

Déficit de Lipasa ácida lisosomal

Alicia González Fernández.

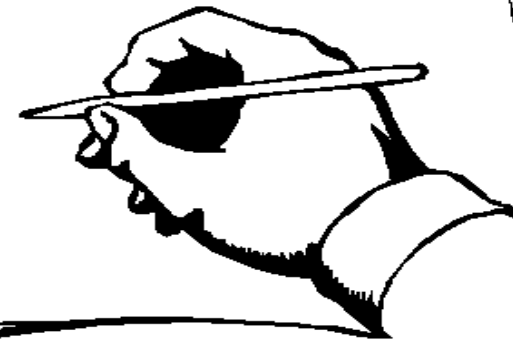
Residente de Farmacia Hospitalaria en HGU Elche.

Caso Clínico



Varón de 10 años

Remitido al S. de Pediatría desde at primaria por hipocrecimiento, colesterol alto y alt ez hepáticas.



Caso Clínico



2011

Cribado
dislipemiay estudio
hepático básico

Estudio de hepatitis
infecciosa y
autoinmune
negativo

Se solicita
estudio de LAL
en fibroblastos
de la piel

2012

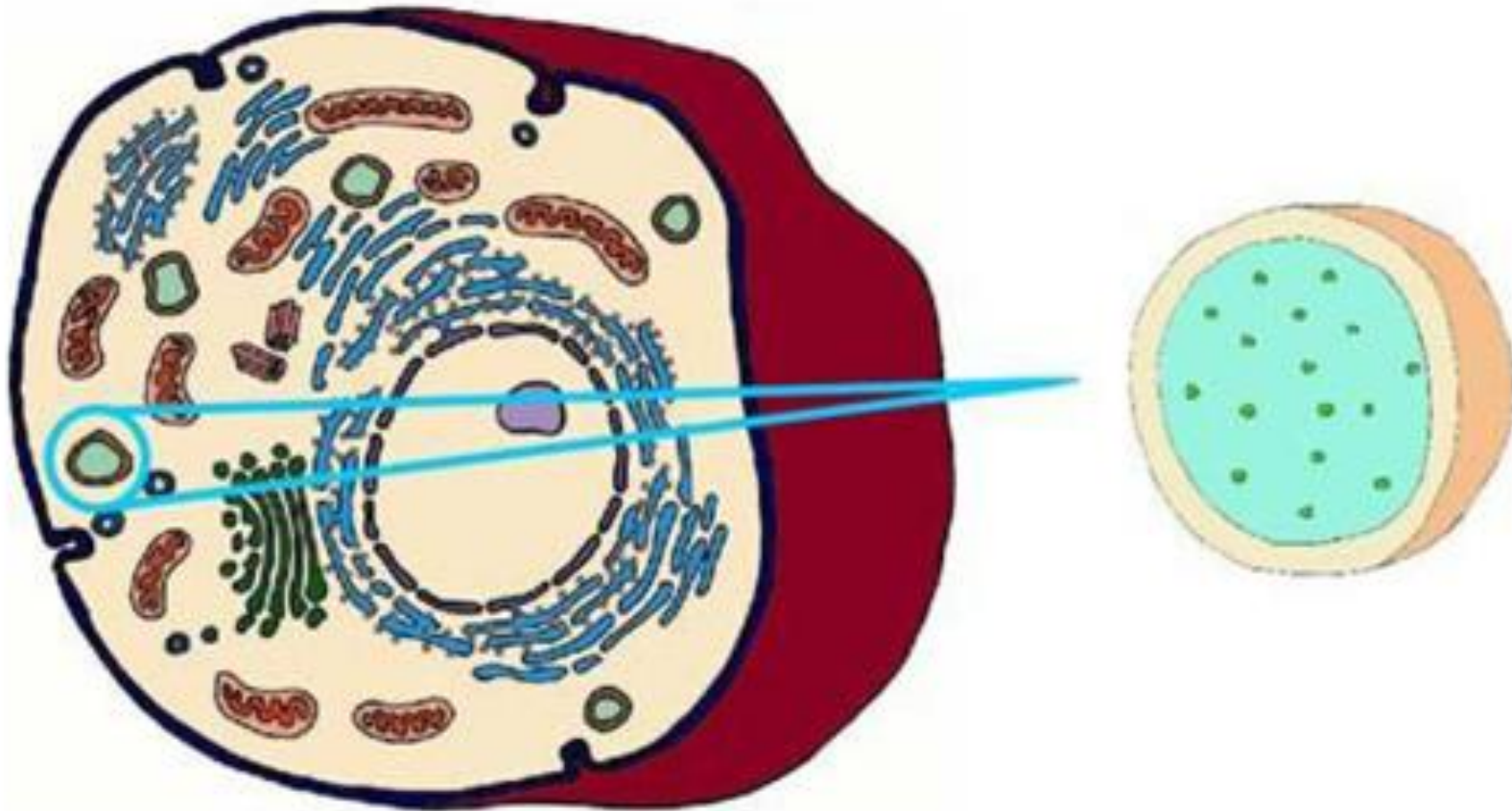
Remitido de at
primaria por
hipocrecimiento,
colesterol alto y alt ez
hepáticas.

Perfil de lípidos de
hiperlipemia combinado.
Seguimiento de
hepatopatías.

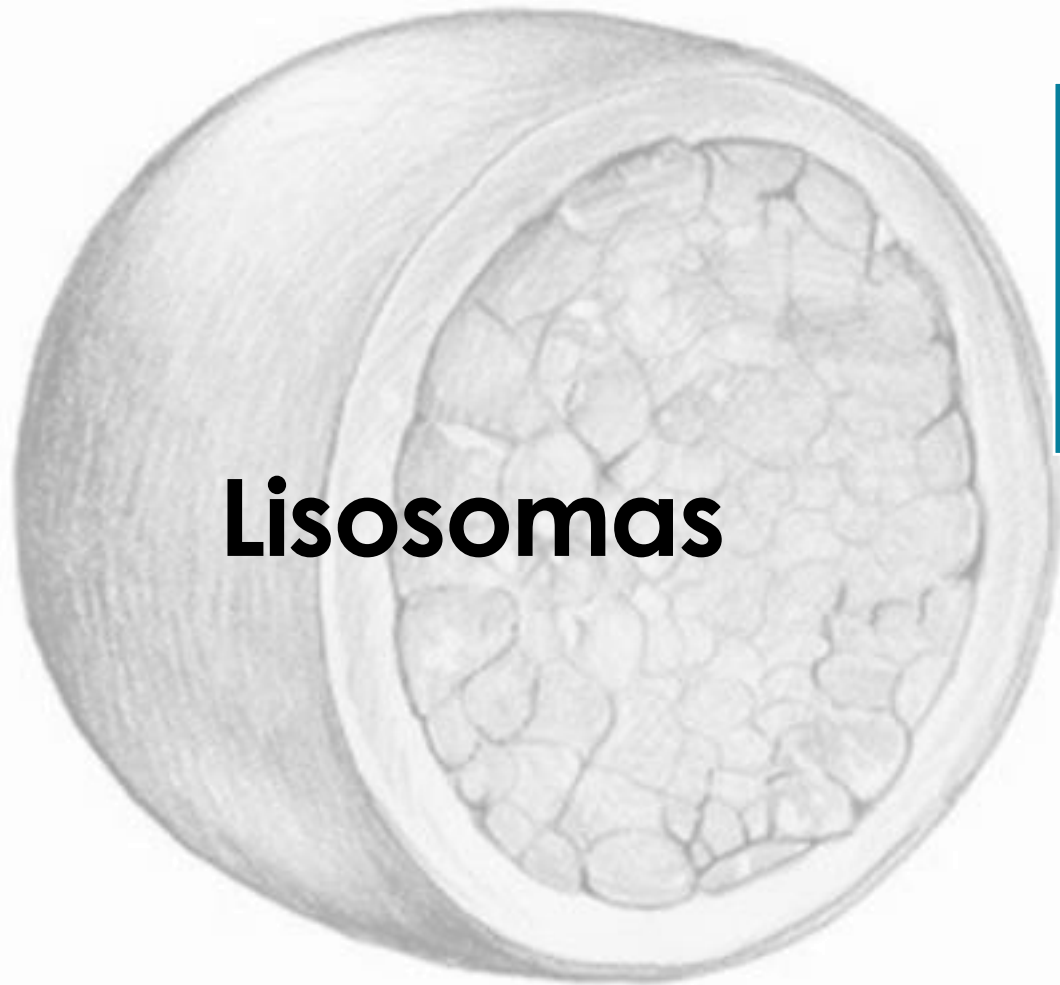
Estudio Wilson:
Ceruloplasminas
y cobre en orina
normal

Diagnosticado en
2012 de **déficit de
lipasa ácida lisosomal**
(Actividad residual
10%)

Lisosoma



¿Qué es la
Lipasa
ácida
Lisosomal?



Lisosomas

Constituyen un
equipo de limpieza

Reciclan restos
celulares de
desecho



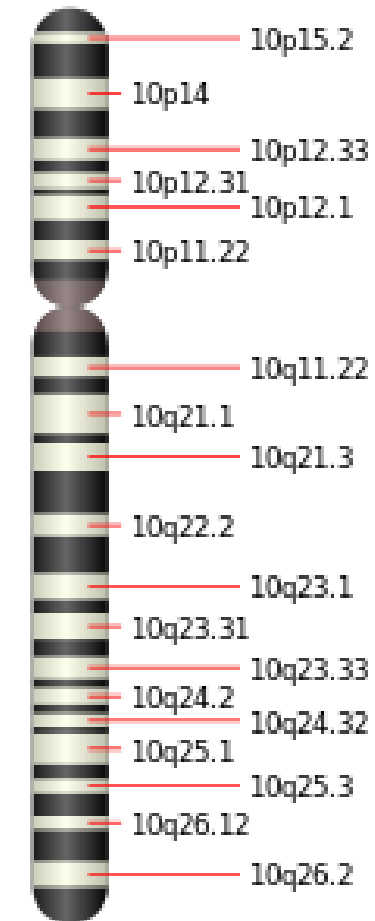
Participan en la
apoptosis.

Lipasa ácida lisosomal (LAL)

Es una enzima codificada por el gen
LIPA

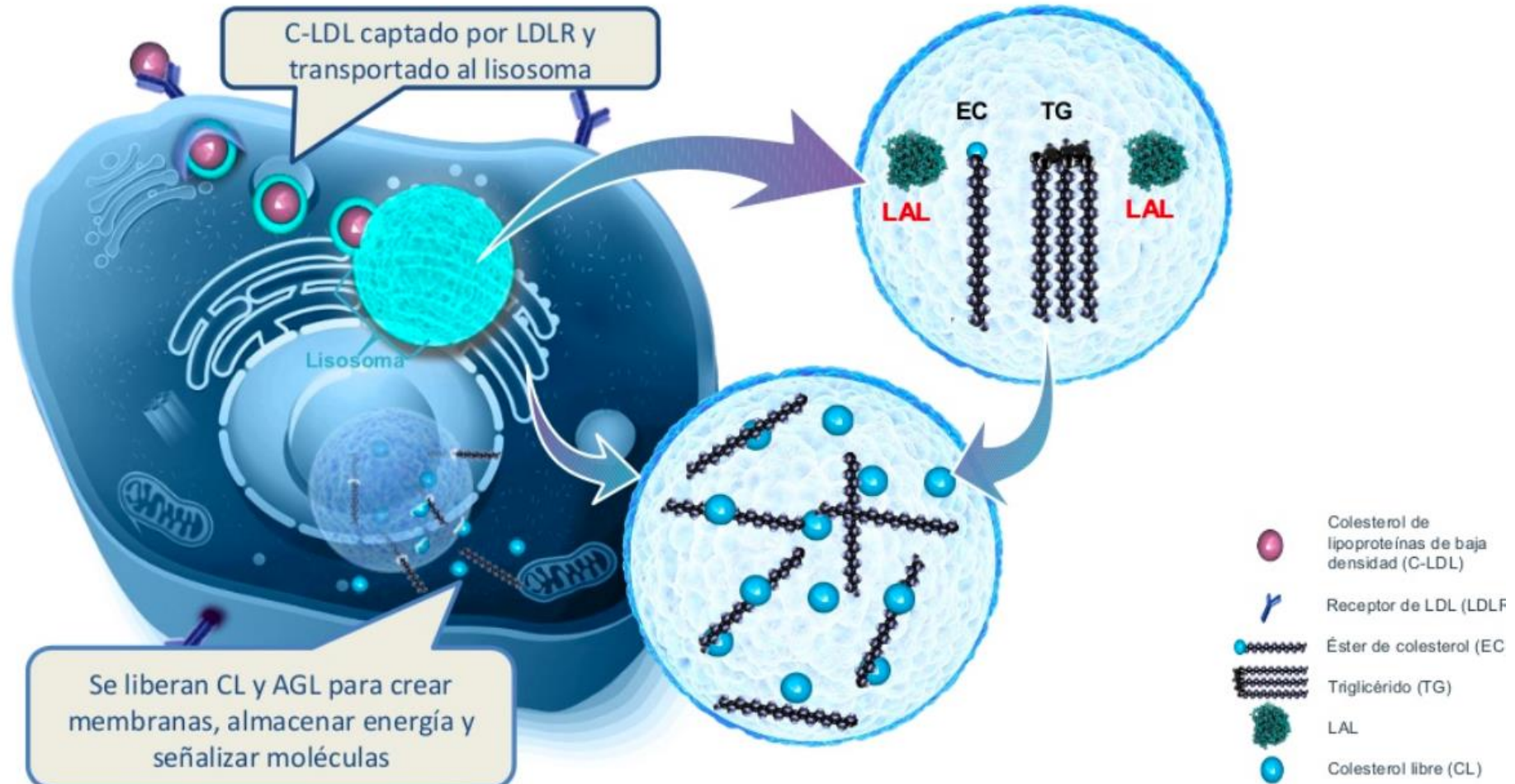
Localizado en el cromosoma
10q 23.2-23.3

Cataliza la hidrólisis de EC y TG
Las mutaciones conllevan a una
actividad pequeña o nula de la LAL



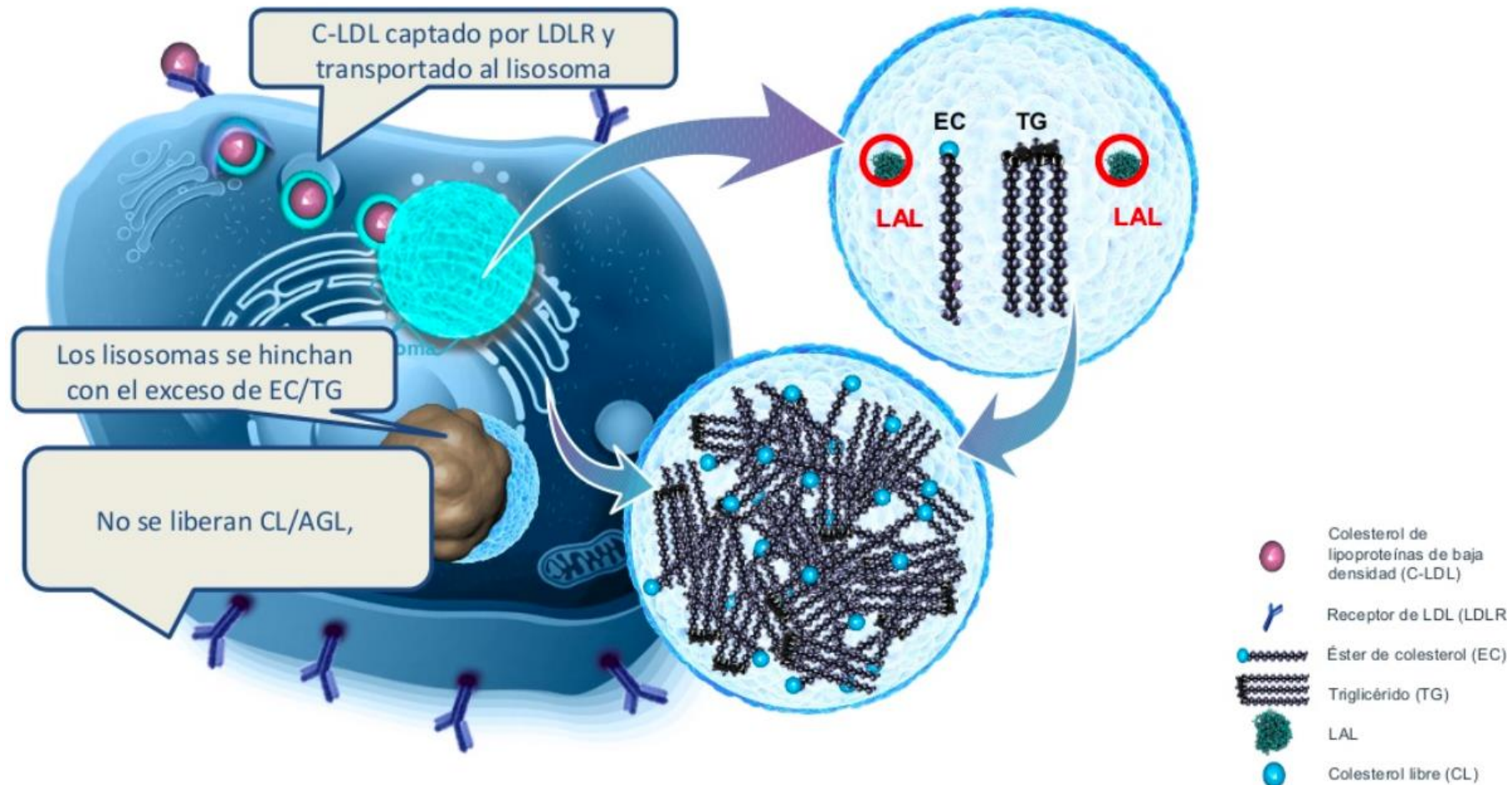
Biología de LAL

Modo de acción de la Lipasa Ácida Lisosomal en el individuo SANO.



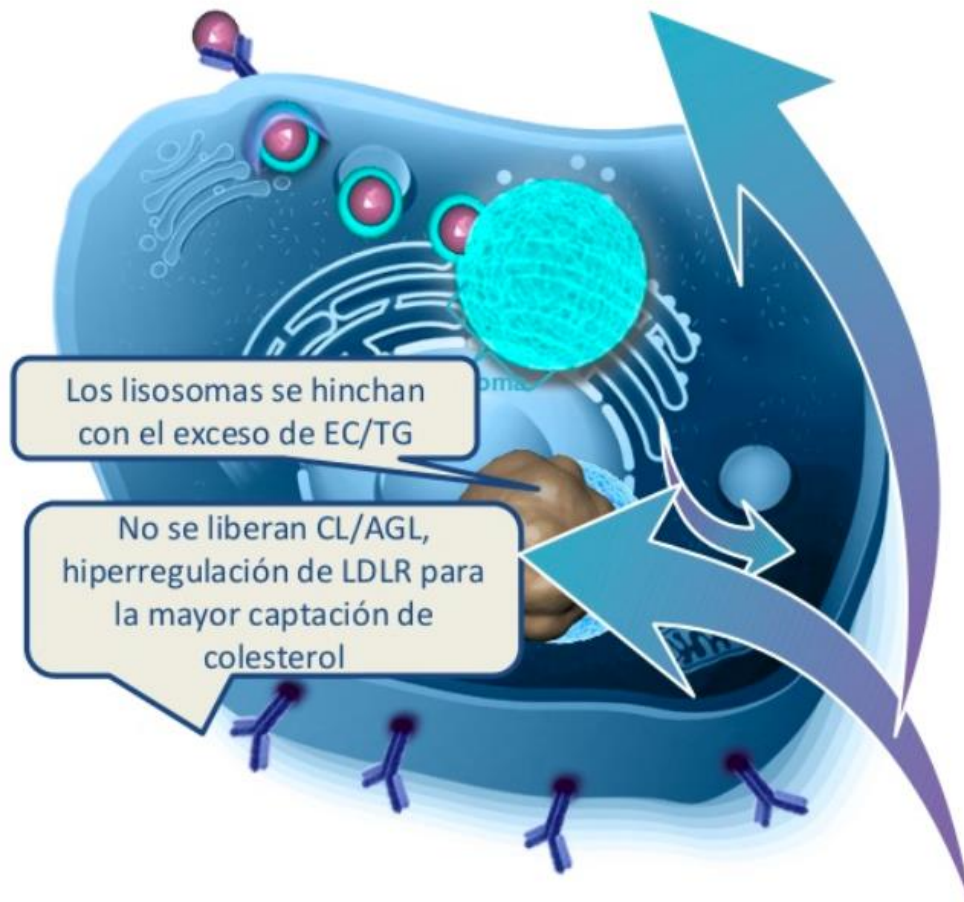
Biología de LAL

Modo de acción de la Lipasa Ácida Lisosomal en el individuo con dLAL.



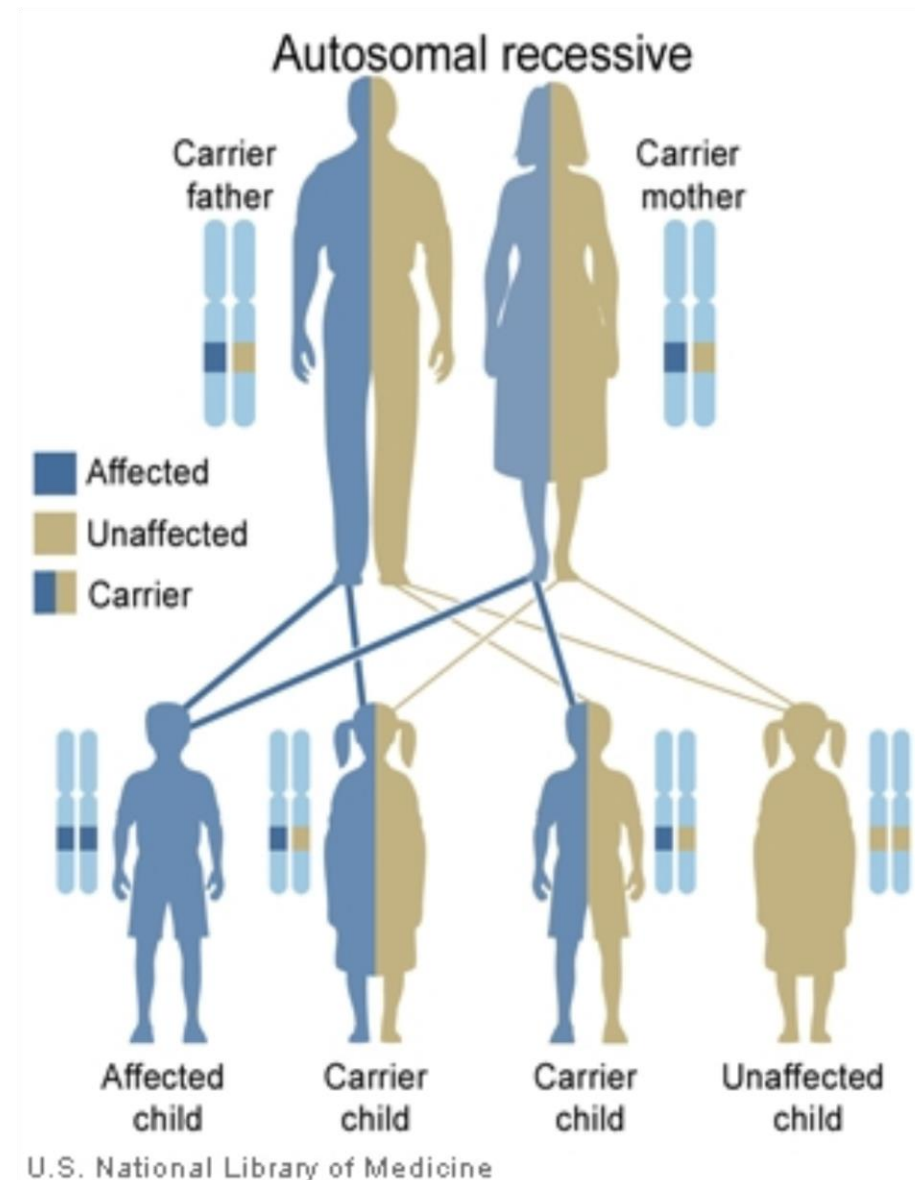
Biología de LAL

Modo de acción de la Lipasa Ácida Lisosomal en el individuo con dLAL.



- La retención lisosomal de colesterol esterificado conduce a una **disminución del colesterol libre intracelular**, lo cual **estimula la síntesis del esteroide** y la **secreción hepática de VLDL y apoB**, con el consiguiente **aumento de los triglicéridos** y el **colesterol LDL** circulantes.
- El colesterol **HDL bajo** se explica porque la deficiencia intracelular de colesterol libre limita la **regulación al alza de la proteína ABCA1**, que transporta colesterol a la ApoA-I para formar las HDL nacientes.

Deficiencia de LAL



Prevalencia

La prevalencia al nacimiento a nivel mundial se estima en
 $1/177.000$

Prevalencia estimada:

1:300.000 en recién nacidos.

1:40.000 de inicio tardío.

Prevalencia



Prevalencia

COMUNIDAD AUTONOMA	POBLACION*	PREVALENCIA ESTIMADA		CASOS
		1:40000	1:300000	DIAGNOSTICADOS
		POSIBLES CASOS		Marzo 2019
Andalucía	8.440.300	211	28	2
Aragón	1.347.150	34	4	1
Asturias	1.068.165	27	4	4
Islas Baleares	1.111.674	28	4	
Canarias	2.118.679	53	7	1
Cantabria	591.888	15	2	
Castilla-La Mancha	2.100.998	53	7	5
Castilla y León	2.519.875	63	8	2
Cataluña	7.553.650	189	25	8
Extremadura	1.104.004	28	4	
Galicia	2.765.940	69	9	2
La Rioja	322.027	8	1	1
Comunidad de Madrid	6.495.551	162	22	7
Navarra	644.477	16	2	
País Vasco	2.191.682	55	7	2
Región de Murcia	1.472.049	37	5	1
Comunidad Valenciana	5.113.815	128	17	4
Ceuta (ciudad autónoma)	84.180	2	0	
Melilla (ciudad autónoma)	83.679	2	0	
TOTAL	47.129.783	1.178	157	40

Formas de presentación clínica



Formas fenotípicas de presentación

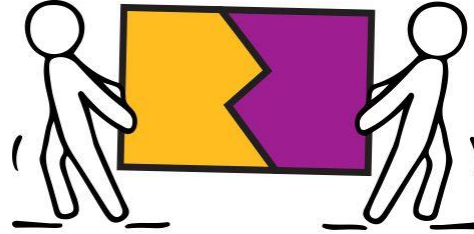
Enfermedad
de Wolman
(EW)

01

02

Enfermedad por
Acúmulo de Ésteres
de Colesterol (EDEC
ó CESD)

Formas fenotípicas de presentación

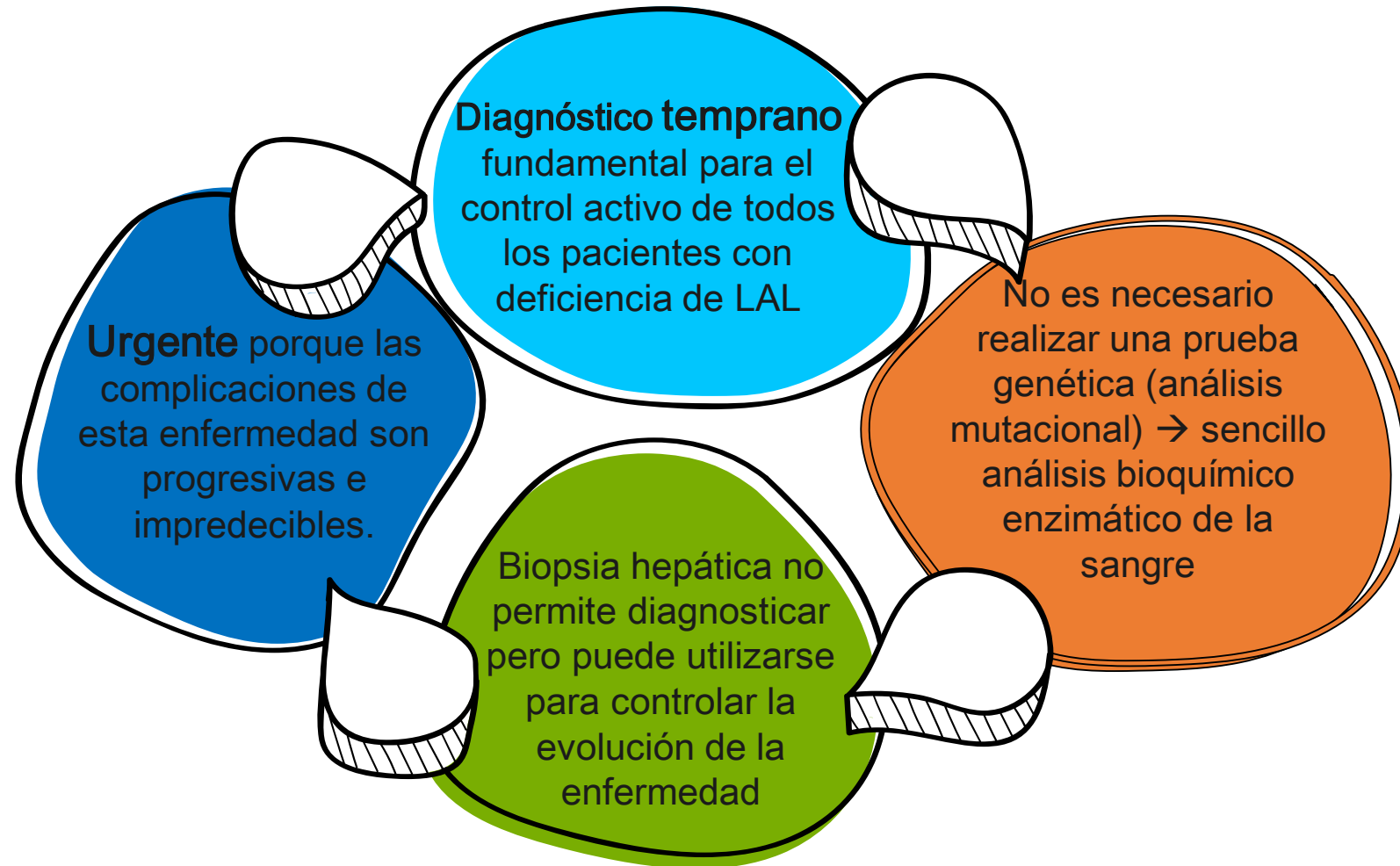


	Enfermedad de Wolman	Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol
Inicio	Temprano	Tardío
Gravedad	Grave y rápidamente progresiva	Progresión lenta
Actividad enzimática	Nula o <1%	1-12%

Diagnóstico



Diagnóstico



Confirmación del Diagnóstico



Análisis
enzimático
sanguíneo

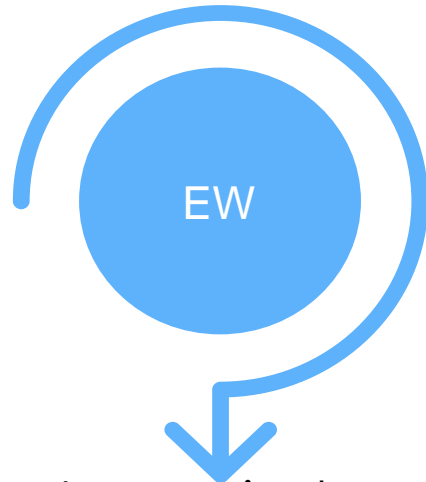
Leucocitos sangre
periférica o gota
de sangre seca



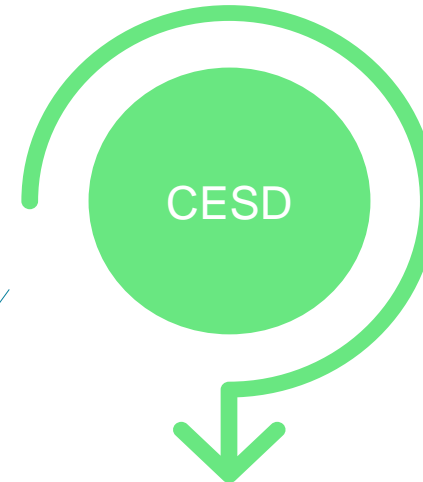
Secuenciación
del gen LIPA



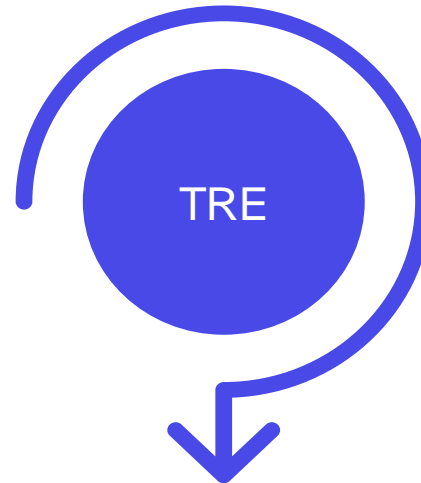
Pronóstico



Los pacientes rara vez sobreviven más allá del periodo de lactancia



El pronóstico y la esperanza de vida varían en función de la gravedad de la enfermedad y del diagnóstico temprano.



El pronóstico a largo plazo con TRE es aún desconocido

Caso Clínico



Tratamiento



TRATAMIENTO DE SOPORTE



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
ESPECÍFICO

Tratamiento



TRATAMIENTO DE SOPORTE



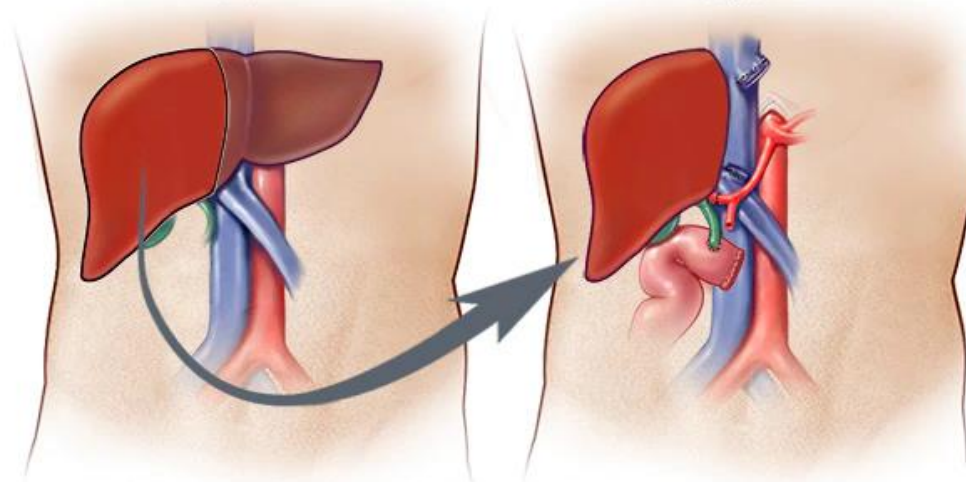
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
ESPECÍFICO

Tratamiento de soporte



Donor

Recipient



© 2016
MAYO

Tratamiento



TRATAMIENTO DE SOPORTE



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
ESPECÍFICO

Tratamiento farmacológico

➤ Terapia de sustitución enzimática

Sebelipasa alfa

Aprobada por la FDA y la EMA en 2015
Financiado por el Ministerio de Sanidad en
Enero de 2018



Ensayos clínicos

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**LAL-CL03
(VITAL)**

01



9 lactantes con retraso de crecimiento u otros signos de enfermedad en rápida progresión durante los 6 primeros meses de vida. El estudio mostró que 6 de 9 lactantes a los que se administró Kanuma sobrevivieron al año de edad. También se observaron mejoras del crecimiento en los 6 lactantes supervivientes.

66 pacientes (niños y adultos) y se comparó Kanuma con placebo. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron niveles normales de una enzima hepática denominada ALT al cabo de 20 semanas de tratamiento (periodo de doble ciego). En este estudio, el 31 % de los pacientes a los que se administró Kanuma (11 de 36) alcanzaron niveles normales de enzimas ALT, en comparación con el 7 % de los pacientes que recibieron placebo (2 de 30).



02

**LAL-CL02
(ARISE)**

Ensayos clínicos

Estudio #	Tipo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
LAL-1-NH01	Evolución natural: retrospectivo; lactantes	35 Pacientes/Cerrado					Jones S, et al. <i>Genet Med.</i> 2016;18(3):452-8				
LAL-2-NH01	Evolución natural: retrospectivo; niños y adultos	49 Pacientes/Cerrado					Burton BK, et al. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015;61(6): 619-625				
LAL-CL01 LAL-CL04	Fase 1 y extensión; adultos	CL01: 9 Pacientes/Realizado			CL04: 8 Pacientes/En Curso/Inclusión Cerrada						
		Balwani M, et al. <i>Hepatology.</i> 2013;58(3):950-957. Valayannopoulos V, et al. <i>J Hepatol.</i> 2014;61(5):1135-1142.									
LAL-CL02 (ARISE)	PIVOTAL; NIÑOS Y ADULTOS	66 PACIENTES/EN CURSO /INCLUSIÓN CERRADA									
		Burton BK, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015;373(11):1010-1020.									
LAL-CL03 (VITAL)	PIVOTAL; LACTANTES	9 PACIENTES/EN CURSO/INCLUSIÓN CERRADA									
		<i>Jones S, et al. Orphanet Journal Rare Diseases 2017;12:23</i>									
LAL-CL06	Calidad de vida; niños y adultos						31 Pacientes/En Curso/Inclusión Cerrada				
LAL-CL08	Calidad de vida; lactantes						10 Pacientes/En Curso/Inclusión Cerrada				

1. KANUMA [FT]. Alexion Pharmaceuticals, Inc., New Haven, CT; 2015. 2. Jones S, et al. *Genet Med.* 2016;18(3):452-8. 3. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528917>. Accessed May 26, 2016. 4. Balwani M, et al. *Hepatology.* 2013;58(3):950-957. 5. Valayannopoulos V, et al. *J Hepatol.* 2014;61(5):1135-1142. 6. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994>. Accessed May 26, 2016. 7. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867>. Accessed May 26, 2016. 8. Burton BK, et al. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010-1020. 9. *Jones S, et al. Orphanet Journal Rare Diseases 2017;12:23*

Ensayos clínicos

11 Noviembre 2016



Pacientes tratados con Kanuma (sebelipasa alfa)

Datos del tratamiento a largo plazo muestran reducción de fibrosis hepática y cirrosis.

12

Pacientes



52 SEMANAS DE TRATAMIENTO

FIBROSIS HEPÁTICA

67% de pacientes con reducción del grado de fibrosis
50% de éstos al menos dos grados

6 reducción \geq 2 grados → 1 de ellos con cirrosis y 5 en grado 3 de fibrosis
2 reducción 1 grado
3 sin cambios
1 aumento

TRANSAMINASAS / LÍPIDOS

Reducciones: 61% en ALT
40% en C-LDL
32% en contenido de grasa hepática

61

Pacientes



76 SEMANAS DE TRATAMIENTO

TRANSAMINASAS / LÍPIDOS

98% de pacientes reducción ALT
51% de pacientes normalización ALT
65% de pacientes normalización AST
Mejorías en las anomalías lipídicas, incluyendo disminuciones en el promedio de LDL-C, el colesterol no-HDL y triglicéridos, y los aumentos en el promedio de colesterol HDL



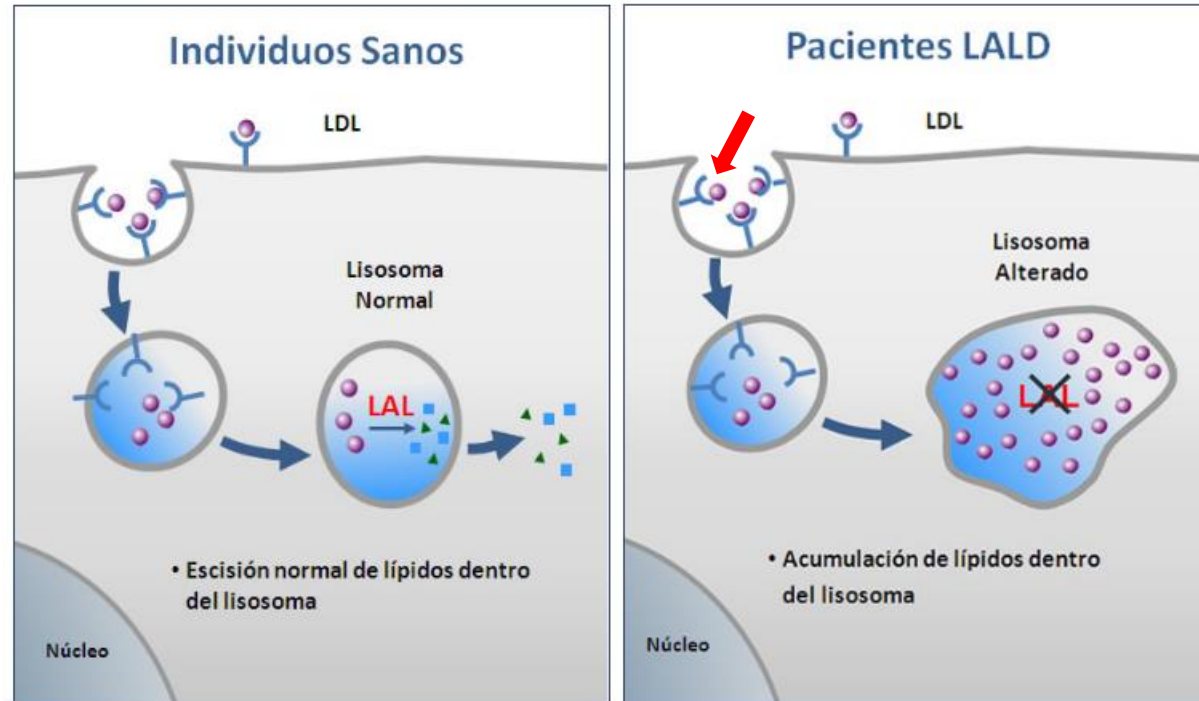
Datos extraídos de la nota de prensa publicada por Alexion el 11/11/16

<http://news.alexionpharma.com/press-release/product-news/new-long-term-data-presented-aasld-show-reduction-liver-fibrosis-and-cirr>

Estos datos se informaron en una presentación de carteles en The Liver Meeting 2016, la reunión anual de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), en Boston

Tratamiento farmacológico

MECANISMO DE ACCIÓN



LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL HUMANA RECOMBINANTE (rhLAL).

Se fija a los receptores de la superficie celular se internaliza en lisosomas. Cataliza la hidrólisis lisosomal de los EC y TG en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres. La sustitución de la actividad enzimática de LAL permite el metabolismo de los ésteres de colesterol y los triglicéridos en el lisosoma, provocando reducciones LDL, y TG, así como un aumento del colesterol HDL



Tratamiento farmacológico



Tratamiento farmacológico



POSOLOGÍA



Niños y adultos

La dosis recomendada en niños y adultos que no han presentado deficiencia de LAL de progresión rápida antes de los 6 meses de edad es de **1 mg/kg administrada una vez cada dos semanas** mediante una perfusión intravenosa.

Lactantes (< 6 meses de edad)

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) que presentan deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg administrada una vez a la semana mediante una perfusión intravenosa. Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana en función de la respuesta clínica.



Tratamiento farmacológico



CONTRAINDICACIONES



Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los intentos de reexposición, al **huevo** o a cualquiera de los excipientes.

Tratamiento farmacológico



Volumen diferente en función de la dosis

Tabla 5: Volúmenes de perfusión recomendados*

Intervalo de peso (kg)	Dosis de 1 mg/kg	Dosis de 3 mg/kg**	Dosis de 5 mg/kg***
	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250
50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

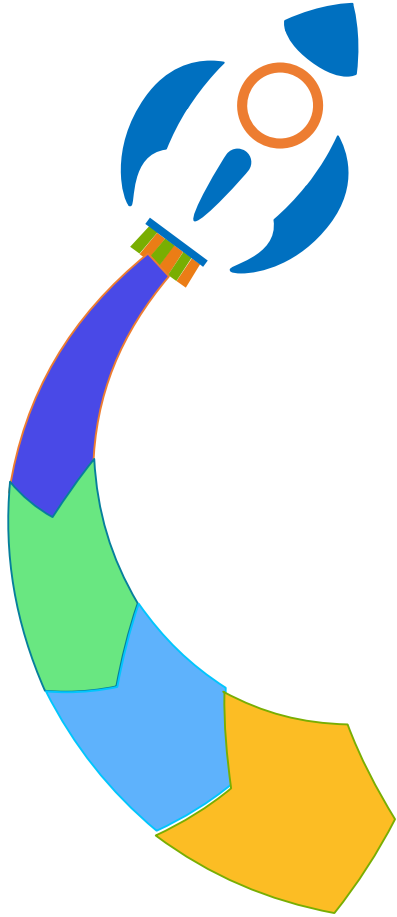
Tratamiento farmacológico



De 2h

Utilización de filtro de 0,2 μ m

Tratamientos futuros...



Seguimiento de los pacientes

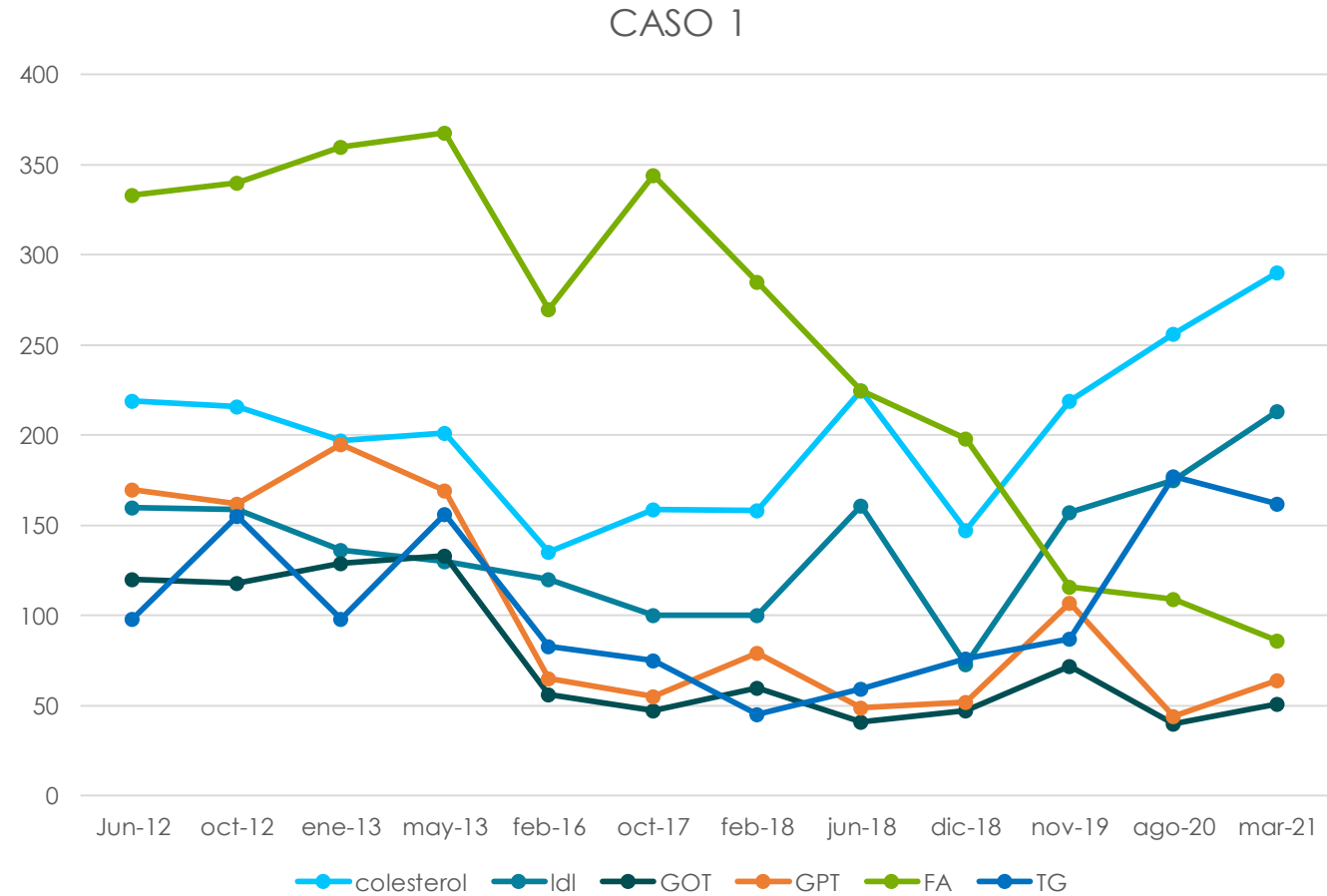


Primer año con sebelipasa alfa	Posteriormente/Sin tratamiento
Trimestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático	Semestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático. Biomarcadores
Semestral: Biomarcadores	Anual: Perfil lipídico extenso, ecografía abdominal
Anual: Perfil lipídico extenso, ecografía abdominal, Fibroscan	Anual si basal alterada: RMN hepática, ecocardiografía y ecografía carotídea, Fibroscan

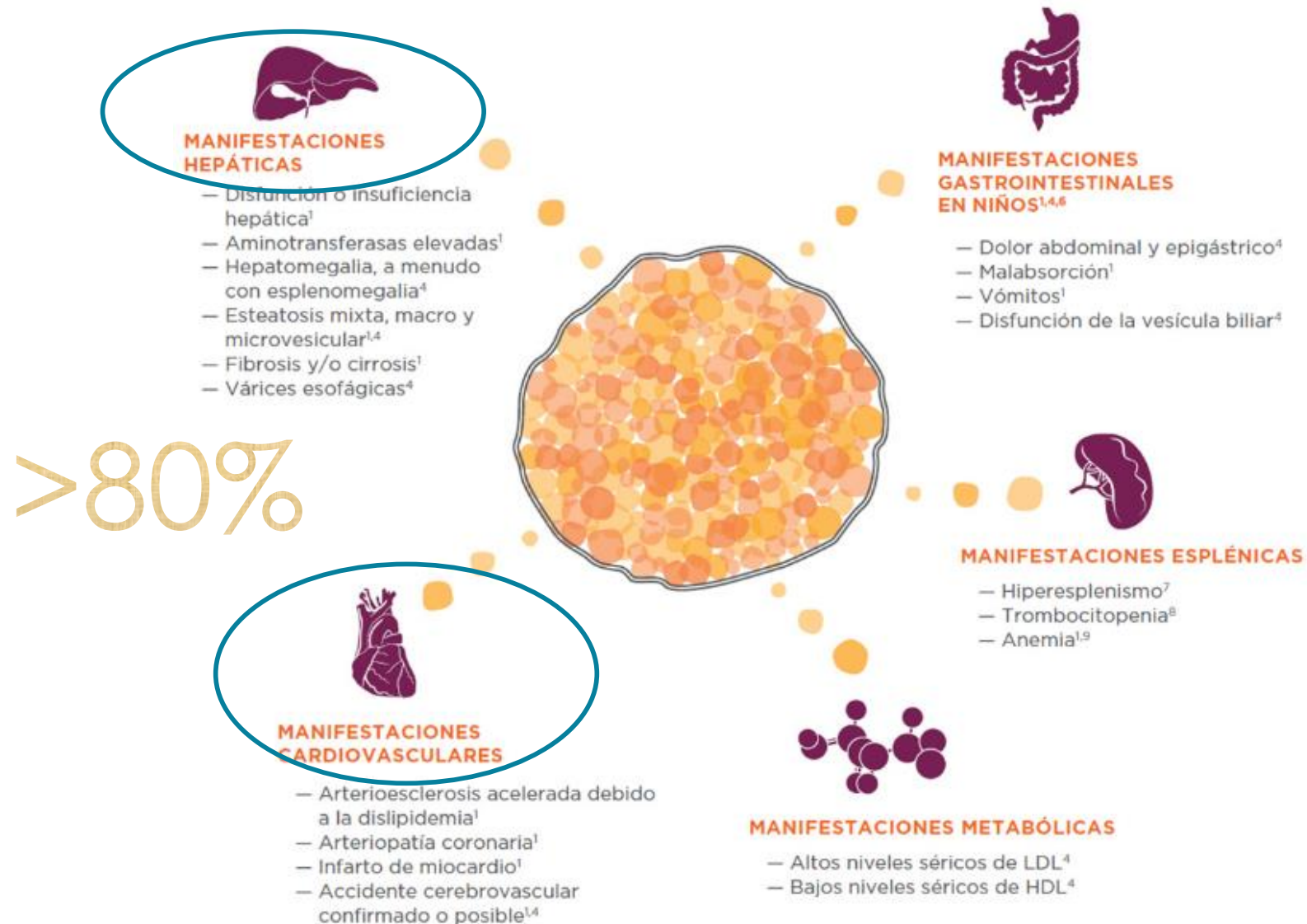
Caso clínico



Evolución hepática



Manifestaciones clínicas



Caso clínico



Adherencia al tratamiento:
95 administraciones hasta la
fecha.



En seguimiento por
el S. De pediatría



Cumplimiento de la
dieta/alcohol



Cumplimiento del tto iv

Caso 2



S. Digestivo pediátrico de la Fe

- Diagnóstico por biopsia de glucogenosis, pendiente de tipificar.
- No tto farmacológico y niveles de transaminasas normales.

2011

Niña nacida en el año 2000, a los 11 años ictericia ocular.

- RMN: ligero aumento de tamaño del hígado.
- Seguimiento de hepatomegalia. Sospecha de Gilbert.

2013

2014

Diagnóstico de **déficit de lipasa acida lisosomal** en junio de 2014 con estudio del gen lipa (c398delC heterocigosis, c894 G>A heterocigosis)

Incluida en el EC ARISE el 18 de diciembre de 2014 en el H. La Paz de Madrid



2014-2018

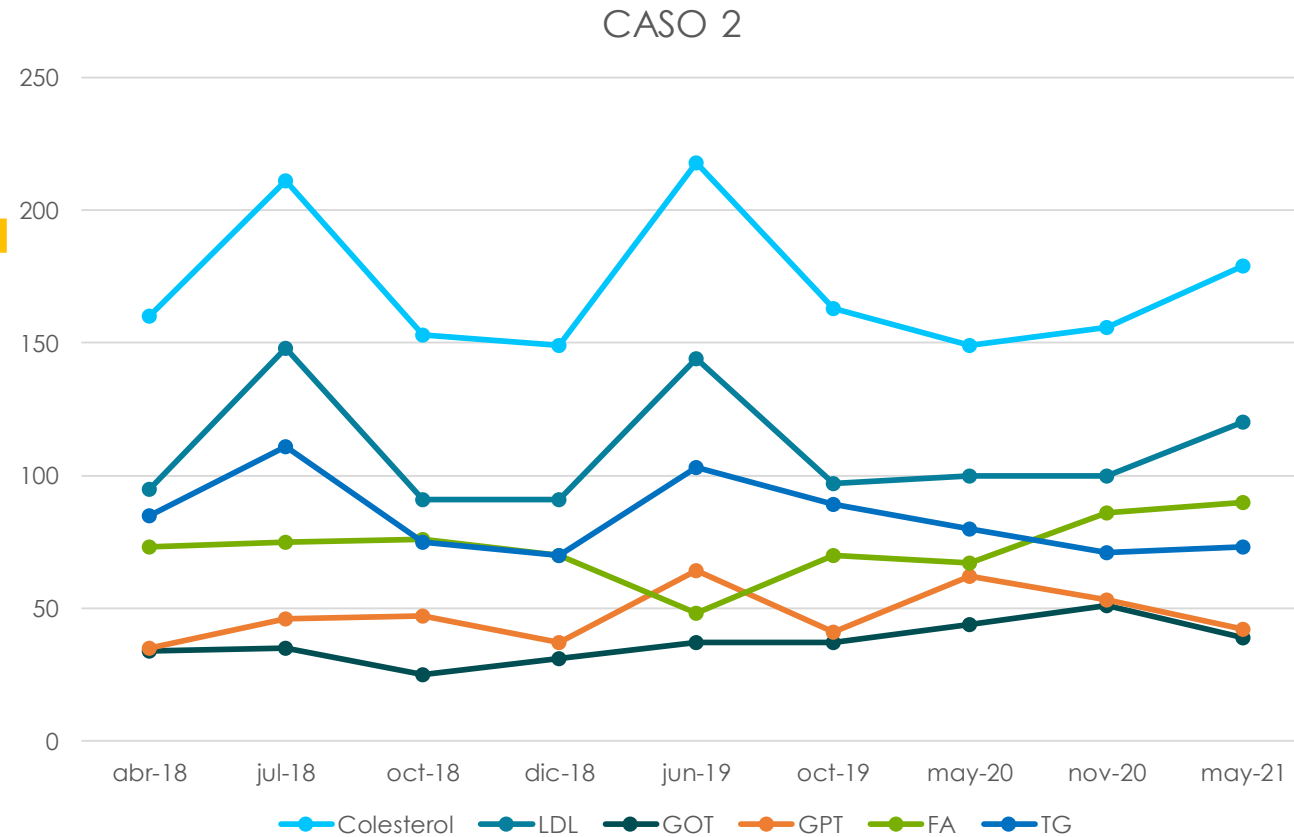
2018-2021

Abril de 2018 remitida a su hospital de referencia para continuar tto iv **1 mg/kg/día/14d**

Caso 2



Evolución hepática



Caso 2



Adherencia al tratamiento



En seguimiento por
el S. de Digestivo y
pediatría



Cumplimiento de la
dieta/alcohol



Cumplimiento del tto iv

Ideas claves



- **La Lipasa ácida Lisosomal (LAL)** es una enzima que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG).
- **La deficiencia de LAL** produce un acúmulo gradual de estos lípidos en el hígado, intestino, el bazo y en otros órganos, lo que produce las manifestaciones clínicas.
- El diagnóstico **temprano** es fundamental y hace posible un manejo más completo a largo plazo de la enfermedad así como un asesoramiento genético a las familias afectadas.
- El único tratamiento farmacológico para la deficiencia de LAL es la **terapia de reemplazo enzimático con Sebelipasa Alfa**.
- La terapia debe iniciarse inmediatamente tan pronto como se realice el diagnóstico de LAL-D, ya que puede determinar el pronóstico y evolución de la enfermedad.

Bibliografía

- Kanuma®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf [Acceso Diciembre 2017].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de sebelipasa alfa (Kanuma®) en pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal.
- Assessment report for Kanuma (Sebelipase alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf [Acceso Diciembre 2017].
- Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12:25.
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=275761
- https://www.aelald.org/portal1/M_item-detail.asp?tipo_id=119&contentid=1290
- <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12098/deficiencia-de-la-lipasa-acida-lisosomica/cases/46017>



Muchas gracias