

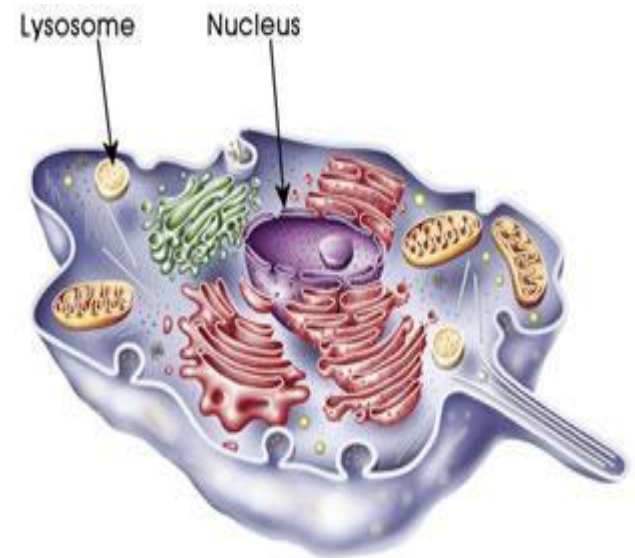
Descripción general
de la deficiencia de lipasa
ácida lisosómica (LAL)

Carlos Ruchaud

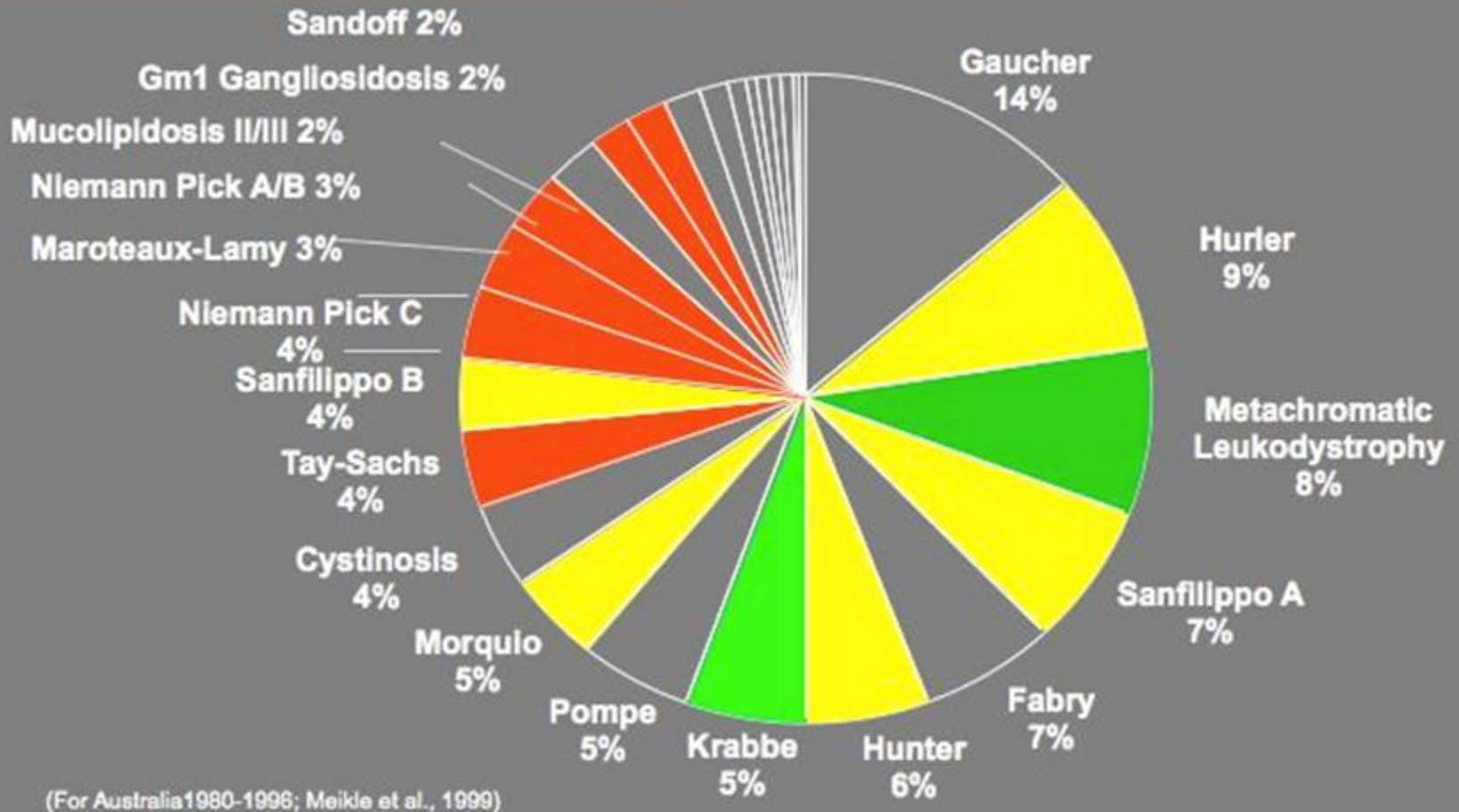
Abril de 2013

Enfermedades de Depósito Lisosomal (Lysosomal Storage Disorders - LSDs)

- Grupo de enfermedades causadas por deficiencia de enzimas lisosomales
- Los lisosomos tienen por función la digestión de sustancias que pueden originarse tanto en el interior como en el exterior de la célula (sustratos)
- Además de determinado límite, el acúmulo empieza a promover disfunción de las células, tejidos y órganos afectados, produciendo los síntomas y señales de la enfermedad.



Enfermedades de Depósito Lisosomal (LSD)



Terminología de la deficiencia de LAL

La deficiencia de LAL también se conoce como:

- Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol o EDEC (deficiencia de LAL de inicio tardío)
- Cholesteril Ester Storage Disease (CESD)
- Enfermedad de Wolman (deficiencia de LAL de inicio temprano)
- Deficiencia de hidrolasa ácida de ésteres de colesterol, tipo 2
- Deficiencia de lipasa ácida
- Enfermedad por deficiencia de hidrolasa ácida de ésteres de colesterol
- Deficiencia por el gen LIPA

Algunos trastornos relacionados pueden incluir:

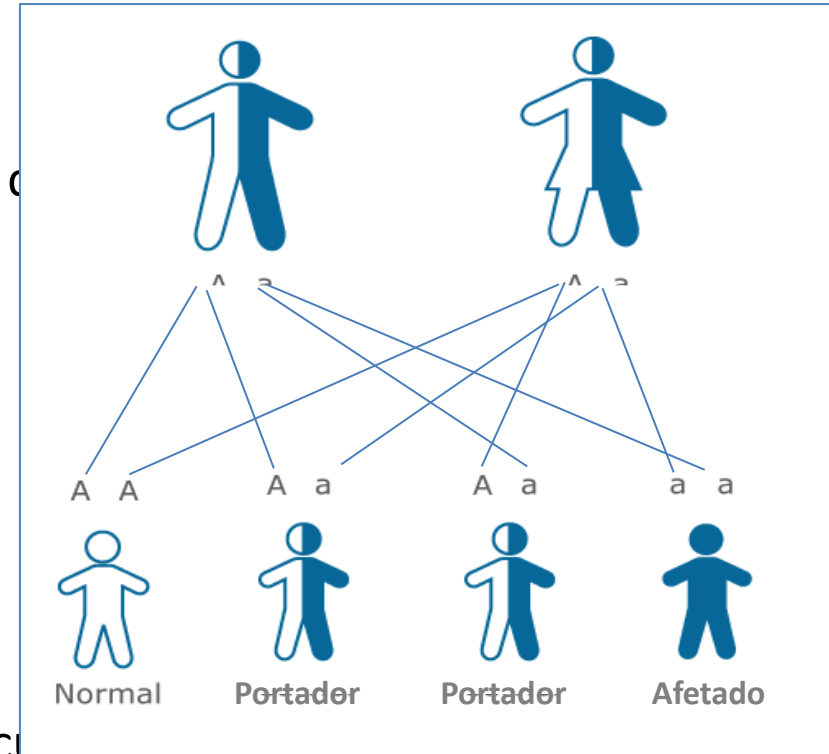
- Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)
- Esteatohepatitis no alcohólica (ENA)
- Hepatopatía alcohólica
- Cirrosis criptogénica
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Síndrome de Chanarin Dorfman

Discusión

- Biología de la deficiencia de LAL
- Reconocimiento y diagnóstico precoces de la deficiencia de LAL de inicio temprano
- Mejores prácticas de atención complementaria
- Opciones clínicas en la deficiencia de LAL de inicio temprano

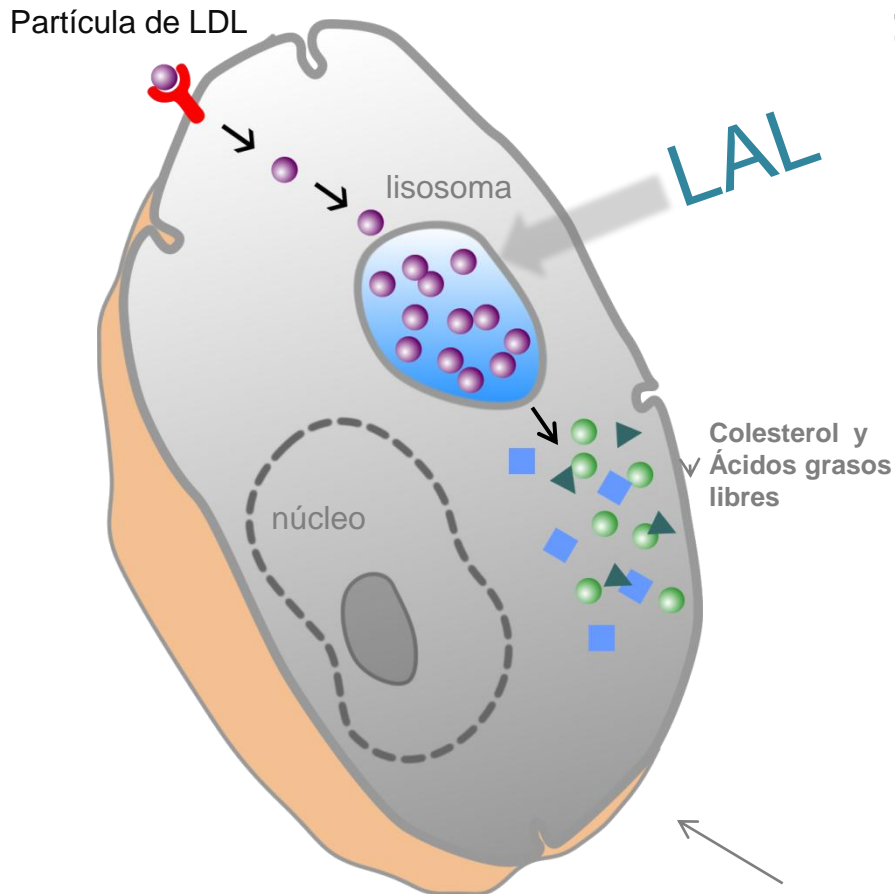
Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosómica (LAL)

- Deficiencia de LAL es una enfermedad caracterizada por el depósito de lípidos en los lisosomas (lipasa ácida lisosómica)
- Se presenta en todos los niveles de gravedad. En general se clasifica en 2 grupos fenotípicos:
 - Início temprano (Doença de Wolman), ocurre en la infancia
 - Início tardío – Late Onset (también conocido como enfermedad por depósito de ésteres de colesterol [EDEC] o Cholesteryl Ester Storage Disease [CESD]), afectando niños y adultos

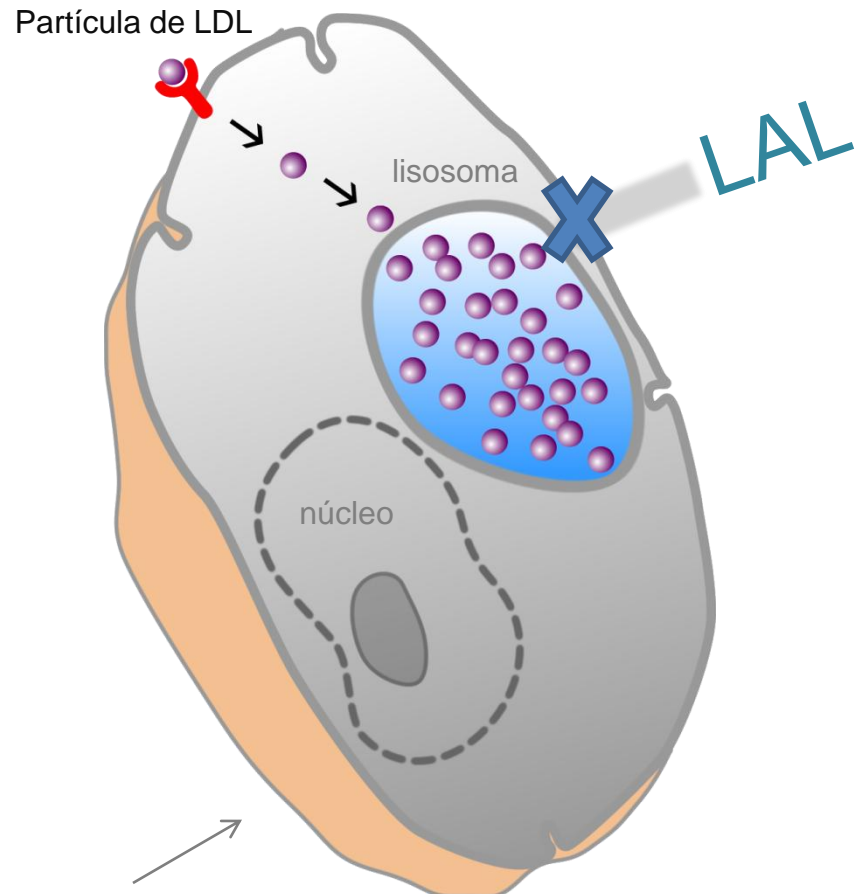


Lipasa Ácida Lisosómica (LAL)

Individuos Normales



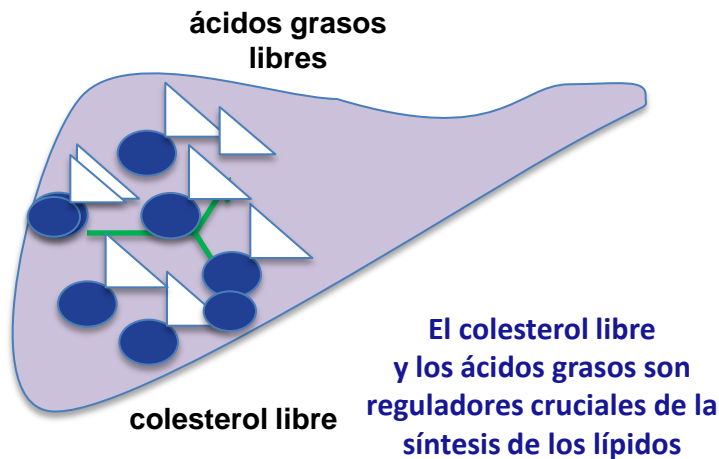
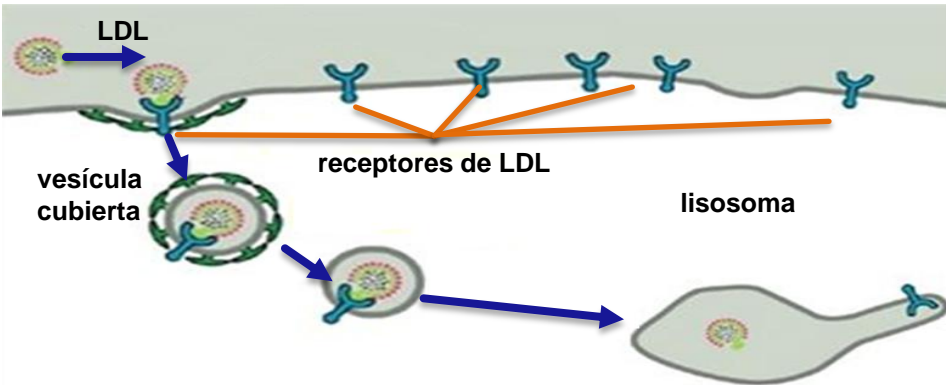
Pacientes con Deficiencia de LAL



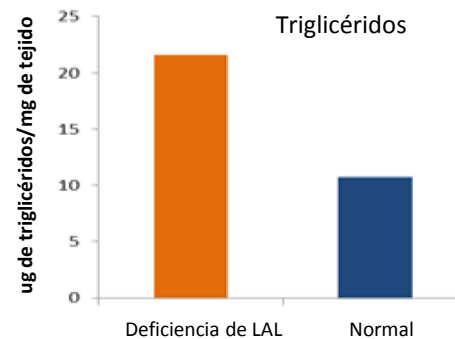
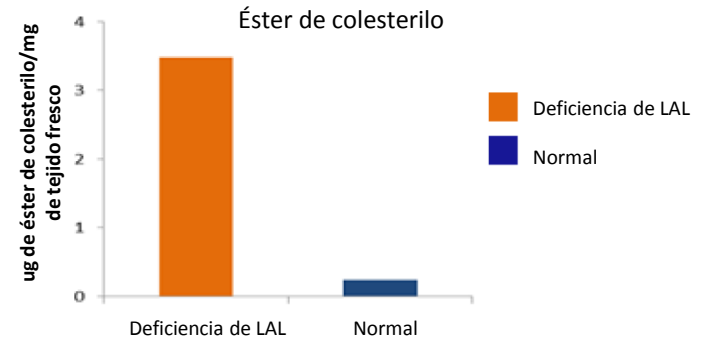
Hepatócito

Biología de la lipasa ácida lisosómica (LAL)

ENDOCITOSIS



Contenido de lípidos en el hígado en modelo de deficiencia de LAL

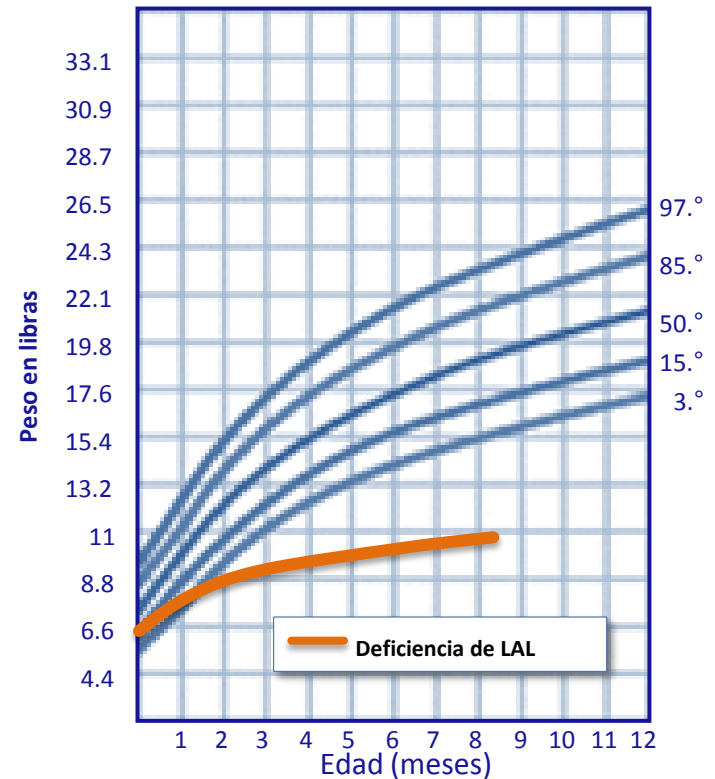


Deficiencia de LAL de inicio temprano

Signos y síntomas

- Generalmente sanos al nacer
- Manifestaciones importantes en el hígado y los intestinos
 - Profundo retraso del crecimiento
 - Hepatomegalia e insuficiencia hepática
 - Esplenomegalia
 - Vómitos persistentes
 - Distensión abdominal
- Calcificación suprarrenal en algunos pacientes
- Después de presentarse los síntomas, la enfermedad avanza muy rápido (por lo general en 2 ó 3 meses)

Percentiles de peso por edad:
Varones, del nacimiento a los 12 años

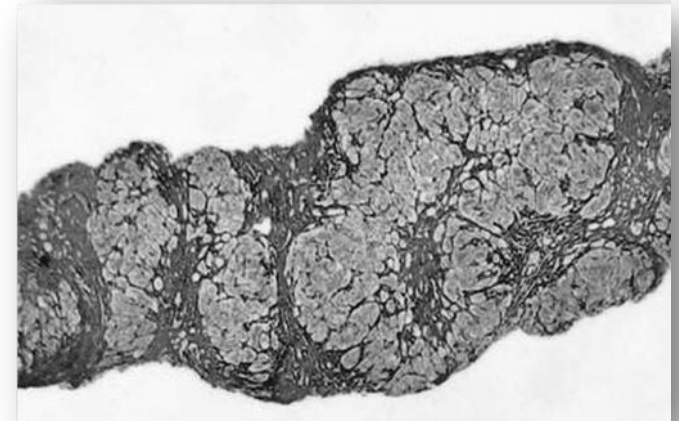


Deficiencia de lipasa ácida lisosómica de inicio temprano también llamada enfermedad de Wolman

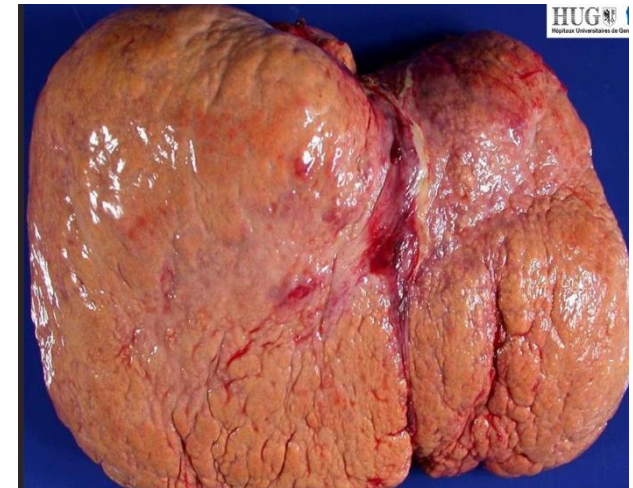


Deficiencia de LAL (EDEC/CESD): una enfermedad rara con un fenotipo común

- Prevalencia estimada de 1:40,000-1:300,000^{1,2}
 - Similar a otras Enfermedades Lisosómicas (e.g., Gaucher, Fabry, Pompe)
- Manifestaciones hepáticas importantes
 - Esteatosis microvesicular
 - Hepatomegalia
 - Transaminasas elevadas
- Cardiovascular
 - Hiperlipoproteinemia Tipo II ou IIB
 - HDL bajo
- Enfermedad de Wilson
 - Igualmente rara, pero más conocida



Biópsia hepática demonstrando cirrose em paciente de CESD com 5 anos de idade



Macroscopia hígado CESD

¹ Muntoni, et al; "Prevalence of Cholesteryl Ester Storage Disease", Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, July 19,2010

¹ Grabowski et al., "Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum", OMMBID, 2012.

La Deficiencia de LAL (EDEC/CESD) de comienzo tardío se manifiesta a cualquier edad

Edad	Manifestación
2	Hepatoesplenomegalia, hiperlipidemia e hipertransaminemia determinadas incidentalmente, con hígado de color entre anaranjado y amarillo (<i>Dalgic et al., 2006</i>)
4	Hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La biopsia hepática mostró esteatosis, infiltración de hepatocitos y macrófagos con lípidos (<i>Fernández-Aragón et al., 2004</i>)
5	Hiperlipoproteinemia, diarrea prolongada y hepatoesplenomegalia, hígado cirrótico y aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales con calcificación (<i>Matthews et al., 2004</i>)
5	Hipercolesterolemia y hepatoesplenomegalia (<i>Thavarunakul et al., 1995</i>)
7 y 9	(Hermanos) Fibrosis hepática e hipertensión portal. Várices esofágicas y placas aórticas en el niño mayor, con muerte a los 7 y 9 años de edad (<i>Beudet et al., 1977</i>)
9	(Gemelos) Valores altos de enzimas hepáticas, hiperlipidemia, hepatoesplenomegalia y alrededor de 5 % de actividad de LAL (<i>Pisciotta et al., 2009</i>)
11	Hiperlipidemia (323 mg/dl de colesterol, 259 mg/dl de triglicéridos) y valores altos de enzimas hepáticas (<i>Decarlis et al., 2009</i>)
13	Hepatomegalia (<i>Weiler et al., 2009</i>)
18	Hepatomegalia, aumento de los valores de triglicéridos y valores bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) (<i>Tadiboyina et al., 2005</i>)
26	Dolor abdominal, aumento de los valores de las pruebas de la función hepática (liver function tests, LFTs), heterocigoto compuesto con alelo común (<i>Hooper et al., 2008</i> y <i>Cummings et al., 1995</i>)
36	Hepatoesplenomegalia y anemia, valores altos de quitotriosidasa y acumulación de ésteres de colesterol en fibroblastos cutáneos (<i>vom Dahl et al., 1999</i>)
41	Diarrea crónica que causó deterioro por pérdida de peso, aumento de los valores de las LFT y de células de Kupffer en el hígado (sinusoides y sistema porta) (<i>Drebber et al., 2005</i>)
51	Hipercolesterolemia, aterosclerosis acelerada y cáncer hepático, sin hepatomegalia (<i>Elleder et al., 2000</i>)
68	Hiperlipidemia grave/valores bajos de HDL; heterocigoto compuesto con dos alelos raros (<i>Pisciotta et al., 2009</i>)

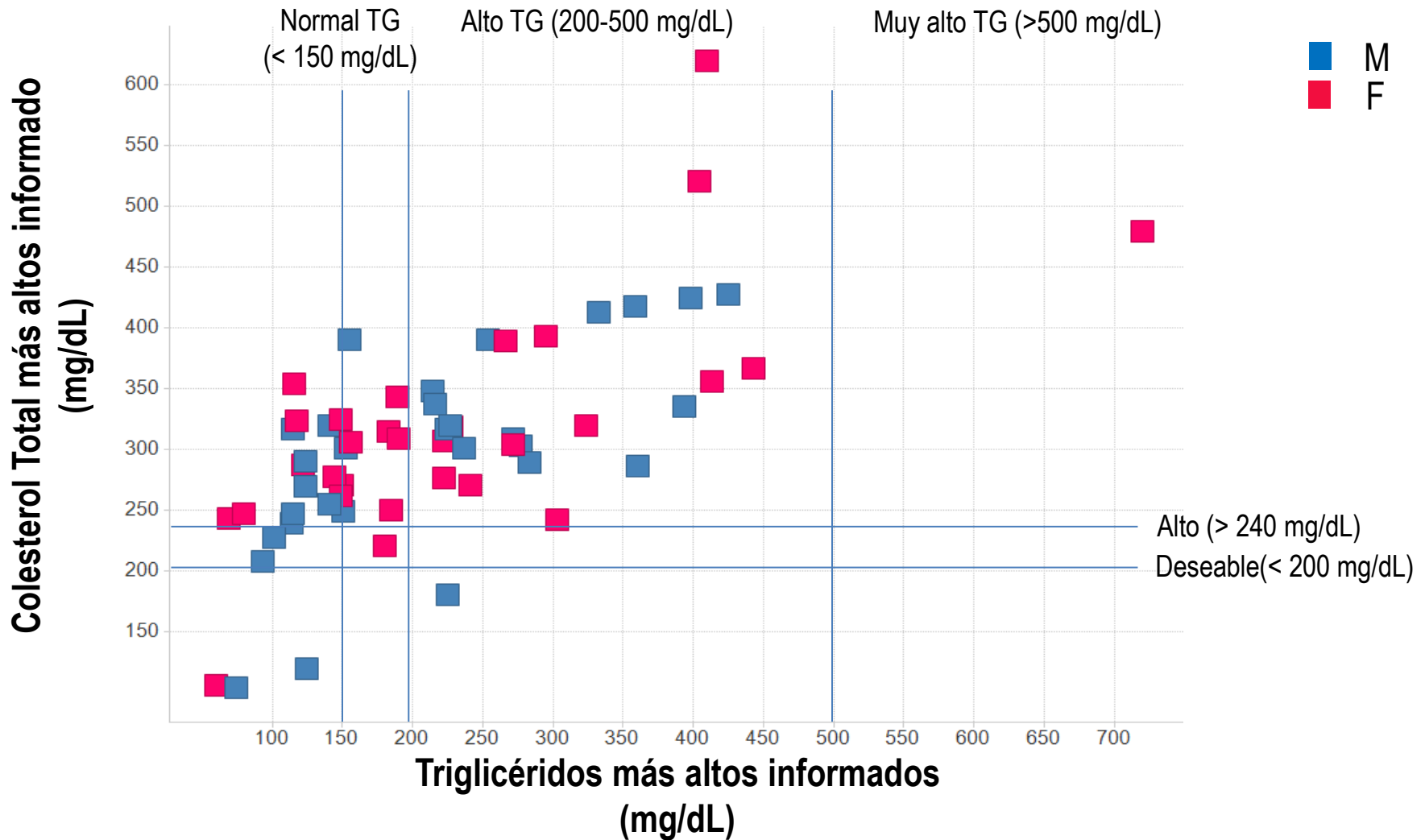
Morbilidad y mortalidad significativas en la Deficiencia de LAL tardia (EDEC/CESD)

- Publicaciones - revisión
 - 111 casos identificados
 - 11 excluidos por duplicidad o datos insuficientes
 - 100 casos analizados
 - 88 vivos
 - 6 fallecidos
 - 6 sin info de sobrevida
 - De los 88 casos informados como vivos
 - 6 trasplante de hígado
 - De los 82 individuos vivos y no sometidos a trasplante
 - 10 presentan evidencia histológica de cirrosis, o signos clinicos de hepatopatia crônica

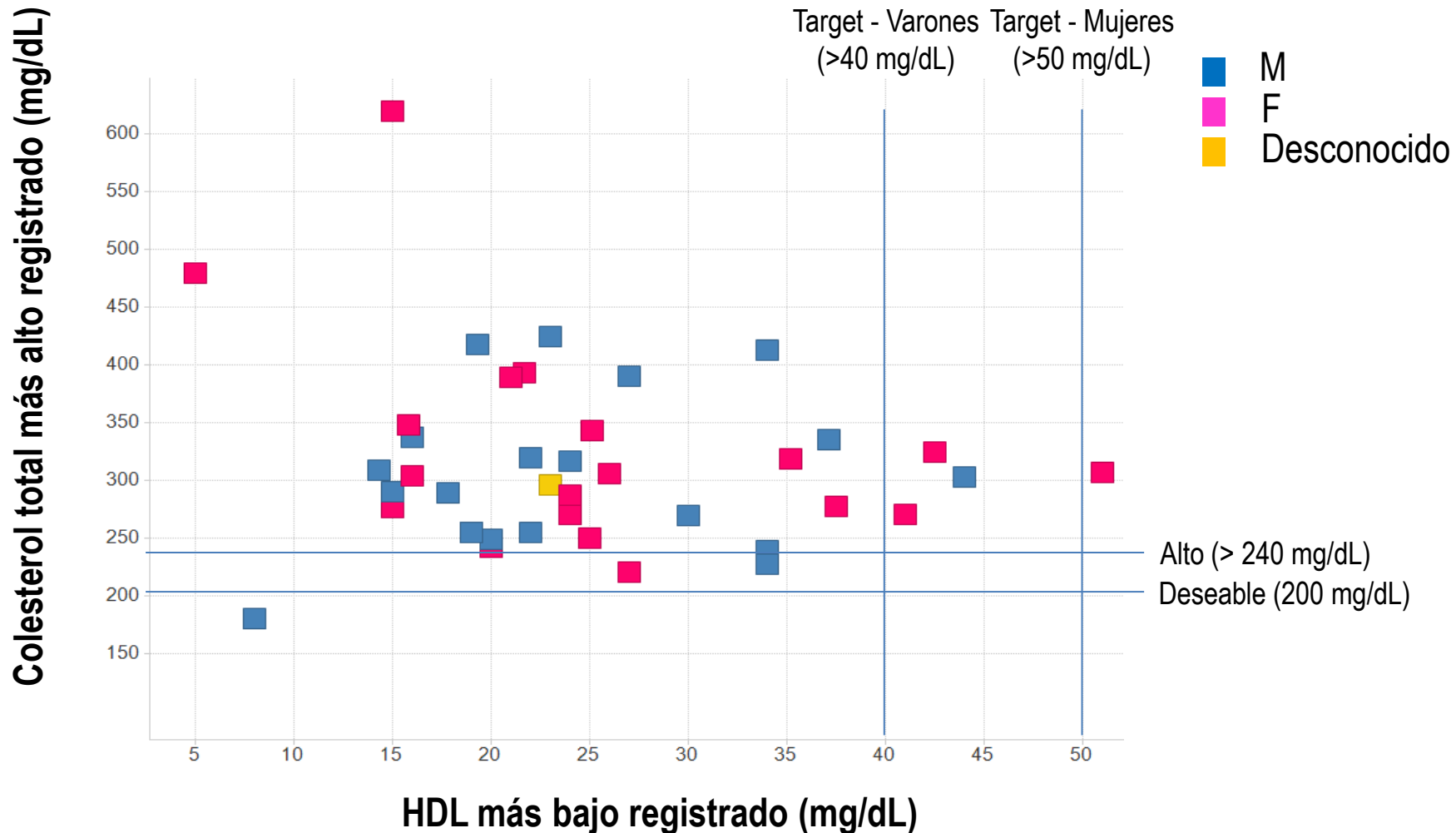
22 de 94 (23%) casos publicados falleceram, recibiran trasplante hepático o presentan hepatopatia crónica

	Idade
	Anos
Muerte	7, 9, 18, 21, 52, 56
Trasplante	7, 9, 11, 11, 12, 14
Cirrosis o cuadro clínico de insuficiencia hepática/fibrosis	7, 9, 18, 21, 52, 56

Hipercolesterolemia es un hallazgo característico en la Deficiencia de LAL tardía (EDEC/CESD)



Deficiencia de LAL poco reconocida como causa de HDL bajo (publicaciones)



Comienzo tardío (EDEC/CESD): Diagnóstico diferencial

Hígado	Esteatosis microvesicular	Hepatomegalia	Transaminasas altas
Lípidos	LDL \geq 160 mg/dL	HDL \leq 40 mg% Varones HDL \leq 50 mg% Mujeres	
Otros	Estatura baja inexplicable	Malabsorción	

Deficiencia de LAL de comienzo tardío (EDEC)	Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)	Esteatohepatitis no alcohólica (ENA)
	Hipercolesterolemia familiar (FH)	Síndrome metabólico
Trastorno por almacenamiento de glucógeno	Hepatopatía alcohólica (HA)	Cirrosis criptogénica

También está disponible el ensayo de actividad enzimática en mancha de sangre seca (dried blood spot, DBS).⁶ Si desea solicitar información sobre lugares donde se realiza actualmente esta prueba, comuníquese con Synageva al correo electrónico: medinfo@synageva.com.

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

Helena Hůlková & Milan Elleder*

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

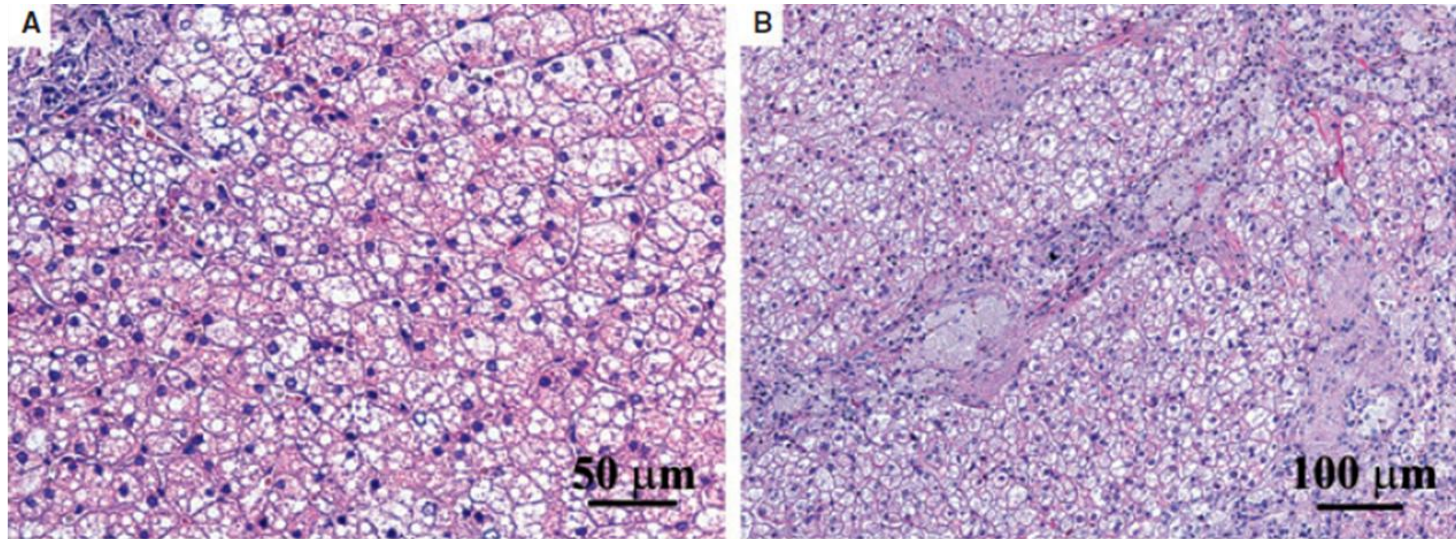


Figure. Liver in cholesterol ester storage disease (CESD). **A,B**, Uniform microvesicular steatosis in the early stage of the disease (**A**) leading to fibrosis with further progression of the disease (**B**, adult form) [haematoxylin and eosin (H&E)].

Sospecha diagnóstica de LAL

Histopatologia hepática

Descrição	Deficiencia de LAL	EHNA/ENA
Esteatosis microvesicular predominante (gotitas pequeñas)	√	
Esteatose microvesicular predominante (gotitas grandes)		√
Macrófagos espumosos, ricos en ceróide	√	
Pérdida de lipopigmento	√	
Corpúsculos de Mallory		√
Birrefringência em cruz-de-malta (congelación)	√	
Presencia de marcadores imunohistoquímicos lisosómicos en torno de gotitas de grasa	√	

Se recomiendan pruebas de rutina para excluir el diagnóstico de EDEC en ciertos casos

GASTROENTEROLOGY 2012;142:1592-1609

AGA

The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology

NAGA CHALASANI, MD, FACG,* ZOBBAIR YOUNOSSI, MD, FACG,† JOEL E. LAVINE, MD, PhD,‡ ANNA MAE DIEHL, MD,§ ELIZABETH M. BRUNT, MD,¶ KENNETH CUSI, MD,¶ MICHAEL CHARLTON, MD,** and ARUN J. SANYAL, MD††

*Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; †Center for Liver Disease and Department of Medicine, Inova Fairfax Hospital, Falls Church; ‡Columbia University, New York, NY; §Duke University, Durham, NC; ¶Washington University, St. Louis, MO; **University of Florida, Gainesville, FL; ***Mayo Clinic, Rochester, MN; ††Virginia Commonwealth University, Richmond, VA

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

Reprinted from JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY & NUTRITION
Vol. 54 No. 5 May 2012

Copyright © 2012 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Published by Lippincott Williams & Wilkins Printed in U.S.A.

CONSENSUS STATEMENT

Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee

*Pietro Vajro, †Selvaggia Lenta, ‡Piotr Socha, §Anil Dhawan, ¶Patrick McKiernan,
¶Ulrich Baumann, **Ozlem Durmaz, ††Florence Lacaïlle, †††Valerie McLin, and ††††Valerio Nobili

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in children and adolescents in the United States, and most probably also in the rest of the industrialized world. As the prevalence of NAFLD in childhood increases with the worldwide obesity epidemic,

exclusion of other liver diseases. Overweight/obese children with normal ultrasonographic imaging and normal liver function tests should still be monitored due to the poor sensitivity of these tests at a single assessment. Indications for liver biopsy include the following: to rule out other

Populaciones de alto riesgo a considerar para el screening de Deficiencia de LAL

GI/Hepatología

- Pacientes NO obesos
 - Hepatomegalia persistente
 - Transaminasas altas sin causa definida
- Pacientes con significativa de esteatosis microvesicular

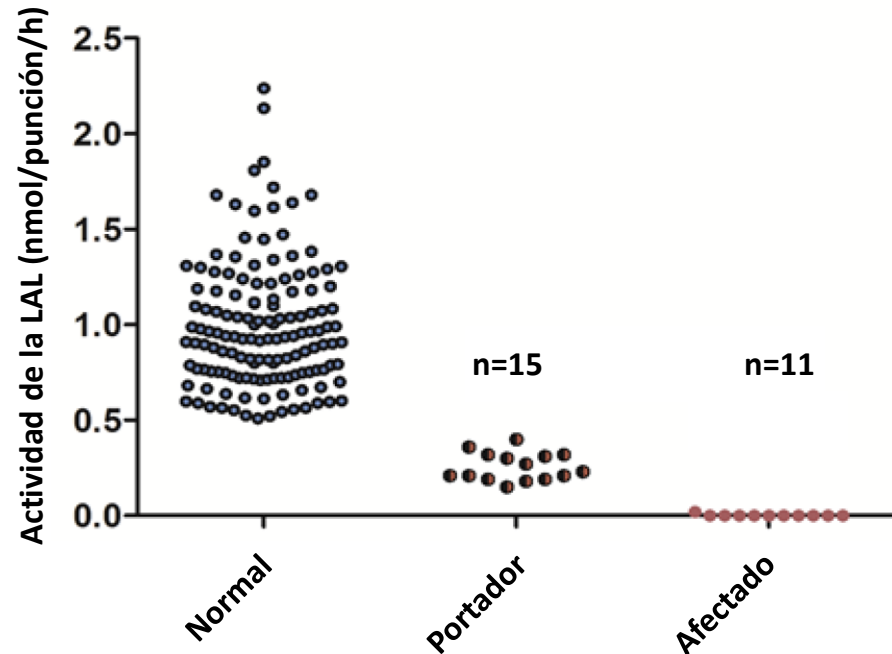
Lipidología

- Pacientes NO obesos
 - LDL alto (≥ 160 mg/dL, 4.1 mmol/L)
 - HDL bajo :
 - Varones ≤ 40 mg/dL;
 - Mujeres ≤ 50 mg/dL

El análisis de la actividad enzimática en muestra de sangre seca (MSS/DBS) puede apresurar las pruebas de deficiencia de LAL

- Permite la posibilidad de hacer pruebas a poblaciones de alto riesgo
- Un inhibidor de la LAL muy específico es crucial para los métodos
 - La actividad de la LAL se determina midiendo la actividad total de la lipasa y la actividad de la lipasa en presencia del inhibidor

Actividad de la LAL en controles normales, pacientes con deficiencia de LAL y portadores.



Ventajas del análisis de actividad enzimática en muestra de sangre seca sobre el método tradicional

Descripción	Leucocitos	Muestra de sangre seca (MSS)
Logística	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la actividad enzimática si no se recibe enseguida de tomar la muestra • Requiere materiales de envío biopeligrosos más complicados • Puede ser necesaria la distribución refrigerada 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor estabilidad • Recipientes o sobres de envío convencionales • Distribución a temperatura ambiente
Proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso lento • Se puede analizar cantidades limitadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Se necesita un volumen de muestra limitado • Se puede adaptar los métodos a placas de 96 pocillos • Proporciona resultados rápidos

Deficiencia de LAL: ¿dónde hacer las pruebas diagnósticas?

Ubicación	Laboratorio	Informaciones
Brasil	Rede DLD Brasil Medical Genetics Service Hospital de Clinicas de Porto Alegre	Tel + 55 51 33598011 dld@ufrgs.br www.dld.ufrgs.br (in development)
United Kingdom	Yorkhill Hospital (Glasgow, Scotland)	John Hamilton, MS Phone: +44 (0) 141-354-9044 Email: john.hamilton2@ggc.scot.nhs.uk Website: http://www.nhsggc.org.uk/content/default.asp?page=home_biochemistryyorkhill
United States	LabCorp (Research Triangle Park, NC)	Phone: 1-800-345-4363 Website: www.labcorp.com/wps/portal/provider/testmenu (LAL Deficiency test code: 402300)
	Massachusetts General Hospital Neurogenetics DNA/Biochemical Diagnostics Lab (Boston, MA)	Kendrick Goss, PhD Phone: +1 (617) 967-2045 Email: kagoss@partners.org Website: www.massgeneral.org/research/resourcecelab.aspx?id=43

www.genetests.org: Hacer click en “laboratory directory”. Teclear “Wolman” en “Disease Name”. Click en “Testing”.

www.orpha.net: Click en “Diagnostic Tests”. Digite “Wolman” en la categoria

Deficiencia de LAL : ¿tratamientos?

- Actualmente no hay tratamientos aprobados
- Se ha probado en algunos pacientes el trasplante experimental de células madre hematopoyéticas —que incluye trasplante de médula ósea y sangre del cordón umbilical— pero está asociado a graves complicaciones (p. ej., muerte, enfermedad del injerto contra el huésped y otros efectos a largo plazo y tardíos)
- En el comienzo tardío, las dislipidemias se tratan con dieta y hipolipemiantes, pero sin evidencias todavía de interferir en la evolución de la enfermedad

Terapia de Reemplazo Enzimático ha cambiado dramáticamente el curso de varias enfermedades lisosomales

Enfermedad de Gaucher

Paciente con 4 años de TRE

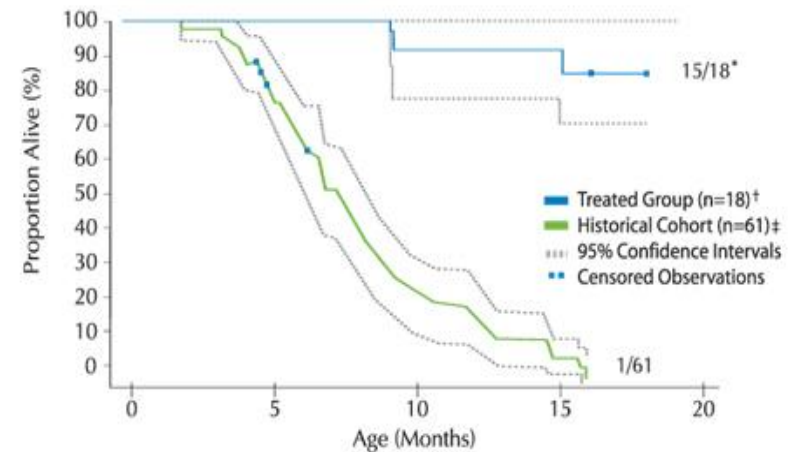
(Greg Grabowski, Cincinnati Children's Hospital)



Enfermedad de Pompe

Mejoría en la supervivencia con TRE en bebés

Kaplan-Meier Analysis for Proportion of Treated Patients Alive and Free of Invasive Ventilator Support vs. Proportion of Untreated Historical Control Patients Alive, Both at 18 Months of Age¹



Treated	18					17			15				
Untreated	61	60	59	51	38	29	22	16	11	9	5	4	1
	No. of Patients												

¹17% (3/18) required invasive ventilator support

[†]Two patients younger than 18 months of age after 52 weeks of treatment were censored in the analysis

[‡]Six patients were censored as their survival status was unknown. They were censored at the age at which they were last known to be alive.

Terapia de reemplazo enzimático (TRE) para la deficiencia de LAL

- La terapia de reposición enzimática (TRE) está aprobada para el tratamiento de varias otras enfermedades del almacenamiento lisosomal, como las de Gaucher, Fabry, Pompe, etc., pero no para la deficiencia de LAL
 - La TRE implica reponer una enzima faltante en las personas con deficiencia o carencia de la enzima en particular.
- *Sebelipase alfa* se está investigando como posible tratamiento para todas las formas de la deficiencia de LAL
- Para obtener información sobre los ensayos clínicos, visite <http://www.clinicaltrials.gov> (buscar Synageva), o <http://www.clinicaltrials.gov> (search term: sebelipase)

Sinopsis de la *Sebelipase Alfa*

- *Sebelipase alfa* (enzima de lipasa ácida lisosómica (LAL) humana recombinante), es una terapia de reposición enzimática en investigación para la deficiencia de LAL, un trastorno del almacenamiento lisosomal
- *Sebelipase alfa* fue diseñada para restituir la funcionalidad de la enzima LAL, que es responsable del metabolismo de los ésteres del colesterol y los triglicéridos que son llevados a los lisosomas por diversas rutas, incluida la endocitosis mediada por el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL).
- Ensayos clínicos se encuentran en curso, para determinar la seguridad y eficacia del *sebelipase alfa* en pacientes con deficiencia de LAL
- *Sebelipase alfa* recibió designaciones de medicamento huérfano en EE. UU. y la Unión Europea en 2010 para la deficiencia de LAL

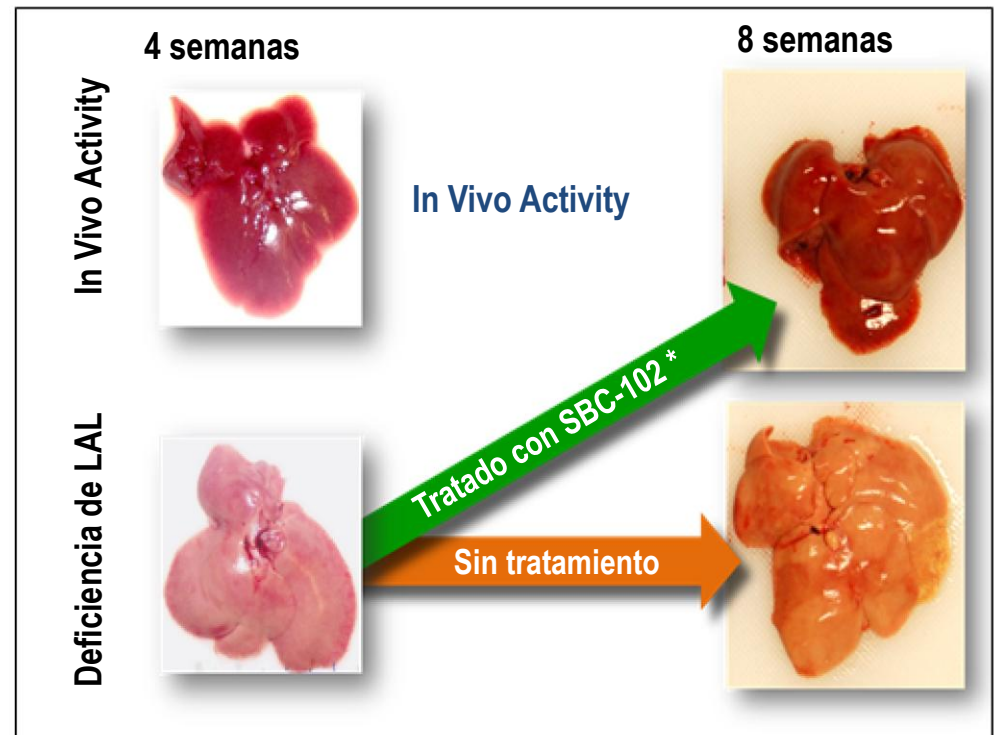
Sebelipase alfa

Dianas y actividad en estudios preclínicos

Diana celular y efectos

- Manosa /GlcNac terminal y manosa 6 fosfato (M6P) para administración dirigida
- Absorción en las células clave, incluidos los macrófagos
- Localización lisosómica demostrada
- Corrige la deficiencia enzimática

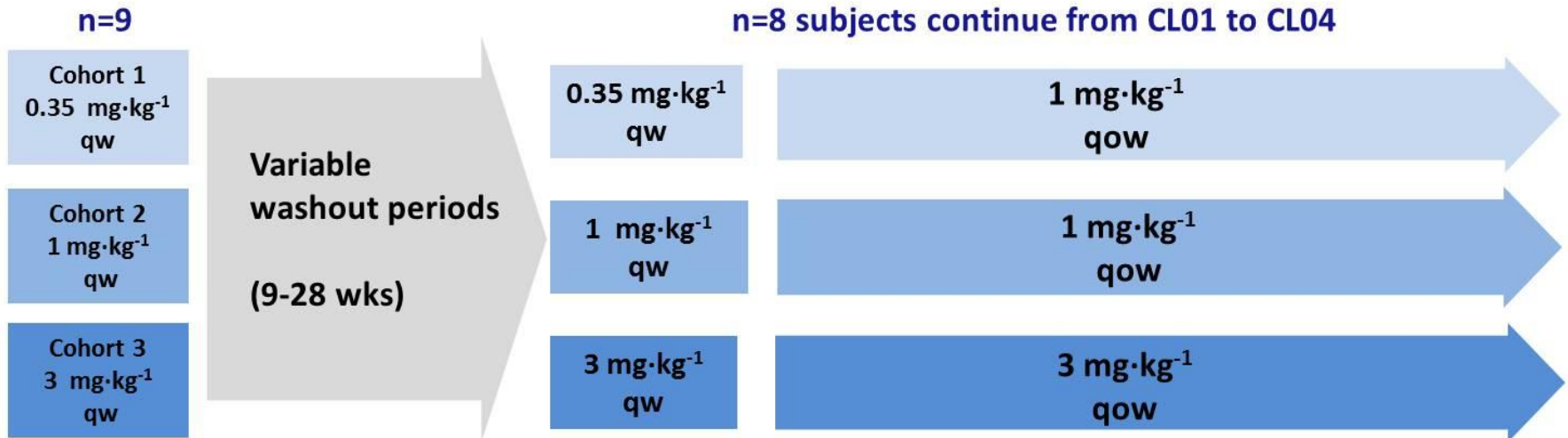
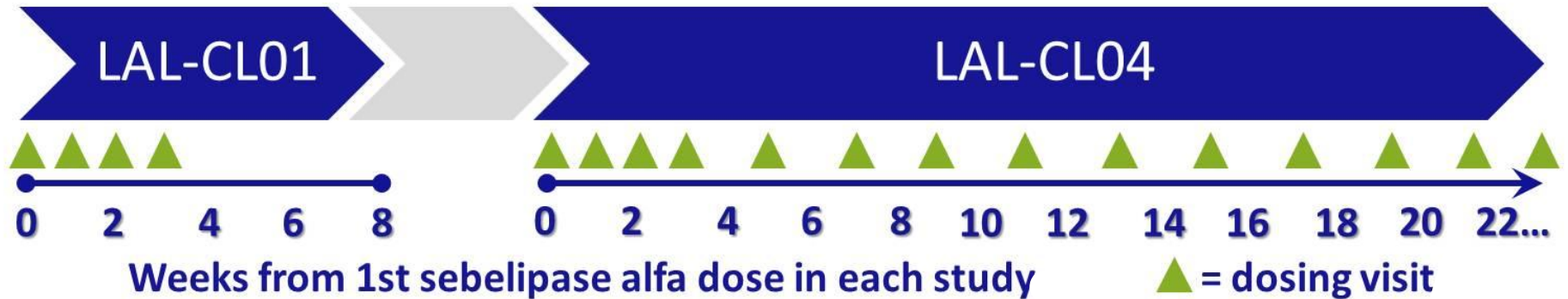
Actividad *in vivo*



*Sebelipase alfa 5mg/kg⁻¹ una vez por semana durante 4 semanas

LAL-CL01 / LAL-CL04

Ensayo clínico Fase 1/2



Subjects (18-65 yrs) were required to have documented LAL deficiency, hepatomegaly and/or transaminases $\geq 1.5 \times \text{ULN}$, and may be on lipid-lowering agents (stable dose for ≥ 4 weeks).

LAL-CL01 - Baseline

	Pacientes	Parámetro	Normal	Mediana (Range)
Edad (mediana, años)	29	TGP (ALT) en U/L	≤67	76 (22 to 119)
Masculino/Femenino (n)	6 / 3	TGO (AST) en U/L	≤50	56 (37 to 69)
Caucásicos (n)	9	Colesterol T (mg/dL)	69-232	182 (116 to 391)
Peso (mediana, kg)	72	LDL-C (mg/dL)	≤162	135 (70 to 300)
BMI (mediana, kg/m ²)	25.2	HDL-C (mg/dL)	≥35	39 (22 to 49)
BMI ≥ 30 kg/m ² (n)	1	Triglicéridos (mg/dL)	≤199	124 (80 to 277)
Hepatomegalia (n)	8			
Aumento* TGO/TGP (n)	3			
Lipid lowering meds (n)	7			
Statins** (n)	6			

En rojo = valor anormal

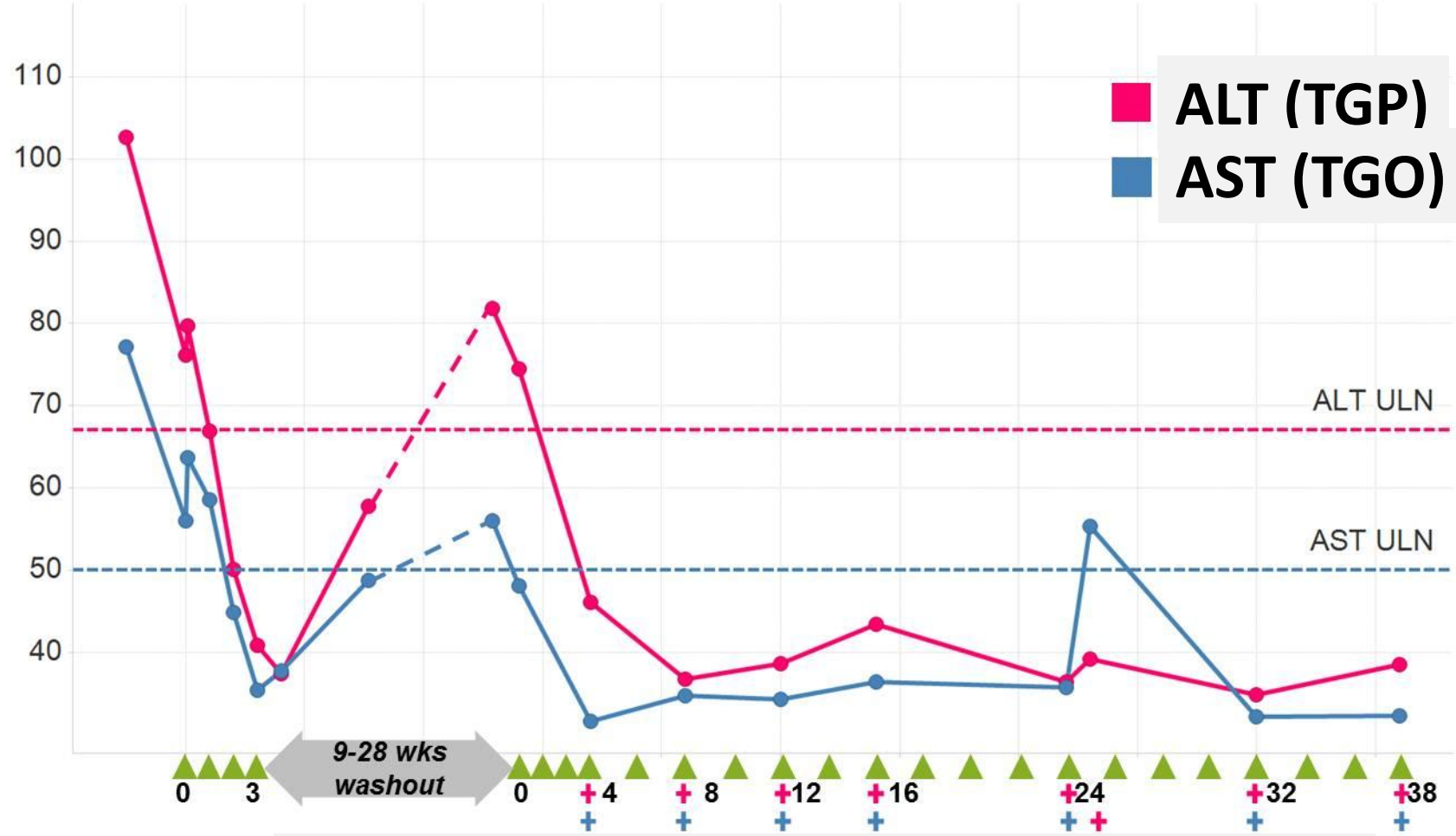
*Aumentado ≥ 1.5x LSN (Limite Superior Normal) y < 3x LSN

** Paciente 3 suspendió estatinas entre CL01 y CL04

Efectos sobre las transaminasas

Ensayo clínico Fase I/II en comienzo tardío

Valores promedios observados en U/L



■ ALT (TGP)
■ AST (TGO)

ALT ULN

AST ULN

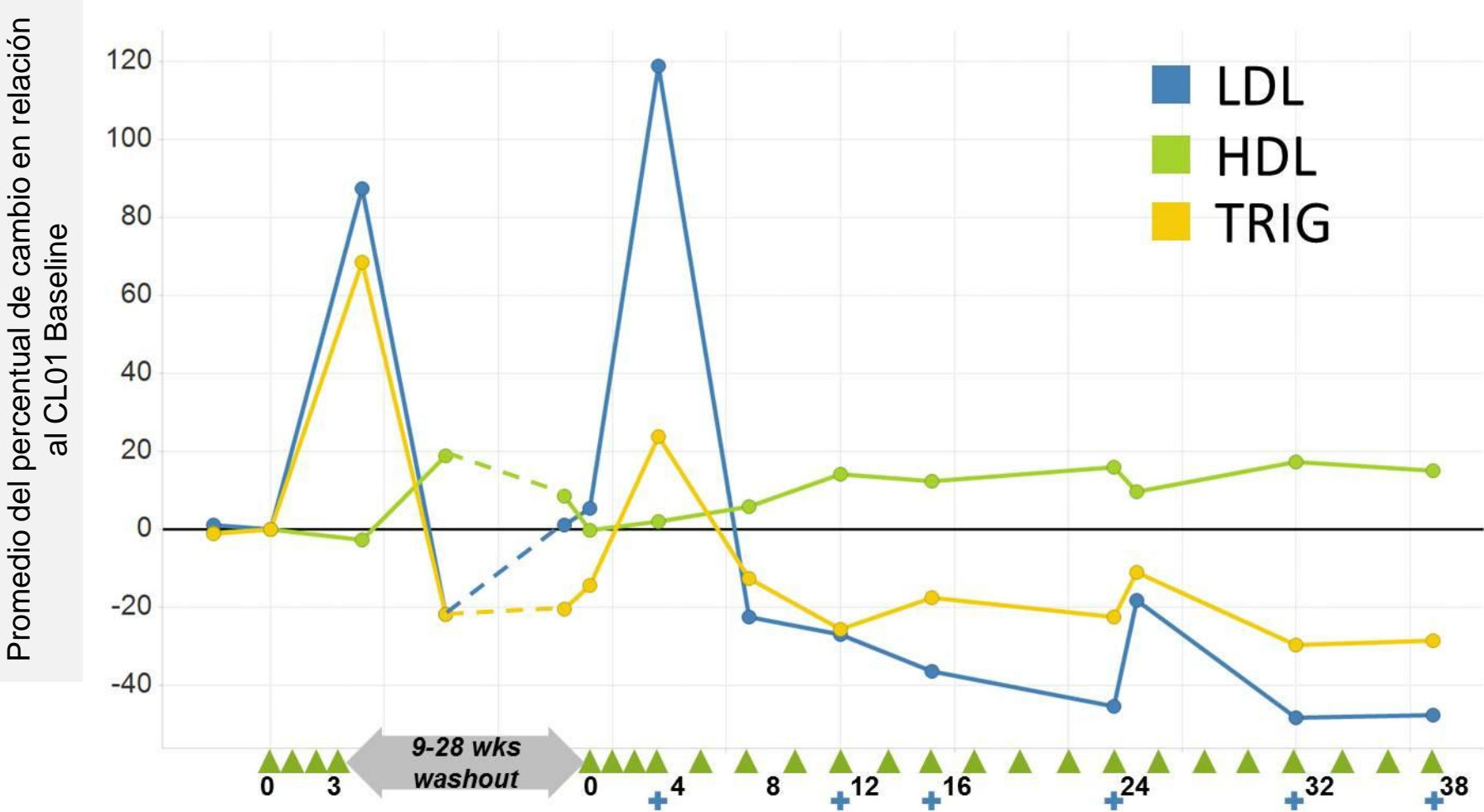
9-28 wks
washout

0 3 0 +4 +8 +12 +16 +24 +32 +38
+ ALT + AST

CL04 Change from CL01 Baseline has $p \leq 0.05$ as indicated:
+ ALT + AST

Semañas a partir de la primera dose (▲ = infusión de sebelipase-alfa)

Efectos sobre la dislipidemia



CL04 Change from CL01 Baseline
 has $p \leq 0.05$ as indicated:
 + LDL + HDL + TRIG

Seguridad (LAL-CL04)

- Ningún evento adverso grave (SAE) informado
- Dos SAE considerados probablemente no relacionados
 - Colecistitis y colelitiasis (con colecistectomía) en un mismo paciente
- Mayoría de los eventos adversos considerados leves y no causales
- EA con posibles relaciones causales: cefalea, diarrea, dolor abdominal y aumento del colesterol sérico
- Mayoría de las reacciones a la infusión fueran: GI (diarrea, dolor abdominal)
- 3 IRRs con gravedad Grado 2 (moderado)
 - Un paciente hizo pausa en el tratamiento hasta hacer más exámenes
- No se observaron anticuerpos anti-enzima hasta ahora.

ARISE – Estudio Fase III *sebelipase alfa*



Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy (ARISE)

Estudo Global, Multicêntrico, Randomizado, Duplo-cego contra placebo da Sebelipase Alfa em pacientes com Deficiência de LAL

Endpoints	Primario: ALT (TGP) volver al normal Secundarios: Reducción del colesterol total, AST, (TGO) normal, reducción de los triglicéridos, aumento del HDL, reducción de la grasa hepática, mejoría en la histología hepática, reducción del volumen del hígado
Elegibilidad	Inclusión: ≥ 4 años ambos sexos, deficiencia de LAL documentada, ALT (TGP) $\geq 1.5x$ ULN Exclusión: Disfunción hepática grave, trasplante previo de hígado o hematopoético
Duración	20 semanas en doble-cego, seguido de extensión abierto por hasta 130 semanas
Sebelipase Dose	Infusiones de 1.0 mg/kg a cada 2 semanas
Nº pacientes	n = 50

Resumen

Gravedad	<ul style="list-style-type: none">• La deficiencia de LAL es una enfermedad metabólica progresiva, y con mortalidad y morbilidad significativa en adultos y niños
Presentación	<ul style="list-style-type: none">• Los signos y síntomas que se presentan son relativamente comunes• Un buen conocimiento de la enfermedad es esencial para el reconocimiento y el diagnóstico precoces
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">• Los avances en los análisis diagnósticos con muestras de sangre seca tienen el potencial de simplificar y acelerar el diagnóstico de la deficiencia de LAL de inicio temprano• Histopatología hepática comparable al EHNA/ENA
Modalidades de investigación	<ul style="list-style-type: none">• Sebelipase alfa bien tolerada en general (Estudio fase 1/2) y muestra actividad biológica• Estudio clínico Fase III en curso: http://www.clinicaltrials.gov (search term: sebelipase)

Recursos

- Asociaciones de Pacientes
 - LAL Solace, www.lalsolace.org
 - National Information Centre for Metabolic Diseases (CLIMB), www.climb.org.uk/
 - Vaincres les Maladies Lysosomales, www.vml-asso.org
 - National Organization for Rare Disorders, www.rarediseases.org
 - Eurodis, www.eurodis.com/
 - American Liver Foundation, www.liverfoundation.org
- Organizaciones de Salud
 - NASPGHAN, www.naspgghan.org
 - Lysosomal Disease Network, www.lysosomaldiseseanetwork.org
 - American Association for the Study of Liver Diseases, www.aasld.org
 - American Gastroenterological Association, www.gastro.org
 - National Lipid Association, www.lipid.org

Deficiencia de LAL: Quienes sospechar y dónde testar?

- **GI/Hepatología**

- Pacientes no obesos
 - Hepatomegalia persistente
 - Transaminasas altas sin causa evidente
- Pacientes con esteatosis microvesicular

- **Lipidología**

- Pacientes no obesos
 - LDL alto (≥ 160 mg/dL, 4.1 mmol/L)
 - Bajo HDL:
 - Varones ≤ 40 mg/dL;
 - Mujeres ≤ 50 mg/dL

United Kingdom	Yorkhill Hospital (Glasgow, Scotland)	John Hamilton, MS Phone: +44 (0) 141-354-9044 Email: john.hamilton2@ggc.scot.nhs.uk Website: http://www.nhsggc.org.uk/content/default.asp?page=home_biochemistryyorkhill
United States	LabCorp (Research Triangle Park, NC)	Phone: 1-800-345-4363 Website: www.labcorp.com/wps/portal/provider/testmenu (LAL Deficiency test code: 402300)
	Massachusetts General Hospital Neurogenetics DNA/Biochemical Diagnostics Lab (Boston, MA)	Kendrick Goss, PhD Phone: +1 (617) 967-2045 Email: kagoss@partners.org Website: www.massgeneral.org/research/resource/lab.aspx?id=43