

REGISTRO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

JF Gómez Cerezo- 24.04.15

Justificación

La EHGNA origina un incremento del riesgo cardiovascular con aceleración de la arteriosclerosis y de los eventos a ella vinculados.

Grupo de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Medicina Interna

Mostaza Prieto JM

Lahoz Rallo C,

Brea Hernando A,

Gómez Cerezo JF,

Valdivieso P,

Pintó X.

Objetivo

Obtener información de las características clínico-biológicas de los pacientes con EHGNA seguidos por los internistas de España.

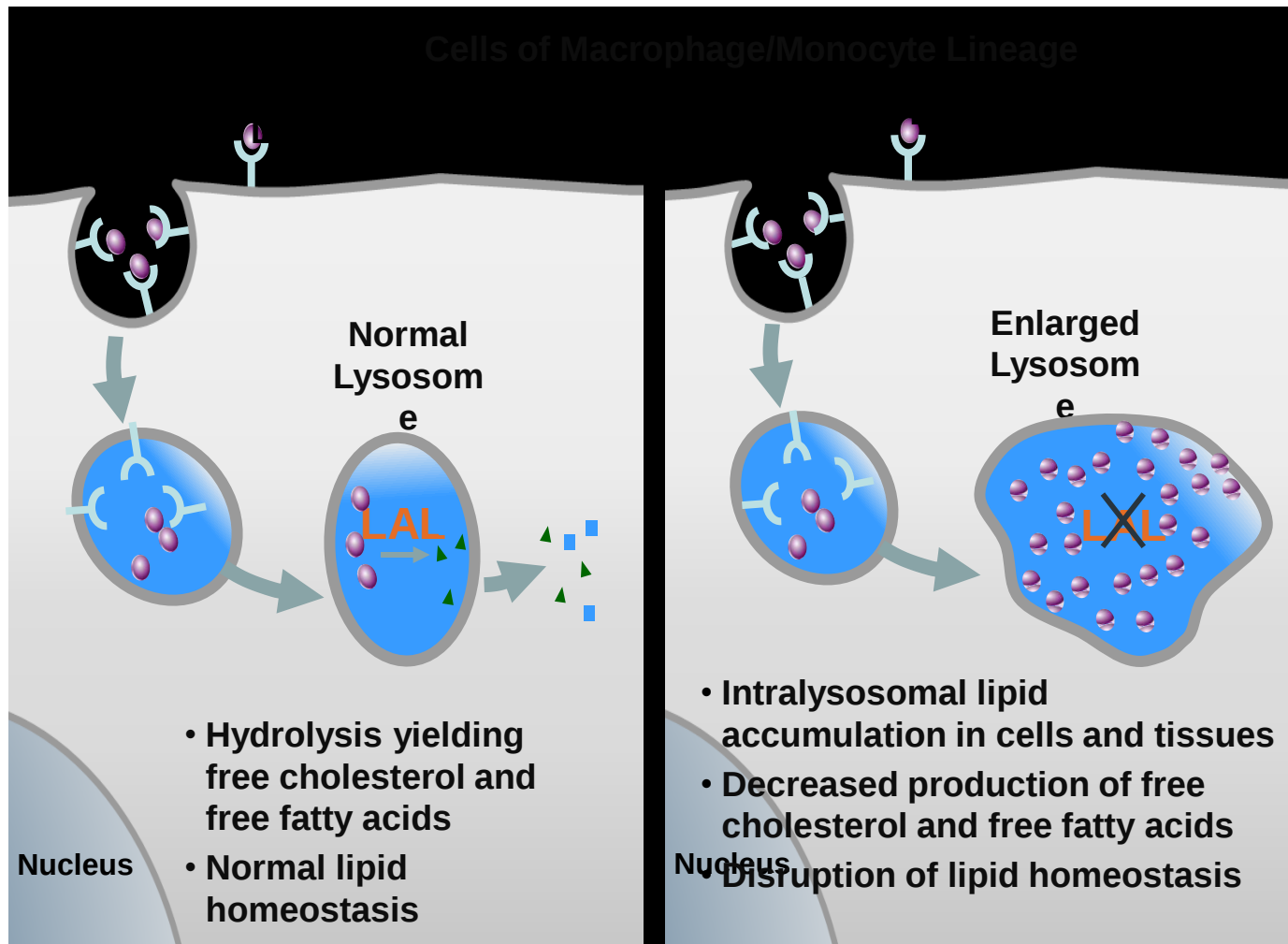
Objetivos

- La asociación con el riesgo cardiovascular
- La aparición de lesiones subclínicas de órgano diana
- La incidencia de nuevos trastornos del metabolismo hidrocarbonado (diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa).
- Las modificaciones en relación con los diversos tratamientos empleados.

- La aparición de entidades infradiagnosticadas

L.A.L.D

Lysosomal Acid Lipase (LAL) Plays a Key Role in Lysosomal Degradation of Cholesteryl Esters and Triglycerides



Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD)

- LAL autosómica recesiva mutaciones en el gen *LIPA* (cromosoma 10)
- Caracterizada por enfermedad progresiva y multisistémica
- Predomina **afectación hepática y dislipemia**
 - Malabsorción y trastornos del crecimiento en niños

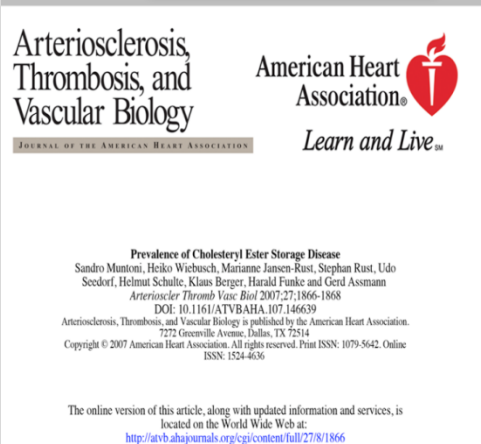
LALD: The Opportunity

Estimated prevalence in children and adults with LAL Deficiency

1:40,000
1

1:130,00
0^{2,3}

1:300,00
0⁴



Frequency of the Cholesteryl Ester Storage Disease Common LIPA E8SJM Mutation (c.894G>A) in Various Racial and Ethnic Groups

Stuart A. Scott,^{1*} Benny Liu,^{2,3*} Irina Nazarenko,^{1*} Suparna Maris,¹ Julia Kozlitina,⁴ Yao Yang,¹ Charina Ramirez,² Yumi Kasai,¹ Tommy Hyatt,⁶ Inga Peter,¹ and Robert J. Desnick¹

Cholesteryl ester storage disease (CESD) and Wolman disease are autosomal recessive later-onset and severe infantile disorders, respectively, which result from the deficient activity of lysosomal acid lipase (LAL). LAL is encoded by *LIPA* (10q23.31) and the most common mutation associated with CESD is an exon 8 splice junction mutation (c.894G>A; E8SJM), which expresses only ~3%-5% of normally spliced LAL. However, the frequency of c.894G>A is unknown in most populations. To estimate the prevalence of CESD in different populations, the frequencies of the c.894G>A mutation were determined in 10,000 *LIPA* alleles from healthy African-American, Asian, Caucasian, Hispanic, and Ashkenazi Jewish individuals from the greater New York metropolitan area and 6,578 *LIPA* alleles from African-American, Caucasian, and Hispanic subjects enrolled in the Dallas Heart Study. The combined c.894G>A allele frequencies from the two cohorts ranged from 0.0005 (Asian) to 0.0017 (Caucasian and Hispanic), which translated to carrier frequencies of 1 in 1,000 to ~1 in 300, respectively. No African-American heterozygotes were detected. Additionally, by surveying the available literature, c.894G>A was estimated to account for 60% (95% confidence interval [CI]: 51%-69%) of reported mutations among multiethnic CESD patients. Using this estimate, the predicted prevalence of CESD in the Caucasian and Hispanic populations is ~0.8 per 100,000 (~1 in 130,000; 95% CI: ~1 in 90,000 to 1 in 170,000). **Conclusion:** These data indicate that CESD may be underdiagnosed in the general Caucasian and Hispanic populations, which is important since clinical trials of enzyme replacement therapy for LAL deficiency are currently being developed. Moreover, future studies on CESD prevalence in African and Asian populations may

Chapter 142: Acid Lipase Deficiency: Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease



PART 16: LYSOSOMAL DISORDERS

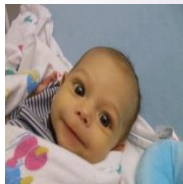
Chapter 142: Acid Lipase Deficiency: Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease
Gerd Assmann, Udo Seedorf

Abstract

1. Deficient activity of lysosomal acid lipase results in massive accumulation of cholesteryl esters and triglycerides in most tissues of the body. Both of these lipids are substrates for the enzyme, one of the major functions of which is the hydrolysis of cholesteryl esters in various lipoproteins as they are removed from plasma by tissues in the periphery. The deficiency state is expressed in two major phenotypes: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease.
2. Wolman disease occurs in infancy and is nearly always fatal before the age of 1 year. Hepatosplenomegaly, steatorrhea, abdominal distention, other gastrointestinal symptoms, adrenal calcification demonstrable on x-ray examination, and failure to thrive are observed in the first weeks of life.
3. Cholesteryl ester storage disease can be more benign. It may not be detected until adulthood. Lipid deposition is widespread, although hepatomegaly may be the only clinical abnormality. Hyperbetalipoproteinemia is common, and premature atherosclerosis may be severe. Adrenal calcification is rare.
4. Diagnosis of both disorders is based on the clinical picture combined with demonstration of acid lipase deficiency in cultured skin fibroblasts, lymphocytes, or other tissues. Both Wolman disease and cholesteryl ester storage disease are autosomal recessive disorders, involving the structural gene for acid lipase, which is located on chromosome 10q23.2-q23.3. Wolman disease is caused by a variety of different mutations, leading to complete elimination of the enzyme function. Conversely, one relatively common allele, associated with ~5 percent residual activity, is responsible for most cases of cholesteryl ester storage disease.
5. There is no specific therapy, but the suppression of cholesterol synthesis and apolipoprotein B production by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in combination with cholestyramine treatment and a diet excluding foods rich in cholesterol and triglycerides results in a noticeable clinical improvement in at least some cases of cholesteryl ester storage disease. Prenatal diagnosis is based on the absence of acid lipase activity in cultured chorionic villus cells. In addition, genotyping of chorionic villus DNA can be used to confirm the diagnosis.

1. Muntoni, et al. Prevalence of Cholesteryl Ester Storage Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27.
2. Scott, et al. Frequency of the CESD common LIPA E8SJM mutation in Various Racial and Ethnic Groups. *Hepatology*. 2013. Prevalence shown for Caucasians and Hispanics.
3. Stitzel, et al. Exome Sequencing and Directed Clinical Phenotyping Diagnose CESD Presenting as Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Prevalence shown for people with European ancestry.
4. Grabowski GA CL, Du H. 2012. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* -- OMMBID. 8th ed. www.ommbid.com, New York: McGraw-Hill.

LAL D Presents Across a Clinical Continuum



Infants

- No LAL enzyme
- Profound growth failure
- Persistent vomiting /diarrhea
- **Median age of death (3.4 months)**



Children

- Minimal residual LAL enzyme activity
- **Premature liver fibrosis/cirrhosis**
- **Accelerated atherosclerosis**

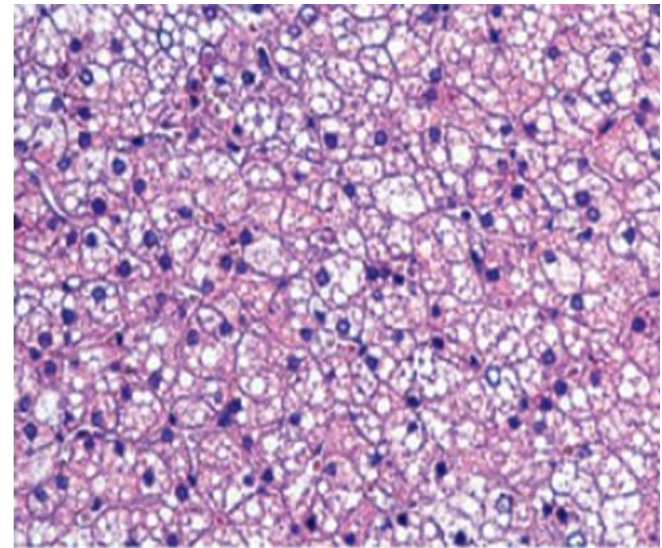


Adults

- Minimal residual LAL enzyme activity
- **Advanced liver disease**
- **Premature cardiovascular events**

LALD Presentation in Children and Adults

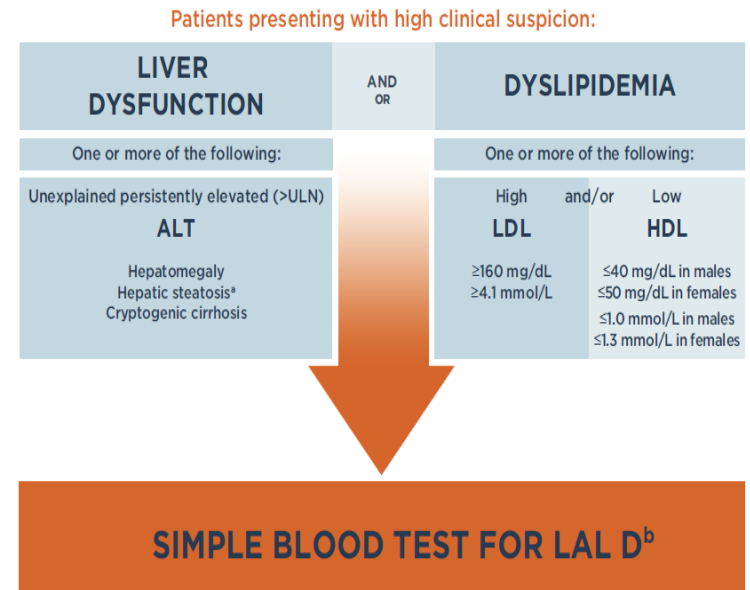
- Prominent hepatic manifestations
 - Fatty liver, elevated transaminases
 - Early-onset and persistent liver injury
 - High **Diffuse microvesicular steatosis**
 - High frequency of fibrosis and cirrhosis
- Cardiovascular involvement
 - Type IIa or IIb hyperlipoproteinemia
 - Low HDL-c
 - Early-onset CVD





When to Suspect LAL D

- **Common presenting abnormalities**
 - Unexplained persistent elevated ALT/AST
 - High/very high LDL-c and low HDL-c
- **High potential for mis- or delayed diagnosis; many patients remain undiagnosed**



Método

- **Registro prospectivo, observacional, multicéntrico que tendrá dos fases:**
 - Fase inicial en la que durante un año se reclutarán sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
 - En una segunda fase, a todos los participantes incluidos en el registro se les seguirá de manera prospectiva durante 5 años, con controles médicos anuales.

Método

Criterios de inclusión

- **Mayores de 18 años de edad.**
- **Diagnosticados de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal, TAC, o RNM.**
- **Firmen el consentimiento informado**

Método

Criterios de exclusión

- ***Consumo de alcohol*** > 30 g día en varón o >20 g día en mujer.
- **Serología Positiva** frente a VIH, VHC, VHB
- **Consumo de fármacos** que potencialmente puedan causar un hígado graso: corticoides, estrógenos, tamoxifeno, amiodarona, valproico
- **Padecer cualquier otra enfermedad intestinal, metabólica, o tóxica** que pudiera causar esteatosis hepática.

Variables

- **Año de diagnóstico de esteatosis**
- **Género**
- **Fecha de nacimiento**
- **Raza**

FACTORES DE RIESGO

- **Hipertensión arterial** (año de diagnóstico)
- **Diabetes mellitus tipo 2** (año de diagnóstico)
- **Dislipemia** (año de diagnóstico)
- **Tabaco** (activo, exfumador, nunca fumador)

Variables

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- **Cardiopatía isquémica**
- **Enfermedad cerebrovascular**
- **Enfermedad arterial periférica**

Variables

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A EGHNA

- **SAOS**
- **Ovario poliquístico**
- **Hipotiroidismo**
- **Hiperuricemia**
- **Litiasis biliar**
- **Adenomas colon**
- **Cáncer colorectal**

Variables

ANTECEDENTES FAMILIARES

- **Dislipemia mixta**
- **DM2**
- **Hipertrigliceridemia**
- **Obesidad**
- **EGHNA**

Variables

ESTILO DE VIDA

- **Encuesta de Dieta Mediterránea de 14 items**
- **Consumo de alcohol**
- **Actividad Física**

Variables

ANTROPOMETRÍA

- **Peso**
- **Talla**
- **Índice de masa corporal**
- **Perímetro abdominal**
- **Tensión arterial**

HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA

• Colesterol total • Triglicéridos • Colesterol-LDL • Colesterol-HDL • Apo A1 • ApoB		• Glucosa (mg/dl) • HbA1c% • SOG-75 • Insulina
	• Bilirrubina • GOT • GPT • GGT • F. Alcalina	

HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA

•Creatinina •GFR •PCR ultrasensible •Albumina •Ac Úrico		•Fe •Ferritina •IST •C282/H63D •Albuminuria
	•Hb •Plaquetas	

- **Medición de la Lipasa Acida Lisosomal (LAL) en técnica de gota seca (DBS)**

[illegible]

- Información estándar del paciente: nombre, fecha de nacimiento, número de hospital
- Por favor, especifique la prueba solicitada: deficiencia de lipasa ácida lisosomal (también conocida como enfermedad por almacenamiento de ésteres del colesterol [CESD] y enfermedad de Wolman)
- Nombre del médico para el envío de resultados
- Es imprescindible una dirección formal para el envío de resultados

Obtención Muestra

Requisitos de las muestras

La muestra de sangre seca se puede preparar de dos maneras.

- Muestra tomada directamente de una **punción en el dedo** del paciente y depositada sobre la tarjeta
- **Sangre venosa fresca (sangre EDTA-K)** tomada del paciente y transferida a la tarjeta

La enzima no es estable durante mucho tiempo como sangre completa, así que si se toma una muestra EDTA-K, idealmente no debe tener más de ~6 horas antes de ser depositada sobre la tarjeta. Las tarjetas Guthrie estándar (papel Whatman 903) usadas en la evaluación neonatal son aceptables si no están disponibles las tarjetas diseñadas específicamente para las enzimas lisosomales.



Cumplimentación Muestra

Rellenar los círculos

Cada tarjeta contiene cuatro o cinco círculos. Para el análisis solo es necesario un círculo completamente relleno.

Si no hay suficiente sangre para completar los cinco círculos, es mejor rellenar un solo círculo completamente que llenar parcialmente los cinco.



NO



SI

Secado de la muestra

El secado de la muestra de manera correcta es esencial para evitar el deterioro de la actividad enzimática..

Una vez se ha aplicado la sangre sobre la tarjeta, se deja secar la muestra durante un mínimo de 4 horas, aunque es preferible dejarla secar toda la noche a temperatura ambiente. La muestra no debe exponerse al calor ni a luz solar directa.



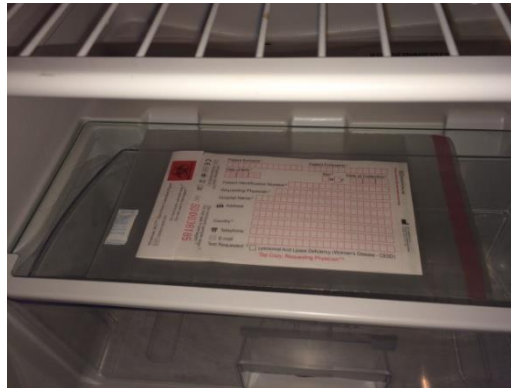
Almacenamiento – Envío Muestra

Envasado, almacenamiento y transporte

Una vez seca, la tarjeta con la muestra de sangre seca debe colocarse en una bolsa de plástico sellada con un sobrecito de desecante.

Si la muestra no se envía en el plazo de un día aproximadamente, debe almacenarse en frío a 4 °C.

La muestra se puede enviar a temperatura ambiente por correo o mensajería normal.



Contacto Recogida / Envío Muestras (Servicio DHL)

Laura Gutiérrez

Senior Administrative Assistant Synageva

laura.gutierrez@synageva.com

628630515

LESIÓN EN ÓRGANO DIANA

- **Hipertrofia VI**
- **ITB derecho e izquierdo**
- **GIM**

LESIÓN EN ÓRGANO DIANA

- **Fibroscan**
- **RNM hepática**
- **Biopsia hepática**

SCORES

- **% RCV Score**
- **Síndrome metabólico (Criterios ATP-III)**

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

•IECA •ARA II •B-bloqueantes •α-bloqueantes •Calcioantagonistas	•Estatinas •Fibratos •Resinas •Ácidos grasos •Omega-3 •Ezetimiba	•Metformina •Sulfonilureas •IDPP.4 •Glitazonas •Análogos GLP 1 •Agonistas GLP 1 •Insulina
	•Allopurinol •Antiagregantes •Anticoagulantes	

OTROS REGISTROS

- *Registro Hepamet*
- *UC San Diego*
- *UHN Toronto*

Cronograma

- 1. Presentación al CEIC**
- 2. Base de datos**
- 3. Mail solicitando participacion en el registro**
- 4. Reunión del grupo de registro 3-4 Octubre en contexto de la Reunión Nacional de LALD en Madrid.**
 - 1. Desarrollo registro**
 - 2. Acceso base de datos**
 - 3. Entrega de los test de gota seca**
 - 4. Normas Autoría**