

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Asignatura: Oportunidades en Hepatología

“Caso clínico: Genética, enfermedades hepáticas en la infancia y hepatotoxicidad”

Dr. José Luis Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Madrid

Caso clínico cerrado.

Varón de 15 años, sin hábitos tóxicos. Talla y peso normales. Desde hace dos años, discreta alteración PFH (GOT 75 / GPT 50) y discreta hipercolesterolemia con colesterol total 245; HDL bajo, LDL elevado e hipertrigliceridemia moderada.

Exploración física normal.

Ecografía abdominal: Discreta hipoecogenicidad.

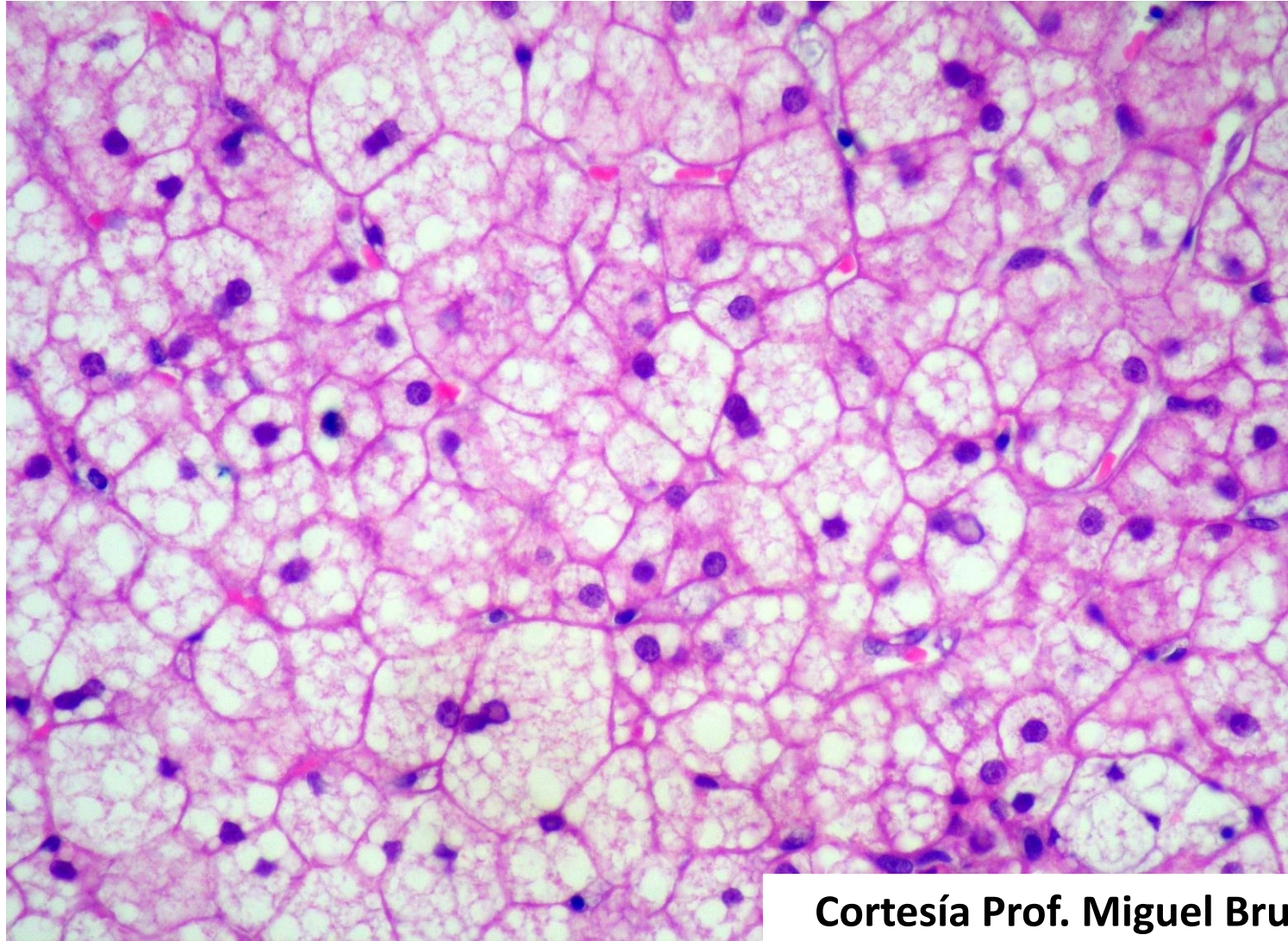
Se practicó una **prueba diagnóstica**.

Caso clínico cerrado.



Cortesía Prof. Miguel Bruguera.

Caso clínico cerrado.



Cortesía Prof. Miguel Bruguera.

Esteatosis microvesicular.

- Esteatosis aguda del embarazo
- Síndrome de Reye
- Intoxicación por *Amanita phalloides*
- Fármacos:
 - Toxicidad por tetraciclinas iv,
 - Ácido valproico
- Déficit de lipasa ácida lisosomal:
 - Moderado: Enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol
 - Severo: Enfermedad de Wolman
- Esteatosis microvesicular alcohólica

Déficit de lipasa ácida (enfermedad por depósito de ésteres de colesterol).

Término histórico: Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

El déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL D)(OMIMD 278000) es una enfermedad AR asociada con morbilidad y disminución de la esperanza de vida. La mutación del gen LIPA induce una marcada acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos, fundamentalmente en monocitos, macrófagos y hepatocitos.

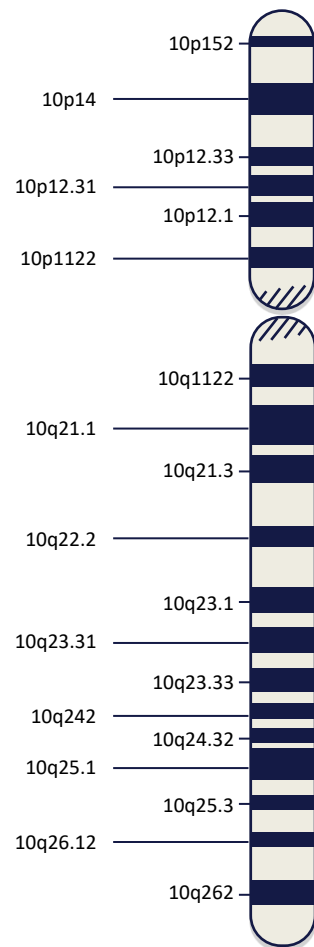
Prevalencia: 1: 40.000 / 1: 300.000

Clínica más frecuente:

- Hepatomegalia, dislipemia (descenso HDL) y alteración PFH.
- Esteatosis microvesicular.
- Diagnóstico poco frecuente por baja sospecha.
- Induce cirrosis a largo plazo. Aterosclerosis prematura.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol

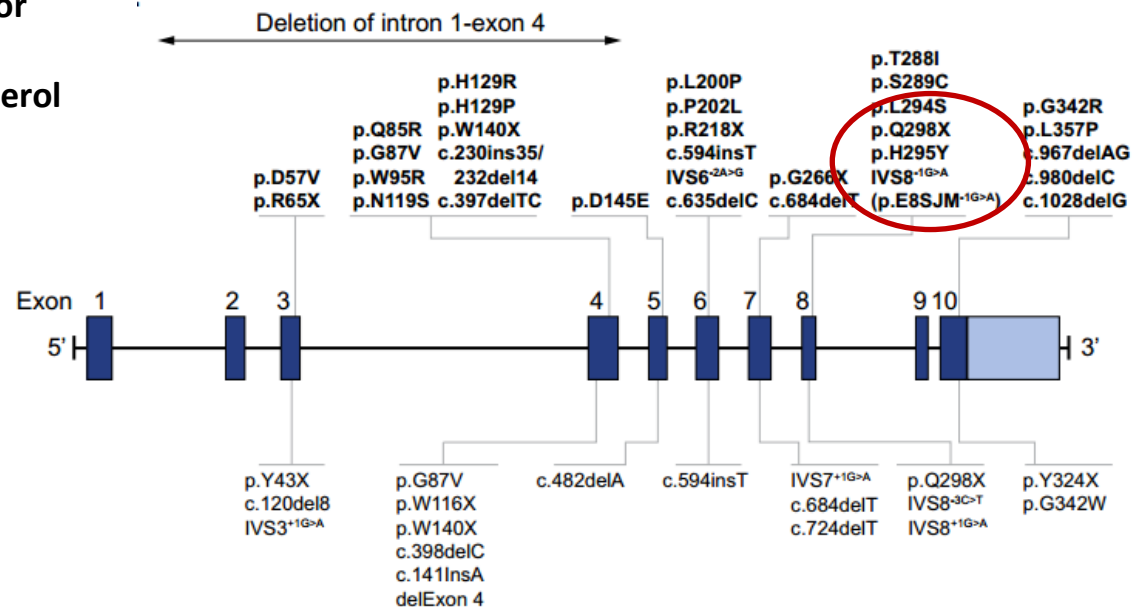
Genética.



- El gen LIPA se localiza en el brazo largo del cromosoma 10.
- Más de **40 mutaciones** que ocasionan una pérdida funcional.
- Entre el 50 % y el 60 % de los pacientes presenta la mutación c.894G>A.
- **NO CLARA CORRELACION ACTIVIDAD / FENOTIPO.**

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol

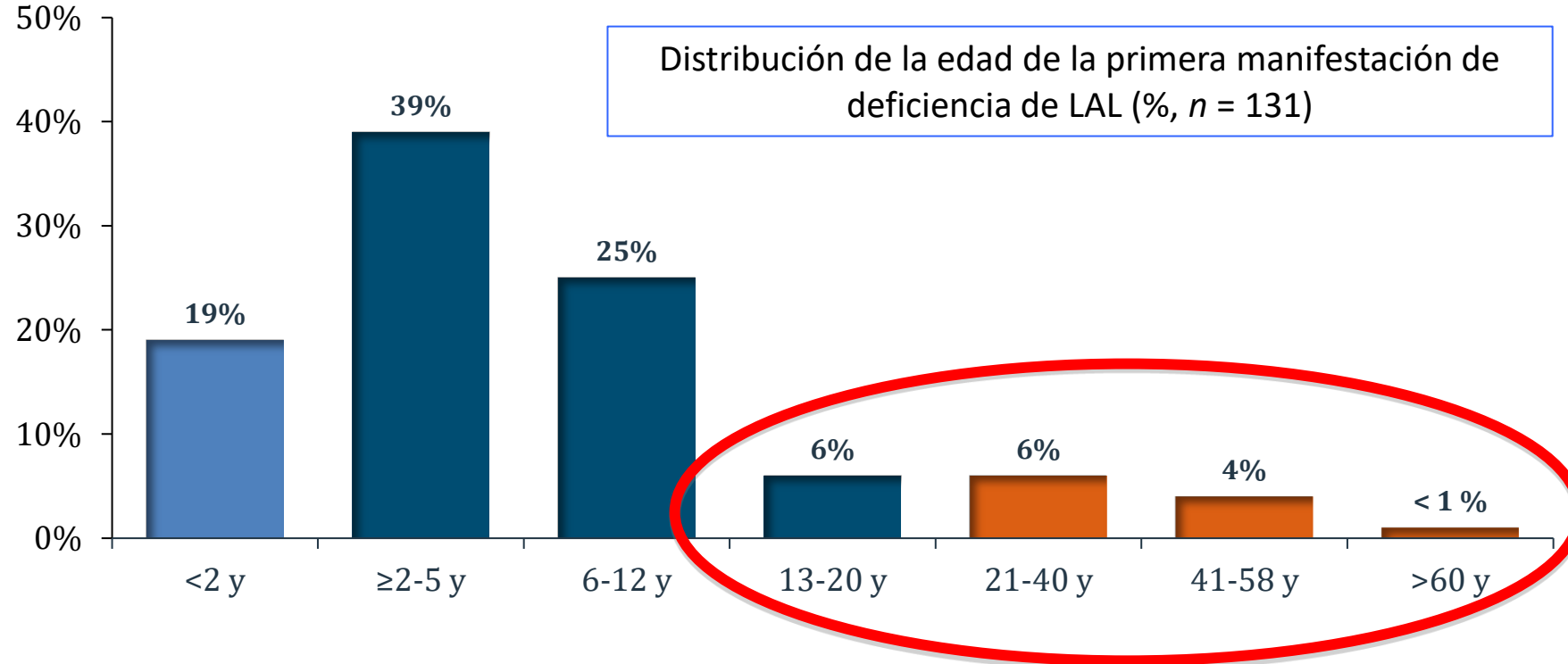
Enfermedad de Wolman



Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Manifestaciones clínicas.

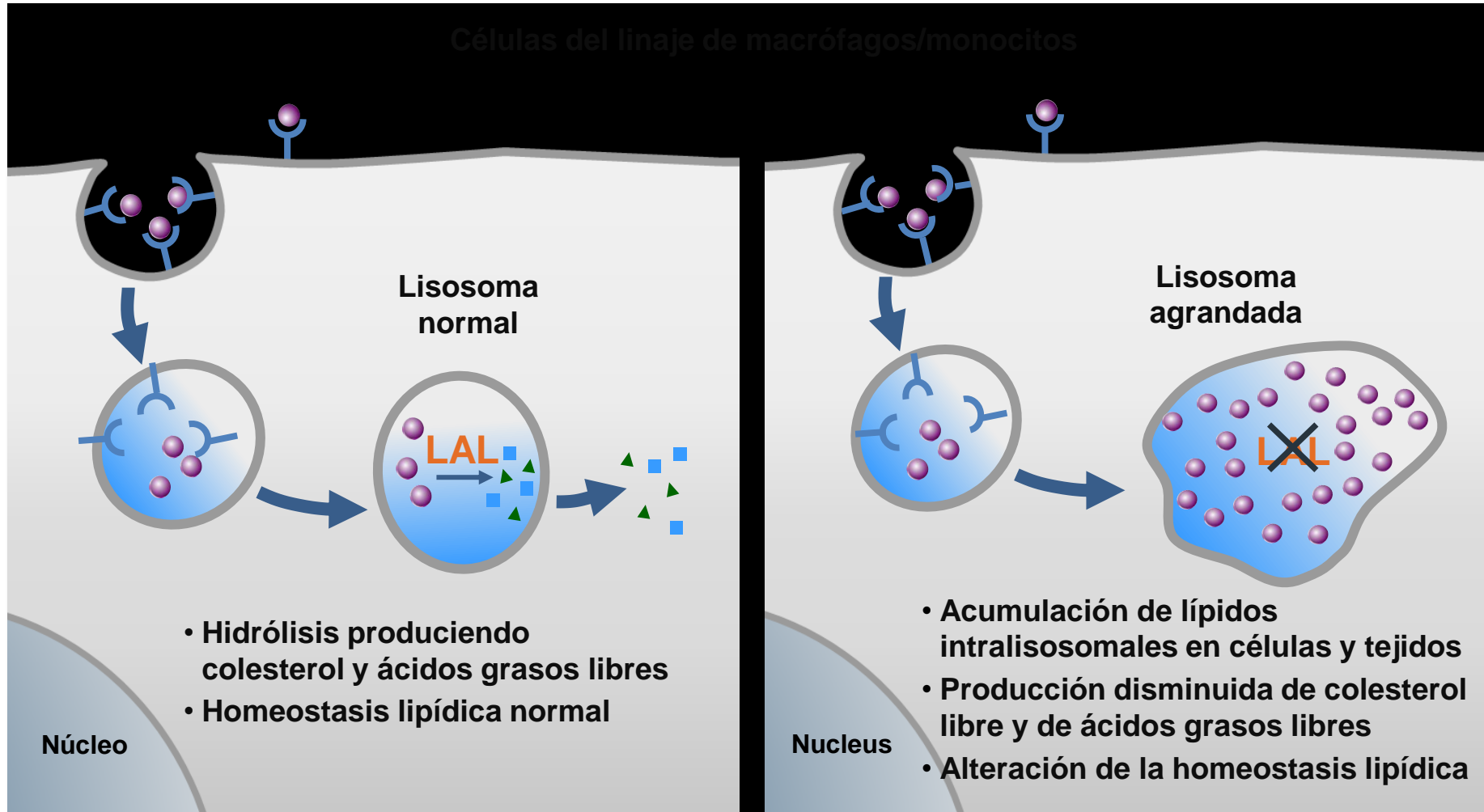
La mediana de edad de las primeras manifestaciones clínicas de la deficiencia de LAL es de 5 años (rango 0 – 65)



La Lipasa Ácida Lisosomal (LAL) Tiene un Papel Clave en la Degradación Lisosomal de los Ésteres de Colesterol y Triglicéridos.

Persona sana

Paciente con deficiencia de LAL



Deficiencia en LAL en Niños.

- Progresa rápidamente y es mortal¹
- Prominentes manifestaciones hepáticas y GI¹
 - Hepatomegalia e insuficiencia hepática
 - Esplenomegalia
 - Vómito persistente, diarrea
 - Distensión abdominal
 - Malabsorción
 - Colestasis
 - Profundo retraso en el crecimiento
- Calcificación suprarrenal más frecuente en infantes^{2,3}
- Incidencia estimada ~1/500,000⁴

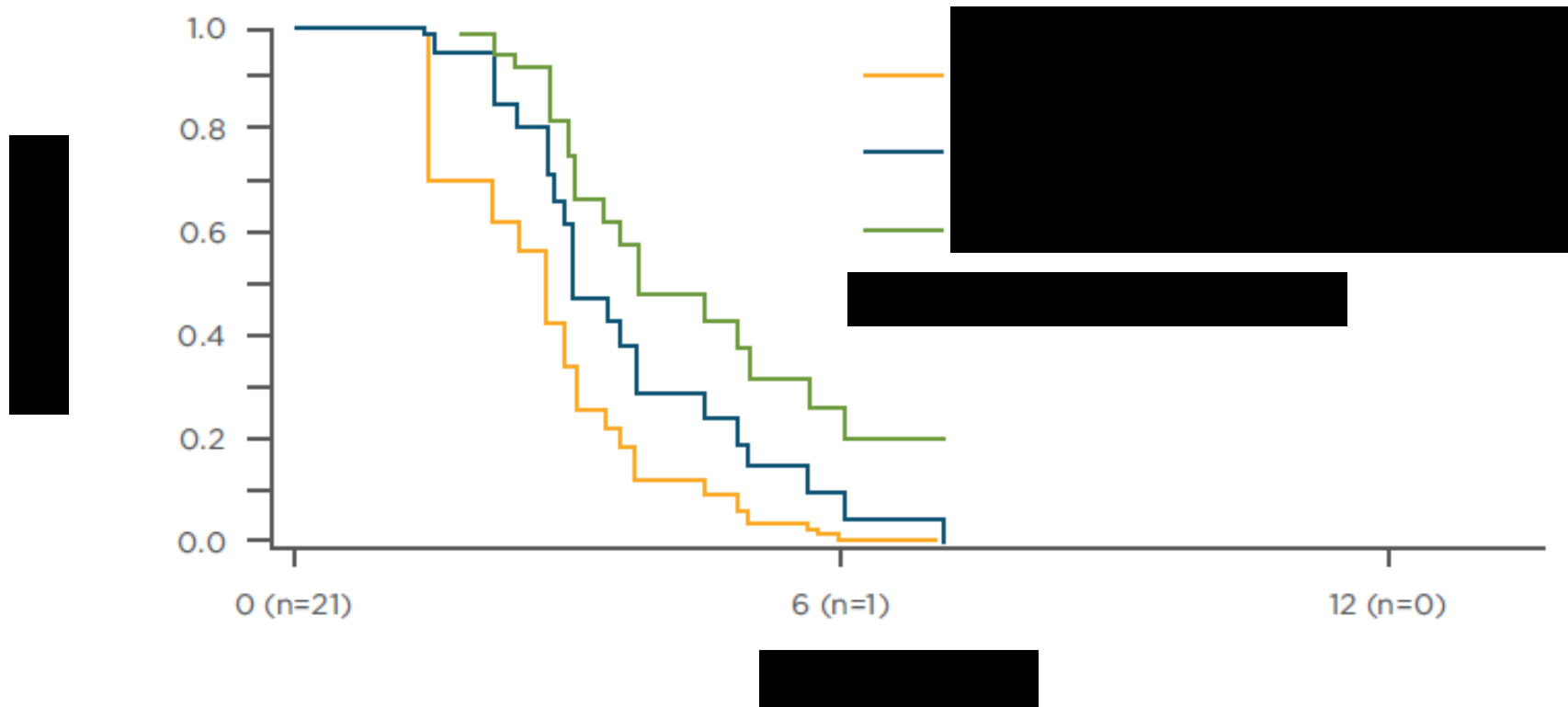


GI: gastrointestinal

1. Jones S, et al. WORLD 2014 poster #113. 2. Grabowski GA, et al. In: Valle D, et al (eds). *OMMBID: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. Ch. 142; updated March 2012. 3. Gómez-Nájera M, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Sep 16 [Epub ahead of print]. 4. Meikle PJ, et al. *JAMA*. 1999;281:249-254.

Altas Tasas de Mortalidad Observadas en un Análisis Retrospectivo de Niños con Deficiencia en LAL¹

- Ningún paciente no tratado (n = 21)* sobrevivió a los 12 meses de edad

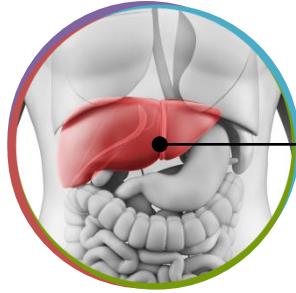


*La población mostrada son pacientes que no tuvieron trasplante de células madre o de hígado.

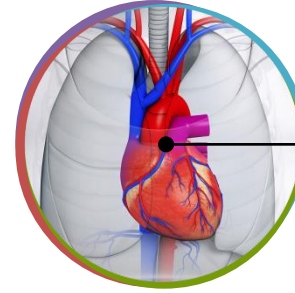
1. Jones S, et al. WORLD 2014 poster #113.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol

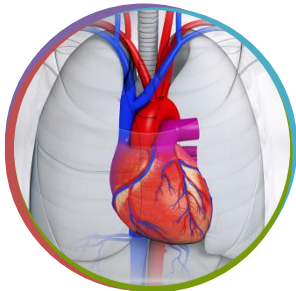
Manifestaciones clínicas.



Manifestaciones
hepáticas: 86 %



Manifestaciones
metabólicas y
cardiovasculares: 87 %



Otras manifestaciones: 95 %

El 87 % de los pacientes presentó manifestaciones en más de un sistema orgánico

- El 79 % de ellos eran menores de 19 años

Deficiencia en LAL en Niños y Adultos.

- Anomalías comunes¹⁻³
 - Inexplicable persistente ALT/AST elevada
 - Alto/muy alto LDL-c y bajo HDL-c
- El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica¹
 - Muchos pacientes son diagnosticados en la niñez
 - Otros se presentan con síntomas, pero no son diagnosticados sino hasta la edad adulta
- Alta probabilidad de diagnóstico erróneo o tardío; muchos pacientes siguen sin ser diagnosticados³

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

1. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis*. 2014;235:21-30.

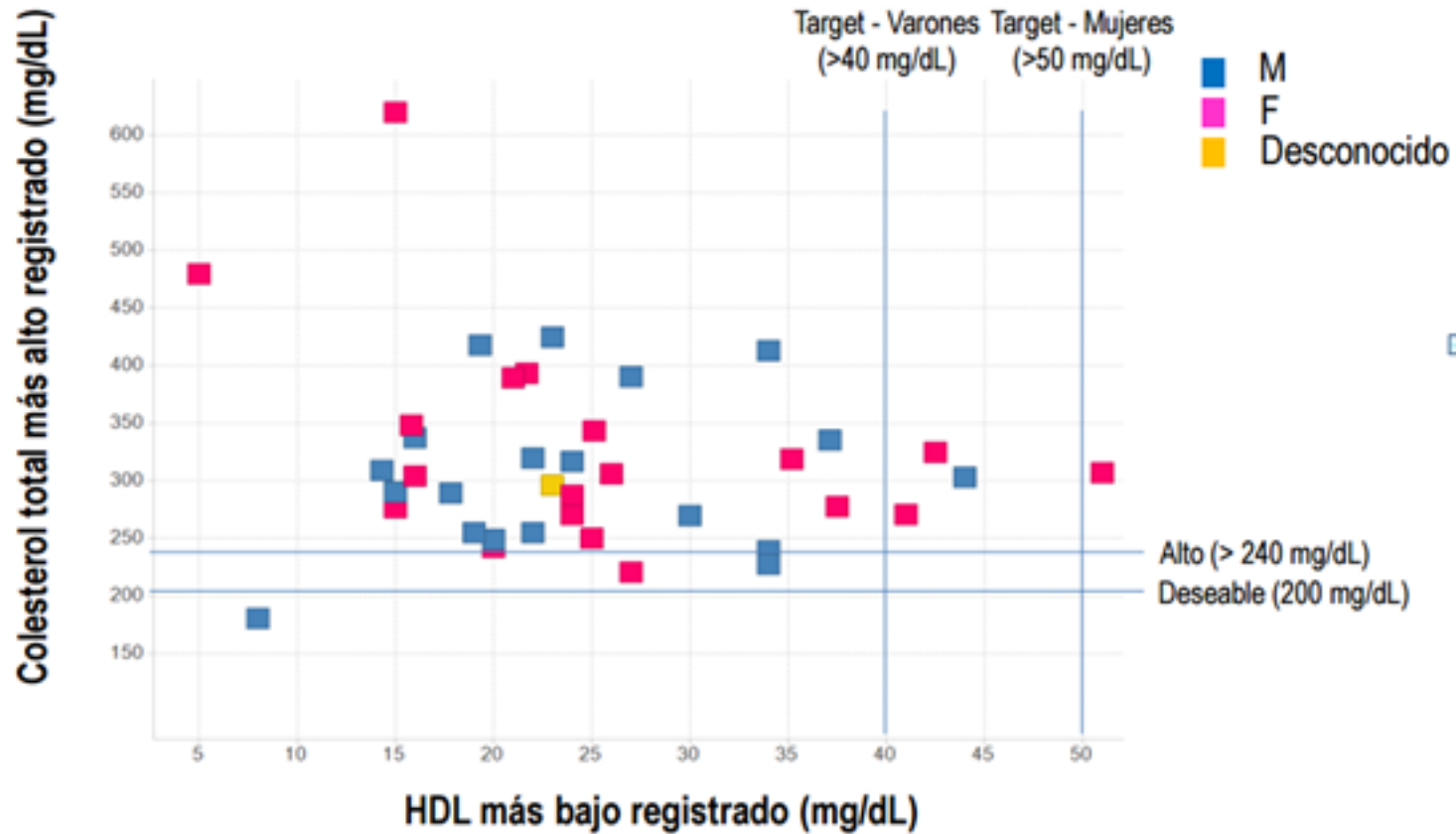
2. Bernstein DL, et al. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230-1243.

3. Grabowski GA, et al. In: Valle D, et al (eds). *OMMBID: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. Ch. 142; actualizado en Marzo de 2012.

Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones metabólicas y cardiovasculares: 87 %

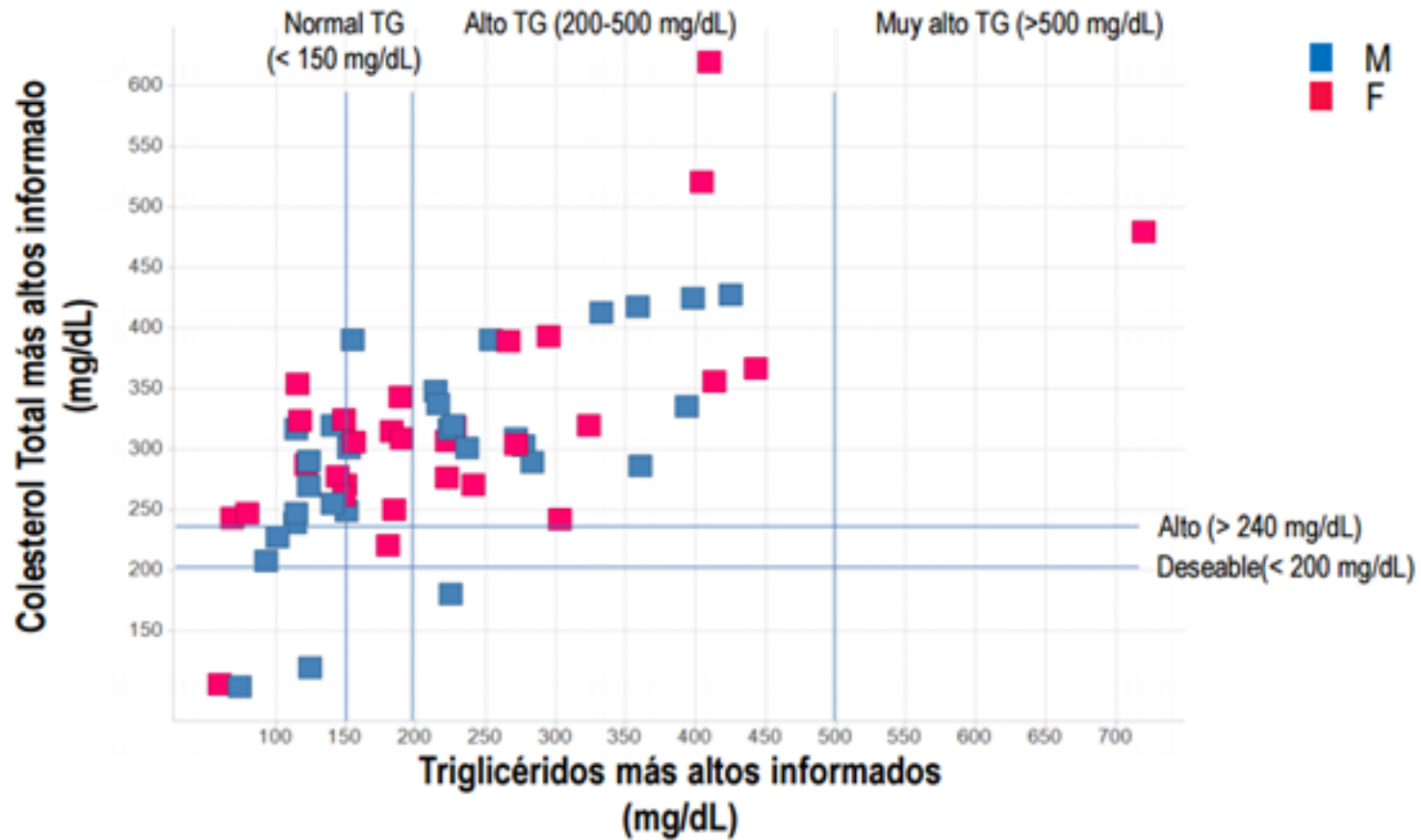
Dislipemia aterogénica



Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones metabólicas y cardiovasculares: 87 %

Dislipemia aterogénica



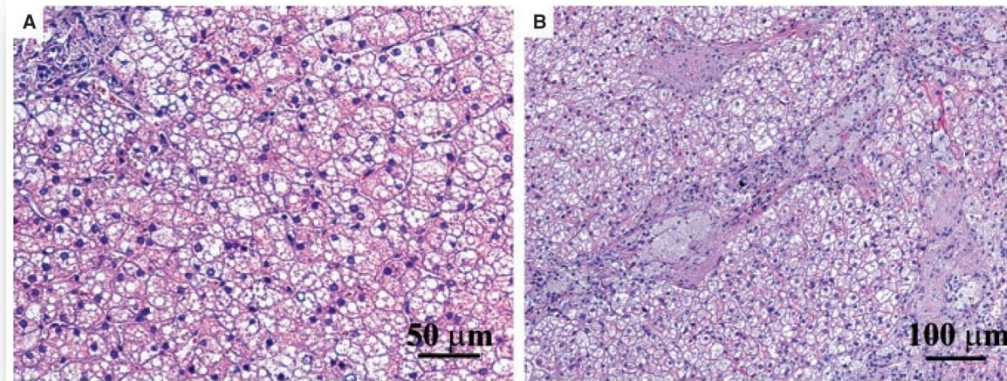
La Deficiencia en LAL provoca Daño Progresivo y Multisistémico a Órganos con Consecuencias Repentinas e Impredecibles^{1,2}

Disfunción hepática

- Hígado graso, transaminasas elevadas
- Inicio temprano y lesión hepática persistente
- Esteatosis microvesicular difusa
- Alta frecuencia de fibrosis y cirrosis



Hígado afectado removido durante cirugía de trasplante, edad 9 años³



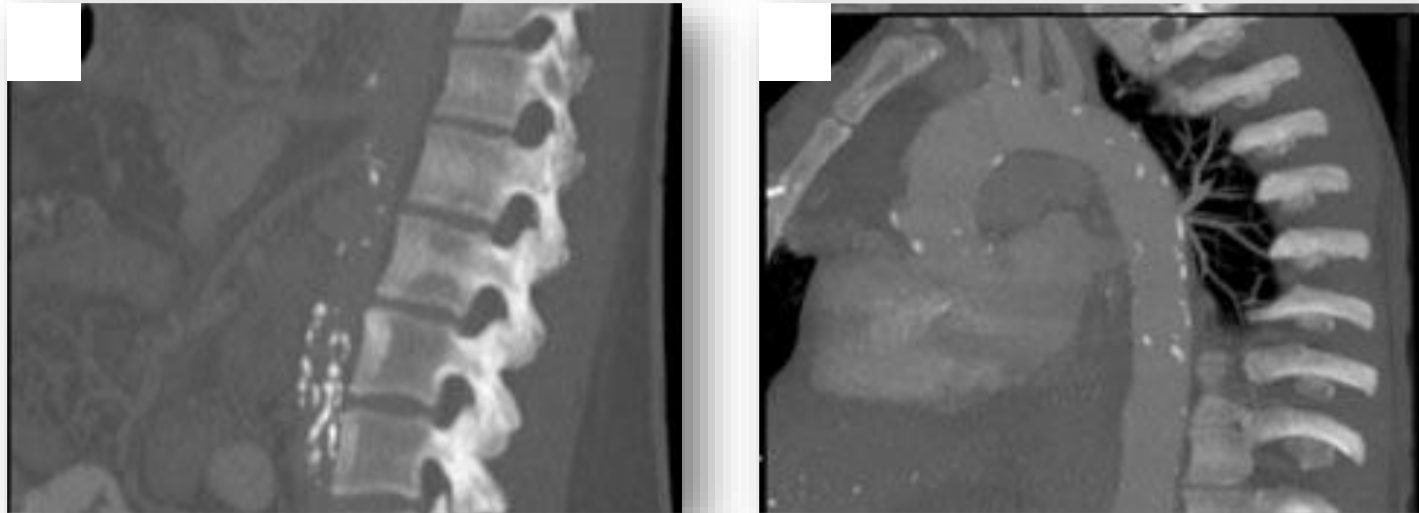
Esteatosis microvesicular uniforme en la fase temprana de la enfermedad (A) provocando fibrosis con posterior progresión de la enfermedad (B; forma adulta) (tinción de hematoxilina y eosina [H&E])⁴

1. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis*. 2014;235:21-30.
2. Bernstein DL, et al. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230-1243.
3. Data on file, Synageva BioPharma.
4. Hůlková H, Elleder M. *Histopathology*. 2012;60:1107-1113.

La Deficiencia en LAL provoca Daño Progresivo y Multisistémico a Órganos con Consecuencias Repentinas e Impredecibles^{1,2}

Enfermedad Cardiovascular (CV) aterosclerótica

LDL-c elevado \pm alteración de la degradación de ésteres de colesterol (EC) por los macrófagos asociados con un mayor riesgo de aterosclerosis



Imágenes sagitales por TC de las arterias principales que muestran extensa calcificación en la aorta (A) abdominal y (B) torácica; mujer, edad 42 años²

CT: tomografía computada

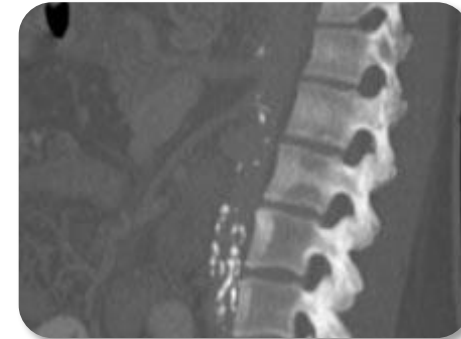
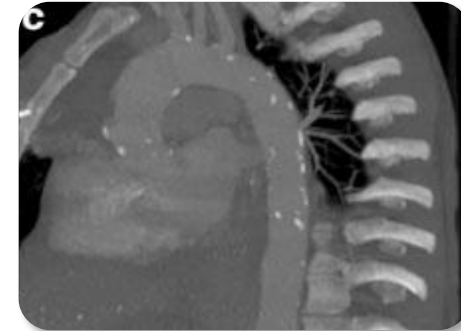
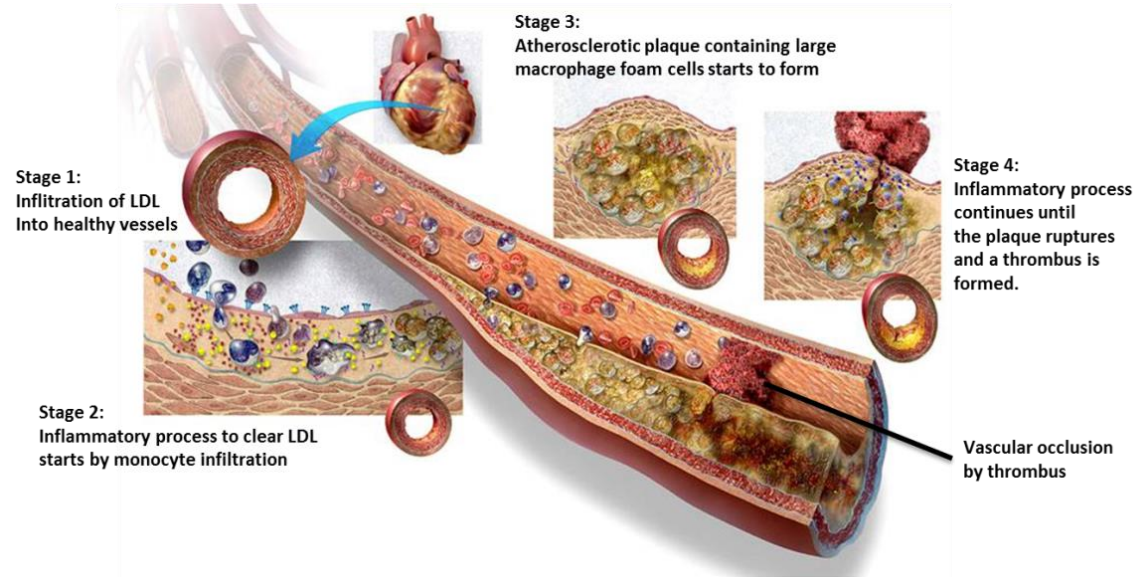
1. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis*. 2014;235:21-30.

2. Bernstein DL, et al. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230-1243.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

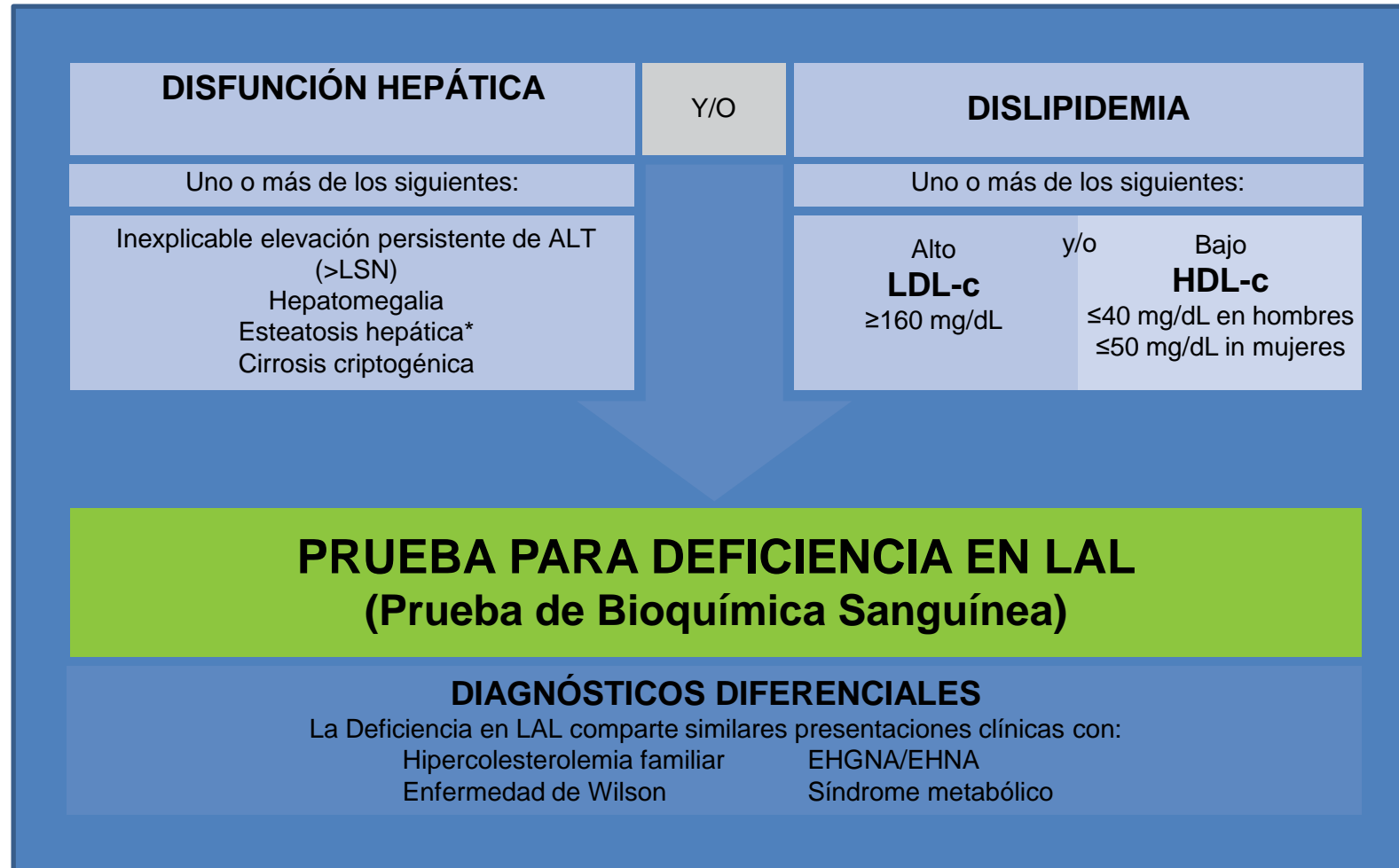
Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones metabólicas y
cardiovasculares: 87 %



- Aceleración de los procesos de aterosclerosis y calcificación.
 - Arteriopatía coronaria.
 - Infarto de miocardio.
 - Ictus o sospecha de ictus.

Vía Diagnóstica para la Deficiencia en LAL: Descartar la Deficiencia en LAL¹



*Predominantemente esteatosis microvesicular en la deficiencia en LAL.

LSN: límite superior normal

1. Datos de archivo, Synageva BioPharma.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Dx diferencial. Esteatosis hepática secundaria.

- Alteraciones metabólicas congénitas
- Nutricionales
- Fármacos
- Tóxicos
- Otras enfermedades hepáticas

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Dx diferencial. Esteatosis hepática secundaria.

- Alteraciones metabólicas congénitas
- Nutricionales
- Fármacos
- Tóxicos
- Otras enfermedades hepáticas



- Abetalipoproteinemia
- Hipobetalipoproteinemia
- Hiperlipemia familiar combinada
- Enfermedad por depósito de glucógeno
- Enfermedad de Weber-Christian
- Lipodistrofia
- Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol

Y, evidentemente, si tuviera más de 25/30 años pensaríamos en NASH y alcohol.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Manifestaciones clínicas.

Esteatosis hepática
Dislipemia aterogénica



Enfermedad rara con un fenotipo común



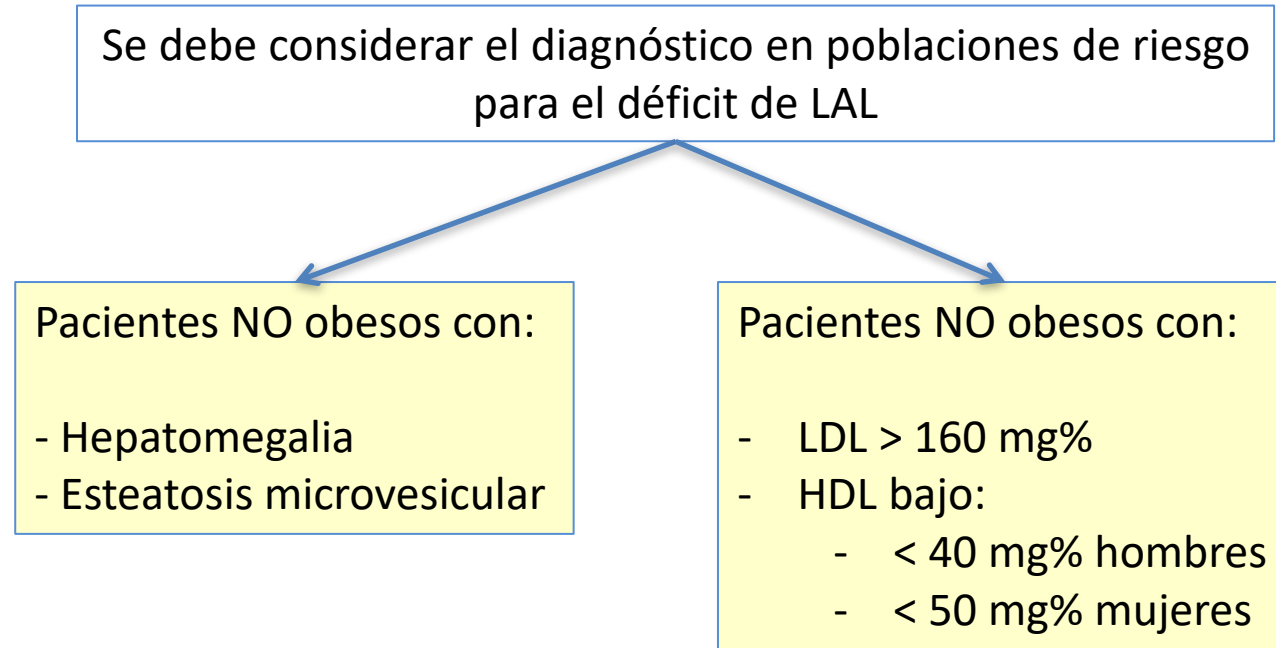
No se piensa en esta enfermedad



Alto riesgo de infradiagnóstico

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

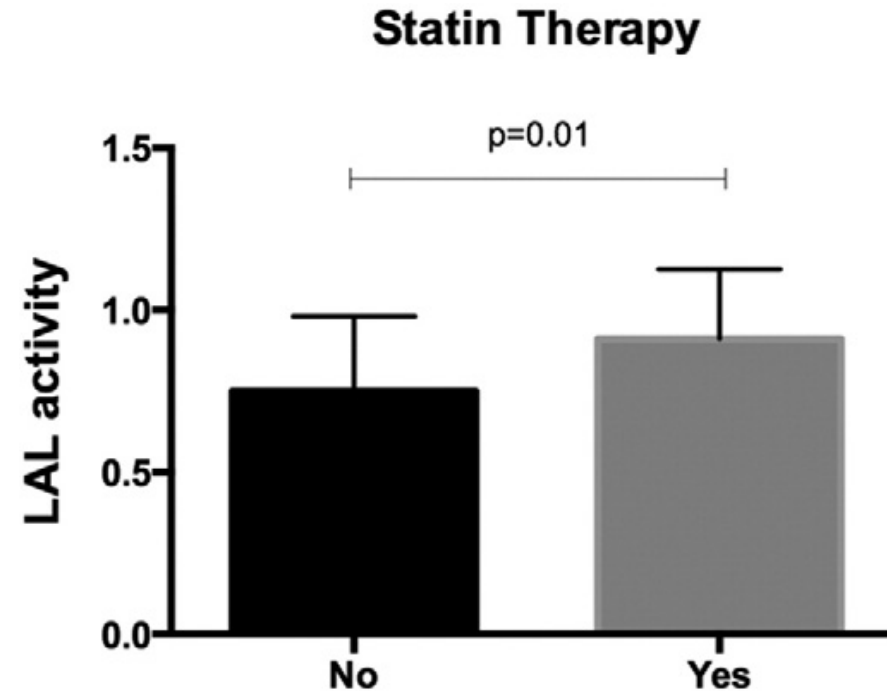
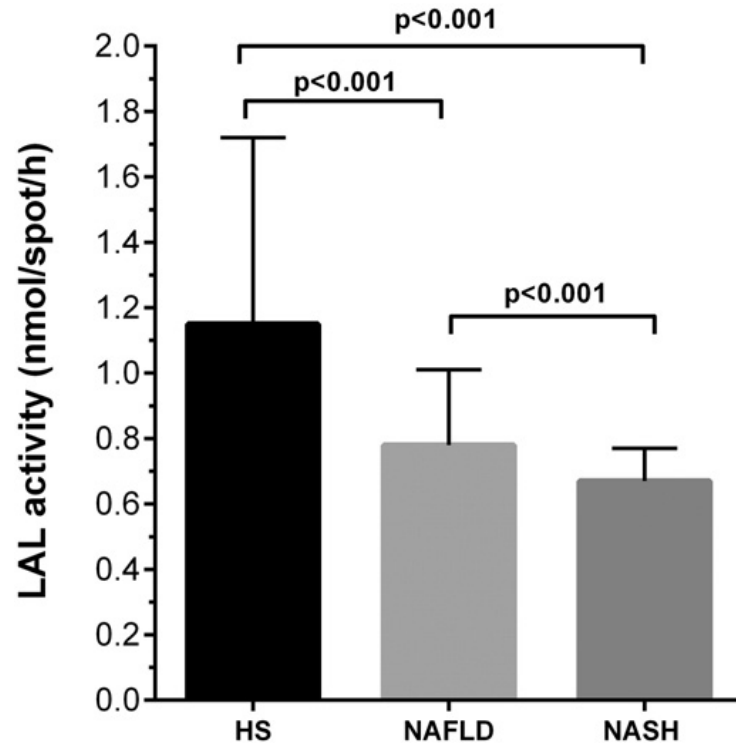
Enfermedad rara con un fenotipo común.



- AGA recomienda la exclusión de errores innatos del metabolismo como deficiencia de LAL en el diagnóstico de esteatosis hepática microvesicular no alcohólica (EHNA).
- ESPGHAN recomienda excluir CESD antes de certificar el diagnóstico de EHNA

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.



Baratta, F.; Pastori, D.; del Ben, M.; Polimeni, L.; Labbadia, G.; di Santo, S.; Piemonte, F.; Tozzi, G.; Violi, F.; Angelico, F. Reduced lysosomal acid lipase activity in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *EBioMedicine* 2015, 2, 750–754

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

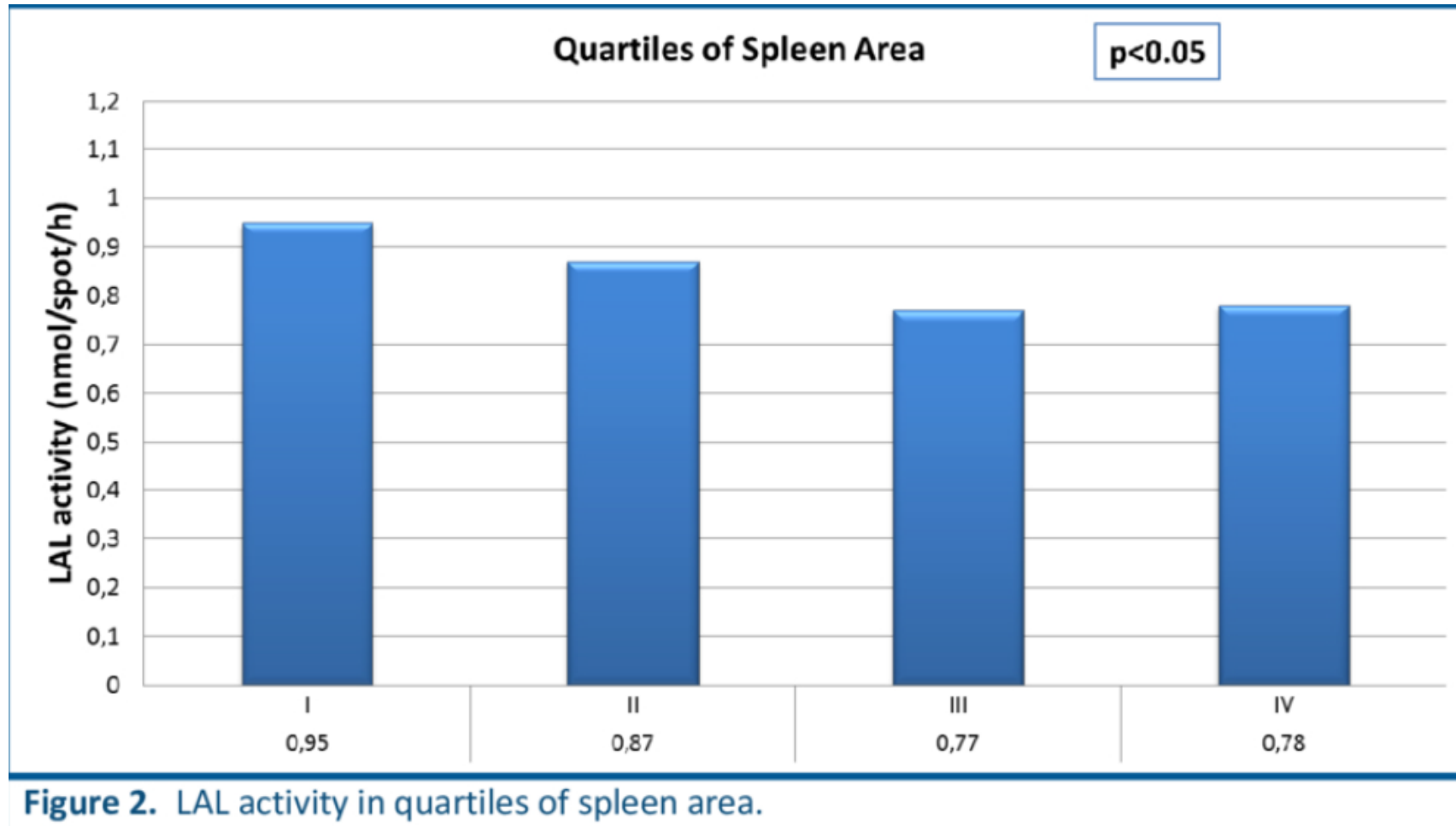


Figure 2. LAL activity in quartiles of spleen area.

Déficit de LAL y NASH.

Multivariable linear regression analysis showed that age and LAL activity were inversely associated with spleen area. In the same model, BMI was directly associated with spleen area (Table 2).

	B	p
Age	-0,20	0,002
LAL Activity	-4,09	0,01
BMI	0,45	0,003

Table 2. Multiple logistic regression analysis of independent predictors of spleen area, after adjustment for gender, ALT, Hamaguchi Score, coronary heart disease and metabolic syndrome.

Los datos presentados muestran una correlación inversa entre el tamaño del bazo y la actividad enzimática de la LAL.

Los autores sugieren que en los pacientes con NASH e incremento del tamaño del bazo, puede ser particularmente interesante descartar un DLAL.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

Table 1. Main characteristics of the study populations, according to subgroups.

	Healthy controls	Cryptogenic cirrhosis	Cirrhosis of known etiology	p
n.	97	63	88	-
Age (years)	66.0 ± 8.3	68.0 ± 9.7	65.3 ± 10.5	0.3
Sex (M/F)(%)	49/48(51%/49%)	32/31(51%/49%)	53/35(60%/40%)	0.3
AST (IU/L)	18.2 ± 6.6	39.2 ± 16.9**	44.5 ± 31.9**	<0.001
ALT (IU/L)	25.9 ± 8.8	40.9 ± 19.8**	44.8 ± 43.7*^	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	203.6 ± 42.5	142.9 ± 36.6**	151.3 ± 44.2**	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	52.2 ± 15.4	39.8 ± 14.8**	46.5 ± 19.1*^	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	126.2 ± 38.9	74.2 ± 31.5**	85.8 ± 32.8**^	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	126.4 ± 72.8	144.1 ± 68.8	105.4 ± 42.6*^^	0.001
White blood cells (cells/mm³)	6440 ± 1654	4855 ± 1559**	5696 ± 2945**	<0.001
Platelets (cells/mm³)	238593 ± 25917	115048 ± 51536**	121000 ± 70250**	<0.001
Child-Pugh class (A/B/C)	-	38/18/7	50/32/6	0.5
(%)		(60%/29%/11%)	(57%/36%/7%)	
Oesophageal varices (Yes/No)	-	29/34	38/50	0.7
(%)		(46%/54%)	(43%/47%)	
Splenic volume (cm²)		71.7 ± 35.7	64.7 ± 30.1	0.2

*p<0.05 and **p<0.01 Vs healthy controls; ^p<0.05 and ^^p<0.01 Vs cryptogenic cirrhosis

doi:10.1371/journal.pone.0156113.t001

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

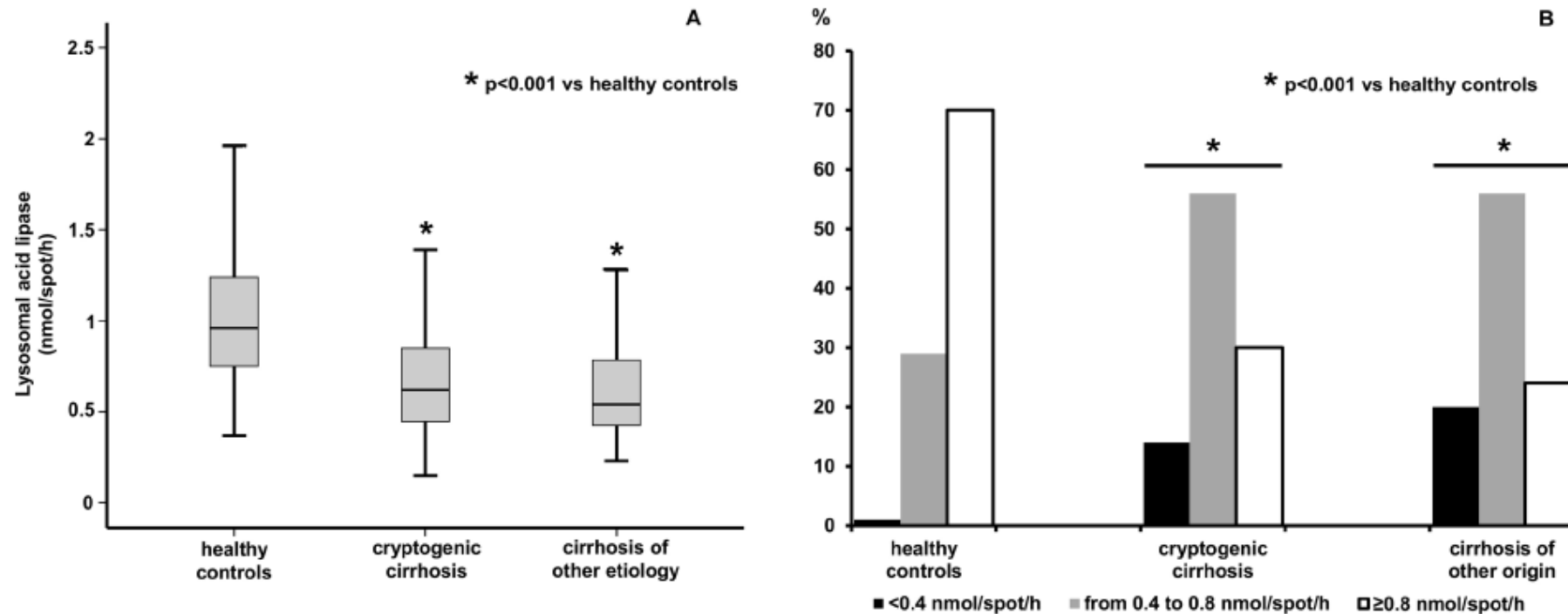


Fig 1. DBS-determined LAL activity in cryptogenic cirrhotics, cirrhotics of known etiology and healthy subjects (Panel A). Percentages of cirrhotic patients and healthy subjects with normal (≥ 0.8 nmol/spot/h), mildly reduced (range 0.4–0.8 nmol/spot/h), or severely reduced LAL activity (< 0.4 nmol/spot/h) (Panel B).

doi:10.1371/journal.pone.0156113.g001

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

Table 3. Main characteristics of the whole cirrhotic population according to different levels of LAL activity (normal, mildly reduced and severely reduced).

	LAL activity (nmol/spot/h)			p
	Normal(≥ 0.8)	Mildly reduced ($0.4 \leq \text{LAL} < 0.8$)	Severely reduced (< 0.4)	
n. of patients	40	84	27	-
Age (years)	67.5 \pm 9.1	66.1 \pm 10.7	65.7 \pm 10.6	0.4
Sex (M/F) (%)	23/17 (58%/42%)	51/33 (61%/39%)	11/16 (41%/59%)	0.2
AST (IU/L)	38.5 \pm 22.8	43.8 \pm 29.7	43.7 \pm 22.9	0.6
ALT (IU/L)	40.3 \pm 29.4	45.4 \pm 40.7	40.4 \pm 25.3	0.8
Total cholesterol (mg/dL)	154.4 \pm 43.8	148.3 \pm 39.7	137.1 \pm 42.2	0.5
HDL cholesterol (mg/dL)	43.9 \pm 22.4	43.1 \pm 15.7	45.4 \pm 16.3	0.7
LDL cholesterol (mg/dL)	83.6 \pm 36.5	81.1 \pm 33.1	76.8 \pm 25.0	0.9
Triglycerides (mg/dL)	134.3 \pm 78.3	120.6 \pm 49.2	105.0 \pm 44.5	0.4
White blood cells (cells/mm ³)	6690 \pm 3541	5000 \pm 1788	4356 \pm 1557	<0.001
Platelets (cells/mm ³)	154825 \pm 74932	109678 \pm 53558	92222 \pm 48157	<0.001
Child-Pugh class (A/B/C)(%)	25/13/2 (63%/32%/5%)	49/28/7 (58%/33%/9%)	14/9/4 (52%/33%/15%)	0.6
Oesophageal varices (Y/N)	14/26	40/44 (48%/52%)	13/14	0.04
(%)	(35%/65%)	(35%/65%)	(48%/52%)	
Splenic volume (cm ²)	54.1 \pm 23.7	72.8 \pm 32.7	70.3 \pm 38.5	0.01

doi:10.1371/journal.pone.0156113.t003

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

Conclusiones de los autores:

-La cirrosis hepática se caracteriza por una reducción severa de la actividad de la lipasa ácida cuyas causas y consecuencias se deben investigar en el futuro.

-La determinación de la actividad de la lipasa ácida en gota seca puede afectarse por el número de plaquetas y de glóbulos blancos, lo que puede dificultar su interpretación en esta población.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

Déficit de LAL y NASH.

Investigan la actividad de la LAL en población pediátrica.

168 niños con edad de 12.6 ± 8.5 años, 60.1% varones y 52.4% con una histología compatible con NASH.

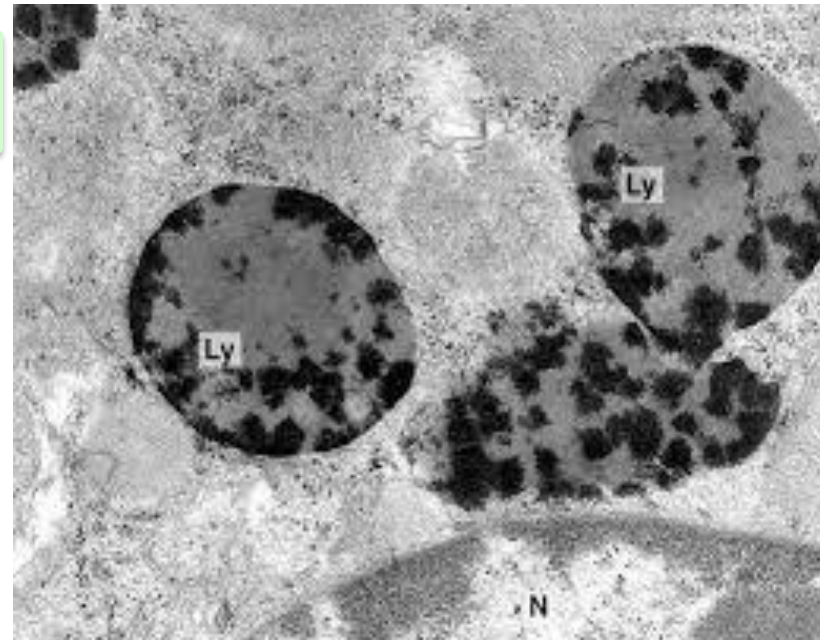
La actividad de LAL fue claramente inferior en los niños con un estadio de fibrosis más avanzado (n= 64; F2 / F3) que aquellos sin fibrosis o con fibrosis leve (n= 104; F0-1)

Conclusión: La actividad de LAL se correlaciona con el grado de fibrosis hepática, lo que sugiere que este déficit puede jugar un papel en la progresión de la enfermedad por depósito de grasa.

Tratamiento de las deficiencias de enzimas lisosomiales.

AUMENTAR LA PRODUCCION DE LA ENZIMA

TERAPIA GENICA ¡!



REEMPLAZAR LA ENZIMA

RELOCALIZAR LA ENZIMA

DISMINUCION DEL SUSTRATO

TRASPLANTE HEPATICO

ESTATINAS

Déficit de lipasa ácida.

Methods: Sebelipase alfa (1 mg/kg or 3 mg/kg) was infused every-other-week to eligible subjects. Safety and tolerability assessments, including liver function, lipid profiles and liver volume assessment, were carried out at regular interval.

Results: 216 infusions were administered to eight adult subjects through Week 52 during LAL-CL04. At Week 52, mean ALT and GPT were normal with mean change from baseline of -58% and -40%. Mean change for low density lipoprotein, total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein were -60%, -39%, -36%, and +29%, respectively. Mean liver volume by magnetic resonance imaging and hepatic proton density fat fraction decreased (12% and 55%, respectively). Adverse events were mainly mild and unrelated to sebelipase alfa. Infusion-related reactions were uncommon. Of samples tested to date, no anti-drug antibodies have been detected.

Conclusions: Long-term dosing with sebelipase alfa in LAL-D patients is well tolerated and produces sustained reductions in transaminases, improvements in serum lipid profile and reduction in hepatic fat fraction. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial in children and adults is underway (ARISE: NCT01757184).

Déficit de lipasa ácida.



n=9 enrolled

Cohort 1
0.35 mgkg⁻¹ qw

Variable period off
drug between
studies.

Cohort 2
1 mgkg⁻¹ qw

Range: 9-28 weeks
between doses.

Cohort 3
3 mgkg⁻¹ qw

n=8 subjects enrolled

0.35 mgkg⁻¹
qw

1 mgkg⁻¹
qw

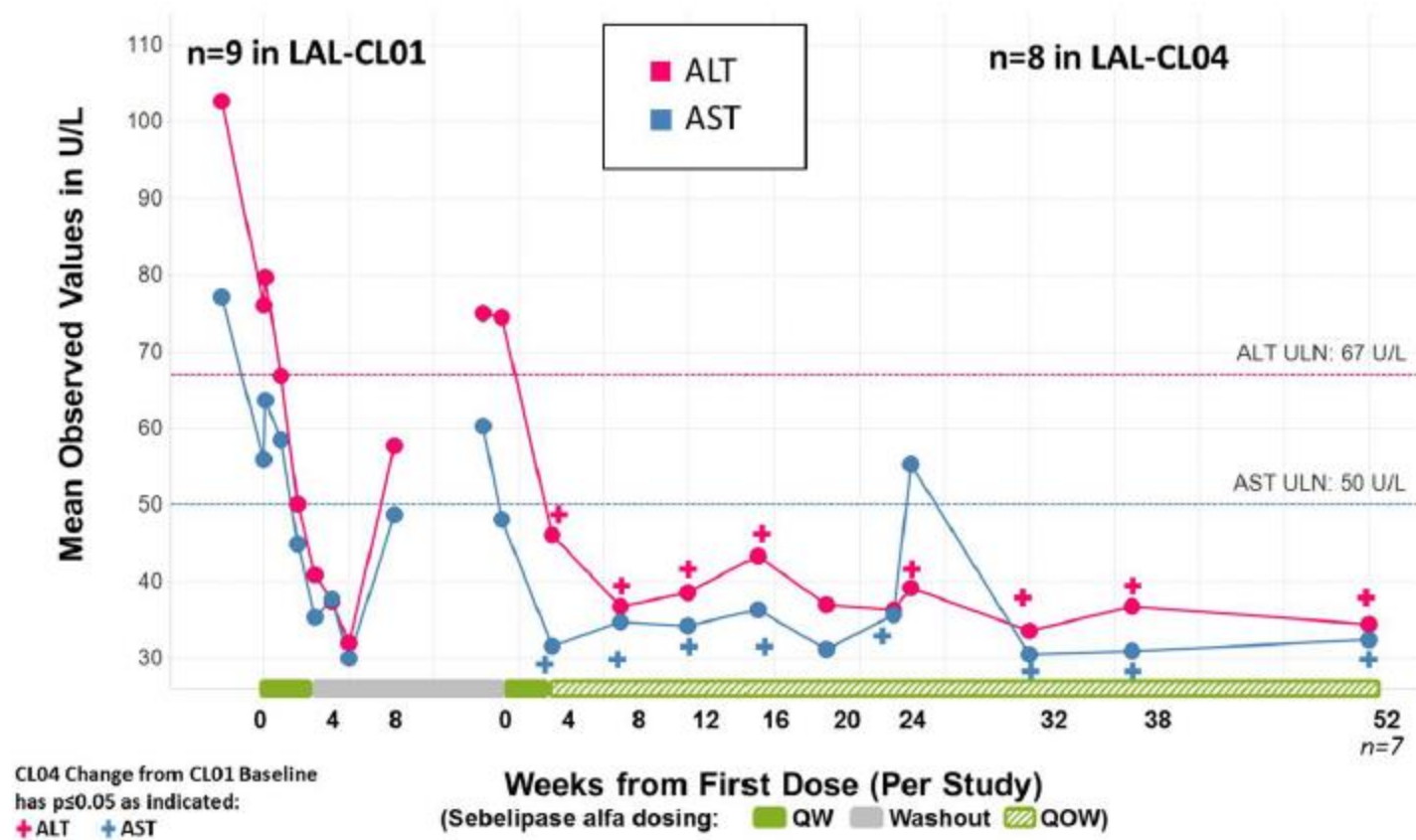
3 mgkg⁻¹
qw

1 mgkg⁻¹
qow

3 mgkg⁻¹
qow

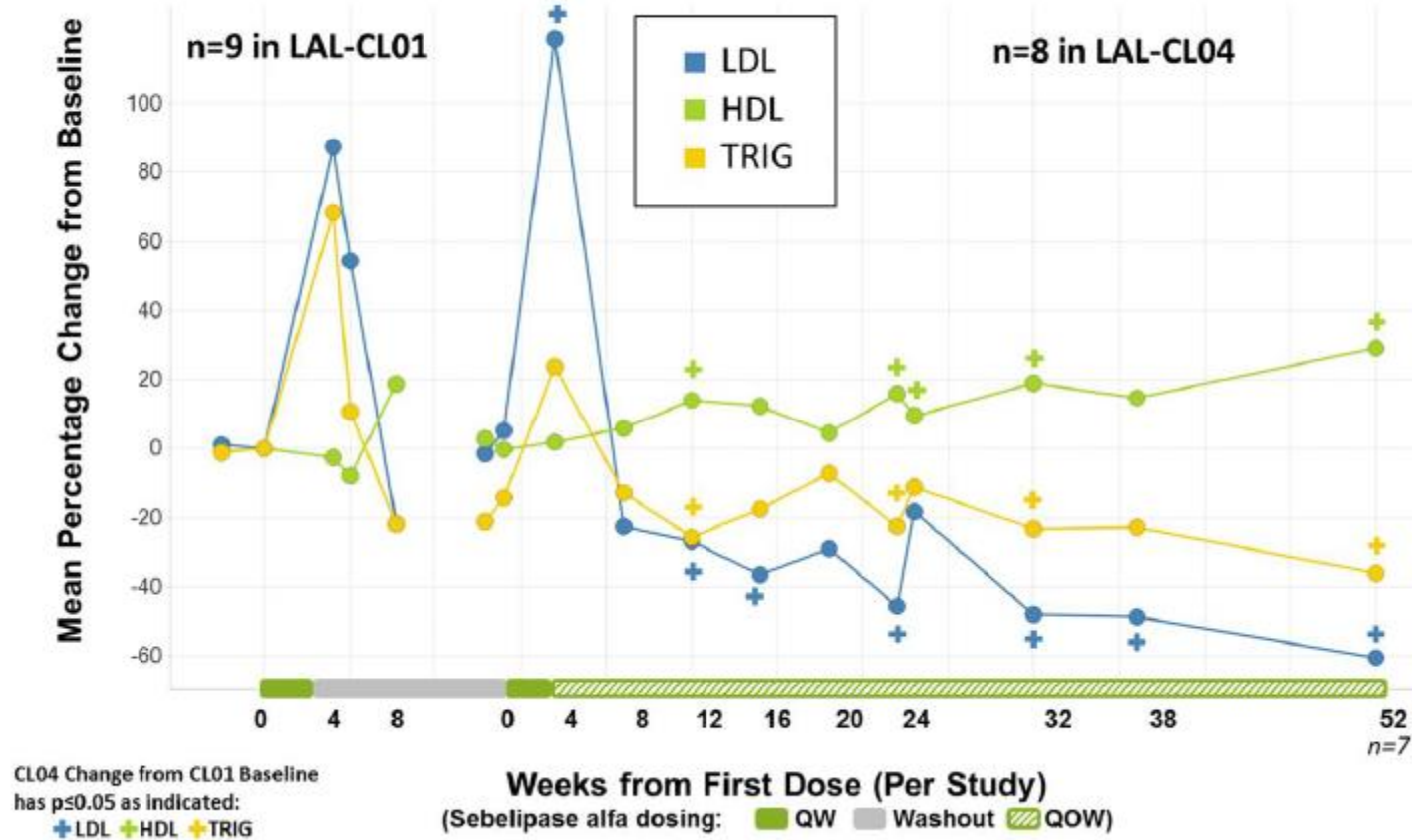
Subjects (18-65 yrs) were required to have documented LAL deficiency, hepatomegaly and/or transaminases >1.5xULN, and may be on a lipid-lowering agents (stable dose for ≥4 weeks).

Déficit de lipasa ácida.



Valayannopoulos V, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. S0168-8278(14)00452-8 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>


Déficit de lipasa ácida.



Valayannopoulos V, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. S0168-8278(14)00452-8 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>


Dos Enfermedades Hepáticas Raras en Niños y Adultos.

Enfermedad de Wilson

- Prevalencia 1:30,000¹
 - Autosómica recesiva
 - Enfermedad crónica progresiva
- 

Es buscada en cada niño con enfermedad hepática

Deficiencia en LAL

- Prevalence 1:40,000-300,000^{2,3}
 - Autosómica recesiva
 - Enfermedad crónica progresiva
- 

No es rutinariamente buscada en cada niño con enfermedad hepática

1. Ala A, et al. *Lancet*. 2007;369:397-408.

2. Grabowski GA, et al. In: Valle D, et al (eds). *OMMBID: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. Ch. 142; updated March 2012.

3. Muntoni S, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1866-1868.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Ha finalizado el caso clínico