



**Universitätsklinikum
Tübingen**

**Hospital Universitario para
Niños, Niñas y Adolescentes**



Colestasis intrahepática familiar progresiva

PFIC

Información para padres y pacientes



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**

Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)

Autores: Anna Baumgarten-Heepe, PD.Dr. Dr. Ekkehard Sturm

Gastroenterología Pediátrica/Hepatología
Hospital de Niños Tübingen

Hoppe-Seyler-Str.1 | 72076 Tübingen, Alemania

Ilustraciones de Johanna Heepe (7 años)

Traducción: Jesús M. Banales (Biodonostia instituto de investigación sanitaria),
Virgínia Hernández Gea (Hospital Clínic i Provincial de Barcelona)

29 de julio de²⁰²⁰



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Querida familia de un niño con PFIC, querido paciente,

Probablemente ha recibido recientemente el diagnóstico (presunto o confirmado), de su hijo o usted mismo, de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP, en inglés PFIC). Nos gustaría informarle en este documento sobre las causas de la PFIC, los procedimientos diagnósticos necesarios y las terapias disponibles. Se puede obtener más información y apoyo del equipo de su hospital con experiencia en hepatología pediátrica o adulta.

Contenido

1. WHAT IS PFIC?	1
2. THE HEALTHY LIVER	2
3. THE FIRST SYMPTOMS	5
4. BACKGROUND AND DEVELOPMENT OF PFIC	6
5. WHAT CAN THE DOCTOR DO? – DIAGNOSIS AND THERAPY	10
6. WHAT CAN WE (AS PARENTS) DO?	14
7. WHO CAN HELP?	16
8. GLOSSARY	17
9. REFERENCES	20

1. ¿Qué es la PFIC?

La PFIC es causada por defectos genéticos raros, ya que solo un niño de cada 50.000-100.000 sufre esta enfermedad. Los pacientes con PFIC presentan alteraciones en el transporte de componentes biliares desde el hígado hasta el intestino. Esto significa que los componentes de la bilis se acumulan en el hígado y en la sangre. En muchos casos, las consecuencias del trastorno se limitan a prurito (picor) intenso. En otros, esto ocurre junto con otros síntomas tales como ictericia, cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

PFIC = colestasis intrahepática familiar progresiva

= PFIC Tipo 1-3, diferentes formas de la enfermedad con diferentes defectos genéticos

La PFIC se diagnostica con mayor frecuencia en la infancia y en niños pequeños, aunque los casos más leves se identifican habitualmente en edad escolar, adolescencia y en la edad adulta (aunque es infrecuente).

La gravedad de los síntomas, el curso de la enfermedad y las opciones de tratamiento varían de una persona a otra. Existen medicamentos que pueden ayudar a controlar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. El trasplante de hígado es actualmente el único tratamiento curativo. En el futuro, es probable que la terapia génica sea una opción terapéutica.

2. El hígado

El hígado es el órgano más importante a nivel metabólico de nuestro cuerpo. Los nutrientes se transportan desde el intestino al hígado, a través de la vena portal, y se digieren. Algunos también se almacenan en el hígado (por ejemplo, vitaminas liposolubles).

El hígado también produce las proteínas del plasma sanguíneo que son importantes para el transporte de biomoléculas, el sistema inmunitario y la coagulación de la sangre. Los productos finales del metabolismo y las sustancias extrañas se eliminan del cuerpo (excreción). Por lo tanto, el hígado juega un papel importante en la eliminación de sustancias tóxicas del organismo .

Además, el hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y es responsable de la producción de la bilis, que se libera directamente en el intestino delgado o, cuando no es necesario, se almacena en la vesícula biliar para su posterior liberación.

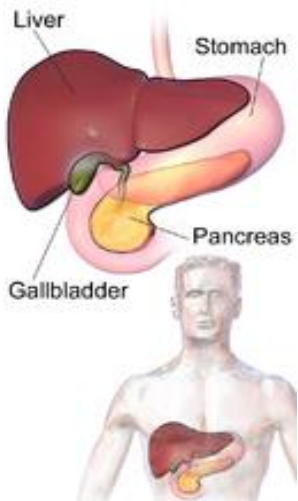


Figura 1: Anatomía del hígado y vesícula biliar

La bilis es un líquido que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, un tipo esencial de ácido graso. Además, incluye bilirrubina, dándole un color amarillo-verdoso. La bilirrubina es un producto de degradación de los glóbulos rojos y normalmente se excreta a través de las heces. La bilis ayuda con la absorción de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E, K) en el intestino delgado.

Con el fin de evitar la necesidad de producir constantemente nuevos ácidos biliares, una gran proporción de éstos se reabsorbe en la parte inferior del intestino delgado (ileo) y se transporta de vuelta al hígado (circulación enterohepática) para que puedan utilizarse de nuevo. Una pequeña parte de la bilis se excreta a través de las heces y con ella se desechan productos como la bilirrubina o sustancias tóxicas.

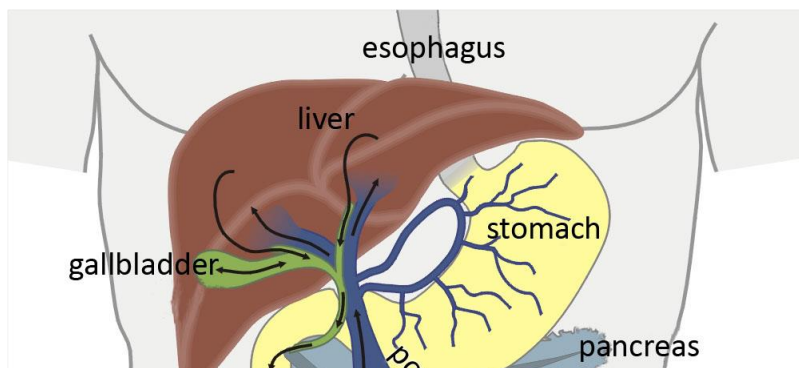


Figura 2: Circulación enterohepática

3. Los primeros síntomas

Por lo general, los padres llevan a su hijo al médico por primera vez porque él o ella está rascándose constantemente.

Debido a que la PFIC es poco frecuente y no es conocida por todos los médicos en la práctica general, esto puede confundirse al principio con una enfermedad cutánea como la dermatitis atópica (eczema). Los niños con PFIC grave y también adultos pueden sufrir picor extremo y se rascarán hasta que estén doloridos. Esto puede conducir a dificultades para dormir, irritabilidad y agotamiento.



Los niños gravemente afectados también pueden ser identificados por los médicos en la infancia después de una ictericia prolongada.

¿Quizás ya se haya dado cuenta de que su hijo no está creciendo y aumentando de peso como se espera para su edad? Esta podría ser otra razón para visitar al médico y pedir consejo. Una explicación para esto puede ser que el hígado no está funcionando correctamente y hay una mala absorción de grasa y vitaminas liposolubles.

4. Antecedentes y desarrollo de la PFIC

La PFIC es causada por defectos genéticos poco frecuentes. Solo se desarrolla cuando un niño hereda las variantes del gen PFIC (mutaciones; indicado en rojo en la Figura 3) de ambos padres.

Si ambos padres están sanos pero tienen una variante génica PFIC, el riesgo de que el niño desarrolle PFIC es del 25% (ver Figura 3).

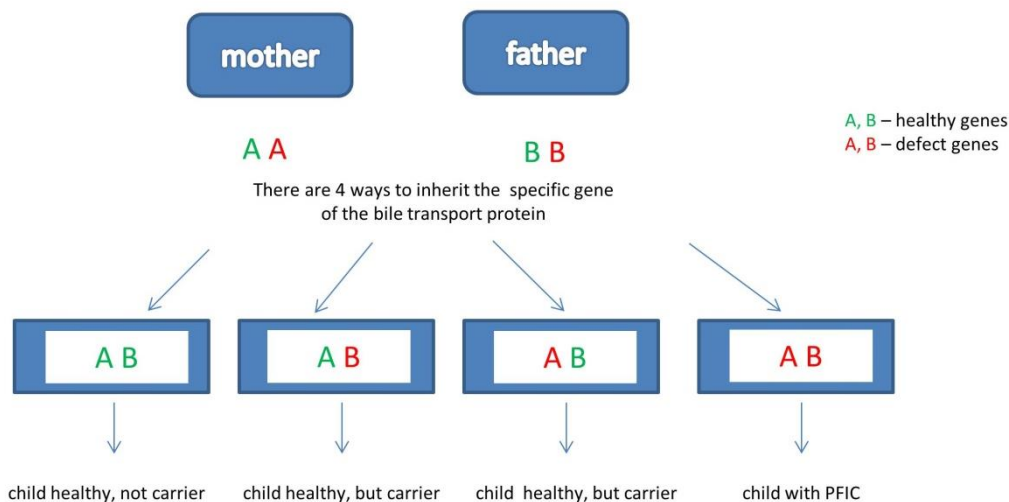


Figura3: Esquema para heredar el defecto del gen asociado a PFIC de padres a hijos

El estado de «portador» (ver Figura3) significa que las personas están sanas en muchos casos, pero pueden desarrollar síntomas en algunas situaciones (por ejemplo, embarazo, infección grave, intolerancia a las drogas).

Hasta la fecha, se han descrito 3 tipos principales de PFIC y sus defectos genéticos causantes, pero hay más subtipos y se espera identificar más en el futuro. Difieren en la proteína de transporte que es defectuosa (ver Figura 4). Esto a su vez afecta los síntomas y su gravedad.

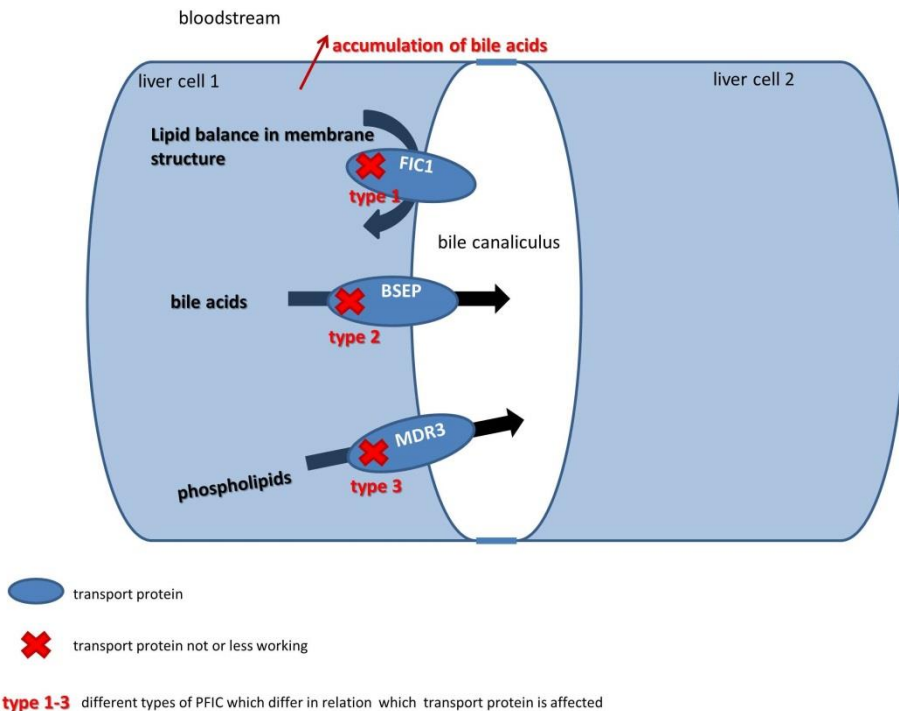


Figura 4: Principales proteínas de transporte afectadas y tipo relacionado de PFIC

En los 3 tipos, la formación de la bilis y su transporte a los conductos biliares está alterada, lo que hace que los ácidos biliares se acumulen en las células hepáticas y se produce un reflujo de ellos al torrente sanguíneo.

Posteriormente circulan alrededor del cuerpo, contribuyendo al picor intenso. Los ácidos biliares pueden ser tóxicos para las células que forman el hígado. Como resultado, se produce daño en el tejido y una posterior cicatrización llamada fibrosis. La ictericia (caracterizada por coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos) es un signo de una acumulación de bilirrubina en la sangre y tejidos.

Debido a la reducción del flujo biliar en PFIC, las vitaminas liposolubles A, D, E y K y las grasas se absorben con más dificultad, lo que puede provocar retrasos en el crecimiento y el desarrollo del individuo. Además, la grasa no absorbida se transporta a lo largo del intestino grueso y ocasiona la formación de heces pálidas y grasas (esteatorrea) y en algunos casos diarrea. Las deficiencias vitamínicas pueden provocar nuevas complicaciones (ver Tabla 1).

Cuadro 1: Vitaminas liposolubles y consecuencias de su deficiencia

Vitamina A	Trastornos de la visión (ceguera nocturna), susceptibilidad a infecciones
Vitamina E	Trastornos de coordinación, deterioro funcional y trastornos del desarrollo del sistema nervioso
Vitamina D	Raquitismo (debilitación y ablandamiento de los huesos)
Vitamina K	Trastornos hemorrágicos (sangrado de encías y nariz), en casos graves hemorragia cerebral



En casos muy graves, la fibrosis (que puede ser reversible al principio), descrita anteriormente, progresa a cirrosis (raramente reversible) . Este etapa de enfermedad se caracteriza por la sustitución del parénquima hepático por material colágeno lo que afecta a la función del hígado. Esto genera gran resistencia al flujo en la vena porta que ve dificultado su paso y general un aumento de la presión en la vena porta (hipertensión portal) La hipertensión portal es la responsable de las descompensaciones y complicaciones de la cirrosis como el aumento del tamaño del bazo y el desarrollo de varices en el esófago que puede llevar a una hemorragia digestiva (vomito de sangre). Además, puede ocurrir una acumulación de líquido en la cavidad abdominal que se llama ascitis. En algunos niños, la etapa final de la insuficiencia hepática se alcanza antes de los 10 años, requiriendo un trasplante de hígado. En raras ocasiones se puede desarrollar cáncer de hígado.

5. ¿Qué puede hacer el Doctor?— Diagnóstico y Terapia

Puede pasar mucho tiempo antes de que se identifique claramente la enfermedad PFIC. La red ERN RARE-LIVER, con sus centros en toda Europa, está trabajando para acortar significativamente este período haciendo que el diagnóstico sea más rápido. Esto es importante para que la terapia apropiada se inicie lo antes posible.

Como primer paso de diagnóstico, se toma sangre del niño y el laboratorio la utiliza para analizar las pruebas de función hepática (bilirrubina, enzima GGT y ácido biliar sérico, valores de coagulación, albúmina). Estos análisis de sangre también se realizan en el seguimiento de los pacientes. Utilizando técnicas de obtención de imágenes como ecografía, se puede determinar el tamaño del hígado y el bazo, y se puede medir el flujo sanguíneo al hígado. Los rayos X se pueden utilizar para determinar si la densidad ósea ha disminuido debido a la deficiencia de vitamina D.

A menudo, los médicos proponen realizar una biopsia del hígado para evaluar mejor el daño. Para ello, utilizando anestesia o sedación, se toma un cilindro muy pequeño de tejido del hígado. A continuación, los especialistas examinan esta muestra utilizando un microscopio. Los riesgos del procedimiento son bajos para la gran mayoría de los pacientes. Si su médico le recomienda este procedimiento a usted o a su hijo, recibirá información detallada al respecto con antelación.

Para determinar el tipo de PFIC, a menudo se realiza una prueba genética (análisis de los genes posiblemente afectados). Una muestra de sangre de los padres también puede ser requerida para confirmar el diagnóstico. Los resultados pueden tardar dos semanas o más en llegar (depende de las condiciones locales).

Una vez realizado el diagnóstico, se elabora un plan de tratamiento en función de los síntomas de su hijo. El propósito principal es aliviar los síntomas y ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Medicamentos utilizados con frecuencia en PFIC:

- **Ácido ursodeoxicólico**
- **Vitaminas solubles en grasa**
- **Rifampicina (sin aprobación específica)**
- **Inhibidores de IBAT**

Un objetivo común del tratamiento es reducir el picor severo al reducir la concentración de ácido biliar en la sangre. El ácido ursodeoxicólico o la rifampicina se utilizan a menudo en etapas tempranas para mejorar el flujo de la bilis. Es importante destacar que en esta etapa ninguno de los medicamentos típicos descritos ha sido probado específicamente y aprobado formalmente para su uso en PFIC por los organismos reguladores. Por lo tanto, su uso se considera «off-label». En estudios clínicos se están probando dos nuevos medicamentos para su posible uso en PFIC. Inhiben la recaptación de ácidos biliares en el intestino permitiendo que se excreten con las heces y disminuyendo así la sobrecarga de ácido biliar en el hígado. Estos fármacos pertenecen al grupo de los llamados inhibidores del transportador de ácidos biliares IBAT. Por último, dependiendo de las mutaciones identificadas en usted o en su hijo, se pueden proponer algunos fármacos específicos destinados a corregir la consecuencia de las mutaciones (farmacoterapia dirigida).

Si el crecimiento y el desarrollo del niño se ven perjudicados por la PFIC, los médicos pueden recomendar una dieta específica, cuyo contenido de energía y grasa a menudo se adapta a las necesidades especiales de los niños con enfermedad hepática. Para mejorar los niveles vitamínicos, las vitaminas liposolubles se recetan como tabletas, gotas o inyecciones.

Aunque los niños con PFIC necesitan más energía de los alimentos debido a la dificultad de absorber las grasas de ellos, a menudo tienen poco apetito. Esto significa que en algunas ocasiones (raras) necesitan ser alimentados por un tubo que va al estómago a través de la nariz (un tubo nasogástrico) para proporcionar apoyo nutricional.

Si los medicamentos no funcionan, los síntomas pueden aliviarse mediante cirugía en casos seleccionados. En el drenaje de los conductos biliares, los ácidos biliares pueden drenarse o desviarse para que menos ácidos biliares regresen del intestino delgado a la sangre y luego al hígado.

El drenaje es «externo» a través de una salida (estoma) a la pared abdominal (ver **Figura5**) o «interno» con un bypass. En este caso, la vesícula biliar se conecta al intestino grueso, evitando así el extremo del intestino delgado (ileon). Una pequeña parte del intestino delgado se convierte para funcionar como una conexión de la vesícula biliar a la pared abdominal o el colon.

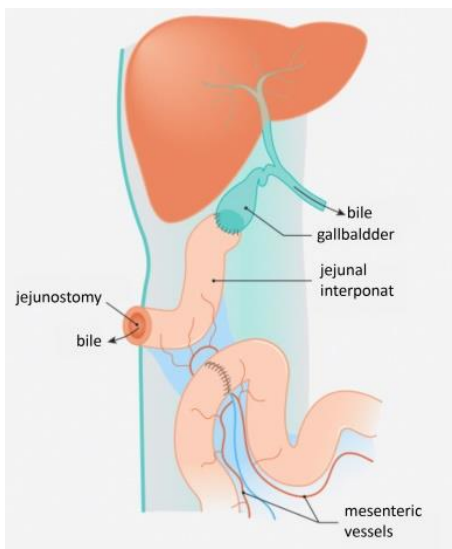


Figura5: Drenaje externo del conducto biliar con estoma

Su médico le proporcionará información completa sobre los beneficios y riesgos antes de que se planifique un procedimiento de este tipo.

Si estas terapias no producen el alivio esperado, su hijo puede necesitar un trasplante de hígado.



En algunos casos, el trasplante de hígado de donante vivo es una opción, por la cual una persona sana dona parte de su propio hígado al paciente con PFIC. Sin embargo, esta operación solo debe llevarse a cabo tras una cuidadosa consideración de las ventajas e inconvenientes. Los niños evolucionan muy bien después del trasplante de hígado y recuperan un alto nivel de calidad de vida. Sin embargo, se necesitará utilizar medicación inmunosupresora (de por vida) en la mayoría de los casos para evitar que el cuerpo rechace el nuevo hígado. Algunas complicaciones del trasplante hepático pueden ser específicas del tipo de PFIC que su hijo está sufriendo. Usted recibirá información detallada sobre este procedimiento por parte del equipo multidisciplinario que cuida a su hijo y usted como familia, si se piensa que su hijo se beneficiará de un trasplante de hígado.

6. ¿Qué podemos hacer (como padres)?

La picor intenso es probablemente el síntoma más molesto del PFIC, que afecta a toda la familia. Ungüentos hidratantes podrían darle a usted o a su hijo algún alivio. A veces puede ser útil enfriar la piel con un baño de enfriamiento (pero no frío) o una temperatura ambiente más fría en casa.



Vístete a ti mismo o a tu hijo principalmente con ropa de algodón; no compre ropa de lana o poliéster. Mantenga las uñas cortas de su hijo. Para evitar rascarse por la noche, ponga las manos en guantes de algodón o elija adecuadamente la ropa. Durante el día, la distracción (caminar, escuchar música, conocer a compañeros de juego) puede ayudar a llevar mejor temporalmente el picor.

En casa, garantizar una dieta saludable y equilibrada, y permanecer relajado durante las comidas. No hay alimentos que usted o su hijo con PFIC no deben comer. ¿Su hijo tiene una dieta de fórmula especial? En ese caso, que él o ella se unan a la hora de la comida familiar, y coman tan equilibrado y tan regularmente como el resto de la familia. Esto es importante para el desarrollo de hábitos alimenticios saludables.

Si usted todavía está amamantando, puede continuar con ello mientras el niño esté prosperando adecuadamente. Como la leche materna contiene principalmente ácidos grasos de cadena más larga, que se

absorben con menos facilidad, puede ser necesaria una fórmula infantil especialmente preparada para garantizar un crecimiento óptimo.

Si su bebé es alimentado a través de un tubo nasogástrico, usted cuidará en casa el tubo y la conexión a la bomba. Usted será entrenado para ello por el equipo pediátrico o de nutrición de su hospital.

La alimentación a través de un tubo puede ser desalentadora al principio, pero también puede ser un alivio para usted, ya que su hijo recibirá de manera fiable la energía y las vitaminas que necesita para crecer.

También debes cuidarte a ti mismo. No se olvide de comer, dormir y relajarse regularmente. Tal vez usted pueda turnarse con su pareja en el cuidado de su hijo. Puede ayudar hablar de su situación con otras familias afectadas o con amigos. De esta manera puede cargar pilas y ser un buen soporte para su hijo.



7. ¿Quién puede ayudar?

Más información sobre el cuidado de su hijo en el hogar puede obtenerse del equipo pediátrico de gastroenterología/hepatología de su hospital.

Si usted está buscando más información, tenga en cuenta las fuentes fiables de información y actualización, tales como:

Red Europea de Referencia RARE LIVER:

www.rare-liver.eu (inglés)

Fundación para la Enfermedad del Hígado Infantil:

www.childliverdisease.org (inglés)

Información sobre enfermedades raras:

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)

<http://ww2.aeeh.es/>

8. Glosario

Bilis

Los ingredientes de la bilis son ácidos biliares, fosfolípidos (p. ej. lecitina), bilirrubina, electrolitos y agua. Estos se producen en los hepatocitos (células hepáticas) y se excretan directamente en el intestino o se almacenan en la vesícula biliar (ver más abajo). La bilis es necesaria para la digestión de la grasa.

Bilirrubina

.. es un producto final de los glóbulos rojos y se excreta a través de la bilis. Su color es amarillo. Cuando se perturba el metabolismo del hígado o de la bilis, se acumula bilirrubina en el cuerpo y circulan niveles más altos de lo normal en el torrente sanguíneo. Es la bilirrubina que vuelve la piel y los ojos amarillos.

Colestasis

..es un trastorno donde el flujo de la bilis desde el hígado al intestino delgado está disminuido. Puede haber razones mecánicas (por ejemplo, cálculos biliares) o metabólicas (disrupción de la producción de bilis) para este problema. Lleva a más bilis en el hígado y el torrente sanguíneo que a su vez causa prurito (puta). Menos bilis en el intestino causa una menor absorción de grasa de la dieta y conduce a la decoloración de las heces.

Circulación enterohepática

.. es una especie de reciclaje de bilis. Los ácidos biliares se excretan en el duodeno (primera parte del intestino delgado) y luego el 95 % se reabsorben en el íleo (última parte del intestino delgado), lo que permite al cuerpo mantenerse al día con la alta demanda de ácidos biliares para digerir las grasas.

Excretado/excreción

Excretar significa extraer del cuerpo.

Vitaminas liposolubles

..son las vitaminas A, D, E y K. «Fat-soluble» significa que tienen características químicas similares a las grasas. Así, con la ayuda de la bilis, se absorben de la misma manera que las grasas. Estos se almacenan en el hígado, a diferencia de las vitaminas solubles en agua.

Vesícula biliar

La vesícula biliar almacena bilis. Si el hígado excreta más bilis de la que se necesita para la absorción de grasa, la bilis se envía de vuelta del intestino a la vesícula biliar.

Defecto genético/Enfermedad genética

..es una anomalía en uno o más lugares del material genético (ADN). Estos defectos también se llaman mutaciones. Y puede provenir de factores externos (como la radiación o la nicotina) o internos. Los defectos genéticos pueden ser heredados. Si el gen contiene la información para acumular una proteína con una función específica (como el transporte a través de una membrana celular), el defecto podría conducir a la pérdida de esa función o a una proteína con menos función.

Íleon

Última parte del intestino delgado donde se reabsorbe la bilis.

Picazón

La picazón (también llamada prurito) es una indicación extremadamente dolorosa de la PFIC que afecta a la piel. Las irritaciones cutáneas también pueden ocurrir debido a rascar la piel afectada.

La causa de la picazón todavía no se entiende completamente, pero se cree que es causada por la gran cantidad de bilis en el torrente sanguíneo. La picazón puede afectar a todo el cuerpo o áreas específicas.

La carga de la picazón es muy pesada y a menudo se subestima. Muchos pacientes informan que es peor por la noche y por la noche.

Ictericia

..es causada por el aumento de las concentraciones de bilirrubina en la sangre. Luego entra en los tejidos del cuerpo y se acumula. Primero los blancos de los ojos se vuelven amarillos, luego la piel desarrolla un matiz amarillento. Puede haber varias razones para la ictericia, pero todos están relacionados con trastornos del hígado o la bilis.

Prurito

Ve la picazón.

Estoma

.. describe la conexión de un órgano interno con la piel. Sirve como una forma de ingesta (nutrientes, vitaminas) o excreción (heces, bilis, orina) si la forma normal es alterada.

9. Referencias

- (1) Antiga, Lorenzo D' (Hrsg.):Hepatología pediátrica y trasplante de hígado.Springer:2019.
- (2) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.— Auflage. – ¿Aufgabe?Springer: 2013
- (3) Slavetinsky, C.J.;Sturm, E.:Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen, Kinder- und Jugendmedizin:2020
- (4) Sturm, E.:Causas y consecuencias de la colestasis
- (5) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.— Auflage. – ¿Aufgabe?Springer: 2013

Cuadro de cifras:

FIGURE 1: LIVER AND GALLBLADDER WITH ANATOMIC DETAILS	3
[Quelle: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.]	
FIGURE 2: ENTEROHEPATIC CIRCULATION	4
[CC BY-SA 2.5, from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=324246	
FIGURE 3: SCHEME OF INHERITING THE PFIC GENE DEFECT FROM PARENTS TO CHILDREN	6
FIGURE 4: AFFECTED TRANSPORT PROTEINS AND RELATED TYPE OF PFIC	7
FIGURE 5: EXTERNAL BILE DUCT DRAINAGE WITH STOMA	12
[from: Slavetinsky, C.J.; Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen]	