

Reporte de caso de colestasis intrahepática asociada a mutación del gen ATP8B1 en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): un reto diagnóstico

Case Report of Intrahepatic Cholestasis Associated with ATP8B1 Gene Mutation in a Patient with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Diagnostic Challenge

Darwin Jhoan Ariza-Rodríguez,¹  Valentina Dávila,^{1*}  Carmen Yanette Suárez-Quintero,²  Sandra Amado-Garzón.¹ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Ariza-Rodríguez DJ, Dávila V, Suárez-Quintero CY, Amado-Garzón S. Reporte de caso de colestasis intrahepática asociada a mutación del gen ATP8B1 en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): un reto diagnóstico. *Revista Colombiana de Gastroenterol.* 2024;39(3):323-327. <https://doi.org/10.22516/25007440.1120>

- ¹ Especialista en Medicina Interna, médico internista, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
² Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología Clínica. Gastroenteróloga, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Valentina Dávila.
v.davila@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 25/07/2023
Fecha aceptado: 24/11/2023



Resumen

La colestasis intrahepática benigna recurrente (CIBR) es una entidad poco frecuente que hace parte de un espectro de trastornos conocidos como colestasis intrahepática familiar; se caracteriza por episodios de colestasis que duran de semanas a meses y tienen una resolución completa entre los mismos. Está asociada con buen pronóstico, a diferencia de otros, debido a su aparición en edades más tardías y a su menor asociación con fibrosis. El diagnóstico es de exclusión, implica un reto diagnóstico y, por tanto, un bajo umbral de sospecha, y se confirma con la mutación en el gen ATP8B1.

Se presenta el caso de un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con colestasis intrahepática grave y con referencia de ictericia recurrente a lo largo de su vida, en el que, luego de varios estudios de colestasis intrahepática, se le diagnosticó CIBR con la mutación del gen ATP8B1 sintomático.

Palabras clave

Ictericia, colestasis intrahepática, mutación.

Abstract

Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) is a rare condition that is part of a spectrum of disorders known as familial intrahepatic cholestasis. It is characterized by episodes of cholestasis lasting weeks to months with complete resolution between episodes. BRIC is associated with a good prognosis compared to other conditions, due to its later onset and lower association with fibrosis. Diagnosis is one of exclusion, posing a diagnostic challenge that requires a high index of suspicion and is confirmed by identifying the ATP8B1 gene mutation.

This report presents the case of a patient with human immunodeficiency virus (HIV) who developed severe intrahepatic cholestasis and had a history of recurrent jaundice throughout his life. After extensive studies of intrahepatic cholestasis, he was diagnosed with symptomatic BRIC with the ATP8B1 gene mutation.

Keywords

Jaundice, intrahepatic cholestasis, mutation.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática familiar es un grupo de trastornos heterogéneos, caracterizados por una secreción alterada de la bilis por parte de los hepatocitos, por la mutación en los

genes que codifican proteínas expresadas en la membrana apical de los hepatocitos; incluyen la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) y la colestasis intrahepática benigna recurrente (CIBR). La primera tiene cuatro tipos y la segunda dos tipos, se diferencian según el gen mutado,

edad de inicio de las manifestaciones colestásicas, pronóstico, riesgo de progresión a cirrosis o hepatocarcinoma^(1,2).

La CIFP tiene una incidencia de aproximadamente 1 en 50.000 a 1 en 100.000 habitantes/año^(3,4) y se caracteriza por colestasis persistente de inicio temprano que progresa a cirrosis y enfermedad hepática terminal durante la infancia⁽⁵⁾. La CIBR se caracteriza por colestasis que dura de semanas a meses, seguida por la resolución completa entre los episodios^(6,7), tiene buen pronóstico y, a diferencia de la colestasis CIFP, aparece a edades más tardías y usualmente no lleva a fibrosis⁽⁸⁾; sin embargo, se ha descrito progresión de CIBR a CIFP, lo que indica que la naturaleza de ambas enfermedades forma parte de un mismo espectro^(9,10).

La mutación del gen ATP8B1, localizado en el cromosoma 18q21, es la responsable de generar tanto la CIFP tipo 1 como la CIBR tipo 1⁽¹¹⁾. El producto del gen ATP8B1 es la proteína FIC1; una adenosina trifosfatasa (ATPasa) de tipo P localizada en la membrana canalicular y los colangiocitos, actúa acoplado la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP) a la traslocación de aminofosfolípidos, manteniendo la asimetría de los fosfolípidos a través de las membranas, incluida la membrana canicular biliar; su defecto altera la estructura en la membrana y las proteínas de membrana, como la bomba exportadora de sales biliares⁽¹²⁾.

Se presenta un caso clínico de CIBR en un paciente de 63 años con antecedente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con cuadro clínico de crisis recurrentes de colestasis intrahepática. Luego de una evaluación exhaustiva se descartaron otras causas y se logró llegar al diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 63 años de edad con antecedente de infección por VIH de 20 años de evolución en manejo con dolutegravir, emtricitabina/tenofovir con adecuada adherencia y control inmunoviroológico, que consultó por un cuadro de dos meses de evolución de ictericia que inició en el tórax y posteriormente se generalizó, asociado a astenia y adinamia, prurito generalizado de predominio nocturno, acolia, coluria y pérdida de peso involuntaria de 5 kg en los últimos dos meses. A la revisión por sistemas denotaba episodios de ictericia recurrente desde los 18 años y referencia de dos hermanos con un cuadro similar.

En el examen físico tenía tinte icterico generalizado, sin otro hallazgo positivo. Los paraclínicos de ingreso mostraron fosfatasa alcalina elevada, aumento de transaminasas entre dos y cuatro veces, hiperbilirrubinemia marcada a expensas de la directa, hipoalbuminemia e índice internacional normalizado (INR) prolongado (**Tabla 1**); contaba con paraclínicos de dos meses previos normales. La ecografía hepatobiliar no evidenció dilatación de la vía biliar extrahepática, ni cálculos en el colédoco y, ante la colestasis grave, se amplió el estudio con colangiografía resonancia, que tampoco mostró ninguna obstrucción. Se complementaron estudios para descartar causas de hepatitis infecciosa (antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg], antígeno *core* del virus de la hepatitis B [HBcAg], anticuerpos contra el virus de la hepatitis C [anti-VHC], citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [EBV], prueba de reagin plasmática rápida [RPR] y VIH) que fueron negativos, así como para enfer-

Tabla 1. Paraclínicos relevantes

Paraclínicos	Ingreso	Seguimiento	Valor de referencia
Fosfatasa alcalina	506 U/L	250 U/L	30-120 U/L
Bilirrubina total	42,9 mg/dL	1,4 mg/dL	0,3-1 mg/dL
Bilirrubina directa	26,2 mg/dL	0,8 mg/dL	0-0,2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	16,7 mg/dL	0,6 mg/dL	0-1,1 mg/dL
GGT	168 U/L	113 U/L	12-73 U/L
Albúmina	3,0 g/dL	4,3 mg/dL	4,2-5,5 g/dL
AST	124 U/L	51 U/L	0-50 U/L
ALT	70 U/L	38 U/L	0-50 U/L
INR	2,33	1,6	0,8-1,2

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ -glutamilttransferasa; INR: índice internacional normalizado. Tabla elaborada por los autores

medad autoinmune (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos antimitocondriales [AMA], anticuerpos anti-músculo liso [ASMA] negativos). Se evaluó en conjunto con infectología la posibilidad de hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral (TARV), la cual también fue descartada dada la no mejoría luego de la suspensión de los medicamentos y la temporalidad de aparición de episodios de ictericia previos al inicio de TARV.

Se definió la realización de biopsia hepática percutánea, la cual mostró colestasis predominantemente intracanalicular grave, de localización pericentral (colestasis blanda), leve inflamación portal, sin evidencia de enfermedad necroinflamatoria ni de hepatitis autoinmune, por lo que se consideró una colestasis de posible origen genético, la cual se confirmó con la mutación del gen ATP8B1.

Dada la presentación clínica y la ausencia de cirrosis, se hizo el diagnóstico de colestasis intrahepática benigna recurrente. El paciente recibió manejo sintomático para el prurito con betametasona tópica y loratadina, así como ácido ursodesoxicólico en dosis de 1200 mg/día. En control ambulatorio posterior a los 20 meses tuvo con descenso marcado de bilirrubinas (**Figura 1**) y normalización del resto de pruebas de función hepática.

DISCUSIÓN

La colestasis intrahepática se caracteriza por un defecto en la producción y la excreción de la bilis que lleva a una alteración en su eliminación con el consiguiente depósito de pigmentos biliares en la piel, escleras y mucosas, lo que genera ictericia y prurito⁽³⁾. Existe un grupo de trastornos familiares autosómicos recesivos que se caracterizan por colestasis intrahepática, con mutaciones en el gen ATP8B implicadas en su génesis.

Se presentó un caso de un paciente con CIBR, cuyo reto diagnóstico estaba en que tenía otras posibles causas de alteración del perfil hepático dado su antecedente de infección por VIH y uso de antirretrovirales que se asocian a hepatotoxicidad. Es el primer caso reportado hasta el momento de CIBR en un paciente con VIH.

La CIBR se caracteriza por iniciar a edades tardías (a diferencia de la CIFP, que inicia en la infancia), se presenta con episodios recurrentes de ictericia y tiene un curso benigno sin presencia de fibrosis; sin embargo, hay riesgo de transición a CIFP. En la **Tabla 2** se presenta una tabla comparativa de estas dos entidades. En el paciente que presentamos, la biopsia hepática no mostró fibrosis, pero sí colestasis pre-

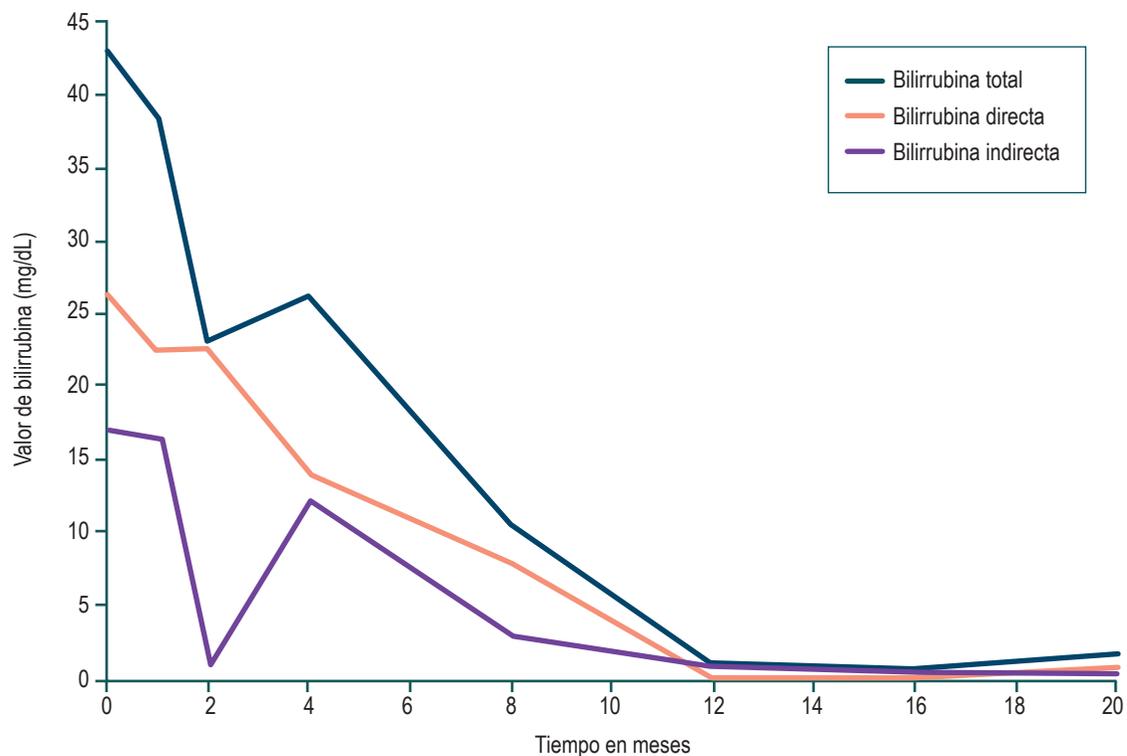


Figura 1. Comportamiento de bilirrubinas a lo largo del tiempo. Figura elaborada por los autores.

Tabla 2. Comparación entre colangitis intrahepática familiar progresiva y colangitis intrahepática biliar recurrente

Características	CIFP	CIBR
Tipo de condición	Progresiva	Recurrente
Gravedad	Progresión a fibrosis	Menor progresión a fibrosis
Síntomas	Prurito intenso, ictericia, falla hepática	Ictericia, prurito menos grave
Edad de inicio	Infancia	Edad adulta temprana o adolescencia
Mutaciones genéticas	ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2	ATP8B1, ABCB11
Respuesta al tratamiento	Puede requerir trasplante hepático	Manejo médico, los síntomas pueden mejorar con el tiempo

Tabla elaborada por los autores

dominantemente intracanalicular grave con una leve inflamación portal, lo que es característico de esta entidad⁽¹³⁾.

Las características de laboratorio distintivas de las crisis colestásicas en los pacientes con CIBR1, CIBR2, CIPF1 y CIPF2 son la bilirrubina total y directa elevadas, la γ -glutamyltransferasa (GGT) sérica normal o ligeramente elevada (en la PFIC3, la GGT se encuentra marcadamente elevada), la fosfatasa alcalina elevada y ALT y AST normales o moderadamente elevadas⁽⁶⁾.

Aunque en el caso presentado la GGT estaba elevada, presentaba una elevación mínima, menor de dos veces por encima del límite superior de la normalidad. Una revisión de Velimir y colaboradores muestra a un paciente con CIBR con elevación mínima de la GGT⁽¹³⁾.

El diagnóstico de CIBR se basa en los criterios diagnósticos propuestos por Luketic y Shiffman⁽¹³⁾, que incluyen mínimo dos crisis de ictericia separadas por intervalos de semanas a años sin ningún síntoma, laboratorio compatible con colestasis intrahepática, GGT normal o mínimamente elevada, prurito grave por colestasis, histología con colestasis centrilobulillar, conductos biliares intra- y extrahepáticos normales por colangiografía, así como exclusión de otras causas de colestasis como colestasis extrahepática, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis tóxica viral, enfermedades infiltrativas y malignidad. Como se mencionó, el diagnóstico se confirma con la presencia de la mutación en el gen ATP8B1⁽⁶⁾.

El manejo de la enfermedad es sintomático para el control del prurito. Se han probado varios medicamentos, dentro de los que se encuentran el ácido ursodesoxicólico, la colestiramina, la rifampicina y los antihistamínicos, con alivio sintomático, pero sin efecto en la prevención de los episodios recurrentes de ictericia⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico de CIBR1 es de exclusión y se confirma con una prueba genética. En nuestro paciente se excluyeron razonablemente otras causas de colestasis y de dis-

función hepática, y la referencia de cuadros previos desde los 18 años llevó a ampliar el estudio a causas genéticas. Se requiere de una alta sospecha clínica y amplio discernimiento, como en este caso, en especial por el uso concomitante de medicamentos con alto riesgo de toxicidad hepática.

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática familiar es un grupo heterogéneo de trastornos, de presentación infrecuente, que se caracteriza por colestasis persistente o recurrente como consecuencia de mutaciones en los genes involucrados en la excreción de la bilis, que dependiendo el tipo pueden evolucionar a cirrosis o comportarse como una enfermedad benigna. Es importante tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tener en cuenta esta entidad dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedades hepáticas colestásicas.

Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado al comité de investigación y ética del Hospital San Ignacio y la Pontificia Universidad Javeriana cumpliendo la normativa actual en investigación y previo consentimiento informado del paciente. Los autores declaran que no existe información personal que permita identificar al paciente.

Fuente de financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(3):477-86. <https://doi.org/10.51821/84.3.013>
2. van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, van de Graaf SFJ, Houwen RHJ. Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):541-53. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.010>
3. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med.* 2018;10:95-104. <https://doi.org/10.2147/HMER.S137209>
4. Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet.* 2021;64(11):104317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104317>
5. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* 2021;74(2):892-906. <https://doi.org/10.1002/hep.31787>
6. Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(4):482-8. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.650191>
7. De Vloo C, Nevens F. Cholestatic pruritus: an update. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(1):75-82.
8. Van Berge Henegouwen GP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis and Byler's disease: one gene, two diseases? *J Hepatol.* 1996;25(3):395-7. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(96\)80128-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80128-0)
9. van Ooteghem NAM, Klomp LWJ, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RHJ. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol.* 2002;36(3):439-43. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00299-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00299-9)
10. van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 Disease: A Spectrum of Intrahepatic Cholestatic Disorders. *Semin Liver Dis.* 2001;21(04):535-44. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19034>
11. Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(47):7470-84. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7470>
12. Andersen JP, Vestergaard AL, Mikkelsen SA, Mogensen LS, Chalal M, Molday RS. P4-ATPases as Phospholipid Flippases-Structure, Function, and Enigmas. *Front Physiol.* 2016;7:275. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00275>
13. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):133-149. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00133-8)
14. Crosigani A, Podda M, Bertolini E, Battezzati PM, Zuin M, Setchell KDR. Failure of ursodeoxycholic acid to prevent a cholestatic episode in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis: A study of bile acid metabolism. *Hepatology.* 1991;13(6):1076-83. <https://doi.org/10.1002/hep.1840130612>