



## HEPATOLOGÍA PEDIÁTRICA

### 1. Enfermedades hepáticas raras en niños

### 2. Dos enfermedades raras del hígado:

- Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal (LALD, en sus siglas en inglés).
- Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC, en sus siglas en inglés).

## Retos a los que los pacientes con enfermedades raras se han de enfrentar

- **Falta de experiencia y de conocimientos** en médicos y en el sistema de salud.
- El **camino hacia el diagnóstico** es largo, costoso y difícil.
- **Posible falta de empatía percibida / real** en el equipo de salud.
- **Desconocimiento de posibles terapias en desarrollo/** acceso limitado a ensayos clínicos / especialistas / expertos en la materia.
- Dificultad para conectarse **los pacientes/familias con problemas similares.**
- **Aislamiento social / poca aceptación social / estigma.**
- **Problemas escolares y laborales.**

# **Enfermedad por Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal (LALD)**

# Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosómica (LALD)



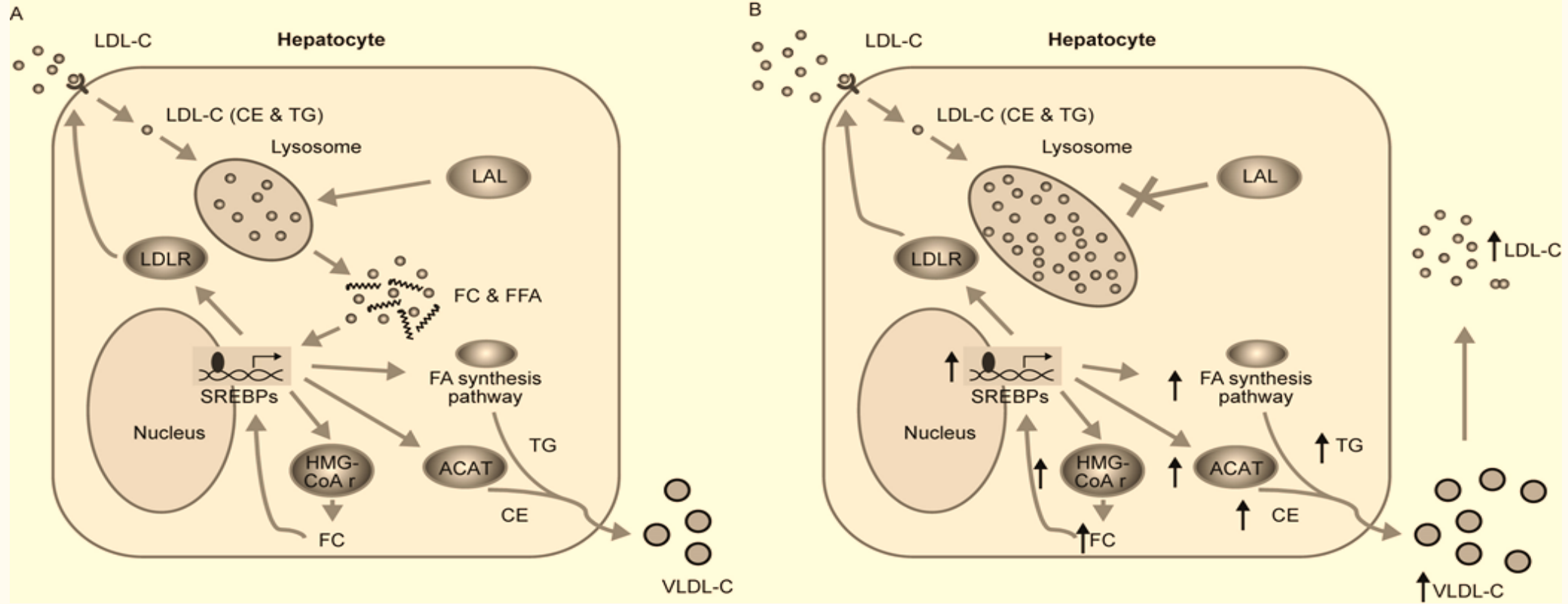
## Causa

- La LALD es causada por una **deficiencia de una enzima llamada Lipasa Ácida Lisosomal (LAL)**.
- La enzima LAL juega un papel importante en el **control de las partículas lipídicas conocidas como lipoproteínas de baja densidad (LDL)**, un tipo de colesterol denominado “colesterol malo” que puede estar relacionado con enfermedades cardiovasculares.
- Sin esta enzima, se concentran cantidades dañinas de lípidos en las **células del lisosoma**.
- Esta **acumulación de grasa** puede tener consecuencias importantes para la salud, incluso **daño en el hígado y en otros órganos**.

## Enfermedad

- La **deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal (LALD)** es una enfermedad crónica, progresiva y hereditaria.
- Los niños y adultos con LALD **no tienen (les falta) o presentan un déficit de un enzima** necesario para la descomposición de ciertos lípidos (grasas).
- Como resultado de esta deficiencia, **estos lípidos se acumulan en órganos** (como el hígado y el bazo) y en las células de todo el cuerpo, lo que hace que no funcionen correctamente.
- Esto **puede provocar hígado graso, cirrosis e insuficiencia hepática**.

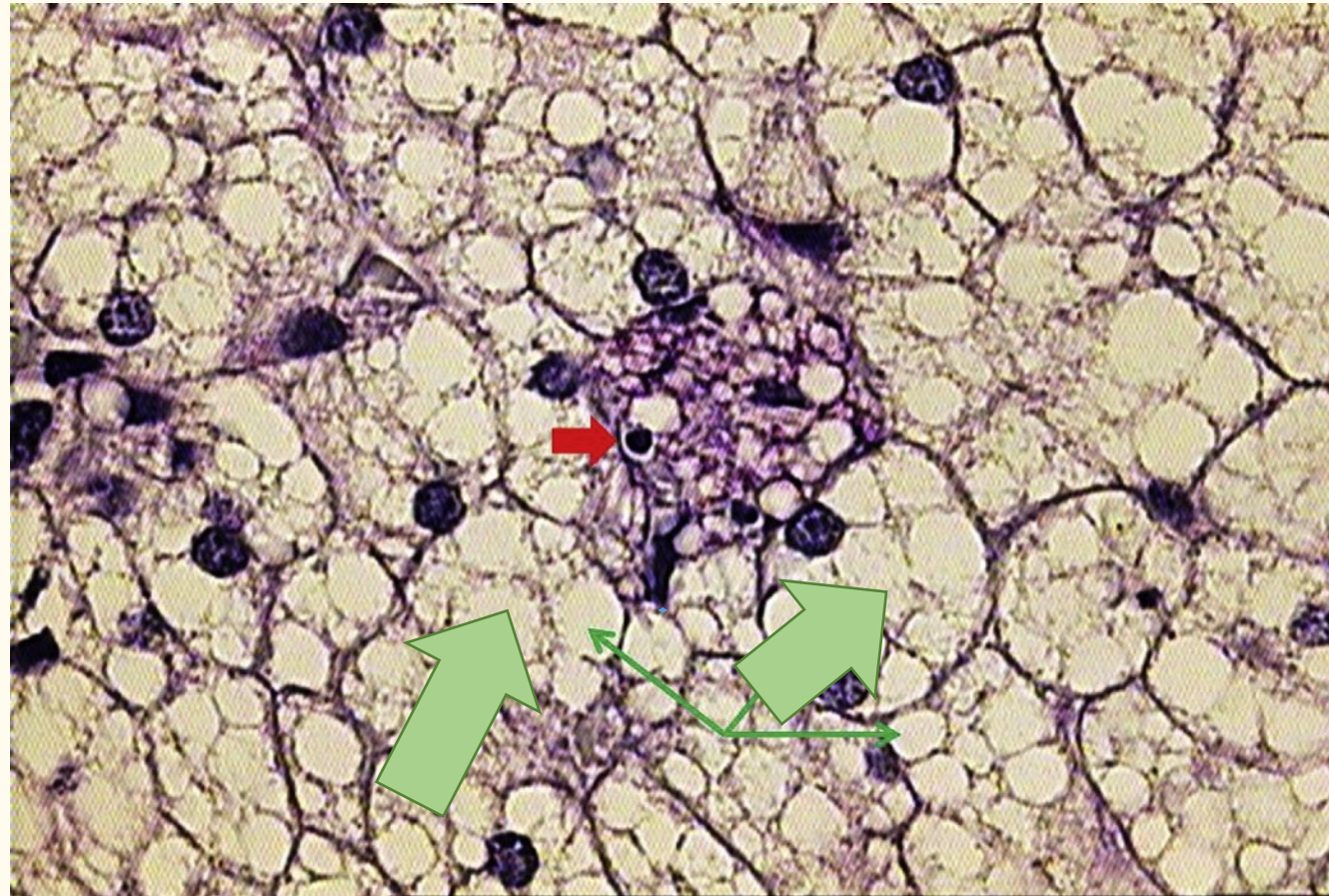
# Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosómica (LALD)



Actividad normal de LAL

Los pacientes con LALD corren un riesgo persistente de sufrir consecuencias graves/mortales. Por tanto, el diagnóstico precoz es fundamental.





Biopsia hepática. Los hepatocitos muestran esteatosis microvesicular, flechas verdes (LALD, una enfermedad por almacenamiento de grasa).

# Manifestaciones clínicas hepáticas de LALD

# Complicaciones del daño hepático progresivo

- La **lesión hepática progresiva** estimula la **hiperplasia hepatocelular** y la **angiogénesis**, lo que conduce a fibrosis y cirrosis.
- Las **complicaciones de la pérdida de la función hepática** pueden incluir:
  - Coagulopatía.
  - Síndrome hepatorenal.
  - Encefalopatía hepática.
- Las **consecuencias médicas importantes de la cirrosis** conducen a:
  - Hipertensión portal.
  - Varices esofágicas.

Civan JM. Cirrhosis. In: *Merck Manual Professional Version*. <http://www.merckmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/fibrosis-and-cirrhosis/cirrhosis>. Accessed December 11, 2017.



# LALD causa daño hepático progresivo (1)

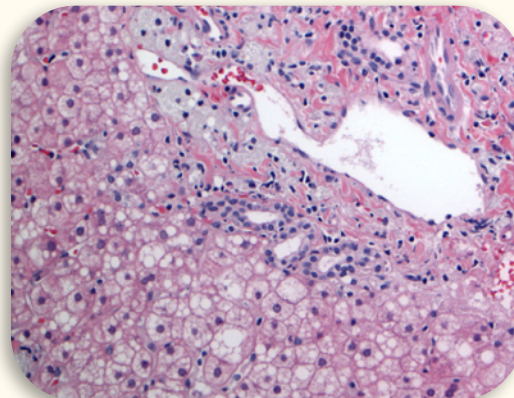
- El 100% de los pacientes con LALD experimentan manifestaciones hepáticas (1).
- La LALD se caracteriza por una lesión hepática progresiva acompañada de transaminasas elevadas, a menudo a una edad temprana (1,2).
  - La acumulación lisosomal marcada de Colesterol y Triglicéridos conduce a esteatosis microvesicular difusa (2).
  - La esteatosis progresa a fibrosis hepática y cirrosis micronodular (2).

## Cirrosis micronodular (3)



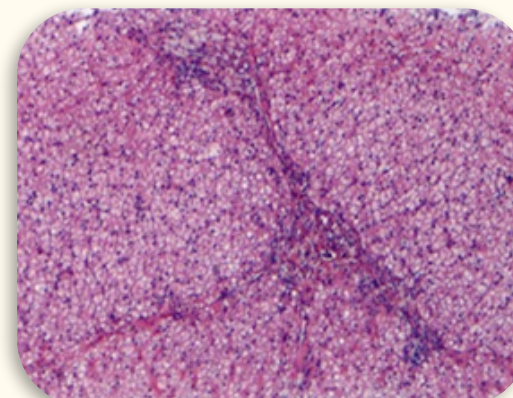
Imagen proporcionada por los hospitales universitarios de Ginebra.

## Esteatosis (3)



Imágenes cortesía de Dhanpat Jain, MD, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT

## Fibrosis Hepática (3)

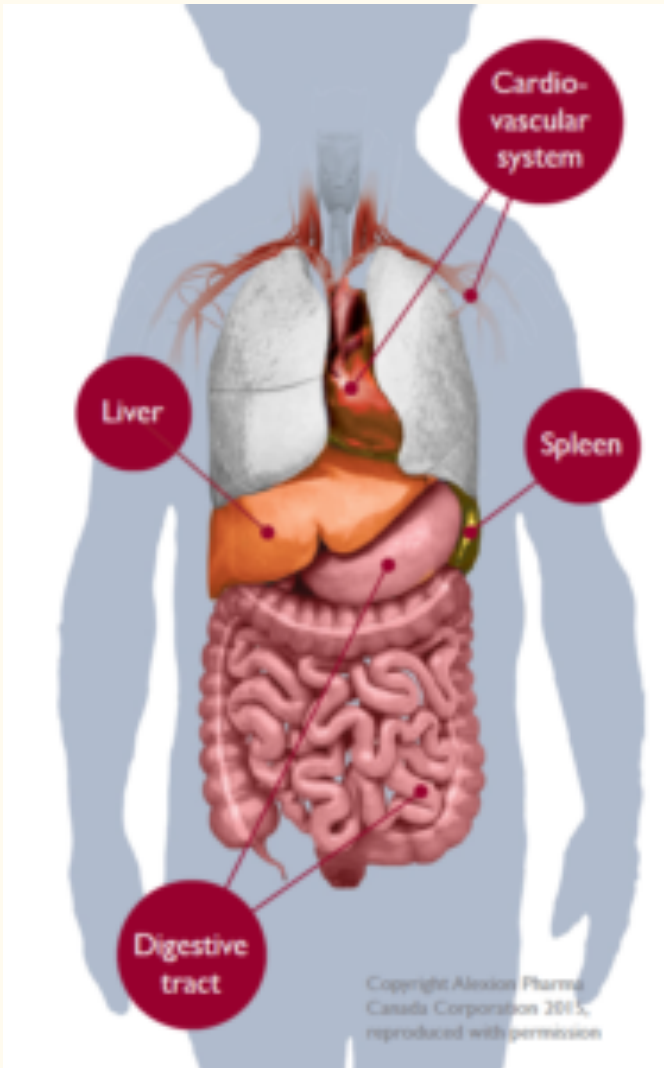


1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-1243.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30. 3. Data on file. Alexion Pharmaceuticals.
4. Hůlková H, Elleder M. *Histopathology.* 2012;60(7):1107-1113.

## LALD AFECTA A PERSONAS DE TODAS LAS EDADES

- Puede afectar a personas de todas las edades, desde la infancia hasta la edad adulta, de ambos sexos y de cualquier origen étnico.
- Los bebés diagnosticados con LALD pueden mostrar síntomas graves alrededor del mes de edad.
- **En niños y adultos**, la aparición de los síntomas puede aparecer alrededor de los **5 años de edad**. Sin embargo, **en algunas personas, la enfermedad por LALD progresa sin signos y síntomas obvios** y es posible que no se diagnostique hasta su edad adulta.

# LALD AFECTA A PERSONAS DE TODAS LAS EDADES



- La LALD de aparición tardía también se conoce como enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol (CESD) y **puede afectar tanto a los niños como a los adultos.**
- Se estima que la **prevalencia de la enfermedad por CESD es de 1 en 40.000 individuos.**
- En niños y adultos, es posible que la enfermedad no se diagnostique fácilmente porque **las personas pueden sentirse bien y no presentar síntomas.**
- Como resultado de la **acumulación de grasa en el hígado**, éste presenta insuficiencia progresiva, puede agrandarse. Es posible que progrese a cirrosis e insuficiencia hepática.
- Además, los niveles altos de lípidos en la sangre se asocian a complicaciones cardiovasculares, como **enfermedad de las arterias coronarias (CAD) y/o accidente vascular cerebral (ictus).**

# Diagnóstico de la deficiencia de LAL. Confirmación mediante un ensayo de actividad enzimática específica de LAL con punción dactilar (1,2)

La deficiencia de LAL se diagnostica mediante un análisis de sangre seca, que se envía por correo y se basa en enzimas (1,2):

- La actividad de LAL se puede medir en los leucocitos periféricos o manchas de sangre seca (DBS).
- La actividad de LAL se determina utilizando Lalistat 2, un inhibidor altamente específico de LAL.



1. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21-30.
2. Hamilton J, et al. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1207-1210.

## La prevalencia global y el espectro genético de la deficiencia de lipasa ácida lisosomal: es una alteración metabólica rara que imita la NAFLD

- La **deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LALD)**, es una **enfermedad genética rara** que puede causar una enfermedad hepática grave, pero que es difícil de diagnosticar y, a veces, puede parecer un simple hígado graso.
- No se conocía la frecuencia real de la LALD y si se estaban pasando por alto muchos casos.
- Para estudiar esto, se investigaron todas las mutaciones genéticas que podrían causar LALD, y se calculó la frecuencia de esas mutaciones y se calculó la frecuencia estimada.
- La frecuencia estimada de LALD es que afecta aproximadamente a 1 de cada 175.000 personas.
- Conclusión: LALD es una condición muy rara, pero **es tratable**. Por lo tanto, **puede incluirse en una “segunda línea” de pruebas como un diagnóstico diferencial de las causas del hígado graso.**



## El papel de la sebelipasa alfa en el tratamiento de LALD-DAI

Erwin et al. Ther Adv Gastroenterol 2017, 10(7) 553–562

- Hasta hace poco, no había buenas opciones de tratamiento disponibles para LALD.
- La **sebelipasa alfa** es una lipasa ácida lisosomal humana recombinante (LAL), que se administra por vía intravenosa. Este tratamiento fue aprobado en 2015.
- Los **ensayos clínicos** demostraron una mejora significativa de los parámetros de la enfermedad, como las transaminasas hepáticas, la hepatomegalia y la dislipidemia **en pacientes con LALD de inicio en la infancia o en la edad adulta**.
- El **tratamiento de los lactantes** con la forma grave de la enfermedad de inicio infantil ha mejorado la supervivencia más allá del año de edad. También mostró una mejora de los síntomas hepáticos y gastrointestinales, así como del crecimiento.
- La **sebelipasa alfa** tiene un perfil de seguridad favorable y promete ser una buena opción de tratamiento a largo plazo para pacientes con LALD, con una reducción significativa de la carga de enfermedad y una mayor esperanza de vida.



# Conclusiones

- La LAL-D **progresa rápidamente y se asocia con morbilidad grave** y mortalidad prematura (1).
  - El reconocimiento temprano y el diagnóstico preciso de LAL-D son fundamentales (2).
- Se diagnostica mediante una **prueba bioquímica basada en enzimas para identificar pacientes con LAL-D2**.
  - Las **pruebas genéticas** y la **biopsia hepática** proporcionan información adicional (2).
- **Si un paciente tiene alteraciones inexplicables del hígado y/o gran elevación de lípidos deben suscitar sospechas de LAL-D (2)**.
  - LAL-D siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Wilson, NAFLD / NASH y síndrome metabólico. (2).
- **Sebelipasa alfa es el tratamiento específico, aprobado para uso clínico en 2015 (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. Al Erwin et al. *Ther Adv Gastroenterol* 2017, 10(7) 553–562



## VIDEO



## Newsletter



La **Asociación Española de Deficiencia de Lipasa Ácido Lisosomal (AELALD)** fue creada en enero de 2015 por los padres de una niña de 3 años que fue diagnosticada con la enfermedad. El diagnóstico de una enfermedad tan devastadora que afecta a un niño les hizo ver la necesidad de compartir su desesperación e incertidumbre con otras familias. Lucharon para poder acceder al ensayo clínico. Ahora apoyan a otras familias y organizan campañas de sensibilización y actividades.

Esta enfermedad, considerada ultra-rara, afecta a 42 personas en España.  
Está infradiagnosticada.

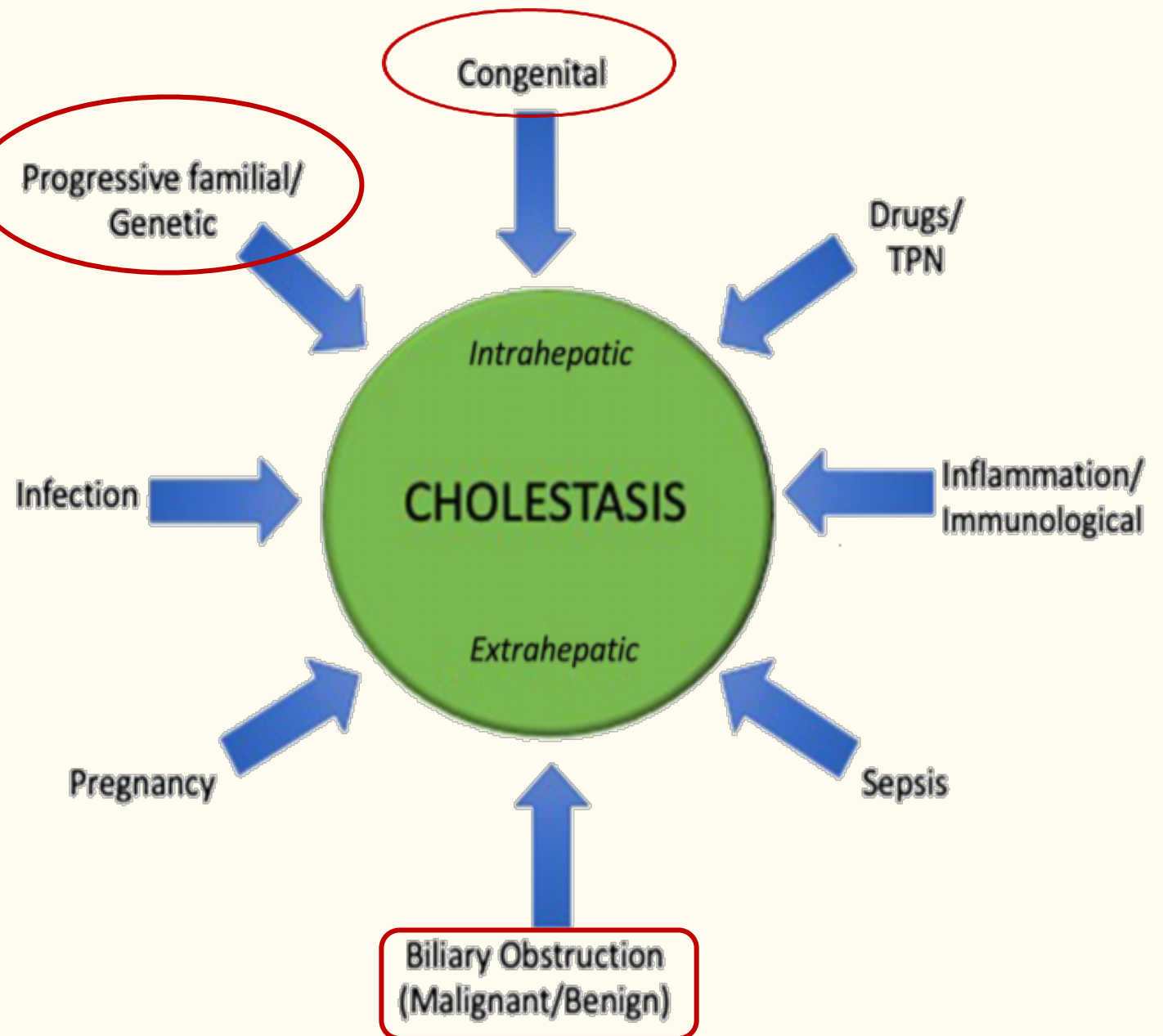


*Rare but mighty*

## Colestasis Intrahepàtica Familiar Progresiva (PFIC)

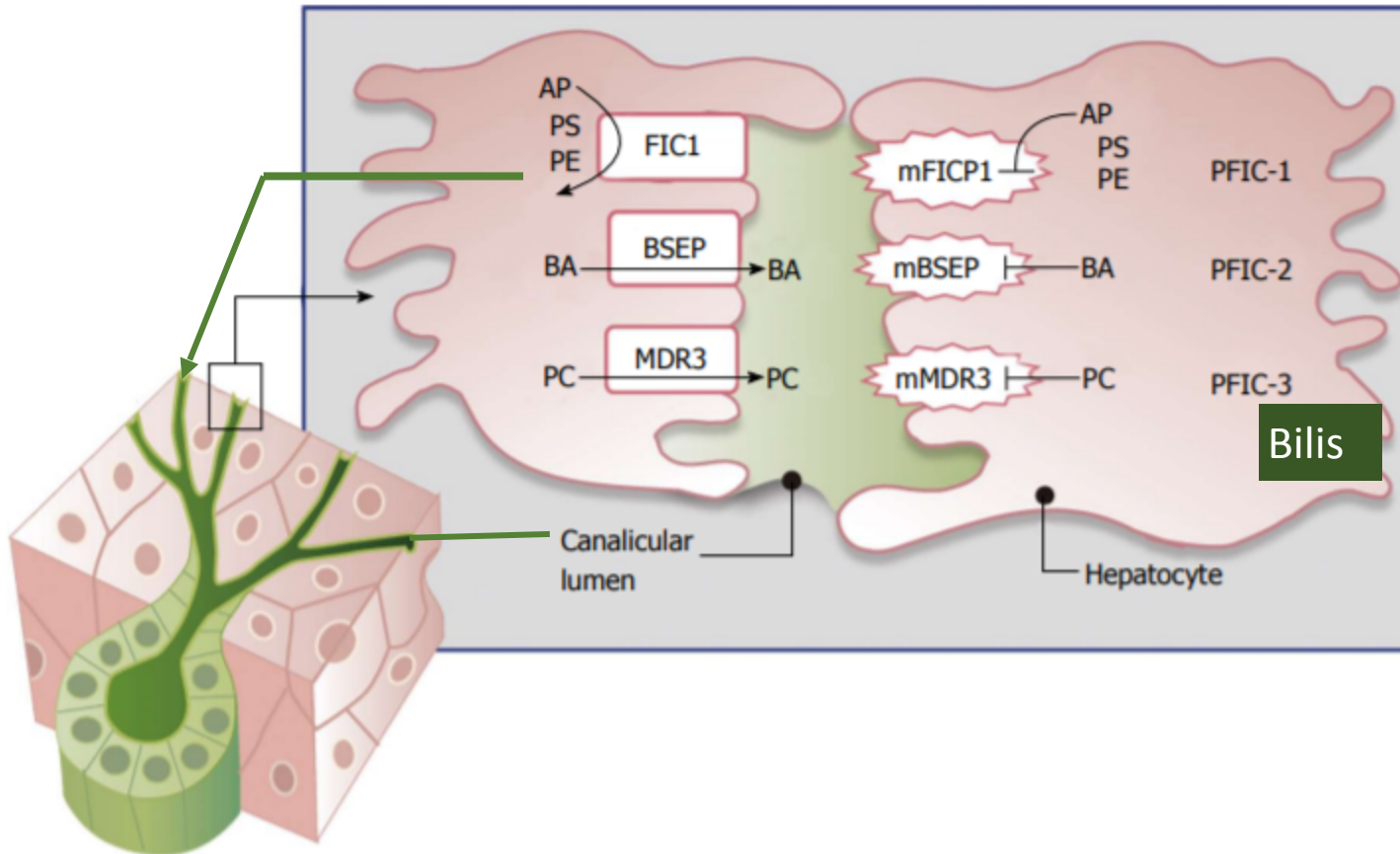
**PFIC:** Es un grupo de **trastornos hepáticos hereditarios** que conducen al deterioro del flujo de bilis a través del **hígado** y **afecta predominantemente a niños**.

La acumulación de bilis produce un **daño hepático progresivo**. Si no se trata, conduce a una enfermedad hepática grave por **insuficiencia hepática**.



## Interrupción del flujo de bilis y Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)

BA: ácidos biliares; PC: fosfatidilcolina; FIC1: proteína 1 de la colestasis intrahepática familiar; BSEP: Bomba exportadora de sales biliares; MDR3: proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos; mFIC1: proteína 1 de la colestasis intrahepática familiar mutante; mBSEP: bomba exportadora de sales biliares mutantes; mMDR3: proteína de resistencia a múltiples fármacos mutante



### PFIC

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que altera los genes que codifican los transportadores de proteínas responsables de la formación de bilis.



## Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)

La **Coolestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)** es un trastorno hepático pediátrico genético poco común que amenaza la vida y que afecta a niños pequeños. Todas las formas de PFIC se heredan como un rasgo autosómico recesivo.

PFIC se refiere a un grupo de enfermedades de colestasis infantil con una patogénesis subyacente común: interrupción de la formación de bilis y transporte de bilis a través del hígado.

**Se estima que la PFIC afecta a uno de cada 50.000 a 100.000 niños nacidos en todo el mundo.**

La **PFIC** representa del 10% al 15% de las causas de colestasis y las indicaciones de trasplante de hígado en niños.

La manifestación más prominente y problemática de la PFIC es el prurito. Produce un grave deterioro de la Calidad de Vida.

En muchos casos, la PFIC conduce a cirrosis e insuficiencia hepática en los primeros 10 años de vida. Casi todos los niños con PFIC requerirán tratamiento / trasplante antes de los 30 años.

Actualmente hay medicamentos para PFIC que se han aprobado recientemente. Hasta ahora, solo había opciones quirúrgicas disponibles, como son el procedimiento conocido como **derivación biliar externa parcial (PEBD)** o bien un **trasplante de hígado**.

El “**medicamento equivalente**” a la PEBD implica la **inhibición del transportador de ácidos biliares ileal dependiente del sodio (IBAT), bloqueando así la recirculación enterohepática de ácidos biliares**. Una serie de casos sobre el uso de inhibidores de IBAT mostró resultados prometedores. (ClinicalTrials.gov NCT03905330, NCT03566238).



# Características clínicas de PFIC (1)

- Los **síntomas y signos que presentan los** pacientes con PFIC incluyen: ictericia, prurito, hepatomegalia, esplenomegalia, diarrea, retraso del crecimiento, colestasis grave e insuficiencia hepática.
- **Los pacientes con PFIC pueden sufrir pancreatitis o carcinoma hepatocelular (HCC).**
- El **prurito** es común en niños diagnosticados con PFIC.
- El prurito es significativo y puede provocar pérdida de sueño e irritabilidad, además de falta de atención y deterioro del rendimiento escolar.
- El mecanismo preciso del prurito colestásico sigue sin estar claro, pero los ácidos biliares elevados en sangre se consideran con mayor frecuencia como mediadores del prurito.

## Características clínicas de PFIC (2)

- Otras características incluyen **malabsorción de grasas** , falta de crecimiento (peso y altura por debajo de lo normal) y deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K).
- **La hipertensión portal y la descompensación** pueden ser evidentes en el primer año de vida y en la primera infancia.
- La **biopsia hepática** revela colestasis canalicular y, posteriormente, aparición de fibrosis portal.
- La **bioquímica hepática** muestra colestasis con hiperbilirrubinemia y transaminasas elevadas.
- Las **indicaciones para el trasplante de hígado son:** insuficiencia hepática o **HCC**. Este último fue detectable en aproximadamente el 60%.
- La supervivencia en pacientes con PFIC que no se someten a derivación quirúrgica o trasplante de hígado es del 50% a los 10 años y casi nula a los 20 años. Esto resalta la rápida tasa de progresión de esta enfermedad potencialmente mortal.

- La PFIC es una enfermedad genética rara que se hereda con un patrón autosómico recesivo. Eso significa que las mutaciones en ambas copias del gen son necesarias para causar el trastorno. Se estima que la enfermedad afecta a uno de cada 50.000 a 100.000 nacimientos en Estados Unidos y Europa. Estimamos que hay aproximadamente menos de 1.000 pacientes con PFIC en los Estados Unidos y aproximadamente menos de 1.000 en Europa.
- En pacientes con PFIC, las células hepáticas tienen una capacidad disminuida para secretar bilis debido a mutaciones en las proteínas que controlan el flujo de bilis. La acumulación resultante de bilis en las células hepáticas causa daño hepático en las personas afectadas. Se han identificado genéticamente seis tipos de PFIC, todos se caracterizan por el flujo de bilis alterado y por enfermedad hepática progresiva.
- Sigue existiendo una necesidad médica insatisfecha sustancial de opciones terapéuticas para la PFIC, ya que la PEBD y el trasplante de hígado suelen ser las únicas opciones disponibles para los pacientes.

La **Colestasis Intrahepática Recurrente Benigna (BRIC)** consta de dos tipos: BRIC1 y BRIC2. Tienen las mismas mutaciones genéticas subyacentes que PFIC1 y PFIC2, respectivamente. BRIC se caracteriza por episodios intermitentes de colestasis con prurito. Esta afección se llama benigna porque generalmente no causa daños duraderos al hígado, pero puede convertirse en una forma permanente más grave.



- La PFIC es una enfermedad hepática rara y con muy mal pronóstico.
- Las familias afectadas precisan información actualizada y apoyo.
- Necesitan más información sobre la enfermedad por PFIC y un plan de acción inmediata.