

# Enfermedades poco frecuentes del hígado

## ¿Como las diagnosticamos en Argentina?

Soledad Kleppe  
2017



**HOSPITAL ITALIANO**  
de Buenos Aires



# Enfermedad Poco frecuente?

- Una **enfermedad rara** es aquella que afecta a un pequeño número absoluto de personas o a una proporción reducida de la población
- 8000 enfermedades poco frecuentes
- 6-8% de los individuos tiene una EPOF
- En conjunto NO son raras!! (1/10 pacientes)
- 80% se sabe que son genéticas
- Promedio de 5 años para acceder al dx

# Todos tenemos algo de raros...

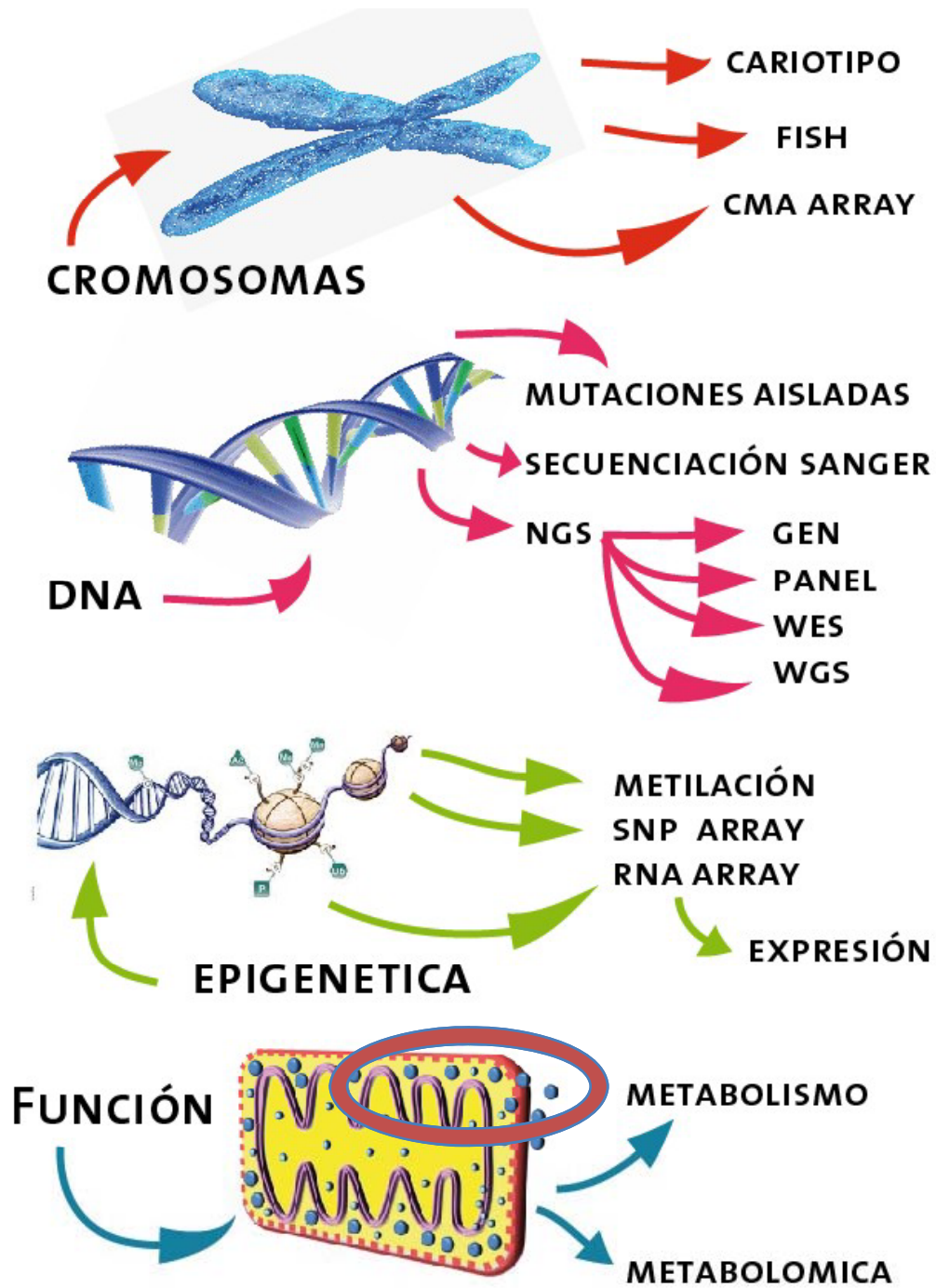


- Riesgos en heterocigotas (PFIC)
- Mutaciones metabólicas leves (UCD adultos)
- Sinergismo heterocigota (b oxidación)
- Interacción con el ambiente (atresia de vía biliar)
- Enfermedades poligénicas (esteatosis hepática)

# Cómo estudiarlas?

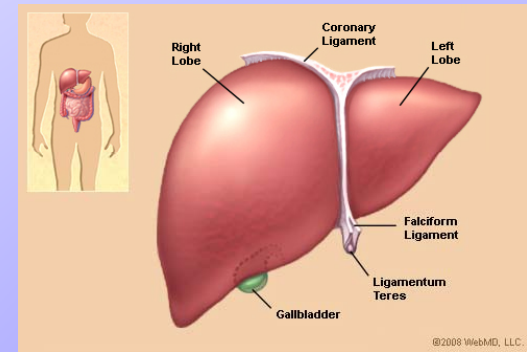
- **IMPORTANTE**
  - Primero lo tratable!
  - Evaluar costo beneficio
  - Llegar al diagnóstico etiológico...
- Detallar el interrogatorio, historia familiar, antecedentes personales, clínica
- Ver que tengo accesible para diagnóstico
- Hacer contacto con centro de referencia para referir muestras y pacientes

# NIVELES DE ESTUDIOS GENETICOS



# Tratable, accesible → Metabólico

1. Ictericia colestásica con función hepática normal
2. Falla hepática
3. Hepatomegalia
  - Con hipoglucemia
  - Con hipotonía, cardiomiopatía
  - Con esplenomegalia
4. Ictericia por hiperbilirubinemia indirecta



# Qué estudios pedir?

- Primera línea
  - Glucemia, función renal, EAB, iono, Amonio, Ac láctico, cetonas orina, Ac úrico, Lipidograma, CPK, Orina completa
- Segunda línea
  - Sustancias reductoras en orina y Galactosa total
  - Aminoácidos plasma, ácidos orgánicos en orina
  - Carnitina total y libre, acilcarnitinas sangre
  - Succinilacetonas en orina
  - Ac. biliares en orina
  - Isoelectroenfoque de transferrinas
  - Etc...



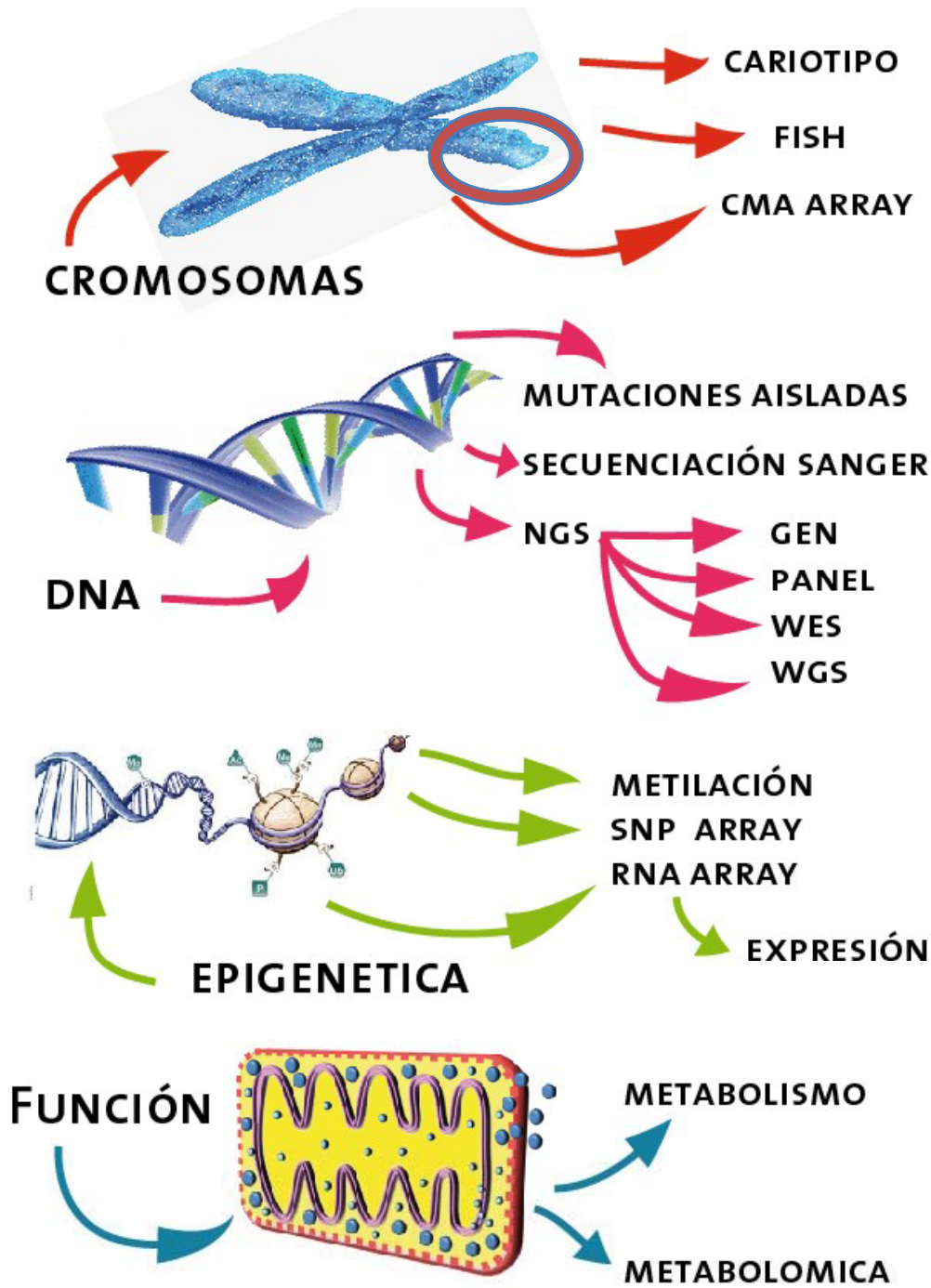
# Screening neonatal

- Screening neonatal ampliado por MS/MS
- Screening de genes asociados a NBS.
- 98 genes
- 300 U\$S
- Resultado en 96 horas
- Programa screening a lo largo de la vida?



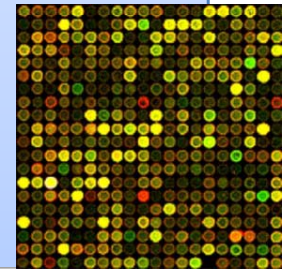
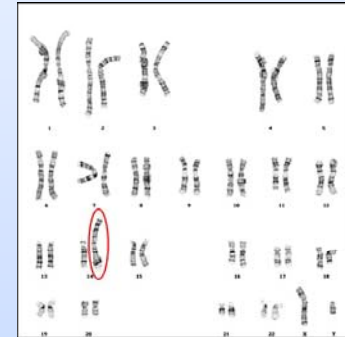


# NIVELES DE ESTUDIOS GENETICOS

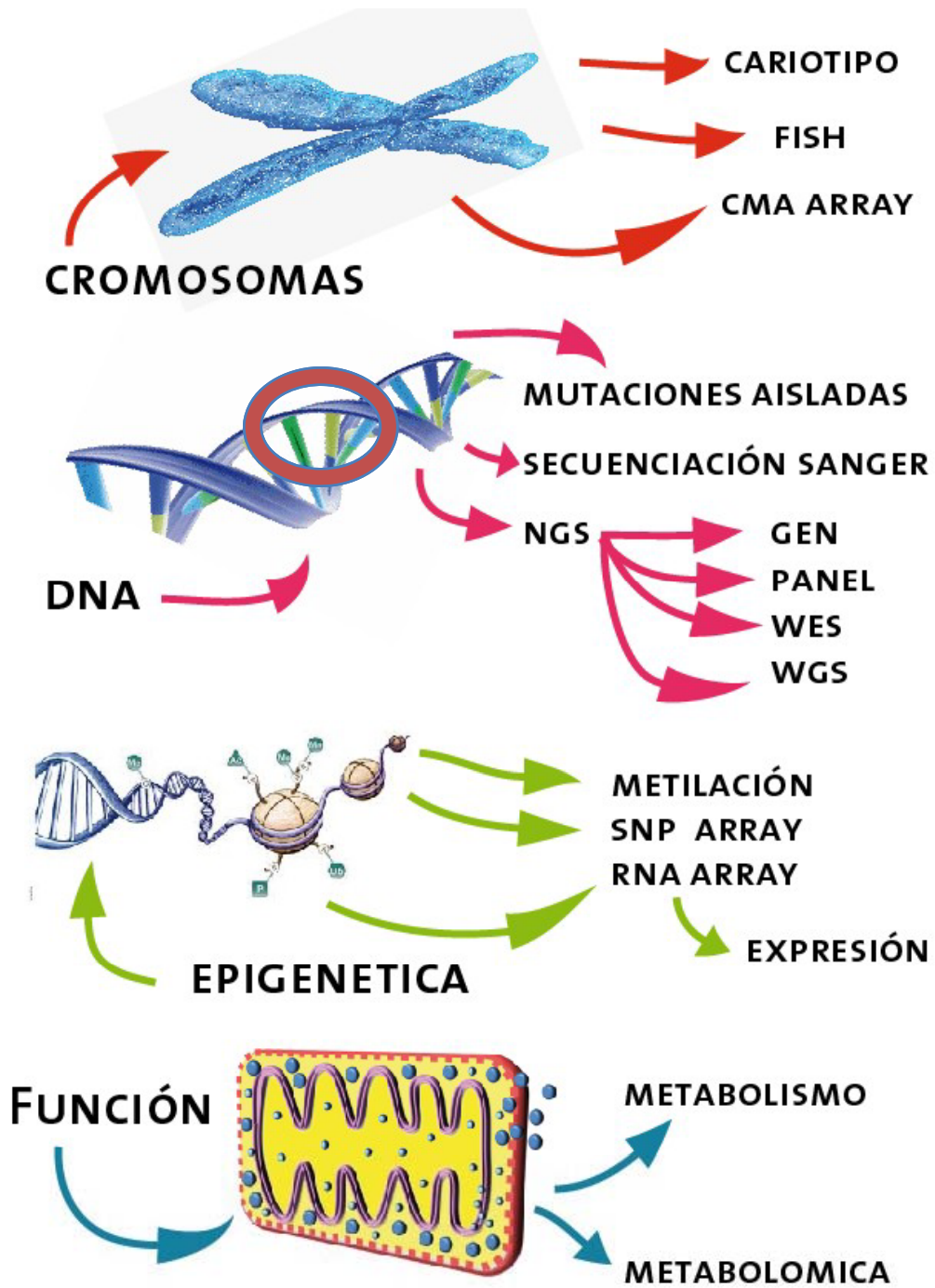


# Nivel cromosómico

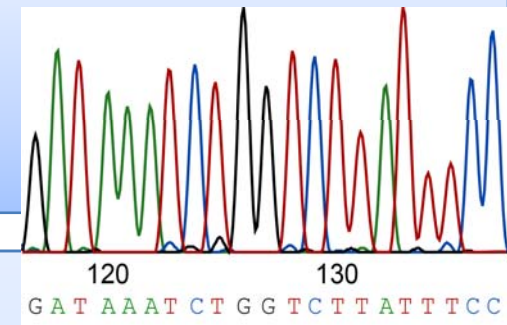
- Estudio cariotipo
  - Paciente con malformaciones múltiples
  - Ej. Translocación desbalanceada
- Estudio CMA array
  - Paciente con múltiples problemas, no relacionados, con retraso mental en general
  - Ej. Delección 10q23, *PTEN+BMPR1A*
    - Macrocefalia Cardiopatía Poliposis
    - Tratamiento con Sirolimus



# NIVELES DE ESTUDIOS GENETICOS



# Nivel génico



- Panel mutaciones NO!
- Gen único (Secuenciación sanger)
  - Cuando el diagnóstico clínico es claro
  - ej. OTC, Wilson, claro perfil clínico y bioquímico
- Paneles multigénicos (NGS)
  - Paciente clínica clara pero síndrome multialélico
  - Se que tiene pero lo causan muchas cosas
  - Ej. Panel colestasis (varía número de genes)
- Importante: Saber pedir e interpretar basado en clínica y bioquímica, evaluación costo beneficio

# Paneles

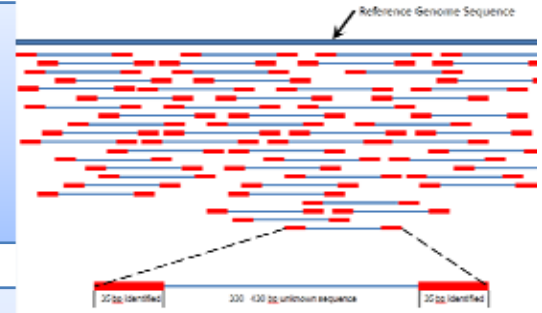
- Panel colestasis (8 a 50)
- Panel ictericia
- Panel b oxidación
- Panel glucogenosis hepática
- Panel hipoglucemia
- Panel lisosomales
- Panel ciliopatías
- Panel CDG
- Panel peroxisomal
- Panel mitocondrial
- Panel metabólico

- USA o Europa
- Costo de 300 a 2000 U\$/€
- Se envían de laboratorios en Buenos Aires y del interior

## TEST RESULTS

Patient is heterozygous for *TRMU* c.928G>A, p.(Val310Met) which is classified as a variant of uncertain significance (VUS).

# Exoma/Genoma



- WES, Estudio exómico por NGS
  - Leo todos los exones de genes conocidos
  - Uso cuando no tengo diagnóstico de sospecha
  - Ej. Hepatitis neonatal, hipoglucemia, hipotonía, muerte súbita. WES mutación en TUFM
- WGS, Estudio genómico por NGS
  - Leo exones e intrones de todos los genes
  - Uso en investigación para buscar genes nuevos
  - Debo tener un laboratorio para hacer estudios funcionales

Patient Name:	██████████████████	Lab Number:	571812	Soledad Kleppe,
Date of Birth:	November 27, 2012	Family #:	335608	Hospital Italiano de Buenos Aires
Gender:	F	Date Collected:	February 25, 2013	Tel No. : 54 11 4959 0200
Hospital/MR #:		Date Received:	February 27, 2013	Fax No: 54 11 49826104
Accession #:		Date Ordered:	December 10, 2013	CC: Viviana Videla, Fax # : 54 11 49826104
Sample Type:	BLOOD	Date Reported:	June 14, 2014	
Test Code:	1500			
Indication:	Symptomatic			

**Whole Exome Sequencing: Focused Report**



**COMPOUND HETEOZYGOUS VARIANTS IN TUFM DETECTED, POSSIBLY RELATED TO PATIENT'S CLINICAL PHENOTYPE**

Patient Name:	██████████████████	Lab Number:	571812	Soledad Kleppe,
Date of Birth:	November 27, 2012	Family #:	335608	Hospital Italiano de Buenos Aires
Gender:	F	Date Collected:	February 25, 2013	Tel No. : 54 11 4959 0200
Hospital/MR #:		Date Received:	February 27, 2013	Fax No: 54 11 49826104
Accession #:		Date Ordered:	December 10, 2013	CC: Viviana Videla, Fax # : 54 11 49826104
Sample Type:	BLOOD	Date Reported:	June 14, 2014	
Test Code:	1500			
Indication:	Symptomatic			

**Table 2b. Variants of Unknown Clinical Significance in Disease Genes Related to Clinical Phenotype**

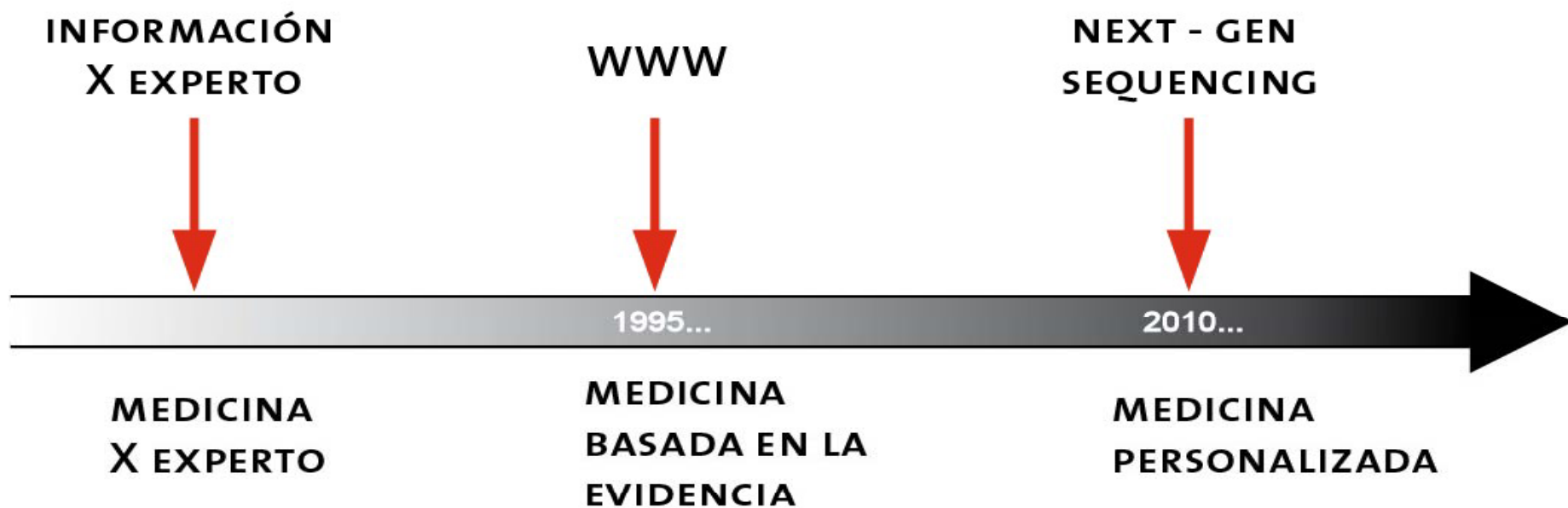
Disease	Inheritance Pattern	Gene	Position	Isoform	Location	Nucleotide	Amino Acid	Zygosity	References/Comments	ESP5400 AA/EA	SIFT / PolyPhen-2
Combined oxidative phosphorylation deficiency 4 [MIM:610678]	AR	TUFM	Chr16: 28855605	NM_003321	exon7	c.868G>A	p.G290R	Het	Novel variant; confirmed by Sanger sequencing. Father is heterozygous, mother is negative. [in trans with p.R203W]	N/R N/R	Damaging/ Possibly damaging
Combined oxidative phosphorylation deficiency 4 [MIM:610678]	AR	TUFM	Chr16: 28856096	NM_003321	exon5	c.607C>T	p.R203W	Het	Novel variant; confirmed by Sanger sequencing. Mother is heterozygous, father is negative. [in trans with p.G290R]	N/R N/R	Damaging/ Probably damaging
Glycogen storage disease II [MIM:232300]	AR	GAA	Chr17: 78085871	NM_000152	exon12	c.1726G>A	p.G576S	Het	PMID 14643388, 18301443, 17805474, 9266392, 21644219; rs1800307	6/3732 4/7016	Damaging/ Probably damaging
Mitochondrial complex IV deficiency [MIM:220110]	AR	COX14	Chr12: 50513935	NM_032901	exon2	c.109T>C	p.Y37H	Het	Novel variant	N/R N/R	Damaging/ Possibly damaging

# Por que el diagnóstico etiológico?

1. El diagnóstico trae claridad
2. Si hago diagnóstico el tratamiento es específico y tal vez cambia la evolución
3. Riesgos empíricos, riesgos poblacionales... sirven cuando igual no puedo hacer nada
4. Evaluación costo beneficio, estudios caros?
5. Opción un transplante...



# Paradigmas de conocimiento medico





# Medicina personalizada



- Genética, base del nuevo paradigma, muy importante usar herramienta bien
- Diagnostico temprano porque evita secuelas y costos del diagnostico tardío
- Entiendo la fisiopatología, hay que saber usarla ya que guía en el tratamiento
- Puedo asesorar adecuadamente a la familia sobre el paciente y riesgos de recurrencia

Gracias!!!

