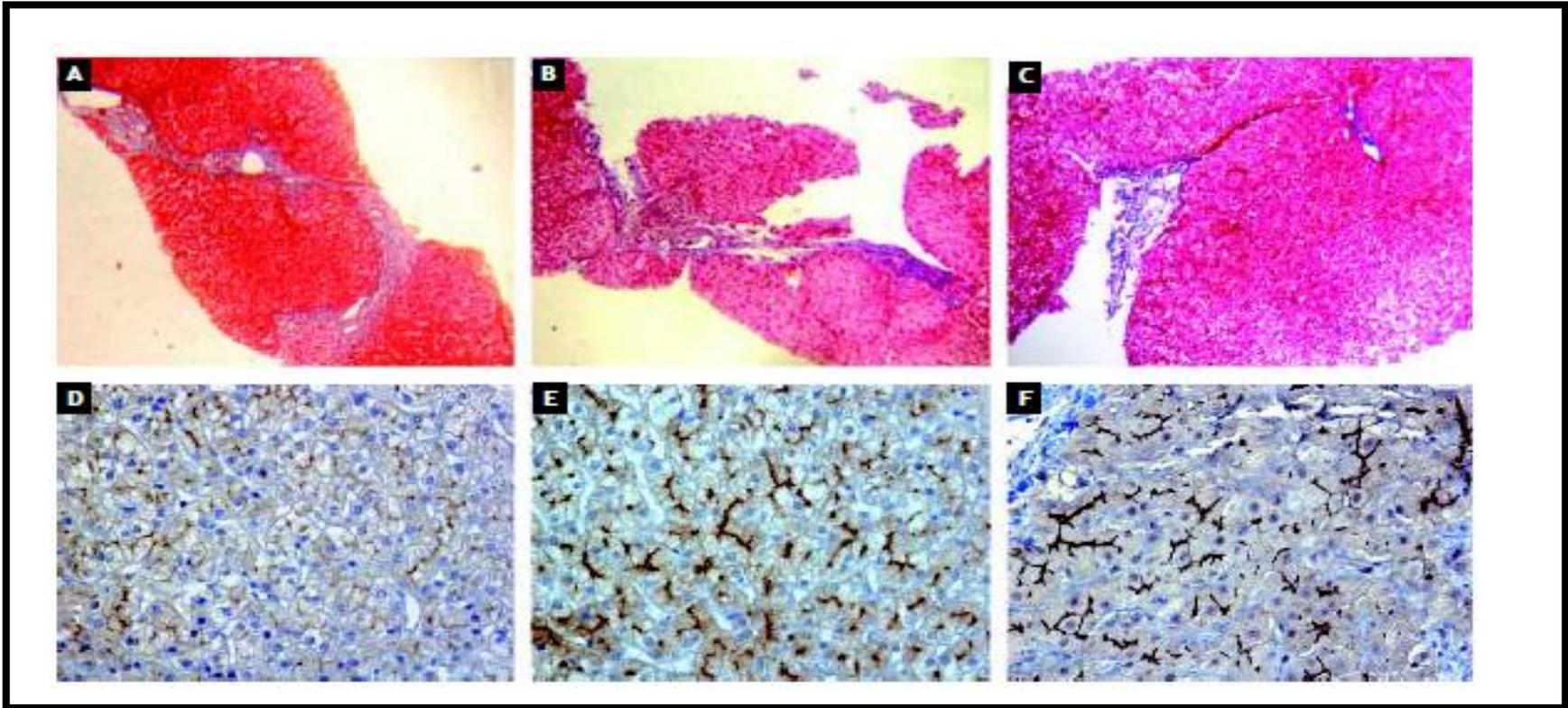


Biopsia 2009: ausencia de fibrosis

# Caso Clínico



Ausencia de fibrosis y/o cirrosis



**A y B: Tricrómico de Masson antes del tratamiento con UDCA**

**C: 54 meses del tratamiento con UDCA, con reversión de cirrosis con septos incompletos, finos y fenestrados**

**D: Inmunomarcación débil y discontinua de MDR3**

**E : Marcación normal de MRP2**

**F: Marcación normal de MDR3 en paciente con colestasis no PFIC3**

# Caso Clínico

- Año 2013
  - EHT (Fibroscan®): 6 kPa (Sin fibrosis)
  - Laboratorio normal
  
- Año 2018
  - GGT: 38
  - FAL: 116
  - ALT: 19
  - AST: 22

# Caso Clínico

- Resúmen:

- Paciente con **PFIC tipo 3** que presenta reversión de la colestasis y la fibrosis, probablemente por el grado de penetrancia del defecto genético
- Las mutaciones encontradas (R47Q y T82N) no impiden la expresión canalicular de MDR3 pero si se expresan con reducción en sus niveles como se observó en la inmunohistoquímica

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

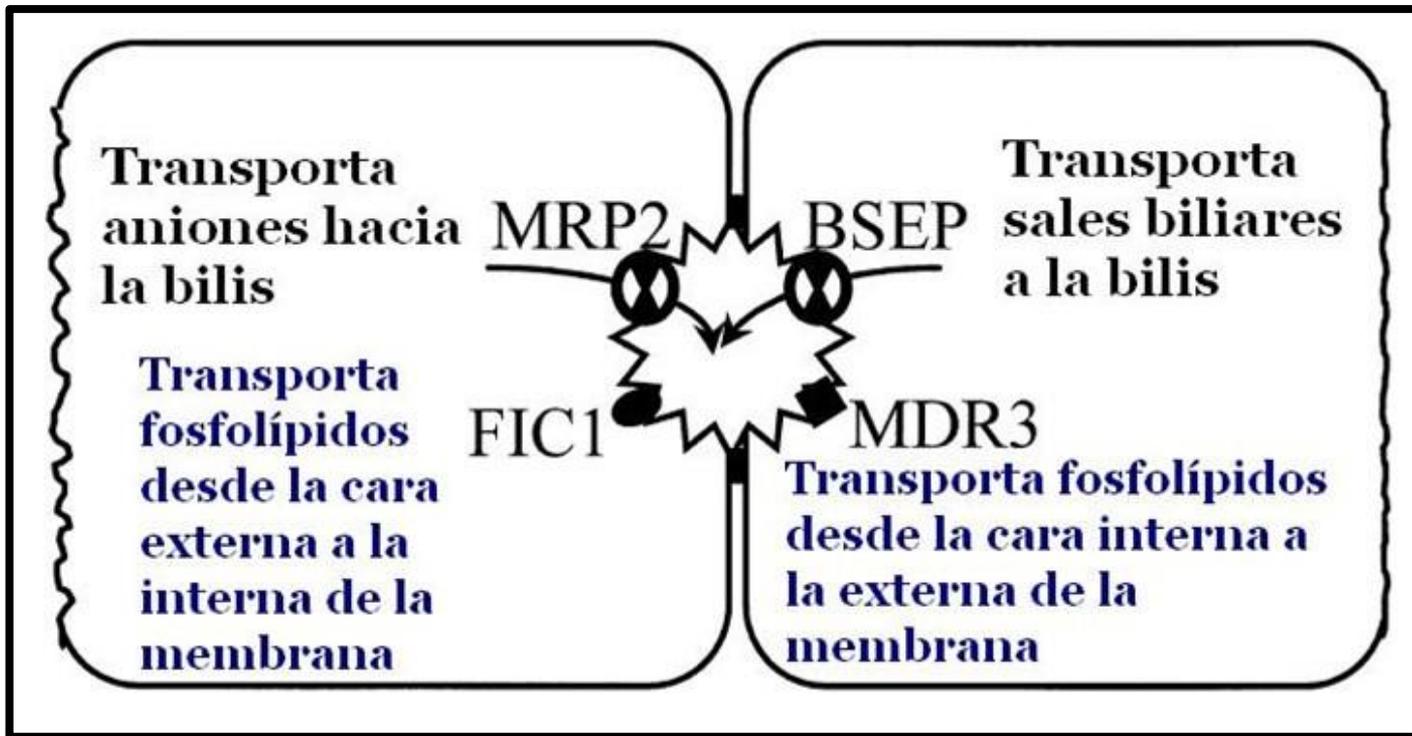
- Grupo heterogéneo de enfermedades con base genética de clínica similar pero con mecanismos patológicos distintos
- Mutaciones de novo o heredadas de los genes que codifican al sistema de transporte de membrana canalicular de los hepatocitos

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

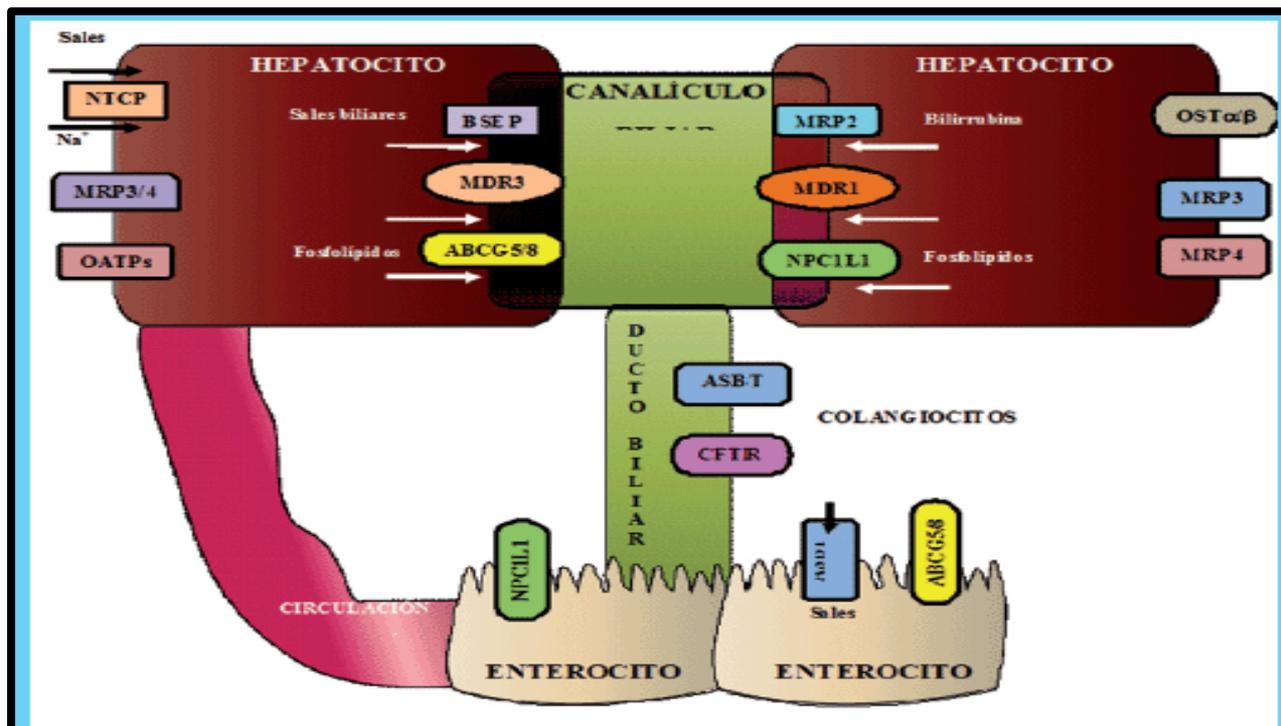
- 3 tipos de PFIC
  - **Tipo 1 y 2:**
    - Ictericia en el período neonatal y prurito intenso , hepatoesplenomegalia, deterioro nutricional
    - *GGT Normal*
    - Cursan con peor pronóstico que la tipo 3
  - **Tipo 3:**
    - Puede iniciarse en niños más grandes
    - *GGT elevada*, colesterol normal
    - La ictericia es menos llamativa que el prurito

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- 3 tipos de PFIC



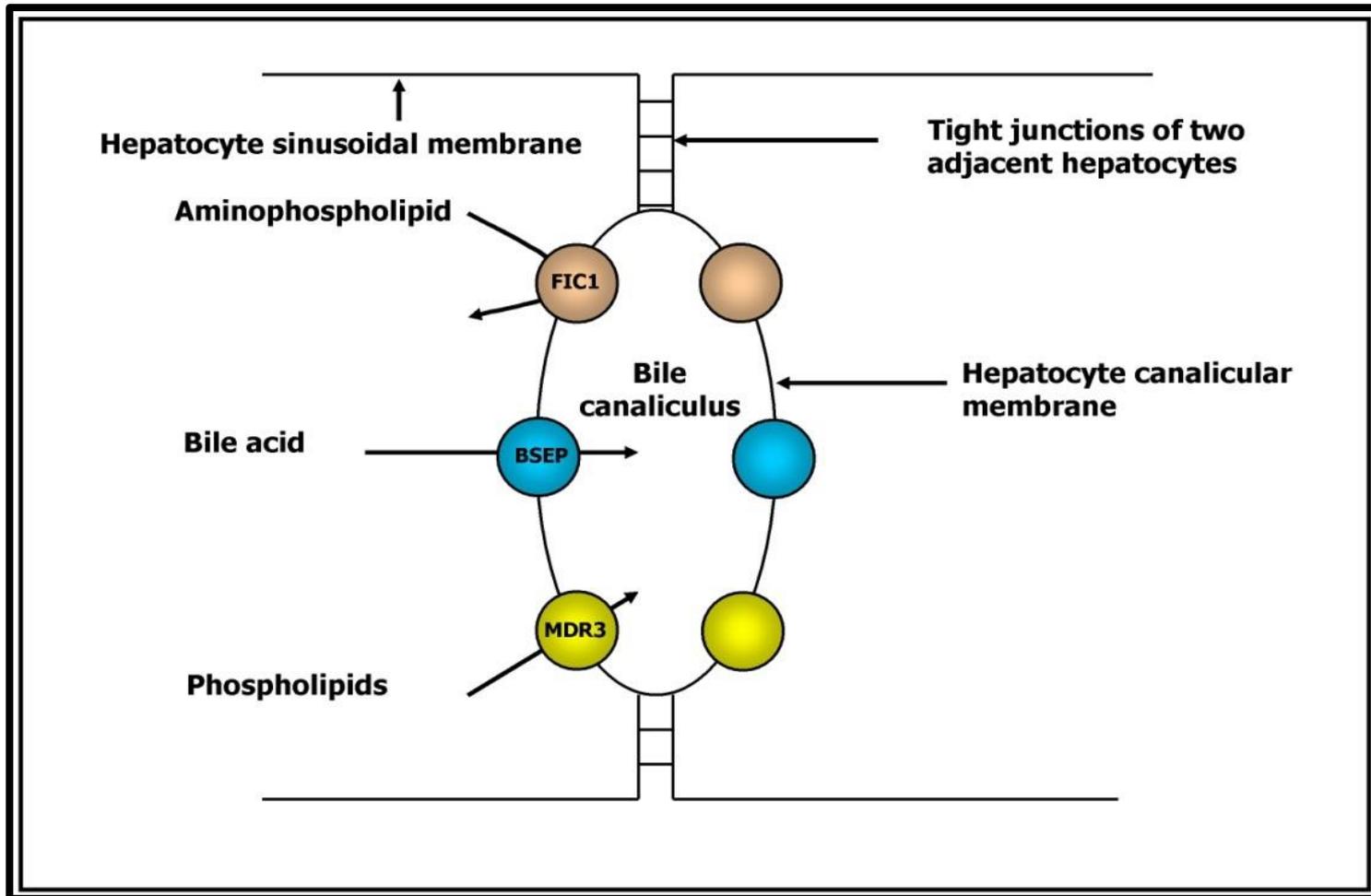
# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva



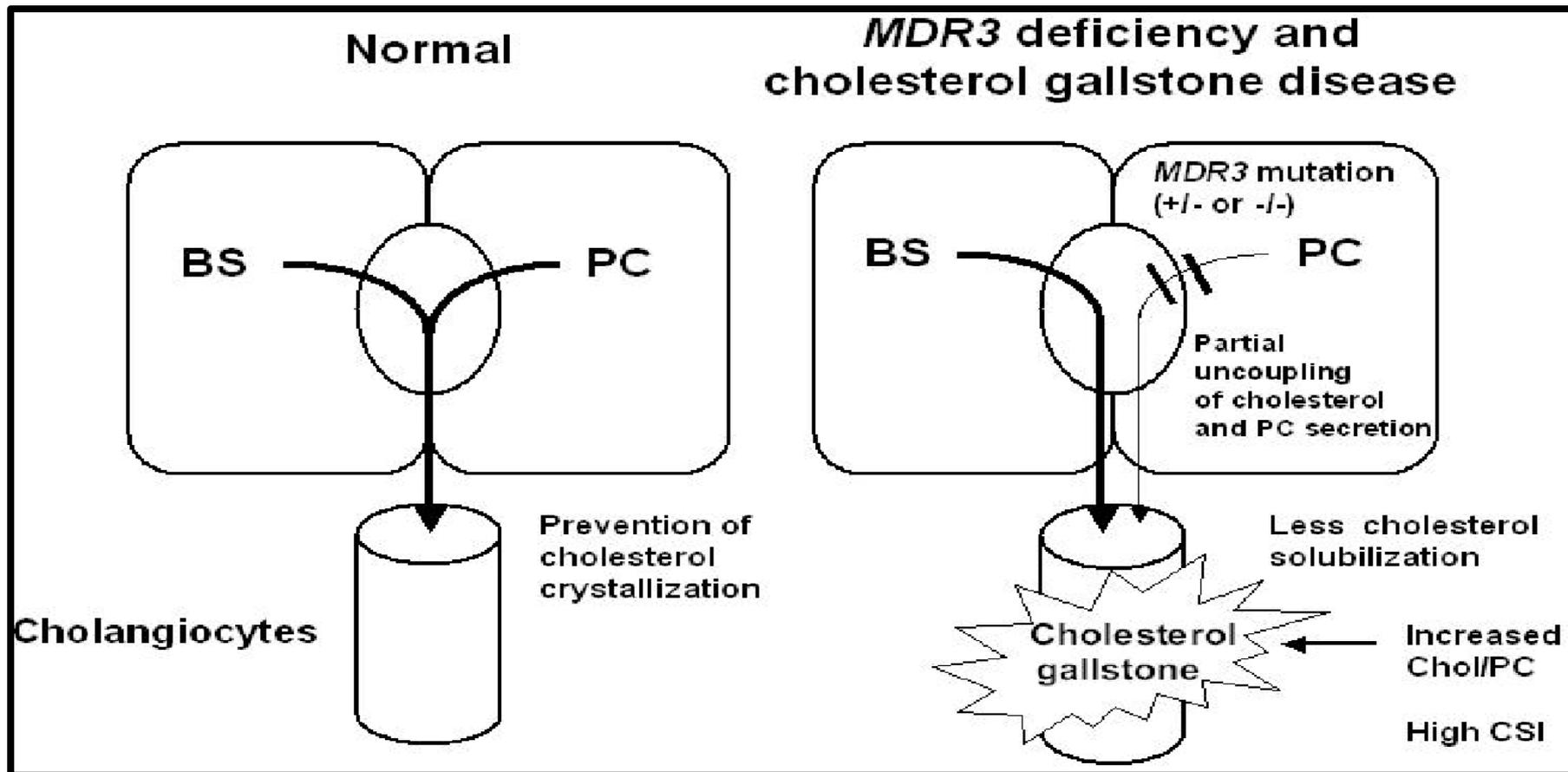
**Figura 2 Principales transportadores de lípidos biliares**

Las diferentes proteínas especializadas en transportar lípidos biliares se pueden expresar en las membranas basolateral y canalicular del hepatocito y enterocito, así como en los colangiocitos y en las células intersticiales peritubulares del riñón. Los transportadores más importantes para los tres lípidos biliares son: ABCB11 o BSEP para sales biliares, ABCB4 o MDR3 para fosfolípidos y los heterodímeros ABCG5 y ABCG8 para el colesterol.

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva



# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva



# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- La PFIC 1, o enfermedad de Byler o Síndrome de Byler, tiene un defecto en una ATPasa FIC1, que transporta aminofosfolípidos de la capa interna a la externa de la membrana del canalículo biliar, por lo tanto se altera su estructura y es dañada por los ácidos biliares
  - Mutación del gen ATP8B1 con 2 enfermedades de distinta evolución:
    - La PFIC1
    - Colestasis intrahepática benigna recurrente (sin daño histológico)

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- La PFIC 2: Defecto de BSEP, transportador de sales biliares conjugadas con taurina o glicina, por lo tanto se acumula en forma intracelular y genera daño hepático. Mutación del gen ABCB11
- Diagnóstico: mutación y ausencia de BSEP

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- PFIC tipo 3: Defecto en MDR3 (transportador de fosfolípidos)
  - Mutación del gen ABCB4
  - Ausencia de fosfolípidos en bilis, por lo tanto no es soluble y obstruye los canalículos biliares. Efecto tóxico sobre el epitelio biliar
  - Diagnóstico: por inmunohistoquímica, aunque si hay déficit parcial, se corrobora el diagnóstico con el estudio genético
  - La mutación de este gen también se relaciona con un gran espectro de desórdenes hepatobiliares como colestasis asociadas a fosfolípidos o colestasis intrahepática del embarazo

# Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- Tratamiento:
  - Favorecer el flujo biliar
    - Fenobarbital
    - Colestiramina
    - UDCA
- Soporte Nutricional (vitaminas liposolubles)
- Dieta hipercalórica (normo o hipoproteica o hipograsa)
- Derivación biliar quirúrgica

# Muchas Gracias