

Hogyan segítheti a genetikai diagnózis a hepatológiai betegek gondozását?

5. Veres Gábor Posztgraduális Továbbképzés

SE GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, Bókay utcai részleg
Dr. Fekete Anett
2026. Február 6-7.

OX-HU-000013
Lezárás dátuma: 2026. február 2.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

DISCLAIMER

Az előadás az Ipsen Pharma felkérésére készült. Az előadás tartalma az előadó saját szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető az Ipsen Pharma részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. Az előadásban megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Cél – mielőbbi diagnózis felállítása

- Genetika és hepatológia munkacsoport
- Vizsgálatok: NGS kolesztázis panel, WES
- Genetikai tanácsadás

10 éves fiú

- Perinatális anamnézis: negatív
- 6 hetes: icterus, acholias széklet, anaemia, direkt hyperbilirubinaemia, thrombocytosis, emelkedett TA
- Hasi UH, BRIDA: biliaris atresia gyanú → io cholangiographia: neg
- Biopszia: cholestasissal kísért epeút hypoplasia
- Kardiológia: pulmonalis stenosis, FoA
- Szemészet, röntgen: negatív

10 éves fiú – Genetikai vizsgálat (2025 tavasz)

- Kolesztázis panel (Gyermekeklinika):

JAG1 gén - c.878G>C, p.Cys293Ser – heterozigóta

Interpretáció:

gnomAD: -

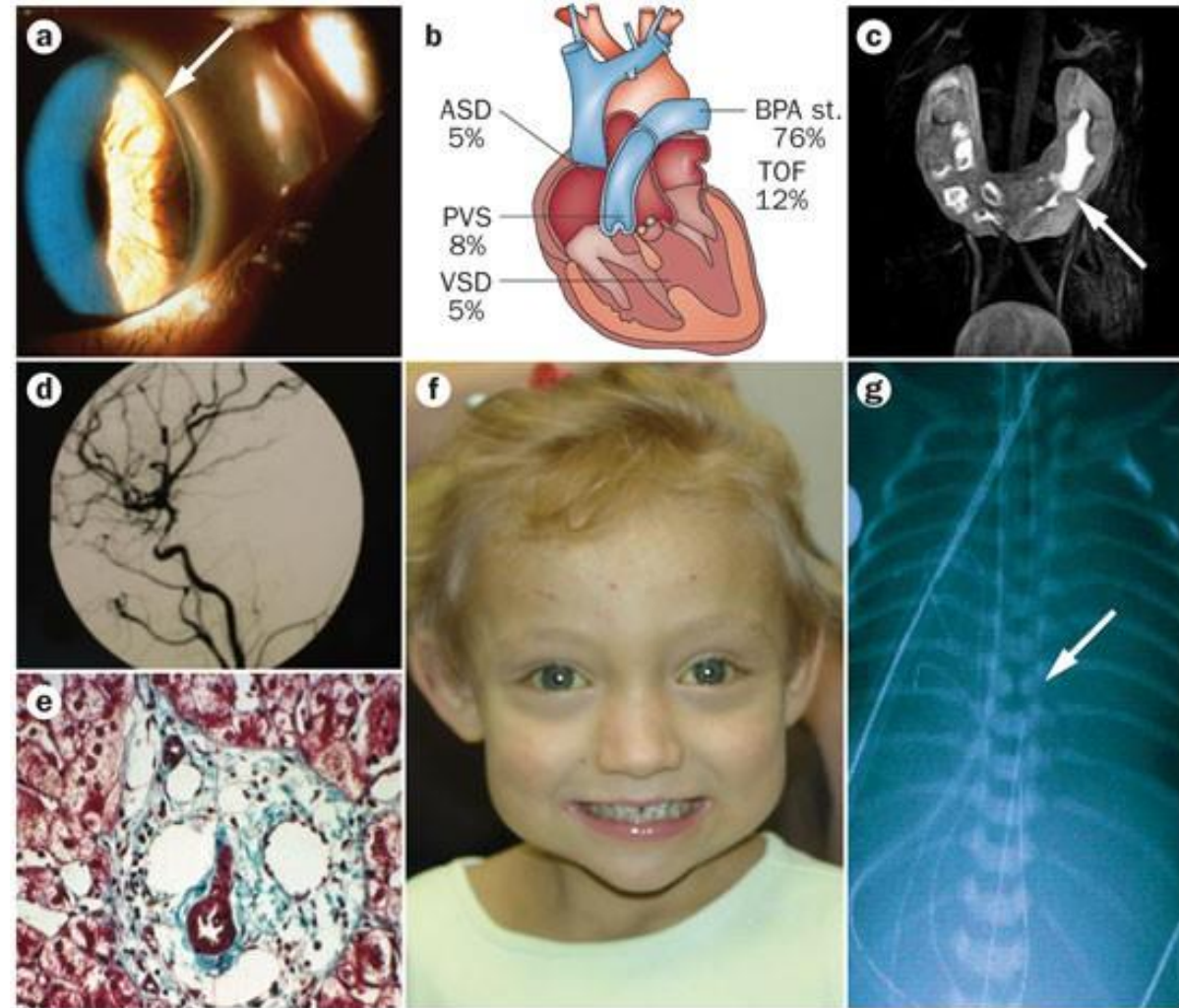
HGMD, ClinVar: -

Konzervált cisztein aminosav érint

De novo

MutationTaster: deleterious; VarSome: valószínűsíthetően patogén

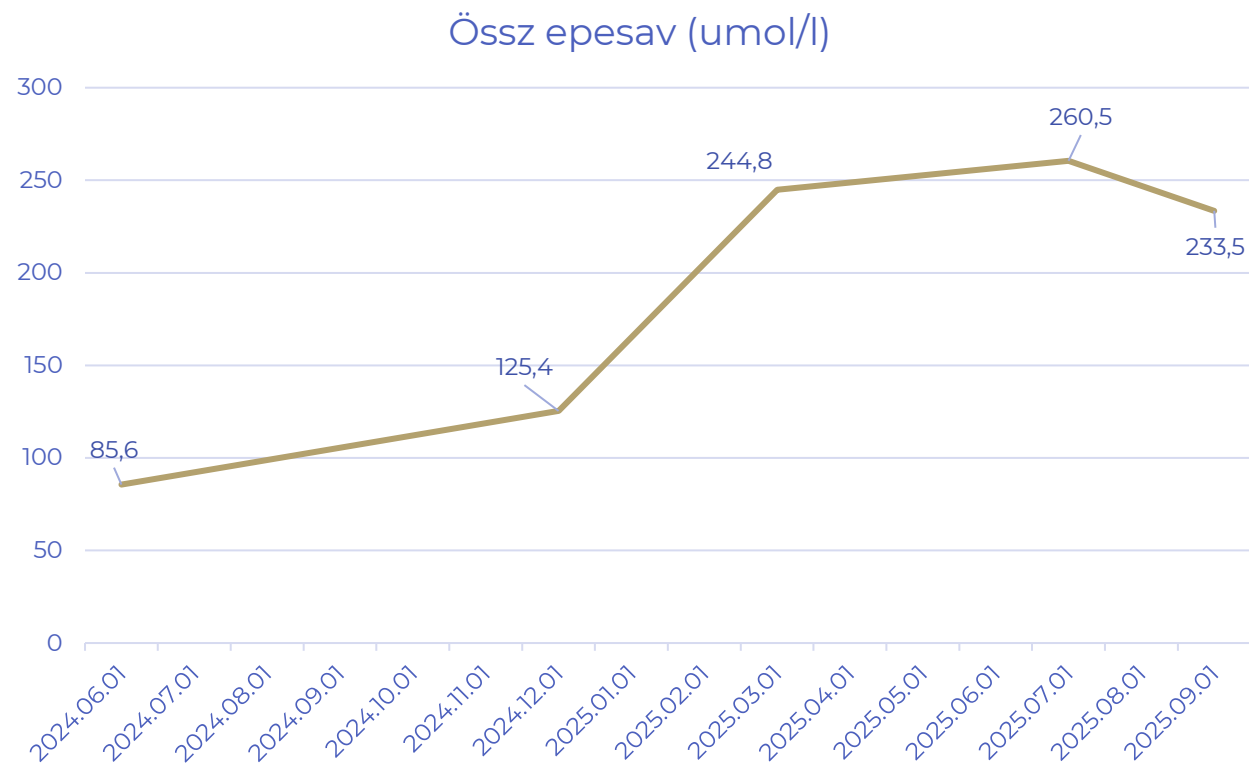
Alagille szindróma



<https://www.nature.com/articles/nrneph.2013.102/figures/1>

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/alagille-syndrome/>

Gondozás



- Kifejezett pruritus évek óta:
→ IBAT-inhibitor terápia indult 2025 végén
- érfejlődés – vascularis malformatiok
→ MR-angiographia tervezett

9 hónapos lány

- Perinatális anamnézis: negatív
- 2 hónapos kor: tejfehérje allergia (labor, UH: negatív)
- 4 hónapos kor: icterus, pruritus, táplálási nehézség
→ TA↑, direkt hyperbilirubinaemia, normál GGT/ALP/koleszterin
- 5 hónapos: hasi UH – BA-t nem igazolt; epesav >500umol/l;
verejték teszt, kardiológia, szemészet, röntgen: negatív

PRIMARY FINDINGS

The patient is homozygous for *ABCB11* c.1708G>A, p.(Ala570Thr), which is pathogenic.

PRIMARY FINDINGS: SEQUENCE ALTERATIONS

GENE	TRANSCRIPT	NOMENCLATURE	GENOTYPE	CONSEQUENCE	INHERITANCE	CLASSIFICATION
ABCB11	NM_003742.4	c.1708G>A, p.(Ala570Thr)	HOM	missense_variant	AD,AR	Pathogenic
	ID	ASSEMBLY	POS	REF/ALT		
		GRCh37/hg19	2:169826656	C/T		
	gnomAD AC/AN	POLYPHEN	SIFT	MUTTASTER	PHENOTYPE	
	1/248406	probably damaging	deleterious	disease causing	Cholestasis; Cholestasis, benign recurrent intrahepatic, 2	

SEQUENCING PERFORMANCE METRICS - NUCLEAR GENOME

PANEL	GENES	EXONS / REGIONS	BASES	BASES > 20X	MEDIAN COVERAGE	PERCENT > 20X
Cholestasis Panel	52	817	152815	152772	204	99.97

7 hónapos lány – Genetikai vizsgálat (2025 augusztus)

- Kolesztázis panel (külföldi kollaboráció)

ABCB11 gén - c.1708G>A, p.(Ala570Thr) homozigóta

Interpretáció:

gnomAD (v4.1): 1/1179298 – ritka hordozás az európai átlagpopulációban

HGMD, ClinVar: patogén/valószínűleg patogén besorolás

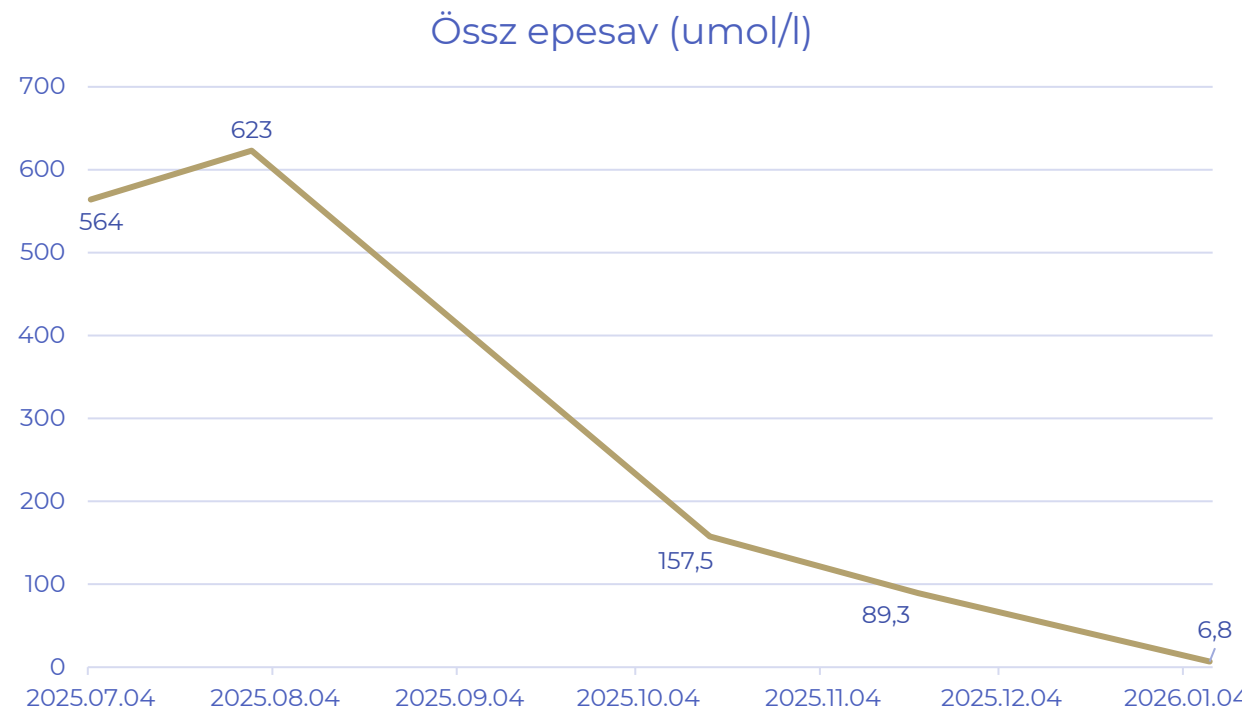
Predikációs szoftverek: patogén

Szülők heterozigóta hordozók (AR)

→ **Progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis**

Gondozás

- Kifejezett pruritus:
→ IBAT-inhibitor terápia indult 2025 őszén
- ↑ hepatocellularis carcinoma kockázat már gyermekkorban
- Epesav enterohepatikus körforgásának csökkentése (partial biliary diversion)



18 éves fiú

- Aktív sportoló – rendszeres sportorvosi vizsgálat
- 2021: TA és CK ↑, hasi UH – steatosis hepatis
- 2022: Hepatosplenomegalia. Focal sparing. Hepatopathia (fokozott reflektivitású máj)
- + hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, hyperurikaemia
- 2024: májbiopszia – MASLD; ABPM – hypertonia

- Szemészet: myopia min grad

18 éves fiú

- S: 83 kg
- M: 180 cm
- BMI: 25,6 kg/m²

- Kognitív funkció: normál
- Dysmorphia: nincs

18 éves fiú – Genetikai vizsgálat (2025)

- Exomszekvenálás CNV analízissel (Gyermekeklinika)

PPARG - c.381A>C, p.Glu127Asp heterozigóta

Interpretáció:

gnomAD (v4.1): -

HGMD, ClinVar: -

Evolúciós konzerváltság nem megítélhető

De novo

PolyPhen-2: Probably Damaging; MutationTaster: Deleterious;
VarSome: Pathogenic

→ **Valószínűleg patogén variáns**

PPARG gén

- a **p**eroxiszóma **p**roliferátor **a**ktiválta **r**eceptorok **g**amma csoportjába tartozó nukleáris receptorokat kódol.
- Ezen receptorok transzkripciós faktorként működnek, specifikus gének transzkripcióját szabályozzák.
- adipocita differenciáció és lipidanyagcsere

Részleges familiáris lipodisztrófia

- a végtagok és a törzs felső részének részleges zsírszövet vesztése
- az arcon, nyakon és hason aránytalan zsírszövet-felszaporodás
- kifejezett inzulinrezisztencia, korai kezdetű (fiatal felnőttkori) 2-es típusú diabetes mellitus
- hypertrigliceridaemia (pancreatitis rizikó faktor)
- MASLD
- atherosclerosis rizikó

Lipodisztrófia szindrómák klasszifikációja

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>)

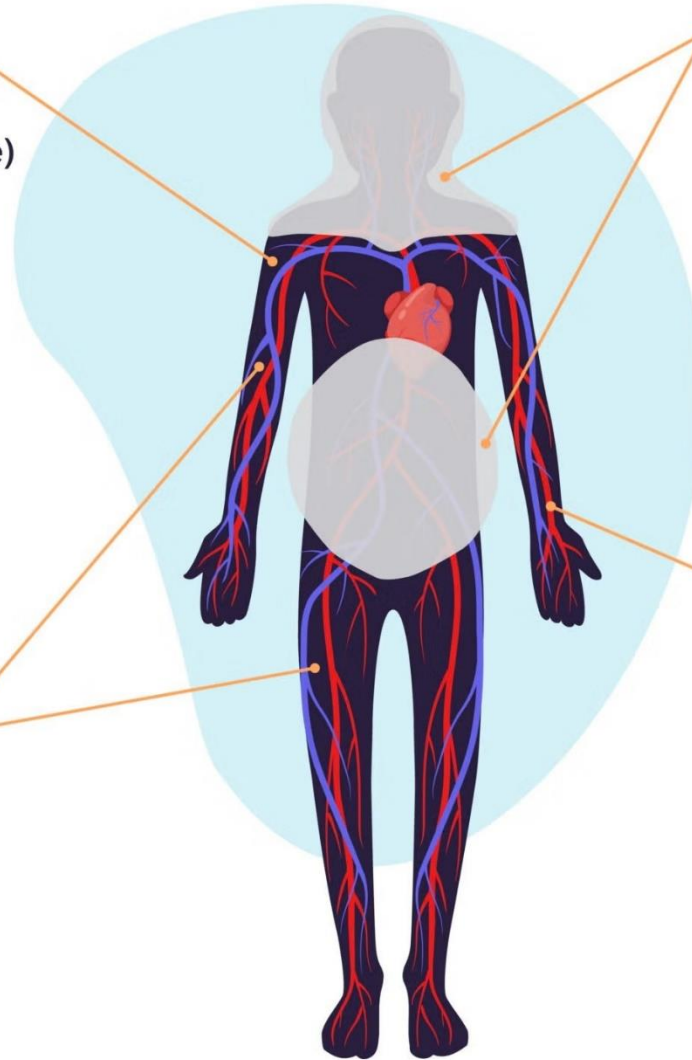
Type	Lipodystrophy Phenotype	Subtype (Genes Involved)	Key Clinical Features
<i>Generalized lipodystrophy syndromes</i>			
Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL)	Near total absence of the body fat starting at birth or shortly after, generalized muscularity, metabolic abnormalities	CGL1 (<i>AGPAT2</i>) Autosomal recessive	Loss of metabolically active fat with sparing of mechanically functioning fat
		CGL2 (<i>BSCL2</i>) Autosomal recessive	Generalized absence of adipose tissue
		CGL3 (<i>CAVI</i>) Autosomal recessive	Short stature, vitamin D resistance, hypocalcemia, hypomagnesemia, achalasia
		CGL4 (<i>PTRF</i>) Autosomal recessive	Myopathy, skeletal abnormalities, pyloric stenosis and gastrointestinal motility problems, cardiac arrhythmias
	Other genes associated with GL phenotype		<i>LMNA</i> (e.g., T10I, biallelic lamin A specific variants), <i>PPARG</i> (biallelic variants), <i>PCTY1A</i> , <i>PLAAT3</i>
Acquired Generalized Lipodystrophy (AGL)	Near total absence of the body fat commonly develops during childhood or adolescence, metabolic abnormalities	Autoimmune	AGL follows an autoimmune disease, e.g. JDM
		Panniculitis-associated	Tender subcutaneous nodules that herald the onset of AGL
		Idiopathic	No history of auto-immune disease or panniculitis
<i>Partial lipodystrophy syndromes</i>			
Familial Partial Lipodystrophy (FPLD)	Loss of fat from the limbs, metabolic abnormalities	FPLD1, Kobberling (Unknown)	Loss of subcutaneous fat from the limbs, although they usually have truncal obesity. Palpable "ledge" formation between the normal and lipodystrophic areas
		FPLD2, Dunnigan (<i>LMNA</i>) Autosomal dominant	Increased muscularity and loss of fat in the limbs, excess fat accumulation in the face and neck
		FPLD3 (<i>PPARG</i>) Autosomal dominant	Loss of subcutaneous fat from the limbs, specifically distally
		FPLD4 (<i>PLIN1</i>) Autosomal dominant	Loss of subcutaneous fat from the limbs, histologically; small adipocytes, macrophage infiltration and fibrosis of adipose tissue
		FPLD5 (<i>CIDEA</i>) Autosomal recessive	Loss of subcutaneous fat from the limbs, small, multilocular lipid droplets in adipocytes
		FPLD6 (<i>LIPE</i>) Autosomal recessive	Increased visceral fat, dyslipidemia, hepatosteatosis, insulin resistance, and diabetes, some may present with muscular dystrophy and elevated serum creatine phosphokinase
Acquired Partial Lipodystrophy (APL)	Loss of subcutaneous fat starts from the face, neck, upper extremities, and progresses to the trunk. Lower limbs are typically spared, some patients have excess fat over the gluteal region, thighs and calves	Autoimmune	Coinciding autoimmune disorders; dermatomyositis/polymyositis and SLE are most associated disorders
		MPGN-associated	Low serum complement 3, glomerulonephritis, hematuria, urinary casts, proteinuria, nephritic syndrome, renal failure
		Idiopathic	No history of auto-immune disease or MPGN
Progeria associated lipodystrophy		<i>LMNA</i> , <i>ZMPSTE24</i> , <i>POLD1</i> , <i>WRN</i> , <i>MTX2</i> , <i>FBN1</i> , <i>BANF1</i> , <i>KCNJ6</i> , <i>SPRN</i> , <i>ALDH18A1</i> , <i>ERCC8</i> , <i>ERCC6</i> (34) <i>BUD13</i> (35), <i>EPHX1</i> (36), <i>OPAS</i> (37), <i>PDGFRB</i> (38), <i>SLC25A24</i> (39), <i>SUPT7L</i> (40)	Progeroid features: most present with partial lipodystrophy, though in rare cases, fat loss can occur in a more generalized fashion
Other genes associated with lipodystrophy		<i>AKT2</i> , <i>PCTY1A</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>MFN2</i> , <i>PSMB8</i> , <i>ADRA2A</i>	Various presentations of lipodystrophy

The signs and symptoms of FPL include:

Selective and progressive loss of body fat (adipose tissue) in various areas of the body

Extent of adipose tissue loss: determines the severity of associated metabolic complications

Reduction of subcutaneous fat in the arms and legs



Excessive accumulation of fat in other areas of the body, mainly the neck, face, and intra-abdominal region

Hypertriglyceridemia, diabetes, insulin resistance and other metabolic complications

<https://www.ptcbio.com/therapeutic-areas/familial-partial-lipodystrophy/>

Gondozás, terápia

- Multidiszciplináris ellátás
- Oki terápia nincs, a kezelés célja a metabolikus szövődmények kontrollja
- Életmód: kalóriakontrollált étrend, rendszeres fizikai aktivitás
- Inzulinrezisztencia és diabetes kezelése:
Metformin, GLP-1 receptor agonisták, inzulin, TZD-k (pl. pioglitazon)

Gondozás, terápia

- Dyslipidaemia kezelése: statin, fibrát, omega-3 zsírsavak
- Kardiovaszkuláris rizikócsökkentés: hypertonia agresszív kezelése, dohányzás kerülése
- Leptin-pótlás (metreleptin)

Nem rutinszerűen indikált (off-label), mérlegelhető súlyos metabolikus eltérések esetén

Összefoglalás

- Preteszt tanácsadás – genetikai vizsgálat – posztteszt tanácsadás
- Rutin diagnosztika (?); invazív diagnosztikus eljárások elkerülése
- **Genetikai diagnózis:**
 - feltétele a finanszírozási/egyedi méltányossági kérelemnek
 - segít elkerülni hatástalan, drága terápia bevezetését
 - tisztázza az öröklésmenetet (családtervezés)

Köszönöm a figyelmet!

fekete.anett@semmelweis.hu



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769