

Título: Propuesta de flujograma para el estudio de las enfermedades hepáticas de etiología genética en pacientes pediátricos. Resultados del período marzo 2009- marzo 2011.

Proposed flowchart for the study of liver diseases of genetic etiology in pediatric patients. Results for the period March 2009 - March 2011.

Autores: Dra. Zoe Robaina Jiménez. Dra. Hilda Roblejo Balbuena. Dra. Inés Virginia Noa Hechavarría. Dra. C Teresa Collazo Mesa. Lic. Ixchel López Reyes. Lic. Yulia Clark Feoktistova. Tec. Marisleyvis García Heredia

Instituciones: Centro Nacional de Genética Médica.

Teléfono: 208-9991 al 99

Correo electrónico: zoerobaina@infomed.sld.cu

País: Cuba

Resumen

Propuesta de flujograma para el estudio de las enfermedades hepáticas de etiología genética en pacientes pediátricos. Marzo 2009- marzo 2011.

Introducción: La mayoría de las enfermedades pediátricas del hígado son congénitas y pueden obedecer a muchas causas. La vinculación de la genética con el origen de las enfermedades hepáticas es un tema importante. **Objetivo:** Este trabajo realiza una caracterización de las hepatopatías de causa genética diagnosticadas en pacientes pediátricos, en el período marzo 2009- marzo 2011 y propone una estrategia de estudio para el diagnóstico de estas entidades. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas genéticas de los pacientes pediátricos atendidos por la consulta de referencia de Genética Clínica en el Instituto de Gastroenterología. La muestra quedó formada por 12 pacientes en los que fue posible diagnosticar una entidad genética como causa de hepatopatía. **Resultados:** Entre nuestros pacientes la causa genética más frecuente fue la Enfermedad de Wilson. Otras causas fueron: Déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis hereditaria, síndrome de Alagille y fibrosis quística. Las manifestaciones clínicas relevantes en cada una de las enfermedades fueron las esperadas según lo descrito en su fisiopatología. El flujograma propuesto integra aspectos de la clínica con estudios bioquímicos y de biología molecular. **Conclusiones:** En el estudio diagnóstico de las hepatopatías en el niño es especialmente relevante seguir una sistemática preestablecida que permita determinar con suficiente precisión la causa de esta alteración, evitando la realización de exámenes innecesarios.

Summyary

Proposed flowchart for the study of liver diseases of genetic etiology in pediatric patients. March 2009 - March 2011.

Introduction: Most pediatric liver diseases are congenital and may be due to many causes. Linking genetic into the origin of liver disease is an important issue. **Objective:** This paper is a characterization of the genetic cause of liver disease in pediatric patients diagnosed in the period March 2009 - March 2011 and proposes a strategy study for the diagnosis of these entities. **Materials and Methods:** We performed a cross-sectional study. We reviewed the medical genetics records of pediatric patients served by consulting reference of clinical genetics at the Institute of Gastroenterology. The sample consisted of 12 patients in whom it was possible to diagnose a genetic entity as a cause of liver disease. **Results:**

Among our patients the most frequent genetic cause of liver disease was Wilson's Disease. Other causes were: deficit of alpha-1-antitrypsin, hereditary hemochromatosis, Alagille syndrome and cystic fibrosis. Clinical manifestations of the diseases were as described in its pathophysiology. The proposed flowchart integrates clinical aspects with biochemical studies and molecular biology. **Conclusions:** In the diagnosis of liver disease in children is especially important to follow an approach with sufficient precision to determine the cause of this alteration, avoiding unnecessary examinations.

Introducción

Dentro de las enfermedades crónicas de la infancia se encuentran los trastornos hepáticos, que aunque no tienen una alta prevalencia afectan aproximadamente a uno de cada 8 000 niños. La mayoría de las enfermedades pediátricas del hígado son congénitas y pueden ser causadas por malformaciones congénitas, infecciones prenatales u otras condiciones genéticas que comprometen el funcionamiento de este órgano.¹ Varias de estas permanecen sin definir su etiología y se mantienen con tratamiento sintomático. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, radiológica y/o parámetros de laboratorios.

La vinculación de la genética con las enfermedades hepáticas es un tema importante. En ocasiones, sobre la base de la sospecha clínica y estudios de laboratorio, es posible la confirmación del diagnóstico de la etiología genética que incluye tres grandes categorías: enfermedades monogénicas, cromosómicas o multifactoriales.

En este trabajo nos proponemos realizar una caracterización de las hepatopatías de causa genética diagnosticadas en pacientes pediátricos atendidos en el Instituto de Gastroenterología, en el período marzo 2009 - marzo 2011, y proponer una estrategia de estudio para el diagnóstico de estas entidades.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal con el objetivo de caracterizar las hepatopatías genéticas monogénicas diagnosticadas en pacientes pediátricos atendidos en el Instituto de Gastroenterología. Se revisaron las historias clínicas genéticas de los pacientes pediátricos atendidos por la consulta de referencia de Genética Clínica de esta institución en el período comprendido entre marzo de 2009 a marzo de 2011. La muestra quedó formada por 12 pacientes en los que fue posible diagnosticar una entidad genética monogénica como causa del daño hepático.

Por ser un estudio en el que se consultaron historias clínicas, no se divulgan datos individuales de los casos, se cumple con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki. Los resultados fueron analizados y se muestran en tablas para su mejor comprensión.

Finalmente se presenta la propuesta de un flujograma para el estudio de las enfermedades hepáticas de etiología genética.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes según diagnóstico etiológico de la hepatopatía genética. Marzo 2009- marzo 2011.

Diagnóstico etiológico	No.
Déficit de alfa-1-antitripsina	2
Hemocromatosis	1
Enfermedad de Wilson	7
Síndrome de Alagille	1
Fibrosis quística	1
Total	12

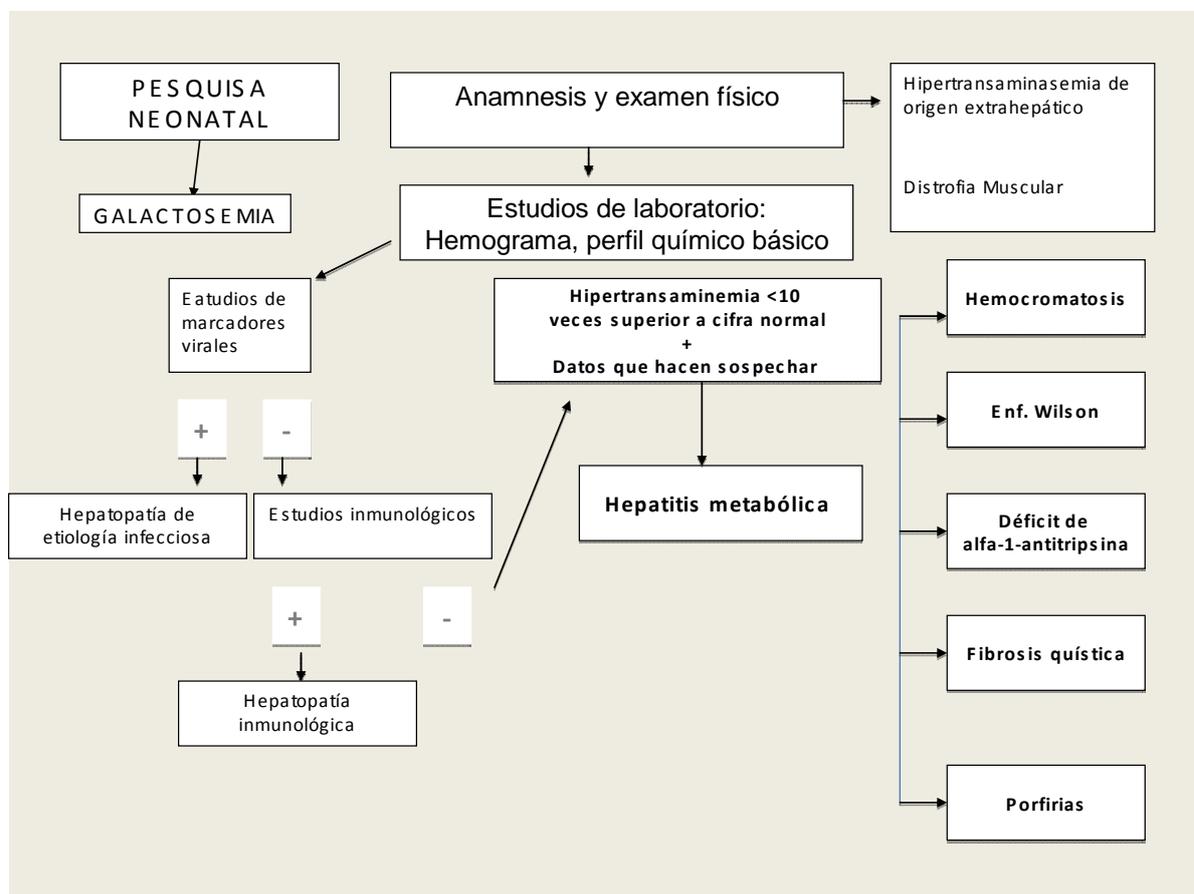
Entre nuestros pacientes la causa genética más frecuente fue la Enfermedad de Wilson. Esta es una condición autosómica recesiva, con una frecuencia de 1/30.000. su causa son mutaciones en el cromosoma 13. Se caracteriza por depósito de cobre en el hígado y sistema nervioso central. El diagnóstico se hace por la hipertransaminasemia, valores de cobre y ceruloplasmina séricos bajos, y/o síntomas neurológicos. La concentración de cobre en tejido hepático resulta el análisis confirmatorio.

Tabla 2. Signo clínico cardinal para el diagnóstico etiológico de las hepatopatías genéticas. Marzo 2009- marzo 2011.

Diagnóstico etiológico	Signo clínico cardinal		
	Colestasis	Visceromegalia	Fallo hepático
Déficit de alfa-1-antitripsina	2		
Hemocromatosis			1
Enfermedad de Wilson			7
Síndrome de Alagille	1		
Fibrosis quística	1		

Este comportamiento de las manifestaciones clínicas más relevantes en cada una de las enfermedades es el esperado según lo descrito en su fisiopatología.

FLUJOGRAMA PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS DE ETIOLOGÍA GENÉTICA



SIGNOS A BUSCAR EN EL EXAMEN FÍSICO

Ictericia

Hepatomegalia

Estigmas de hepatopatía crónica: Eritema palmar, uñas blancas, hipertrofia parotídea, telangiectasias, arañas vasculares, acropaquia.

Signos de hipertensión portal: Esplenomegalia, ascitis, circulación colateral, varices, hemorroides, edemas periféricos.

Signos de otras enfermedades: Insuficiencia cardíaca, anillo de Kaiser-Fleischer, hiperpigmentación cutánea.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Hay que solicitar en una primera fase la siguiente analítica: Hemograma (hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina media corpuscular, Concentración de hemoglobina media corpuscular, plaquetas, recuento leucocitario.

Perfil químico básico: Glucosa, colesterol, ácido úrico, creatinina, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, tiempo de protrombina, proteinograma y perfil serológico para la hepatitis A, B y C.

Una segunda fase a nivel de laboratorio, más específica, vendría dada por la realización de una serie de pruebas específicas solicitadas para descartar enfermedades generales que cursan, entre otros síntomas, con hipertransaminasemia y que podrían sospecharse a partir de ésta y de datos aportados por la anamnesis y la exploración física.

Estudios inmunológicos: AMA (anticuerpos antimitocondriales), Anticuerpos antimúsculo liso.

Examen ocular, sideremia, saturación de transferrina, ferritinemia, determinación de porfobilinógeno en orina, uroporfirina en orina, coproporfirina en heces y orina, protoporfirina en heces.

DISCUSIÓN

Al ser el diagnóstico la piedra angular de la práctica médica, las pruebas genéticas para el diagnóstico son de interés especial para quienes se dedican a la práctica de la genética clínica.²

Las causas moleculares de la enfermedad de Wilson son las mutaciones en el gen *atp7b* y hasta la fecha se han reportado más de 380. Esta enfermedad tiene una prevalencia de 1 de cada 30 000 personas.³

En el caso del déficit de alfa 1 antitripsina, se estima que la prevalencia en los EEUU es de 1/5 000 personas. Llama entonces la atención que en nuestro estudio la Enfermedad de Wilson sea más frecuente. Quizás se deba a que esta última suele manifestarse antes de la adolescencia y en el caso del déficit de alfa 1 antitripsina cursa como una hipertransaminasemia asintomática en el 50 % de los casos.⁴

El momento de detección de una hepatopatía infantil frecuentemente es precoz, durante la etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente. Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia.⁵

Dentro de las hepatopatías en niños pequeños que tienen como síntoma principal la colestasis podemos citar la atresia biliar extrahepática, las colestasis intrahepáticas familiares (dentro de las que se encuentran: el Síndrome de Alagille, la colestasis intrahepática familiar progresiva, errores innatos del metabolismo de ácidos biliares), fibrosis quística, déficit de alfa 1 antitripsina, Enfermedad de Niemann-Pick, la hepatitis neonatal infecciosa y la colestasis intrahepáticas secundarias en nacidos pretérmino, en situaciones postquirúrgicas, en infecciones, o con la administración de nutrición parenteral.⁵

Por su parte la galactosemia, la intolerancia hereditaria a la fructosa, la tirosinemia tipo I, y el fallo hepático viral o de origen autoinmune producen hepatopatías cuyo síntoma principal es el fallo hepático. La visceromegalia es el signo cardinal en la glucogenosis, las enfermedades por depósito lisosomal. Otras enfermedades genéticas como los trastornos del ciclo de la urea y el síndrome de Reye tienen como síntoma cardinal manifestaciones de hiperamonemia.

Las pruebas genéticas constituyen técnicas de avanzada que llegan a revelar las bases moleculares de estas afecciones. Sin embargo, no son el método de referencia para el diagnóstico, pues no siempre presentan sensibilidad y especificidad total. Además, existe un grupo de enfermedades genéticas, cuyo diagnóstico se puede confirmar sobre la base de estudios complementarios que no son precisamente pruebas genéticas; mientras otras requieren solo los criterios clínicos tradicionales para ser verificadas, como sucede en este caso con el Síndrome de Alagille. Las pruebas genéticas complementan el diagnóstico, pero no lo realizan. El proceso de diagnóstico es el método clínico, variante del científico experimental, actividad humana en la que el razonamiento médico es lo esencial.⁶

CONCLUSIONES

En el estudio diagnóstico de las hepatopatías es especialmente relevante seguir una sistemática preestablecida que permita determinar con suficiente precisión la causa de esta alteración, evitando la realización de exámenes innecesarios.

Referencias bibliográficas

1. Sina Aziz. Genetics in paediatric liver disease. J Pak Med Assoc 2010; 60(12):982-83. en línea Fecha de acceso 29 de marzo de 2011. URL disponible en: <http://www.jpma.org.pk/PdfDownload/2446.pdf>
2. Moreno MA. El diagnóstico médico. Principios seculares y problemas actuales. La Habana: Editorial científico Técnica; 2001. p 1-178.
3. Clark Feoktistova Yulia, Collazo Mesa Teresa, Ruenes Caridad, García Bacallao Elsa F, Robaina Jiménez Zoe, Fragoso Arbelo Trini. Análisis molecular del exón 2 del gen atp7b en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson. Rev haban cienc méd [revista en la Internet]. 2011 Sep [citado 2012 Sep 24]; 10(3): 281-286. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000300004&lng=es.
4. Marlene Pérez Lorenzo, Cor. Raúl Brizuela Quintanilla, Cor. Teresita Montero González, My. Mirtha Infante Velázquez, Cap. Corb. Silvia Franco Estrada y Dr. Niuvisvey Duarte Castillo. Déficit de alfa 1 antitripsina. Rev Cubana Med Milit 2006;35(1)
5. P Jara. Hepatopatías Pediátricas. J Pediatr Gastroente- rol Nutr 1999; 28: 124-131. en línea Fecha de acceso 29 de marzo de 2011. URL disponible en: http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-53.pdf
6. Morales Peralta, Estela. Pertinencia de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades genéticas. Rev Cubana Pediatr 2008;80(2) en línea

Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012.
La Habana 3-7 de diciembre de 2012

ISBN 978-959-212-811-8

Fecha de acceso 11 de octubre de 2011. URL disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v80n2/ped10208.pdf> ISSN 0034-7531.