



Seminario: Diagnóstico diferencial de una enfermedad hereditaria

Autor: Álvaro Díaz-González

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA (A1AT)

A1AT es un inhibidor de proteasa

- Elastasa neutrofílica
- Tripsina, quimotripsina y trombina

Herencia

- Trasmisión autosómica co-dominante. El gen codificante de la A1AT es SERPINA1
- Variantes alélicas
 - PI*MM: Normal
 - Patogénicas: F, I, S, Z

Daño hepático

- "*Ganancia de función*"
 - Acúmulo intrahepatocitario
 - Estrés proteotóxico

Daño pulmonar

- "*Pérdida de función*"
- Déficit de A1AT circulante

Clínica / enfermedades asociadas

Cirrosis hepática, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vasculitis ANCA, entre otros.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Enfermedad caracterizada por absorción excesiva de hierro

- Causada por **déficit hepcidina**

Herencia

- Autosómica recesiva
 - Baja penetrancia
- **4 subtipos en función del gen afectado**
 - Tipo 1: Mutación HFE
 - Tipo 2: Mutación HJV
 - Tipo 3: Mutación TFR2
 - Tipo 4: Mutación FPN (Herencia AD)

Clínica / enfermedades asociadas

- Hepatopatía, diabetes, hipogonadismo, amenorrea, cardiomiopatía, artropatía, etc.



Diagnóstico

- **Sospecha:** IST > 45% + ferritina elevada
 - Realizar genotipado

Manejo

- En función de **genotipo** y niveles de **ferritina**

ENFERMEDAD DE WILSON

Enfermedad caracterizada por la alteración en el metabolismo del **cobre**

Herencia

- Autosómica recesiva
- **Mutación en el gen ATP7B**
 - Síntesis ATPasa transportadora de cobre

Clínica / enfermedades asociadas

- Hepatopatía, depresión/ansiedad, alteraciones del movimiento y de la marcha, anemia hemolítica, nefrolitiasis/calcinosis, tubulopatía, etc.

Diagnóstico

- Ceruloplasmina sérica baja
- Cobre urinario ≥ 100 ug (24h)
- Anillo Kayser-Fleischer
- Biopsia hepática
- Genotipado

Scores diagnósticos

- *Leipzig Score*

Manejo

- Quelantes, Zinc

PORFIRIAS HEPÁTICAS AGUDAS

Enfermedades caracterizadas por alteración enzimática de la síntesis heme

Herencia

- Autosómica dominante
 - Baja penetrancia
 - Más de 550 mutaciones reportadas

Subtipos

- *Aguda intermitente*: Déficit PBGD
- *Variegata (VP)*: Déficit PPOX
- *Coproporfiria Hereditaria (CH)*: Déficit CPOX
- *Deficiencia de ácido aminolevulínico deshidratasa*: Déficit ALAD



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Clínica

- Hipertransaminasemia, Dolor abdominal, vómitos, diarrea, neuropatía periférica, disautonomía, psiquiátricos, taquicardia, hipertensión, etc.

Diagnóstico

- Orina: ALA, PBG, porfirinas
- Heces (VP, CH): PPIX, coproporfirina III

Manejo

- Hemina

DÉFICIT LIPASA ALFA LISOSOMAL

Enfermedad caracterizada por **déficit de LAL**

- Enzima encargada de hidrólisis de ésteres de colesterol y triglicéridos en lisosomas.
- Enzima fundamental en la **homeostasis** celular de **colesterol**

Herencia

- Autosómica recesiva
- **Mutación en gen LIPA**

Clínica / enfermedades asociadas

- Hipertransaminasemia
- Hepatomegalia
- Dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea
- Patología cardiovascular precoz
- Calcificaciones suprarrenales
- Elevación de LDL, descenso de HDL
- Elevación de triglicéridos
- Histología: Esteatosis microvesicular, Kupffer agrandados y espumosos

Diagnóstico

- Actividad LAL en leucocitos (sangre periférica), fibroblastos, tejido hepático
- Biopsia

ENFERMEDAD DE CAROLI

Enfermedad autosómica recesiva. Malformación placa ductal

- Dilataciones saculares y segmentarias vía biliar intrahepática
- Uni (lóbulo izquierdo) o bilobar
- Enfermedad de Caroli vs Síndrome de Caroli

Clínica

- Colestasis



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

- Ictericia
- Fiebre
- Dolor abdominal

Diagnóstico

- Estudios radiológicos

Manejo

- UDCA
- Antibióticos

ENFERMEDAD DE CRIGLER-NAJJAR

Enfermedad autosómica recesiva

- 50 mutaciones descritas mutaciones en el gen UGT1A1
- Tipo I y II
- Incapacidad para **conjug**ar bilirrubina

Clínica

- Hiperbilirrubinemia **indirecta**
- Primeros días tras nacimiento
- Kernicterus

Diagnóstico

- Bilirrubina indirecta > 25 mg/dL
- **Urobilinógeno bajo**
- Normalidad enzimas hepáticas

Manejo

- Fototerapia
- Plasmaféresis
- Trasplante (órgano o hepatocitos)

ENFERMEDAD DE DUBIN-JOHNSON

Enfermedad autosómica recesiva

- Mutación transportadores cMOAT y MRP2
- Alta incidencia en judíos sefardíes (1:3000)
- Incapacidad para **excreción** bilirrubina

Clínica

- Hiperbilirrubinemia **directa**
- Primeros días tras nacimiento

Diagnóstico

- Bilirrubina directa < 5 mg/dL
- Normalidad enzimas hepáticas
- Coproporfirina total normal, **pero**



- 80% coproporfirina I

Manejo

- No requiere

ENFERMEDAD DE ALAGILLE

Enfermedad autosómica dominante

- Gen JAG-1 y/o NOTCH2
- Destrucción ductal intrahepática

Clínica

- Colestasis + ictericia intermitente
- Xantomas, prurito
- Hipoplasia arteria pulmonar (característico) y coartación aórtica (típico)
- Vértebras en mariposa
- Facies característica

Evolución (hepática)

- Proliferación ductular Hipoplasia biliar Ductopenia biliar intrahepática

Manejo

- UDCA / Rifampicina / Naltrexona

ENFERMEDAD DE AAGENAES

Enfermedad autosómica recesiva

- Mutación LCS1
- Síndrome Colestasis-Linfedema
- Desarrollo anormal linfático hepático

Clínica

- Hipertransaminasemia neonatal
- Colestasis progresiva y normalización transaminasas
- Linfedema predominio extremidades inferiores

Diagnóstico

- Criterios clínicos

Manejo

Sintomático

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA

Enfermedad autosómica recesiva

- Mutaciones en proteínas de secreción biliar
- **Hiperbilirrubinemia**
- **Elevación ácidos biliares séricos**



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Tipo I (Enf. de Byler)

- Mutación en FIC1 (Gen ATP8B1)
- Fosfatasa alcalina elevada, GGT normal.
- Colestasis recurrente -> Permanente -> **Fallo hepático**
- Afect. Extrahepática (pancreatitis, diarrea, etc)

Tipo II (Sº de Byler)

- Mutación en BSEP (Gen ABCB11)
- Fosfatasa alcalina elevada, GGT normal.
- **Cirrosis** en la 1ª década

Tipo III

- Mutación en MDR3 (Gen ABCB4)
- Fosfatasa alcalina y GGT elevadas.
- Evolución a **cirrosis** con **HTP** (característico)

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA BENIGNA RECURRENTE

Enfermedad autosómica recesiva

- Mutaciones en proteínas de secreción biliar
- **Hiperbilirrubinemia**
- **Elevación ácidos biliares séricos**

Tipo I

- Mutación en FIC1 (Gen ATP8B1)
- Fosfatasa alcalina elevada, GGT normal.
- Colestasis recurrente leve
- **No progresión a cirrosis**
- Afect. Extrahepática (diabetes mellitus, pancreatitis, litiasis renal)

Tipo II

- Mutación en BSEP (Gen ABCB11)
- Fosfatasa alcalina elevada, GGT normal.
- Colestasis recurrente leve. Asociado a colelitiasis
- Sin afectación extrahepática