



Clase Magistral: Enfermedades hepáticas minoritarias

Autor: Prof. Dr. Manuel Romero Gómez

Las enfermedades hepáticas pueden tener un componente genético que puede ser de herencia mendeliana o ser una enfermedad compleja.

En las enfermedades mendelianas, la carga genética tiene un papel muy importante, mientras que las enfermedades complejas además de esto, vemos que están muy afectadas por el ambiente.

De esta forma, podríamos clasificar las enfermedades hepáticas de la siguiente forma:

Enfermedades hepáticas prevalentes, como serían la hepatitis B, la hepatitis C o enfermedades como la esteatosis hepática metabólica o la enfermedad hepática alcohólica.

Enfermedades raras, donde encontraríamos las enfermedades raras complejas, que podrían tener un componente genético, aunque no es el dominante. En este grupo encontraríamos enfermedades como la hepatitis autoinmune o la colangitis biliar primaria.

Por último, tendríamos las enfermedades hepáticas monogénicas, que se caracterizan por las mutaciones en un gen concreto. Aquí nos encontraríamos las enfermedades colestásicas, las enfermedades fibroquísticas, las enfermedades por daño hepatocitario y las enfermedades por depósito.

En una situación clínica normal, utilizando el perfil bioquímico, los biomarcadores diagnósticos o de imagen, el perfil serológico e incluso a veces la biopsia hepática, podríamos ser capaces de diagnosticar la mayoría de las enfermedades hepáticas, pero si no fuera así, podría ser que el paciente tuviera una enfermedad hepática genética, por lo que es muy importante un correcto diagnóstico.

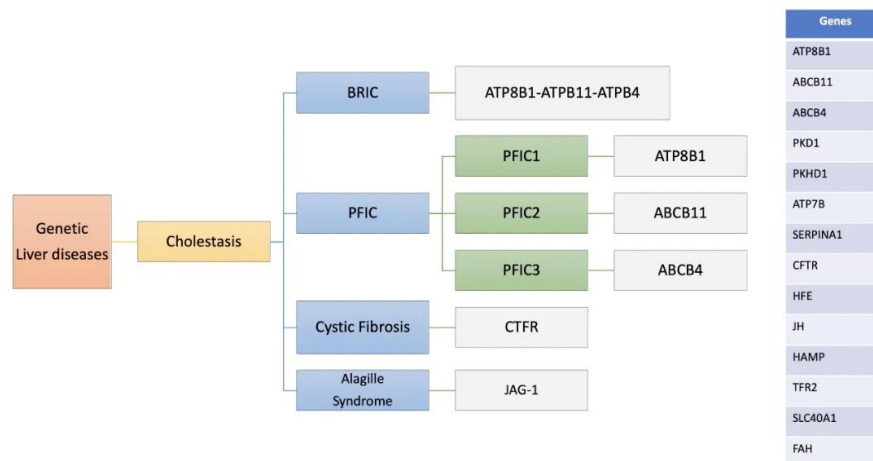


PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Las enfermedades hepáticas monogénicas se pueden dividir mediante un punto de vista clínico de la siguiente forma:

- Enfermedades colestásicas
- Enfermedades fibroquísticas, que se manifiestan sobre todo por hipertensión portal.
- Enfermedades por alteración de la prueba de función hepática.
- Enfermedad por depósito, que se manifiestan peculiarmente en forma de esplenomegalia.
- Enfermedades hepáticas donde el trastorno genético radica en el hígado, pero las manifestaciones son extrahepáticas. Como por ejemplo ocurre en los trastornos del ciclo de la urea.

ENFERMEDADES COLESTÁSICAS



Dentro de estas podemos encontrar la Colestasis Intrahepática Recurrente Benigna (BRIC) o la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC) que se divide en tres subtipos PFIC1, PFIC2 y PFIC3, dependiendo de donde se encuentren las mutaciones.

También encontraríamos en este grupo la fibrosis quística, y el síndrome de Alagille.



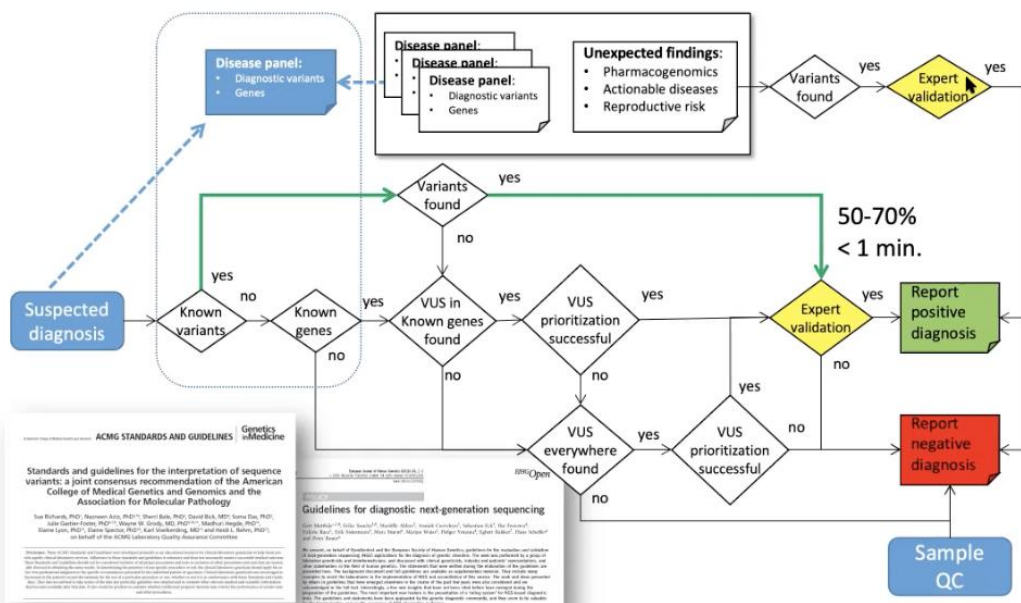
PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

Estas enfermedades colestásicas, obedecen a mutaciones que afectan principalmente a los genes que codifican las proteínas FIC1, BSEP y MDR3, que son transportadores en el polo biliar de aminofosfolípidos, de fosfatidilcolina o de las sales biliares y pueden tener mutaciones que hacen que ese transportador ya no funcione de manera correcta y se produzca la acumulación de los productos.

Como hemos mencionado anteriormente, los principales genes implicados en las enfermedades colestásicas genéticas serían: el FIC1, el BSEP y el MDR3. Pero también encontraríamos el MYOSIN 5, que se incorporó en el año 2017 y como podemos ver, conforme han ido pasando los años se han ido incorporando genes que han demostrado estar asociados con el riesgo de tener una enfermedad colestásica genética.

Las mutaciones que nos vamos a encontrar son muy variadas. Es por ello que cuando queremos investigar la presencia de una mutación necesitamos contar con el apoyo de la bioestadística y de la bioinformática siguiendo las siguientes pautas:

Hiding the complexity of the process General diagnosis protocol for rare liver diseases

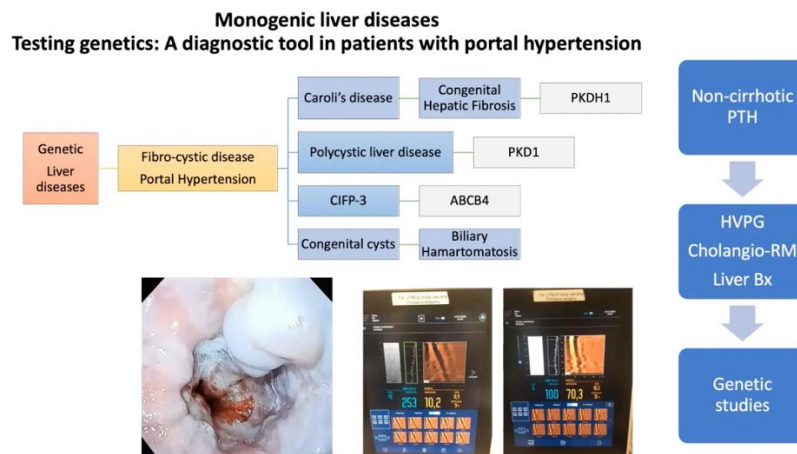




PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Lo más común es que no seamos capaces de detectar la mayoría de mutaciones, porque son muy numerosas. Por ello, cuando esto ocurre, hacemos un abordaje libre de hipótesis haciendo una secuenciación completa de los genes implicados, o del exoma completo, y con esas mutaciones encontraríamos las variantes y su relación con la patología, descubriendo así si son las mutaciones ya conocidas o alguna nueva.

ENFERMEDADES FIBROQUÍSTICAS



Son enfermedades que cursan con hipertensión portal.

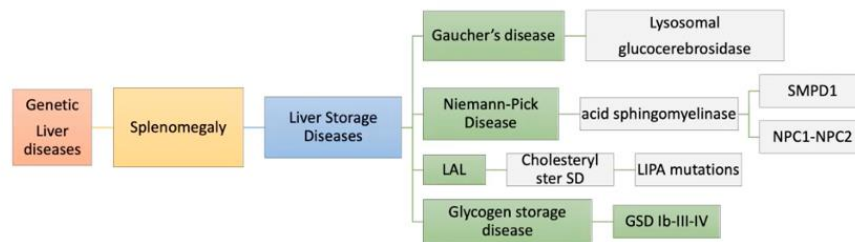
Entre estas enfermedades genéticas nos podríamos encontrar la enfermedad de Caroli con una alteración en el gen PKDH1, la enfermedad poliquística hepática relacionada con el gen PKD1 o una colestasis intrahepática familia progresiva de tipo 3, que tiene lugar cuando hay mutaciones en el gen ABCB4. Por último, existe la posibilidad de tener un quiste congénito de colédoco o una hamartomatosis biliar.



ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO- ESPLENOMEGALIA

Monogenic liver diseases

Testing genetics: A diagnostic tool in metabolic and storage liver diseases



Dentro de estas enfermedades destacaríamos la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick, el déficit de lipasa ácida lisosomal y la enfermedad por depósito de glucógeno.

Dentro de las enfermedades por depósito de glucógeno, la glucogenosis tipo III o también llamada enfermedad de Cori por ejemplo, tiene una mutación en el gen AGL y pone de manifiesto la incapacidad de romper el glucógeno y esa incapacidad es lo que hace que se acumule, que por un lado va a producir hipoglucemia y esto nos va a ayudar a discernir en otros pacientes con otras enfermedades hepáticas.

El tipo A cursa con afectación hepática y muscular y el tipo B cursa solo con afectación hepática. Este depósito de glucógeno aumenta el riesgo de cáncer de hígado y de osteoporosis. Es habitual encontrar una hiperlipidemia pero no es normal encontrar aumentado el ácido úrico o láctico. Se aconseja una dieta rica en proteínas con un componente de carbohidratos de liberación lenta, evitando los azúcares y los carbohidratos de liberación rápida.

En el caso de la enfermedad de Gaucher, la mejor forma de detectarla es mirar la actividad de la β -glucosidasa ácida en sangre seca. En caso de que esto sea positivo, confirmar la actividad en células mononucleares de sangre periférica y hacer la



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

evaluación. Son muchas las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, pero nos encontraríamos por ejemplo aparición de litiasis biliar, hipocolesterolemia, hiperferritinemia, nódulos esplénicos, etc.

En la enfermedad de Niemann Pick, puede condicionar un aumento de los esfingolípidos y, en pacientes con bajos niveles de colesterol HDL o con fracturas patológicas, o enfermedad pulmonar intersticial, debemos medir la actividad enzimática en DBS de la esfingomilinasas ácida. Si ésta resultara baja, tendríamos que realizar el estudio genético en el gen SMPD1. Si encontramos una mutación en ambos alelos tendríamos una deficiencia establecida de la esfingomilinasas ácida, responsable de la aparición de esta enfermedad.

Por último, el déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL) está en pacientes que tienen altos niveles de LDL, bajos niveles de HDL, que tienen además una esteatosis hepática, con o sin esplenomegalia y con o sin alteración de la función hepática, tenemos que valorar la actividad de esta lipasa en DBS y en caso de encontrarla descendida, un análisis genético. Si encontramos mutaciones bialélicas diagnosticaremos esta enfermedad, siendo así un paciente de alto riesgo cardiovascular y de alto riesgo de desarrollar cirrosis hepática.