

# Gambaran klinis, laboratoris, dan mutasi gen SLC25A13 pada bayi berusia 0-1 tahun dengan neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) = Clinical laboratory and SLC25A13 gene mutation profiles of infants aged 0-1 year old with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)

Gultom, Lanny Christine, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20467044&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Latar belakang. NICCD merupakan salah satu penyebab kolestasis intrahepatik pada bayi yang disebabkan oleh mutasi gen SLC25A13 pada kromosom 7q21.3 dan diturunkan secara autosomal resesif. Kelainan tersebut berisiko menjadi adult-onset type II citrullinemia CTLN2 pada masa dewasa dengan gejala hiperamonemia berulang, koma hepatikum, atau neuropsikiatrik yang membutuhkan tranplantasi hati. Kebanyakan pasien NICCD menunjukkan perbaikan gejala sebelum usia 1 tahun dan dapat ditata laksana dengan formula yang mengandung trigliserida rantai sedang dan/atau bebas laktosa serta vitamin yang larut dalam lemak.

Tujuan. 1 Merancang suatu algoritme untuk mendeteksi NICCD pada bayi berusia 0 - 1 tahun dengan kolestasis intrahepatik di Indonesia yang berisiko mengalami CTLN2 di masa dewasa, 2 Mengetahui prevalens dan jenis mutasi gen SLC25A13, serta 3 Mengetahui gambaran klinis dan laboratoris subjek yang memiliki mutasi gen SLC25A13.

Metode penelitian. Desain penelitian adalah potong lintang. Sebanyak 107 bayi dengan kolestasis intrahepatik ikut serta di dalam penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi menjalani pemeriksaan profil asam amino dengan metode LC-MS/MS dan 10 mutasi gen SLC25A13 yang sering ditemukan pada populasi di Asia Timur, yaitu 851del4, IVS11 1G>A, 1638ins23, S225X, IVS13 1G>A, 1800ins1, R605X, E601X, E601K, dan IVS16ins3kb dengan metode polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism PCR - RFLP , long-range PCR, dan DNA sequencing.

Hasil penelitian. Sebanyak 6 subjek mempunyai USG abdomen, kultur darah dan urin yang normal, kenaikan berat badan yang tidak adekuat, serta kenaikan kadar citrulline. Satu dari 6 subjek tersebut mempunyai mutasi gen SLC25A13 dalam bentuk heterozigot IVS16ins3kb sehingga prevalens mutasi gen SLC25A13 dalam penelitian ini adalah 0,9 . Gambaran klinis subjek meliputi kuning, lahir kurang bulan, kecil masa kehamilan, kolestasis intrahepatik, dan kenaikan berat badan tidak adekuat tanpa hepatomegali, splenomegali, atau asites. Ultrasonografi abdomen yang normal, kultur darah dan urin yang steril, disfungsi hati, hipoproteinemia, dan hipoalbuminemia merupakan hasil pemeriksaan lain yang ditemukan pada subjek. Profil asam amino menunjukkan peningkatan kadar citrulline, glutamate, methionine, dan alanine.

Kesimpulan. Mutasi gen SLC25A13 juga ditemukan di Indonesia seperti di Negara Asia Timur lainnya, yaitu IVS16ins3kb. Oleh karena subjek adalah heterozigot IVS16ins3kb dan memiliki gambaran klinis yang sesuai dengan NICCD, maka pemeriksaan seluruh ekson dan intron flanking region dari gen SLC25A13 perlu dilakukan untuk membuktikan bahwa subjek mempunyai mutasi gen SLC25A13 dalam bentuk compound heterozygous. Algoritme untuk mendeteksi NICCD pada bayi berusia 0 - 1 tahun dengan kolestasis intrahepatik di Indonesia telah dibuat untuk memudahkan klinisi dalam menegakkan diagnosis NICCD. Kata kunci. Mutasi gen SLC25A13, NICCD, kolestasis intrahepatik.

.....Background. NICCD is an autosomal recessive condition which causes intrahepatic cholestasis in infants due to SLC25A13 gene mutation on chromosome 7q21.3. Infant with this disorder can have a risk to have adult onset type II citrullinemia CTLN2 with symptoms of recurrent hyperammonemia, hepatic coma, or neuropsychiatric problem requiring liver transplantation. Most patients showed symptom improvements before 1 year old which can be managed with medium chain triglycerides and or lactose free containing formula and fat soluble vitamins.

Objectives. 1 Design an algorithm to detect NICCD in 0 - 1 years old infants with intrahepatic cholestasis in Indonesia who at risk for CTLN2 in adulthood, 2 Obtain the prevalence and type of SLC25A13 gene mutation, and 3 Describe the clinical and laboratory profiles of subject who has SLC25A13 gene mutation.

Methods. The study design is cross sectional included 107 infants with intrahepatic cholestasis. Subjects who met inclusion criterias underwent the examinations of amino acid profiles using LC MS MS method and 10 hot spot mutations of SLC25A13 gene which is frequently found in East and South East Asian populations 851del4, IVS11 1G A, 1638ins23, S225X, IVS13 1G A, 1800ins1, R605X, E601X, E601K, dan IVS16ins3kb using polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism PCR - RFLP, long PCR, and DNA sequencing methods.

Results. Six subjects had normal results of abdominal ultrasound, blood and urine cultures, inadequate body weight increment, and increase citrulline level. One of them had heterozygous of IVS16ins3kb, which made the prevalence of SLC25A13 gene mutation in this study was 0.9 . This subject born preterm and small for gestational age. He had jaundice due to intrahepatic cholestasis, inadequate body weight increment without hepatomegaly, splenomegaly, or ascites, normal abdominal ultrasonography, sterile blood and urine cultures, liver dysfunction, hypoproteinemia, and also hypoalbuminemia. The amino acid profiles showed elevated level of citrulline, glutamate, methionine, and alanine.

Conclusions. One of SLC25A13 gene mutations is also found in Indonesia as in other East and South East Asian countries, which is IVS16ins3kb. All exon and flanking region examinations of SLC25A13 gene are necessary to prove the possibility of compound heterozygous form in this subject because his clinical profiles were corresponding to NICCD. The algorithm to detect NICCD in 0 - 1 year old infant in Indonesia has been made to facilitate the clinicians in establishing the diagnosis of NICCD. Key words. SLC25A13 gene mutation NICCD intrahepatic cholestasis.