

6° CONGRESO ARGENTINO DE HEPATOLOGIA PEDIATRICA
24, 25 y 26 de abril 2017

DEFICIT DE LIPASA
ACIDA LISOSOMAL
(DLAL)

Dra. Marcela Galoppo

Unidad 4 Hepatología
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires

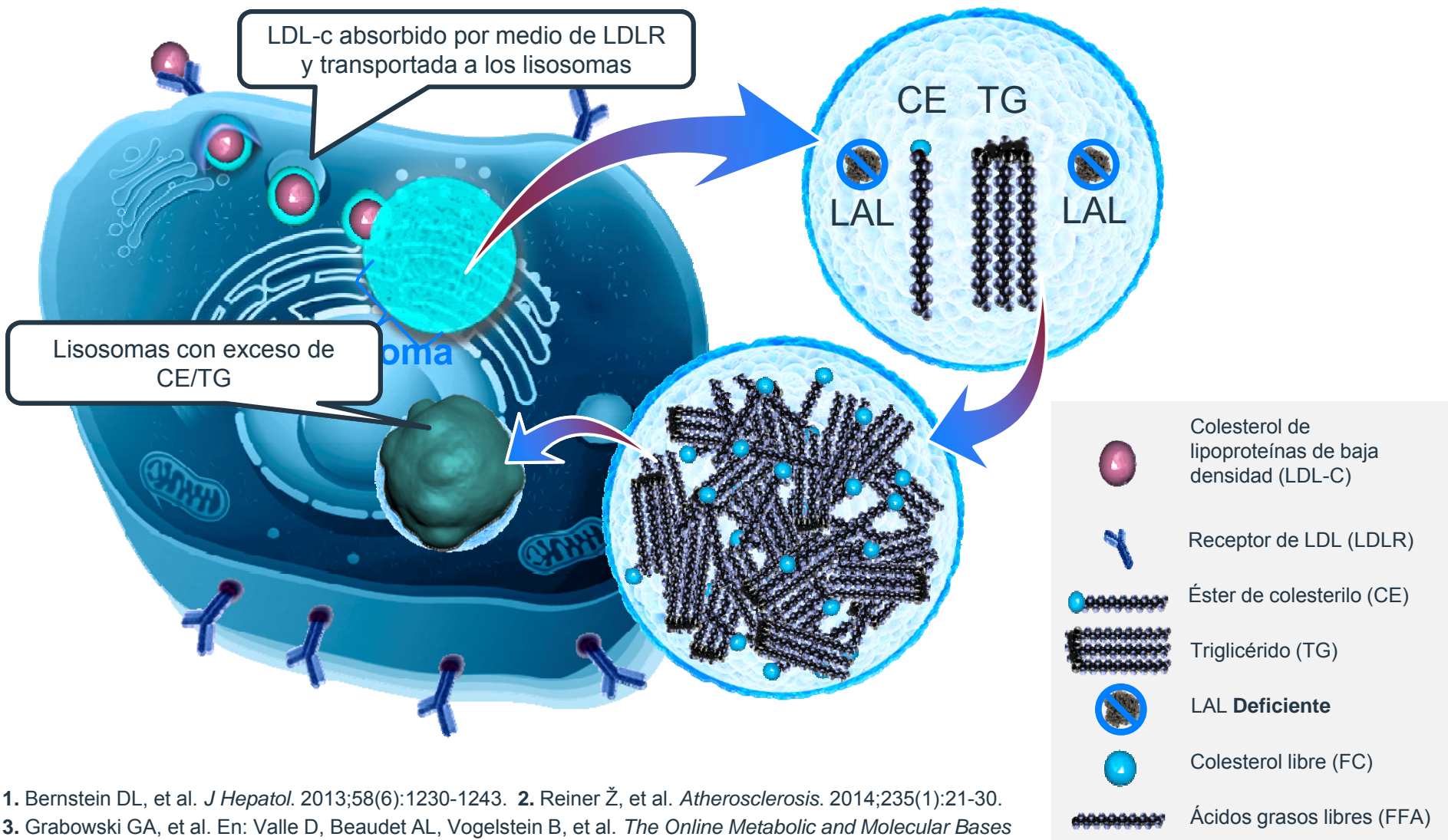
DEFICIT DE LIPASA ACIDA LISOSOMAL (DLAL)

- Es una enfermedad de depósito lisosomal, de las denominadas “enfermedades raras”, producida por la disminución o ausencia de actividad de la lipasa ácida en el lisosoma, con alteración en el metabolismo lipídico.
- Depósito de ésteres de colesterol y triglicéridos en diferentes tejidos: hígado, bazo, intestino, glándulas SR y células del sistema mononuclear fagocítico.
- Herencia AR. Mutación gen Lipa c10 (1q23.2- 23.3). Más de 50 mutaciones. > frecuencia c894G >A (p del S275 – Q298). Homocigotas y heterocigotas compuestos afectados.
- 2 Fenotipos principales, dependiendo de la edad de presentación: Enfermedad de Wolman en lactantes y CESD en niños y adultos.

DLAL. Epidemiología

- Prevalencia estimada de forma de inicio precoz ~ 1 / 350.000 RN
- Inicio tardío ~ 1 / 40.000 – 1 / 130.000
- Pacientes oligosintomáticos – subdiagnóstico (prevalencia ???)

Las mutaciones en *LIPA* causan deficiencia de la enzima LAL en pacientes con DLAL¹⁻³



1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-1243. 2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30.
 3. Grabowski GA, et al. En: Valle D, Beudet AL, Vogelstein B, et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw Hill; 2012.

DLAL

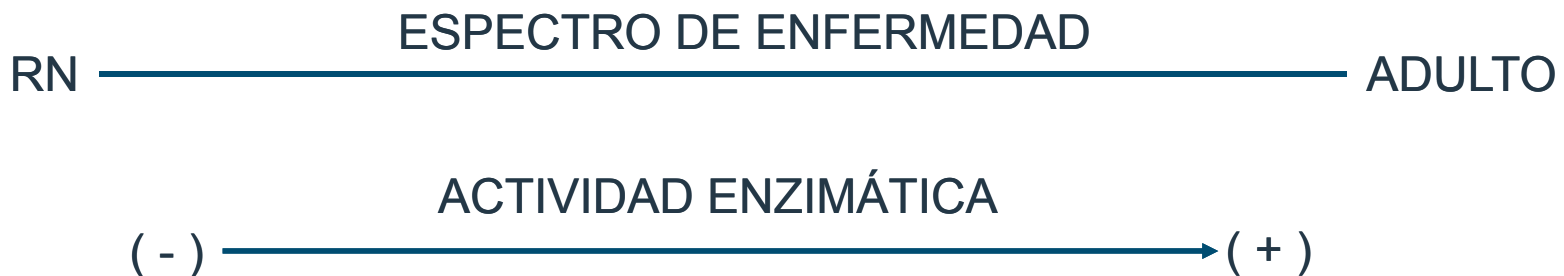
Manifestaciones Clínicas

- Acumulación progresiva de ésteres de col y TG en lisosomas de células del sistema mononuclear fagocítico



MANIFESTACIONES PRINCIPALES

- **Enf. hepática progresiva** (esteatosis microvesicular – fibrosis – cirrosis micronodular)
- **Dislipemia con aterosclerosis acelerada** (\uparrow col T - \uparrow LDL - \uparrow TG - \downarrow HDL)



La expresión clínica, varía entre individuos con actividad enzimática similar

DLAL

Manifestaciones Clínicas

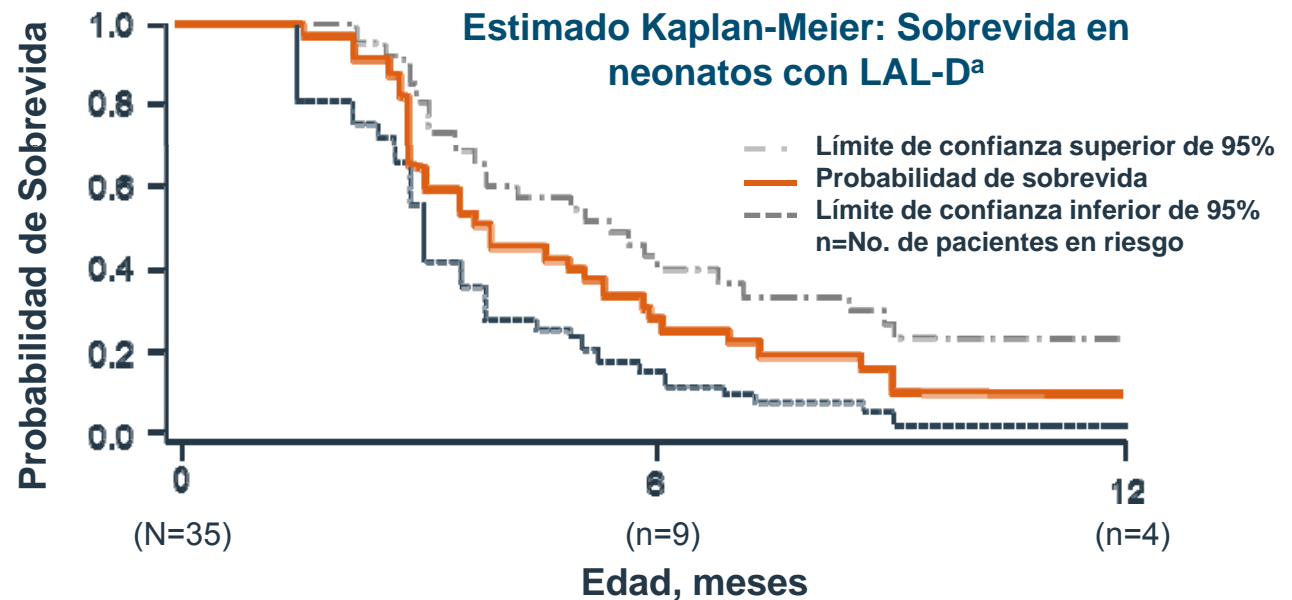
- R.N. “Enfermedad de Wolman”
- Inicio de síntomas: entre 1 a 3 meses
- Presentación aguda. Rápidamente progresiva
- Síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea con esteatorrea, distensión abdominal (acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en la lámina propia y corion de vellosidades).
- Desnutrición severa
- Hepatoesplenomegalia masiva
- Adenomegalias (infiltración de TG y ésteres de colesterol en nódulos linf.)
- Calcificaciones en glándulas SR 50%

**INSUFICIENCIA HEPÁTICA. FALLO MULTIORGÁNICO.
MUERTE PREMATURA ANTES DEL AÑO DE EDAD**

La DLAL que se presenta en neonatos es una enfermedad rápidamente progresiva que resulta en mortalidad prematura

La DLAL es rápidamente fatal en neonatos en el lapso de 12 meses¹

- Edad promedio a la muerte: 3.7 meses (rango: 1.4-46.3 meses)¹
- 100% de los pacientes (10/10) que recibieron TCMH murieron antes de los 4 años de edad^{1,b}
 - 70% (7/10) murieron < 9 meses de edad²



Adaptada con permiso de Macmillan Publishers Ltd: *Genet Med*, Jones SA, et al. doi: 10.1038/gim.2015.108.

TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas

^aUna revisión retrospectiva de las planillas y extracción de datos de 35 pacientes diagnosticados con LAL-D antes de los 2 años de edad (26 con falla del crecimiento antes de los 6 meses de vida, 9 sin ella). ^bFalla del crecimiento se define como una pérdida de peso entre los 2 principales percentiles o un peso inferior al 10° percentil sin ganancia de peso durante ≥ 2 semanas o una pérdida $\geq 5\%$ del peso al nacer, después de las 2 semanas de edad dentro de los primeros 6 meses de vida.

^cDe 10 pacientes (5 con falla del crecimiento, 5 sin falla del crecimiento), 1 paciente recibió trasplante de hígado además de TCMH

1. Jones S, et al. *Genet Med*. 2015 Ago 27. Epub ahead of print. 2. Jones S, et al. Póster presentado en: Lysosomal Disease Network WORLD Symposium; February 11-13, 2014; San Diego, CA.

DLAL

Manifestaciones Clínicas. Niños y Adultos



Available online at www.sciencedirect.com



Digestive and Liver Disease 40 (2008) 784

**Digestive and
Liver Disease**

www.elsevier.com/locate/dld

Image of the month

Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease

S. Riva, M. Spada, M. Sciveres*, M. Minervini, D. Cintorino,
G. Maggiore, B. Gridelli

Pediatric Liver Transplantation, and Pediatric Hepatology, ISMETT, Palermo, Italy

Received 22 January 2008; accepted 29 January 2008

Available online 12 March 2008

- Presentación adultos.
 - Dislipemia.
 - Aterosclerosis acelerada con inicio precoz de enf. cardiovascular

ARTICLE IN PRESS

Review

 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease

Donna L. Bernstein¹, Helena Hülkova², Martin G. Bialer¹, Robert J. Desnick^{3,*}

¹Division of Medical Genetics, North Shore-Long Island Jewish Health System, 1554 Northern Boulevard, Suite 204, Manhasset, NY 11030, United States; ²Institute of Inherited Metabolic Disorders, Charles University, 1st Faculty of Medicine and The General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic; ³Department of Genetics & Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, Box 1498, Fifth Avenue at 100th Street, New York, NY 10029, United States

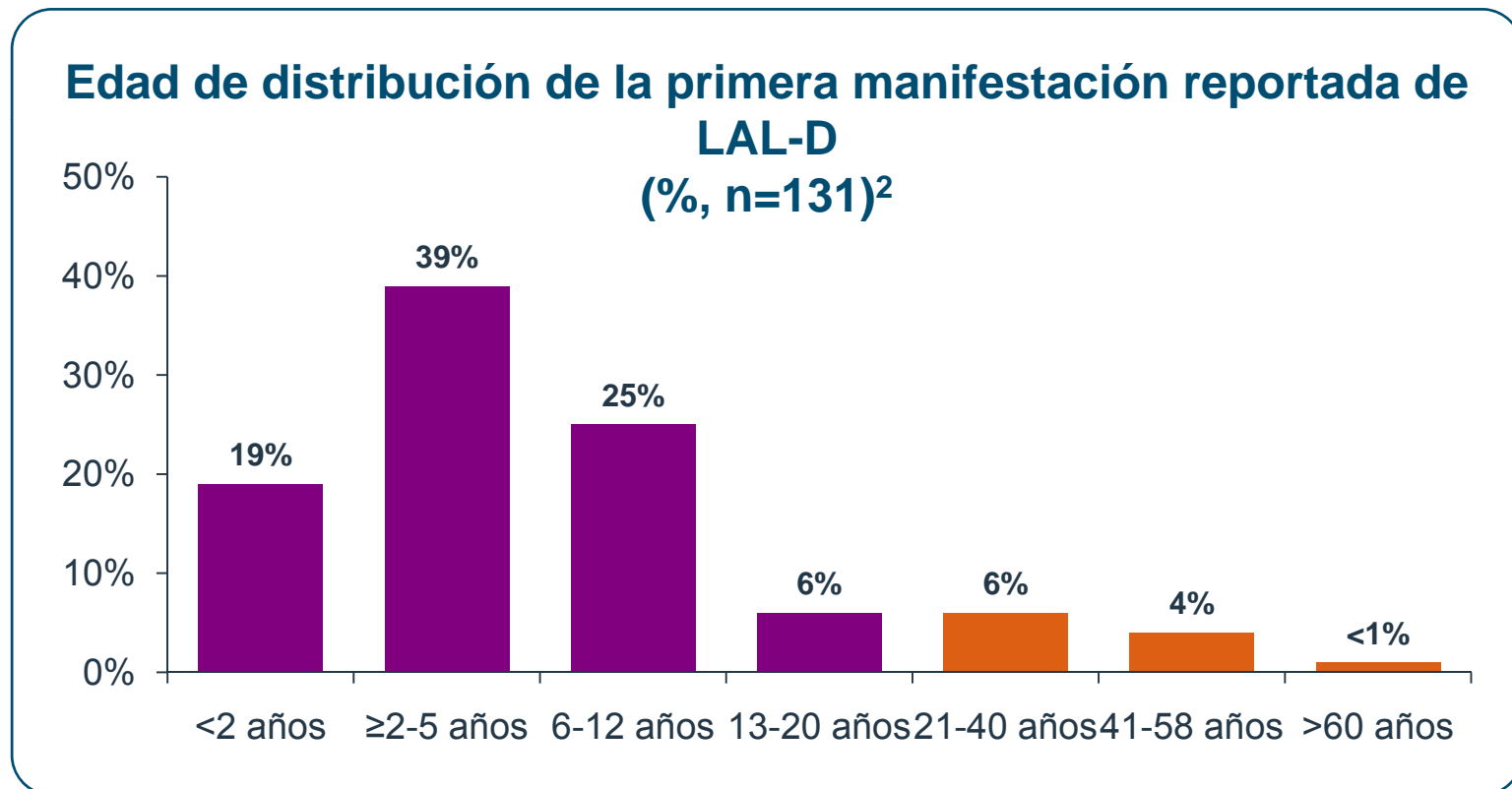
DLAL

135 pacientes

- x edad czo. sínt.: 5 a (RN – 68a)
- 83% ≤ 12 años
- Hepatomegalia: 99.3%
- Esplenomegalia: 74%
- Perfil lipídico dominante:
 - ↑ Col T. ↑ LDL. ↑ TG. ↓ HDL
- Manifestaciones hepáticas:
 - Esteatosis microvesic. -
 - Fibrosis -
 - Cirrosis micronodular ↓ +
 - HCC. 2 pac. 11 a y 52 a
- Enfermedad CV: Enf. Art. Coronaria. Aneurismas. Infarto cerebral.
- Otras: Diarrea/esteatorrea – Colestasis – Desnutrición - Anemia
- Muertes reportadas:
 - n= 11.
 - 73% disfunción hepática.
 - 50% < 21 a
- Tratamiento con Hipolipemiantes: (-) HMG- CoA red, no detuvo la progresión enf. hepática.
- Tx hepático 12/ 135
 - 5 – 14 años
 - 1/12 ICC progresiva post Tx
 - 1/ 12 Insuf. Renal x aterosclerosis (seguimiento incompleto)

La DLAL puede afectar a los individuos desde la infancia hasta la edad adulta^{1,2}

La edad promedio de las primeras manifestaciones reportadas de DLAL es 5 años (rango: nacimiento hasta los 68 años), carga sustancial en los pacientes pediátricos²





Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens

Helena Hulkova & Milan Elleder*

Institute of Inherited Metabolic Disorders, Charles University, 1st Faculty of Medicine and The General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

Date of submission 10 August 2011
Accepted for publication 17 October 2011

DLAL Histología

HEPATOMEGALIA



BIOPSIA HEPÁTICA

MACROSCOPIA



Color amarillo/ naranja

CORTES CON
PARAFINA



- Esteatosis microvesicular uniforme
 - Inmunomarcación prot. lisosomales.
(lípidos en lisosomas ≠ NAFLD
hepatocitos y células de Kupfer)
- Fibrosis – Cirrosis micronodular

MATERIAL
CONGELADO
EN FRESCO

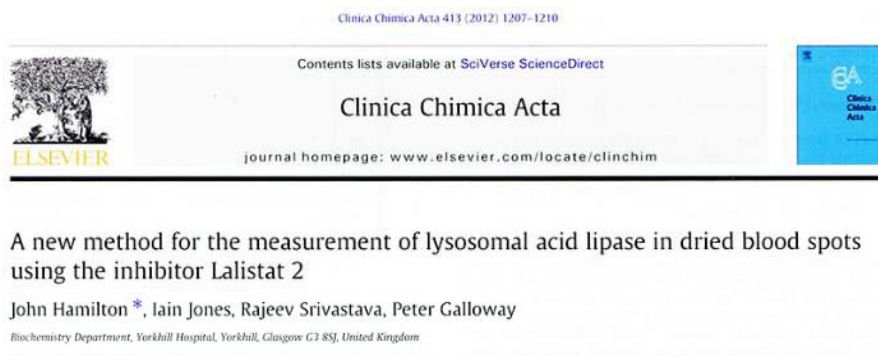


- Cristales de ésteres de colesterol
Birrefringentes con luz polarizada
Patognomónico de CESD

DLAL

Diagnóstico

- Datos clínicos y bioquímicos
- Actividad enzimática en leucocitos de SGE periférica – fibroblastos
 - Sustrato no específico para LAL. Falso (-) (actividad de otras lipasas)



- Gota de sangre seca. En presencia de un potente (-) de LAL “Lalistat” (2)
- La actividad es consecuencia de la ≠ de los resultados con (-) y sin (-)
- \perp 0,5 – 2,3 nmol/ punch/ h
- Identifica a individual sanos – portadores(0.15 – 0.4) y enfermos (< 0,3)
- Variantes patogénicas del gen Lipa

DLAL

Diagnóstico Diferencial

- Hepatoesplenomegalia
 - Niemann Pick A – B
 - Enfermedad de Gaucher
 - Glucogenosis
- Enfermedad hepática
 - NAFLD – NASH
 - Cirrosis Criptogénica
 - Enfermedad de Wilson (esteatosis microvesicular)
- Dislipemia
 - Hipercolesterolemia familiar AD - AR

DLAL

Tratamiento (Inespecífico)

- Hipolipemiantes y dieta baja en grasas (resultados ambiguos). No evita la progresión de enfermedad hepática
- Tx de médula ósea en enfermedad de Wolman. Escasa experiencia y ↑ de mortalidad
- Tx hepático → Cirrosis hepática descompensada. No evitaría el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas

DLAL

Tratamiento de Reemplazo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

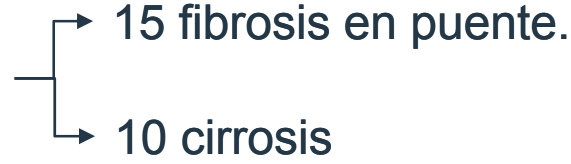
ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency

B.K. Burton, M. Balwani, F. Feillet, I. Barić, T.A. Burrow, C. Camarena Grande, M. Coker, A. Consuelo-Sánchez, P. Deegan, M. Di Rocco, G.M. Enns, R. Erbe, F. Ezgu, C. Ficicioglu, K.N. Furuya, J. Kane, C. Laukaitis, E. Mengel, E.G. Neilan, S. Nightingale, H. Peters, M. Scarpa, K.O. Schwab, V. Smolka, V. Valayannopoulos, M. Wood, Z. Goodman, Y. Yang, S. Eckert, S. Rojas-Caro, and A.G. Quinn

DLAL. Material y Métodos

Tratamiento de Reemplazo Enzimático (Sebelipasa α)

- N= 66 pacientes con diagnóstico de DLAL (Act enz/ gen lipa)
- Edad: 4 – 69 a (50% < 18 a)
- Biopsia basal: 32 
 - 15 fibrosis en puente.
 - 10 cirrosis
- Tratamiento: Sebelipasa α 1 mg/kg/día E.V., semana por medio.

> 20 semanas apertura de ciego

DLAL. Resultados

Tratamiento de Reemplazo Enzimático (Sebelipasa α)

Endpoint	Sebelipase α N=36	Placebo N=30	P-Value
Primary endpoint			
Normalisation of ALT level n/N %	11/36 (31)	2/30 (7)	0.03
Secondary endpoints			
Change from baseline in LDL colesterol level, % points	-28.4 \pm 22.3	-6.2 \pm 13	<0.001
Change from baseline in non - LDL colesterol level, % points	-28.0 \pm 18.6	-6.9 \pm 10.9	<0.001
Normalisation of AST level, n (%)	15/36 (42)	1/29 (3)	<0.001
Change from baseline in triglyceride, level % points	-25.5 \pm 29.4	-11.1 \pm 28.8	0.04
Change from baseline in HDL colesterol, level % points	-19.6 \pm 16.8	-0.3 \pm 12.4	<0.001
Change from baseline in hepatic fat content, level % points	-32.0 \pm 26.8	-4.2 \pm 15.6	<0.001
Reduction in steatosis, n (%)	10/16 (32)	4/10 (40)	0.42
Change from baseline il liver volumen, % points	-10.3 \pm 10.5	-2.7 \pm 10.1	-

DLAL

Resultados

- Eventos adversos
 - Frecuentes
 - Cefalea
 - Fiebre
 - Diarrea
 - Dolor orofaríngeo
 - Nasofaringitis
 - Serios
 - n= 3 2/3 asociados a la infusión (1 requirió Difenhidramina)

DLAL

Conclusión

- El tratamiento con Sebelipasa α resulta en reducción de las alteraciones hepáticas y lipídicas en niños y adultos con DLAL.

Sebelipasa α fue aprobada por la Unión Europea (E.M.A) y E.E.U.U. (FDA) en 2015, para el tratamiento de pacientes con DLAL de cualquier edad.

< 6 meses: 1 mg/kg/ día \rightarrow 3 mg/kg/ día

Niños y adultos: 1 mg/kg/ día

DLAL

Conclusiones (I)

- El DLAL es una enfermedad poco frecuente con especial impacto en la población pediátrica.
- Disponemos hoy de tratamiento de reemplazo (Sebelipasa α) con resultados promisorios.
- Es necesario sospecharla, especialmente en recién nacidos con formas graves de presentación donde el tratamiento precoz modifica la morbimortalidad.

DLAL

Conclusiones (II)

- Es importante el seguimiento a largo plazo para evaluar el efecto sobre la progresión del daño hepático (datos histológicos).
- La superposición de las principales manifestaciones clínicas con otras enfermedades de mayor prevalencia (NAFLD – dislipemia) nos obliga a establecer el diagnóstico diferencial especialmente en aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento.

MUCHAS GRACIAS.

Dra. Marcela Galoppo
mgaloppo@Hotmail.com