

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA TIPO 2

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)





- Guía Clínica
- Protocolo Diagnóstico
- Protocolo de Seguimiento
- Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con CIFP-2
- Hoja Informativa a Pacientes

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA TIPO 2

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

Pilar Martínez-Fernández, Ph.D.

Víctor Martínez-Glez, MD. PhD.

Luis Álvarez, Ph.D.

Instituto de Genética Médica y Molecular -INGEMM,

Unidad de Investigación - FIBHULP - IdiPAZ,

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

CIBERER- Ciber de Enfermedades Raras

Revisor Externo: Blanca Gener, MD. Genética Clínica,

Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos
GT-CSGP

Los síndromes de predisposición a cáncer son poco frecuentes y las neoplasias que surgen en este contexto representan sólo el 1-10% de los tumores infantiles. A pesar de ello, la lista es cada vez mayor y los estudios realizados en pacientes afectados y sus familias han sido de singular valor para la comprensión del desarrollo del cáncer en general, por lo que en los últimos años están empezando a recibir una mayor atención tanto a nivel sanitario como de investigación. Sin embargo, existe aún un gran vacío de interés en el subgrupo de síndromes genéticos polimalformativos que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer.

Por ello, es necesario ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

Victor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP

Tabla de Contenidos

	Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos	IV
	Tabla de ContenidosV
	RESUMEN	VI
1.	INTRODUCCIÓN1
2.	DESCRIPCIÓN1
2.1.	Clínica y epidemiología1
2.2.	Criterios diagnósticos.	2
2.3.	Diagnóstico diferencial2
2.4.	Etiología: Genética y patogenia2
2.5.	Correlación genotipo-fenotipo.3
2.6.	Métodos diagnósticos3
2.7.	Evolución y Evaluación3
3.	NEOPLASIAS ASOCIADAS4
3.1.	Patogenia y oncogenética.4
3.2.	Diagnóstico, vigilancia y tratamiento.5
4.	ASESORAMIENTO GENÉTICO5
5.	PROTOCOLOS.6
5.1.	Protocolo Diagnóstico6
5.2.	Protocolo de Seguimiento.6
6.	ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS7
7.	DEFINICIONES7
8.	REFERENCIAS8
9.	ANEXOS.9
9.1.	Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de CIFP-2	10
9.2.1	Hojas informativas a pacientes: CIFP-2	11
9.2.2.	Hojas informativas a pacientes: Herencia Recesiva	13

RESUMEN

DEFINICIÓN: Es una enfermedad de carácter hereditario, causada por mutaciones en el gen ABCB11, que codifica la proteína BSEP, responsable de la secreción hepática de sales biliares.

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA: La deficiencia en BSEP o Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (CIFP) tipo 2 es una enfermedad rara, caracterizada por colestasis crónica, que se manifiesta en el período neonatal o en los primeros meses de vida y evoluciona a cirrosis hepática durante la infancia. El prurito es el rasgo dominante, asociado a ictericia, esteatorrea, retraso del crecimiento y complicaciones de malabsorción de vitaminas liposolubles. La mayoría de pacientes precisa la realización de trasplante hepático en edad infantil. Alrededor del 15% de afectados desarrollan tumores hepáticos malignos, principalmente hepatocarcinoma celular y colangiocarcinoma.

DIAGNÓSTICO: Se basa en los hallazgos clínicos y bioquímicos, aunque estos a veces se solapan con otros tipos de CIFP. El diagnóstico preciso requiere la identificación de mutaciones de ABCB11 y/o el análisis inmunohistoquímico de la biopsia hepática con demostración de ausencia de la proteína en la membrana canalicular del hepatocito.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Deficiencia en FIC1 (CIFP tipo 1).

ETIOLOGÍA: Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en el gen ABCB11. La mayoría se correlaciona con una ausencia total de BSEP en la membrana canalicular del hepatocito. La pérdida de expresión o funcionalidad de este transportador conlleva la acumulación de sales biliares en el hepatocito, que produce un daño celular progresivo debido a sus propiedades detergentes. Adicionalmente, dado que las sales biliares son necesarias para la solubilización de lípidos, la ausencia de su secreción al canalículo biliar se traduce en malabsorción intestinal de colesterol y vitaminas liposolubles.

ASESORAMIENTO GENÉTICO: El patrón de herencia es autosómico recesivo. El análisis de portadores en familiares en riesgo, así como el diagnóstico prenatal, se puede realizar cuando la mutación ha sido previamente detectada en el paciente índice.

1 INTRODUCCIÓN

La deficiencia en BSEP [MIM #601847] es un trastorno en la secreción de ácidos biliares que se clasifica como Enfermedad Rara de base genética. La aparición de síntomas sucede en el período neonatal o en el lactante, con ictericia e hipocolia, que es seguida en pocos meses de prurito intenso. Los individuos afectados manifiestan enfermedad hepática progresiva, con un curso clínico rápido a cirrosis e insuficiencia hepática ^{1,2}.

Clínicamente, la deficiencia en BSEP se clasifica dentro del grupo de patologías conocido como “Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva” (CIFP). Las descripciones de diferentes, aunque similares, entidades se han sucedido desde la primera comunicación ³. Muchas se identifican a partir de la ocurrencia en grupos étnicos diferenciados: niños Amish de Pensilvania (enfermedad de Byler), niños esquimales de Groenlandia, niños

indios canadienses, etc. Sin embargo, ha sido la elucidación de las bases genéticas de los síndromes más comunes de CIFP lo que ha permitido una mejor definición y clasificación del grupo.

La identificación del gen que codifica la proteína BSEP, denominado ABCB11, y la descripción de las primeras mutaciones en individuos afectados de CIFP-2, datan del año 1998 ⁴. La proteína BSEP pertenece a la superfamilia de transportadores con dominio de unión a ATP (denominadas proteínas ABC). Se localiza casi exclusivamente en la membrana canalicular del hepatocito (una débil expresión se ha detectado también en placenta) y es la responsable del transporte de sales biliares conjugadas a la bilis ^{5,6}. Su deficiencia o pérdida de función origina un defecto en la secreción de sales biliares, que da lugar a colestasis.

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Clínica y epidemiología

2.1.1. Epidemiología: Como Enfermedad Rara y según la definición de las mismas en la Unión Europea, la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2 (CIFP-2) presenta una prevalencia que no supera los 5 casos por 10.000 habitantes. Conjuntamente para CIFP-1 y 2, la incidencia estimada en países desarrollados es de 1 caso por cada 50.000-70.000 nacimientos.

2.1.2. Clínica: En esta enfermedad, el hígado es el único órgano directamente afectado. La aparición de síntomas sucede en el período neonatal o en el lactante, con ictericia e hipocolia, asociada a prurito, esteatorrea, hepatomegalia y esplenomegalia, retraso estatural con relativa conservación del estado de nutrición, y

complicaciones de malabsorción de vitaminas liposolubles si no las reciben ⁷.

El prurito suele ser intenso y resistente al tratamiento médico. Puede manifestarse como irritabilidad en niños que no se pueden rascar. La aparición de hemorragias graves, consecuencia de la deficiente absorción de vitamina K, es una forma dramática de presentación de la enfermedad.

Bioquímicamente, la característica más llamativa es el mantenimiento de una cifra normal de gammaglutamil transpeptidasa (γ -GT), en contraste con una profunda colestasis crónica con elevación de ácidos biliares séricos. Los niveles de colesterol son normales y hay marcada elevación de transaminasas y alfafetoproteína. La imagen histológica inicial muestra un patrón de hepatitis neonatal con células gigantes multinucleadas, ligero

infiltrado inflamatorio y colestasis canalicular⁸⁻¹⁰.

Los individuos afectados manifiestan enfermedad hepática progresiva, con un curso clínico rápido a cirrosis e insuficiencia hepática. Algunos casos de cirrosis se han observado a muy temprana edad, en el período neonatal. Es frecuente el desarrollo de litiasis biliar. La CIFP-2 presenta un riesgo incrementado de desarrollo de tumores hepatobiliares, principalmente de hepatocarcinoma celular^{11,12}, aunque se han descrito casos de hepatoblastoma¹³, colangiocarcinoma¹⁴ y un caso de adenocarcinoma de páncreas¹⁵.

2.1.3. Tratamiento: El tratamiento médico es poco eficaz en el control de los síntomas. La derivación biliar parcial, mediante anastomosis de un asa yeyunal a vesícula biliar con derivación externa de la bilis, puede producir cierta mejoría en algunos pacientes que presentan mutaciones que no anulan por completo la expresión o funcionalidad de la proteína, particularmente E297G y D482G^{9,10}. Este tipo de intervención no tiene buen pronóstico cuando la fibrosis es avanzada. En la mayoría de los casos, el trasplante hepático es la única opción terapéutica.

La evolución post-trasplante suele ser satisfactoria, y la recuperación de la talla es normal. Si bien algunos niños presentan recurrencia de la enfermedad como consecuencia de la generación de anticuerpos bloqueantes contra la BSEP nativa del órgano donante^{16,17}. En estos casos, el aumento del régimen de inmunosupresión puede dar lugar a la resolución del cuadro clínico^{17,18}.

2.2. Criterios diagnósticos

Para la CIFP no existe un cuadro de criterios diagnósticos específico. Sin embargo, cuando un niño presenta evidencia clínica e histológica de colestasis, niveles normales de γ -GT y elevación de sales biliares en suero, el diagnóstico probable es CIFP-1 o CIFP-2.

Además de las características asociadas a la colestasis (prurito intenso e ictericia), también pueden presentarse, a edades variables, otras manifestaciones clínicas asociadas a la malabsorción de vitaminas liposolubles como las hemorragias por deficiencia de vitamina K, la no ganancia de peso y la esteatorrea.

La pérdida de expresión canalicular de BSEP, observada en biopsia hepática mediante inmunohistoquímica, es concluyente para la mayoría de pacientes con CIFP-2^{8,12}. No obstante, en algunos casos el defecto de BSEP no

afecta a la expresión subcelular de la proteína, sino a su funcionalidad. En estos casos, el diagnóstico preciso requiere del análisis genético molecular y la identificación de mutaciones en el gen ABCB11.

2.3. Diagnóstico diferencial

Los casos de deficiencia en BSEP son clínicamente difíciles de diferenciar de aquellos con deficiencia en FIC1 (CIFP-1). Los primeros suelen presentar niveles séricos más elevados de transaminasas (principalmente ALT) y alfafetoproteína, mayor tendencia a desarrollar colestasis neonatal y litiasis, una imagen histológica inicial en la que destacan células gigantes multinucleadas, y un curso clínico más rápido a cirrosis e insuficiencia hepática^{9,10}. Los niños con deficiencia en FIC1 suelen presentar manifestaciones extrahepáticas, como diarrea crónica, pancreatitis o sordera neurosensorial. Raramente presentan problemas debidos a hipertensión portal. No hay descritos tumores hepáticos en la deficiencia en FIC1.

A diferencia de otras formas de colestasis infantil, CIFP-1 y CIFP-2 se asocian a concentraciones de colesterol y actividad sérica de γ -GT normales o bajas, comparadas con la concentración sérica de ácidos biliares. Algunas entidades con colestasis y baja actividad sérica de γ -GT son: errores innatos de la biosíntesis de ácidos biliares, la hipercolanemia familiar (genes TJP2, BAAT y EPHX1), el síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis (gen VPS33B), síndrome de Smith-Lemli-Opitz o la diarrea con atrofia de microvellosidades (gen MYO5B).

2.4. Etiología: Genética y patogenia

2.4.1. Modo de Herencia: Patrón de herencia autosómico recesivo y expresividad variable.

2.4.2. Genética Molecular: Hasta la fecha, se han descrito cerca de 100 mutaciones distintas en el gen ABCB11, causantes de CIFP-2^{8,12,19}. Aproximadamente el 50% corresponde a cambios “missense” de aminoácido. Un 15% afecta al procesamiento, o “splicing”, del pre-mRNA. Un 10% supone la introducción de un codón de parada prematuro, con la consiguiente producción de una proteína incompleta. Un 10% son pequeñas inserciones o deleciones, que originan un cambio de la pauta de lectura. El resto (< 5%) corresponde a deleciones de todo el gen.

La mayoría de mutaciones identificadas dan lugar a la retención de la proteína en el retículo

endoplásmico o a una acelerada degradación. La consecuencia es la incapacidad de la proteína para llegar a la membrana canalicular del hepatocito. Alguna mutación compromete la funcionalidad de la proteína, anulando su capacidad exportadora de ácidos biliares. Las mutaciones más comunes encontradas en pacientes europeos son E279G y D482G, presentes en aproximadamente el 50% de los individuos estudiados¹². Ninguna de estas mutaciones ha sido detectada en pacientes de población española (datos de nuestro registro).

2.4.3. El gen ABCB11: Está localizado en 2q24 y consta de 28 exones⁴. Pertenece a la superfamilia de transportadores con dominio de unión a ATP (genes ABC). Es un gen muy conservado evolutivamente, desde peces a mamíferos. Codifica para una proteína de 1321 aminoácidos, con 12 dominios transmembrana.

2.5. Correlación genotipo-fenotipo

En general el tipo de mutación (cambios “missense”, alteraciones de “splicing”, generación de codones de parada prematuros, deleciones-inserciones) no se correlaciona con rasgos clínicos diferenciados, evolución de la enfermedad o respuesta al tratamiento médico.

Estudios preliminares sugieren un mejor pronóstico de la derivación biliar externa para los portadores de las mutaciones E297G y D482G^{9, 10}. Los individuos con la mutación D482G parecen presentar una progresión más lenta de la enfermedad, consistente con resultados obtenidos en experimentos *in vitro*, que muestran que la proteína con esta mutación mantiene una actividad transportadora residual^{20, 21}.

2.6. Métodos diagnósticos

En los niños con evidencia clínica e histológica de colestasis, niveles elevados de ácidos biliares en suero, niveles normales de γ -GT y ausencia de síntomas extrahepáticos, existe sospecha de deficiencia en BSEP. La primera aproximación diagnóstica, en caso de disponibilidad de biopsia hepática, es realizar el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos anti-BSEP que, en el hígado normal, da un típico patrón de tinción canalicular. La ausencia de marcaje de la red canalicular es indicativa de deficiencia en BSEP.

A pesar de que la tasa de detección de mutaciones para el gen ABCB11 en la población general se desconoce, el análisis genético molecular del gen

es imprescindible en los casos con sospecha clínica de CIFP pero con tinción canalicular normal, dado que algunas mutaciones no afectan a la expresión de la proteína. El análisis mutacional es también el único método de diagnóstico prenatal. En general, debe secuenciarse el gen entero, pues no se ha hallado ninguna mutación prevalente en población española.

2.7. Evolución y Evaluación

2.7.1. Prenatal: Se puede realizar un análisis mutacional del gen ABCB11 en células fetales²².

2.7.2. Neonatos, lactantes e infancia: En estos períodos sucede la aparición de síntomas, con ictericia permanente o en brotes, asociada a prurito, esteatorrea, retraso estatural y complicaciones derivadas de la malabsorción de vitaminas liposolubles. Aunque se ha reportado cierta variabilidad, el cuadro clínico se establece en el primer año de vida y hay una progresión hacia cirrosis durante la infancia.

Debido a la incapacidad madurativa de algunos pacientes para rascarse, la irritabilidad puede ser la primera manifestación del prurito. El prurito es desproporcionadamente severo para el grado de hiperbilirubinemia, pero está acorde al elevado nivel de ácidos biliares séricos. Los síntomas iniciales también pueden incluir defecaciones grasas, de poca consistencia y de mal olor. La ictericia puede ser intermitente. El retraso en el crecimiento se hace evidente en la infancia temprana.

La malabsorción prolongada de vitaminas liposolubles puede conducir a la fácil aparición de hematomas o sangrado (deficiencia de vitamina K), raquitismo (deficiencia de vitamina D) y alteraciones neurológicas (deficiencia de vitamina E). Episodios de epistaxis (en ausencia de una coagulopatía o trombocitopenia) pueden presentarse. Es frecuente observar excoriaciones significativas en piel, causadas por rascado constante.

El tratamiento médico incluye la modificación de la dieta, para que sea de fácil absorción y proporcione un 120% de los requerimientos calóricos normales para su edad. Es necesario el aporte de vitaminas liposolubles, regulado según el valor en suero y las pruebas de coagulación. A pesar de ello, la evolución puede complicarse con enfermedad ósea metabólica, y muchos muestran piel gruesa, cambios retinianos y retraso del crecimiento.

Los niños con CIFP han sido tratados con fenobarbital (5 mg/kg/día), resincolesteramina (2-8 g/día), ácido ursodeoxicólico (10-30 mg/kg/día) y/o rifampicina (10 mg/kg/día). Los efectos de estos fármacos atenúan el síntoma más desagradable, el prurito, pero rara vez lo eliminan. Bajo este tratamiento, los síntomas colestáticos se mantienen en grados que asocian lesiones cutáneas por rascado o alteran su capacidad de concentración en juegos, aprendizaje y conciliación del sueño.

No obstante, algunos casos con fenotipo más leve consiguen buena calidad de vida con la ayuda de estos fármacos. El ácido ursodeoxicólico se emplea en todas las formas de CIFP, por su capacidad para promover el flujo biliar y aumentar la excreción endógena de sales biliares. Sin embargo, la eficacia descrita en los casos de deficiencia de BSEP es muy limitada.

En algunos pacientes se ha evidenciado un efecto favorable sobre el curso de la enfermedad

de técnicas quirúrgicas como la derivación externa parcial biliar o la exclusión ileal. Ambas están dirigidas a impedir la reabsorción ileal de las sales biliares. La técnica más usada es la derivación desde la vesícula, a través de un asa de yeyuno de 10-15 cm con estoma en la piel abdominal. En el 75% de los niños que no tienen cirrosis en el momento de esta cirugía hay mejoría en las pruebas de función hepática^{9,10}.

También se ha comunicado la resolución del prurito intratable y la reversión del fracaso del crecimiento⁹. En algunos casos se ha documentado una clara mejoría histológica. Es posible que el efecto de esta derivación quirúrgica disminuya a lo largo del tiempo, y aumente la sintomatología. El trasplante hepático es la opción terapéutica más útil si los síntomas no son controlados con fármacos o derivación biliar externa. El diagnóstico de certeza sobre el defecto subyacente ayuda a establecer el momento adecuado del trasplante.

3 NEOPLASIAS ASOCIADAS

La Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2 tiene un riesgo relativo de presentar tumores 3-4 veces superior a la población normal. Aproximadamente el 15% de los pacientes con CIFP-2 desarrollarán carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma. Esta probabilidad se incrementa hasta el 38% en pacientes con 2 mutaciones que predicen un truncamiento de la proteína codificada por el gen ABCB11, y podría aumentar aún más si no se realizaran trasplantes hepáticos ortotópicos en estos pacientes.

En el resto de pacientes, aquellos sin mutaciones de “parada” en los dos alelos ni fallo completo de producción de la proteína, la frecuencia de malignización disminuye hasta el 10%¹².

También se ha descrito una paciente de 36 años con CIFP-2 en la que se diagnosticó un adenocarcinoma pancreático detectado por tomografía abdominal¹⁵.

3.1. Patogenia y oncogenética

Etiológicamente existe una asociación entre carcinoma hepatocelular (CHC) y malformaciones congénitas y/o enfermedad hepática de tipo crónico, principalmente por infección con los virus de la hepatitis B y C, y también con síndromes como la tirosinemia tipo I o la hemocromatosis. Sin embargo, el mecanismo carcinogénico por el que las alteraciones del gen ABCB11 llevan al desarrollo de neoplasia no se conoce. Tampoco se ha podido asociar el desarrollo de tumores hepatobiliares con un tipo particular de mutación en este gen, aunque los individuos afectados predominantemente presentan cambios que conllevan una alteración del “splicing”¹¹.

Estudios basados en aproximaciones funcionales y de vías moleculares específicas han permitido identificar la activación de diferentes cascadas de señalización en el carcinoma hepatocelular (MAPK, PI3K/Akt/mTOR, WNT-βcatenin, EGF, IGF, RAS, etc.). Sin embargo, debido a la

complejidad y heterogeneidad de los genomas tumorales, estas vías proveen más información en cuanto a su potencial terapéutico que en lo referente a las alteraciones subyacentes al proceso neoplásico.

3.2. Diagnóstico, vigilancia y tratamiento

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática primaria más frecuente en adultos y la segunda en niños, por detrás del hepatoblastoma. Sin embargo, representa sólo el 0,5% de los tumores pediátricos y raramente se presenta antes de los 5 años de edad. Por otro lado, el colangiocarcinoma, a pesar de representar el 15% de los tumores hepáticos primarios, es una neoplasia infrecuente en edad pediátrica. Esto contrasta con la mayoría de niños con CFIP2 en los que se diagnostica CHC o colangiocarcinoma antes de los 5 años de vida ¹⁰⁻¹².

El diagnóstico por imagen es de importancia fundamental en la detección, diagnóstico y

tratamiento de tumores hepáticos, y del carcinoma hepatocelular en particular. Entre las opciones de diagnóstico por imagen, la ecografía destaca por ser simple y no invasiva y puede ser acompañada de mediciones de α -fetoproteína sérica. El seguimiento de estos pacientes es esencial para su detección temprana, por lo que se recomienda realizar ecografías cada 6 meses. Sin embargo, el estudio de hígados cirróticos en busca de lesiones pequeñas o premalignas puede ser difícil incluso con otros procedimientos por imagen más avanzados. En estos casos, la sensibilidad se ve reducida hasta en un 50% de los casos, aunque en los casos positivos la especificidad es del 90% ²³.

El tratamiento de los tumores en estos niños depende tanto de su detección temprana como del estado de la enfermedad hepática, pero la única intervención curativa es el trasplante. En algunos casos de CIFP-2 el diagnóstico tumoral se ha hecho en el análisis anatomopatológico del hígado posterior a un trasplante y, en aquellos casos en los que no se realizó trasplante hepático, el tumor fue uno de los mayores causantes de mortalidad ¹⁰⁻¹².

4 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Modo de herencia: Autosómico recesivo. No hay descripciones de casos con mutaciones de novo.

Riesgo para los padres: Los padres del paciente suelen ser heterocigotos para la mutación. Son sanos; algunos pueden presentar episodios de colestasis inducida por fármacos. Algunas mujeres padecen colestasis gestacional.

Riesgo para hermanos del paciente: En el momento de la concepción, los hermanos de un paciente afectado tienen un 25% de probabilidad de ser afectados, 50% de ser portadores asintomáticos y 25% de ser no afectados y no portadores. Una vez descartada la enfermedad, tiene un riesgo del 66% de ser portador.

Riesgo para hijos del paciente: Los individuos afectados sólo llegan a adultos si se realiza trasplante hepático. Los descendientes de los pacientes portarán un alelo mutado.

Otros miembros de la familia: El análisis de

portadores en familiares en riesgo se puede realizar cuando la mutación ha sido previamente detectada en el paciente índice.

Diagnóstico prenatal: Consiste en el análisis genético molecular del gen ABCB11. Se ofrece cuando la pareja tiene otro hijo afectado en el que se ha identificado previamente la alteración molecular en el gen ABCB11, y se consideraría la opción de interrumpir la gestación en caso de que se confirme el defecto génico en el feto.

Reproducción asistida: Existe la posibilidad técnica de realizar un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados para no presentar el alelo alterado ya identificado. Esta es una tecnología relativamente nueva, por lo que todavía no se han podido evaluar adecuadamente sus riesgos e inconvenientes, y su puesta en práctica es bastante compleja. La probabilidad de éxito es de un ~30% en cada intento.

5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

- ◆ El solapamiento de los rasgos clínicos y bioquímicos de la deficiencia en BSEP (CIFP-2) con la deficiencia en FIC-1 (CIFP-1) dificulta el diagnóstico.
- ◆ En neonatos o lactantes pequeños con colestasis, hipocolia o acolia transitoria, se debe realizar una valoración de los parámetros bioquímicos de función hepática, incluyendo niveles séricos de colesterol, ácidos biliares y actividad γ -GT. La absoluta normalidad de γ -GT en contraste con ictericia, esteatorrea y prurito intensos, permite una presunción de diagnóstico de CIFP 1 ó 2.
- ◆ Se debe realizar el análisis mutacional del gen ABCB11, para establecer el diagnóstico preciso y, en caso de disponibilidad de biopsia hepática, un análisis inmunohistoquímico. El estudio de posibles mutaciones se realiza en ADN del paciente que se puede obtener de linfocitos de sangre periférica mediante una extracción que no requiere ayuno.
- ◆ Para diagnóstico prenatal, el ADN se puede obtener de células fetales mediante amniocentesis (entre semanas 14 y 18 de gestación) o por obtención de vellosidades coriónicas (entre semanas 11 y 12 de gestación).

5.2. Protocolo de Seguimiento

Prenatal: Ante la sospecha de CIFP-2...

- ◆ Valorar la posibilidad de realizar un análisis mutacional del gen ABCB11: Amniocentesis / Vellosidades coriónicas.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético a los padres.
- ◆ Alertar al equipo neonatal del diagnóstico presuntivo.

Neonatos:

- ◆ Protocolo de diagnóstico completo.
- ◆ Evaluación clínica y examen físico completo: Curvas de crecimiento.
- ◆ Evaluación y/o seguimiento por una con-

sulta especializada de Digestivo/Hepatología Infantil: evaluación nutricional y evaluación de función hepática

- ◆ Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

Lactantes:

- ◆ Seguimiento periódico el primer año.
- ◆ Evaluación clínica y examen físico completo: Curvas de crecimiento.
- ◆ Evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor.
- ◆ Evaluación y/o seguimiento por una consulta especializada de Digestivo/Hepatología Infantil: evaluación nutricional; evaluación de función hepática: según los resultados, realización de biopsia hepática; ecografía abdominal en busca de posibles tumoraciones.
- ◆ Realizar estudios moleculares (gen ABCB11) en caso de no haber sido solicitados.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

Infancia:

- ◆ Evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento).
- ◆ Evaluación y/o seguimiento por una consulta especializada de Digestivo/Hepatología Infantil: evaluación nutricional; evaluación de función hepática: según los resultados, realización de biopsia hepática; ecografía abdominal y pélvica semestral hasta los 6 años (en niños no trasplantados y con colestasis con baja actividad de γ -GT), en busca de posibles tumoraciones.
- ◆ Evaluación seriada del desarrollo psicomotor.
- ◆ Realizar estudios moleculares (gen ABCB11) en caso de no haber sido solicitados.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético.

Adolescentes y Adultos:

- ◆ Pautas rutinarias de seguimiento post-trasplante.

6

ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Orphanet: www.orpha.net
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Children's Liver Disease Foundation: www.childliverdisease.org
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.es
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): www.eddnal.com

7

DEFINICIONES

- **Alelo:** Cada una de las formas alternativas que puede tener un gen. Cada individuo tiene, en términos generales, dos alelos para cada gen.
- **Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- **Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- **Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- **Genotipo:** Es el contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.
- **Heterocigosis:** La presencia de dos alelos distintos de un mismo gen.
- **Herencia Recesiva:** Cuando en una patología es necesario que estén alterados los dos alelos de un mismo gen para que se manifieste la enfermedad.

8

REFERENCIAS

1. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):241-252.
2. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):541-553.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969;117(1):112-124.
4. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20(3):233-238.
5. Suchy FJ, Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S10-S16.
6. Stieger B, Meier Y, Meier PJ. The bile salt export pump. *Pflugers Arch* 2007;453(5):611-620.
7. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2):134-141.
8. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999;117(6):1370-1379.
9. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010;53(1):170-178.
10. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51(5):1645-1655.
11. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44(2):478-486.
12. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008;134(4):1203-1214.
13. Richter A, Grabhorn E, Schulz A, Schaefer HJ, Burdelski M, Ganschow R. Hepatoblastoma in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplant* 2005;9(6):805-808.
14. Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, Thompson RJ, Finegold MJ. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007;150(5):556-559.
15. Bass LM, Patil D, Rao MS, Green RM, Whittington PF. Pancreatic adenocarcinoma in type 2 progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMC Gastroenterol* 2010;10:30.
16. Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z, Schmitt L, Haussinger D, Kubitz R. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. *Hepatology* 2009;50(2):510-517.
17. Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 2009;361(14):1359-1367.
18. Siebold L, Dick AA, Thompson R et al. Recurrent low gamma-glutamyl transpeptidase cholestasis following liver transplantation for bile salt export pump (BSEP) disease (posttransplant recurrent BSEP disease). *Liver Transpl* 2010;16(7):856-863.
19. Keitel V, Burdelski M, Warskulat U et al. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2005;41(5):1160-1172.
20. Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. *Hepatology* 2005;41(4):916-924.
21. Plass JR, Mol O, Heegsma J et al. A progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 mutation causes an unstable, temperature-sensitive bile salt export pump. *J Hepatol* 2004;40(1):24-30.
22. Jung C, Driancourt C, Baussan C et al. Prenatal molecular diagnosis of inherited cholestatic diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):453-458.
23. Ozcay F, Canan O, Bilezikci B, Torgay A, Karakayali H, Haberal M. Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* 2006;20(6):776-782.

9 ANEXOS

9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2

9.2. Hojas Informativas a Pacientes

9.2.1. Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2

9.2.2. Herencia Recesiva

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento: _____	Sexo: _____	Mujer: _____	Varón: _____
Edad de la Madre (al nacimiento) _____	Consanguinidad: Sí: _____	No: _____	
Edad del Padre (al nacimiento) _____	Embarazo: _____		
Edad gestacional _____	Parto: _____		
Peso RN _____	Antecedentes de Cáncer: _____		
Talla RN _____			
Perímetro Cefálico RN _____			
Profesional e Institución Remitente: _____			

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

<input type="checkbox"/> Colestasis Intrahepática <input type="checkbox"/> Prurito <input type="checkbox"/> Ictericia <input type="checkbox"/> Hepatomegalia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Cirrosis <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Malabsorción <input type="checkbox"/> Enfermedad hepática terminal Edad: _____	Biopsia <input type="checkbox"/> Colestasis intracanalicular <input type="checkbox"/> Células Gigantes <input type="checkbox"/> Fibrosis en puente Laboratorio <input type="checkbox"/> γ -GT sérica <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> Hiperbilirubinemia conjugada <input type="checkbox"/> Ácidos biliares séricos incrementados <input type="checkbox"/> Fosfatasa alcalina sérica incrementada
<input type="checkbox"/> Transplante Hepático: _____ _____ _____	
<input type="checkbox"/> Medicación: _____ _____ _____	
<input type="checkbox"/> Otros: _____ _____ _____	

Estudios Complementarios

Estudio Molecular: _____	Imagen: _____
NEOPLASIA (Histopatología, edad, tratamiento): _____	Otros: _____
_____	_____
_____	_____
_____	_____



COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA TIPO 2

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 2 (CIFP-2)?

La CIFP-2 es un trastorno genético de la secreción de ácidos biliares, que se clasifica como Enfermedad Rara de base genética (menos de 5 casos por cada 10.000 nacidos). La CIFP-2 se puede denominar como “Síndrome”. Este es un término médico para referirse a un patrón de signos o de manifestaciones clínicas que tienen una misma causa común y que pueden ser reconocidos en un grupo de pacientes.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la CIFP-2?

En esta enfermedad, el hígado es el único órgano directamente afectado. La aparición de síntomas sucede en el período neonatal o en el lactante, con ictericia (=coloración amarillenta de la piel) e hipocolia (=disminución de la secreción de pigmentos biliares que provoca heces de color claro-amarillentas), que es seguida en pocos meses de prurito intenso (=picor en la piel), esteatorrea (=heces con cantidades elevadas de grasa), hepatomegalia (=hígado grande) y esplenomegalia (=bazo grande), retraso en el crecimiento, con relativa conservación del estado de nutrición, y complicaciones de malabsorción de vitaminas liposolubles si no las reciben. La deficiente absorción de vitamina K puede provocar hemorragias. El prurito suele ser intenso, resistente al tratamiento médico y puede manifestarse como irritabilidad en niños que no se pueden rascar.

Los individuos afectados manifiestan enfermedad hepática progresiva, con un curso clínico rápido a cirrosis (=alteración crónica de la estructura del hígado) e insuficiencia hepática (=incapacidad para realizar sus funciones). Algunos casos de cirrosis se han observado a muy temprana edad, en el período neonatal. Es frecuente el desarrollo de litiasis biliar (=piedras en la vesícula). La CIFP-2 presenta un riesgo incrementado de desarrollo de tumores hepáticos, principalmente de hepatocarcinoma celular y colangiocarcinoma (aproximadamente 10%).

Diagnóstico

Cuando un niño presenta evidencia clínica e histológica de colestasis (=detención del flujo de bilis hacia el duodeno), niveles normales de γ -GT (=enzima hepática) y elevación de sales biliares en suero, el diagnóstico probable es CIFP-1 o CIFP-2. Además de las características asociadas a la colestasis como son el prurito intenso y la ictericia, también pueden presentarse, a edades variables, otras manifestaciones clínicas asociadas a la malabsorción de vitaminas como las hemorragias por deficiencia de vitamina K, la no ganancia de peso y la esteatorrea.

La pérdida de expresión (=producción adecuada) de una proteína llamada BSEP, observada en la biopsia hepática, es concluyente para la mayoría de pacientes con CIFP-2. No obstante, en algunos casos el defecto de la proteína BSEP no afecta a su expresión sino a su funcionalidad. En estos casos, el diagnóstico preciso requiere del análisis genético molecular y la identificación de mutaciones en el gen llamado ABCB11.

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia de la CIFP-2?

La CIFP-2 una enfermedad de carácter hereditario, causada por mutaciones en el gen ABCB11, que da las instrucciones para que se produzca la proteína BSEP, a su vez responsable de la secreción de sales biliares por parte del hígado. La consecuencia es la incapacidad de la proteína para llegar al sitio adecuado de las células hepáticas. En otros casos lo que se compromete es la funcionalidad de la proteína, anulando su capacidad exportadora de ácidos biliares. Las mutaciones más comunes encontradas en pacientes europeos se denominan E279G y D482G, presentes en aproximadamente el 50% de los afectados estudiados.

- Modo de herencia: Autosómico recesivo (=se requieren las dos copias del gen alteradas para manifestarse la enfermedad). No hay descripciones de casos con mutaciones de novo. Es decir, que las mutaciones son heredadas y no suelen aparecer por primera vez en el individuo afectado.

- **Riesgo para los padres:** Los padres del paciente suelen ser heterocigotos (=portadores) para la mutación y no manifiestan la enfermedad. Sin embargo, algunos pueden presentar episodios de colestasis inducida por fármacos. Algunas mujeres padecen colestasis durante el embarazo.
- **Riesgo para hermanos del paciente:** En el momento de la concepción, los hermanos de un paciente afectado tienen un 25% de probabilidad de ser afectados, 50% de ser portadores asintomáticos y 25% de ser no afectados y no portadores. Una vez descartada la enfermedad, tiene un riesgo del 66% de ser portador.
- **Riesgo para hijos del paciente:** Los individuos afectados sólo llegan a adultos si se realiza trasplante hepático. Los descendientes de los pacientes portarán un alelo mutado.
- **Otros miembros de la familia:** El análisis de portadores en familiares en riesgo se puede realizar cuando la mutación ha sido previamente detectada en el paciente inicial.
- **Diagnóstico prenatal:** Consiste en el análisis genético molecular del gen ABCB11. Se ofrece cuando la pareja tiene otro hijo afectado en el que se ha identificado previamente la alteración molecular en el gen ABCB11, y se consideraría la opción de interrumpir la gestación en caso de que se confirme el defecto génico en el feto.
- **Reproducción asistida:** Existe la posibilidad técnica de realizar un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados para no presentar el alelo alterado ya identificado. Esta es una tecnología relativamente nueva, por lo que todavía no se han podido evaluar adecuadamente sus riesgos e inconvenientes, y su puesta en práctica es bastante compleja. La probabilidad de éxito es de un ~30% en cada intento.

¿Qué seguimiento necesitan estos niños?

La aparición de síntomas empieza en los recién nacidos y lactantes, con ictericia permanente o en brotes, asociada a prurito, esteatorrea, retraso estatural y complicaciones derivadas de la malabsorción de vitaminas. El cuadro clínico suele establecerse en el primer año de vida y hay una progresión rápida hacia cirrosis. Los síntomas también pueden incluir defecaciones grasas, de poca consistencia y de mal olor. La colestasis puede presentarse inicialmente a intervalos y posteriormente ser permanente. La ictericia es a menudo intermitente. El retraso en el crecimiento se hace evidente en la infancia temprana. La malabsorción prolongada de vitaminas liposolubles puede conducir a la fácil aparición de hematomas o sangrado (deficiencia de vitamina K), raquitismo (deficiencia de vitamina D) y alteraciones neurológicas (deficiencia de vitamina E). Episodios de epistaxis (=sangrado por la nariz) pueden presentarse. Es frecuente observar lesiones significativas en piel, causadas por rascado constante.

El tratamiento médico incluye la modificación de la dieta, para que sea de fácil absorción y proporcione un 120% de los requerimientos calóricos normales para su edad. Es necesario el aporte de vitaminas liposolubles, regulado según el valor en suero y las pruebas de coagulación. A pesar de ello, la evolución puede complicarse con enfermedad ósea metabólica, y muchos muestran piel gruesa, cambios en la retina y retraso del crecimiento. Los niños con CIFP pueden ser tratados con fármacos que atenúan el síntoma más desagradable, el prurito, pero rara vez lo eliminan. Bajo este tratamiento, los síntomas asociados a la colestasis se mantienen en grados variables que asocian lesiones cutáneas por rascado o alteran la capacidad de concentración en juegos, aprendizaje y conciliación del sueño. No obstante, algunos casos con afectación más leve consiguen buena calidad de vida con la ayuda de estos fármacos. El ácido ursodeoxicólico se emplea en todas las formas de CIFP, por su capacidad para promover el flujo biliar y aumentar la excreción de sales biliares. Sin embargo, la eficacia descrita en los casos de deficiencia de BSEP es muy limitada.

Se ha observado un efecto favorable con técnicas quirúrgicas como la derivación externa parcial biliar o la exclusión ileal. Ambas están dirigidas a impedir la reabsorción ileal de las sales biliares. En el 75% de los niños que no tienen cirrosis en el momento de esta cirugía hay mejoría en las pruebas de función hepática y en algunos casos mejoría del prurito y del crecimiento. Es posible que el efecto de esta derivación quirúrgica disminuya a lo largo del tiempo, y aumente la sintomatología. El trasplante hepático es la opción terapéutica más útil si los síntomas no son controlados con fármacos o derivación biliar externa.

La CIFP- 2 tiene un riesgo relativo de presentar tumores 3-4 veces superior a la población infantil general. Aproximadamente el 15% de los pacientes con CIFP-2 desarrollan carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma. El diagnóstico por imagen es de importancia fundamental, por lo que se recomienda realizar ecografías cada 6 meses. El tratamiento de los tumores en estos niños depende tanto de su detección temprana como del estado de la enfermedad hepática, pero la única intervención curativa es el trasplante.



HERENCIA RECESIVA

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células. Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas. Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de genes se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas sexuales.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo dominante y ligada al sexo recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

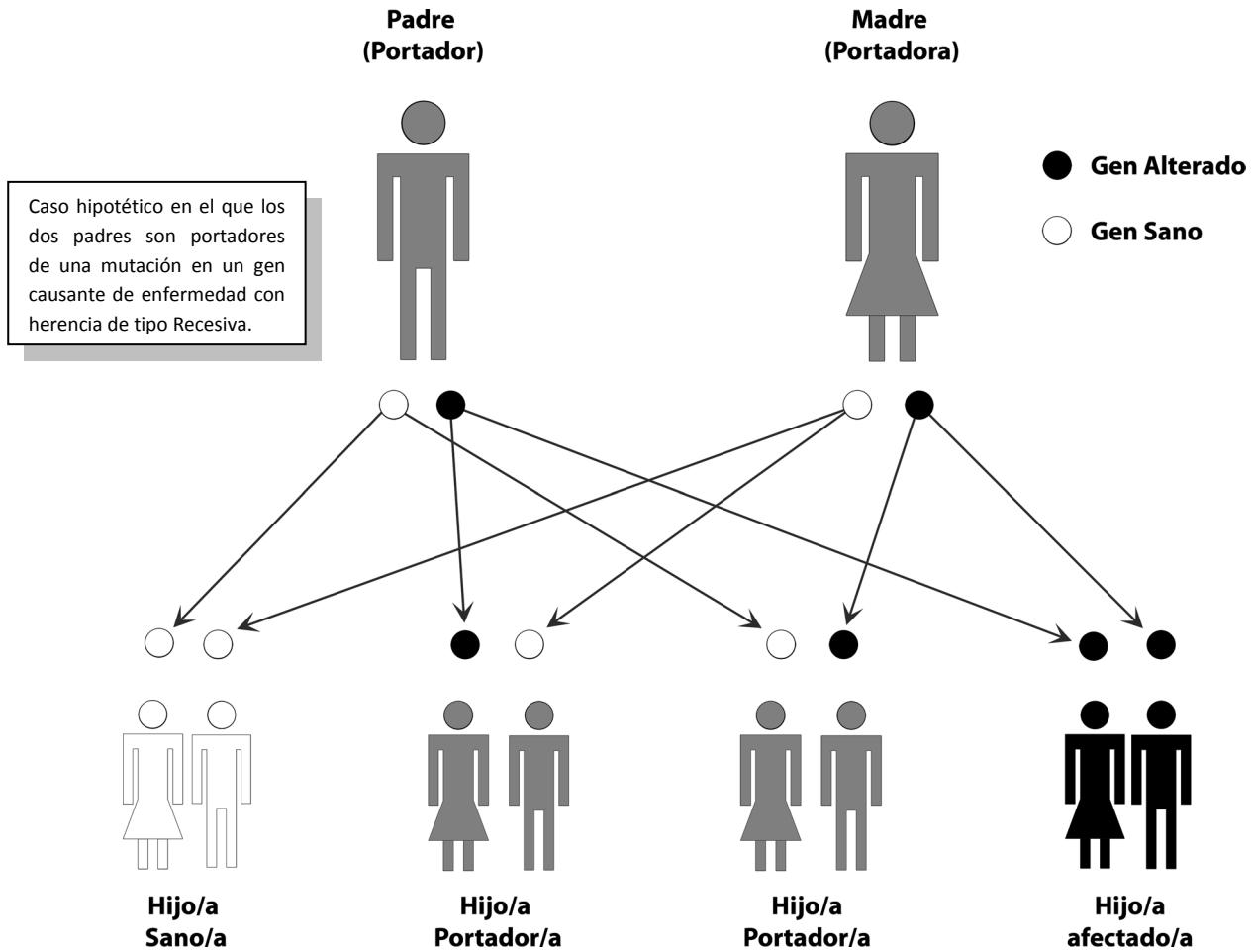
Herencia Recesiva

Debido a que tenemos dos copias de cada gen, en algunos casos cuando una de las copias está alterada, la copia restante es capaz de producir suficiente proteína para que pueda llevar a cabo su función. En otros casos, es necesario que las dos copias del gen produzcan proteína para que ésta sea completamente funcional. Se dice que algunos trastornos o enfermedades genéticas se transmiten de forma recesiva cuando la alteración de una de las copias NO es suficiente para causar la patología. En la herencia recesiva, las personas con una sola copia dañada están sanas y se les denomina portadores. La diferencia entre rasgos dominantes y recesivos no siempre es absoluta y la posible expresión de un rasgo o una enfermedad puede variar ampliamente entre individuos, incluso dentro de una misma familia. Se estima que todos somos portadores de 6 a 8 genes recesivos con una de las dos copias dañada.

¿Qué ocurre al tener hijos?

En el patrón de herencia recesivo, si tanto el padre como la madre tienen una copia sana y una copia del mismo gen alterada (NO muestran la enfermedad), los hijos tienen una probabilidad del 50% de heredar el gen alterado de un progenitor y, por lo tanto, un 25% de probabilidad de heredar los dos genes alterados, uno de cada progenitor, independientemente del sexo y, así, mostrar la enfermedad. La probabilidad de heredar las dos copias sanas es del 25%. Como se trata de una probabilidad estadística

esto ocurre en cada embarazo, independientemente del resultado de un embarazo anterior. El diagrama muestra un patrón típico de herencia recesiva.



Las parejas que tienen un parentesco familiar, por ejemplo si son primos, tienen más probabilidades de compartir genes recesivos alterados y, por lo tanto, de tener hijos con trastornos genéticos recesivos

