

# **Malalties hepàtiques minoritàries en pacients adults**

**Quines i per què?**

**Dr Xavier Xiol**

**Servei Aparell Digestiu**

**Hospital Universitari de Bellvitge**

# Malalties minoritàries hepàtiques

**Introducció**

**Classificació**

**Formes de presentació**

**Freqüència. Dades d'Orphanet i del registre de l'OCATT**

**Malalties minoritàries amb unitats especialitzades al nostre centre**

# Hospital Universitari de Bellvitge

- Hospital comunitari de L' Hospitalet i El Prat de Llobregat (343.000 habitants). No obstetrícia ni pediatria

- Hospital terciari del sud de Catalunya (més de 2 milions d'habitants)

## Trasplantament hepàtic

(primer trasplantament hepàtic al 1984, 50-60 trasplantaments a l'any ,1/3 dels trasplantaments de Catalunya. 1600 trasplantaments realitzats)

- Experiència en malalties hepàtiques greus de l'adult





**En trasplantament hepàtic som centre de referència de tota Catalunya i Balears**

# Malalties minoritàries hepàtiques

## Classificació

- **Etiologia**
  - Congènites /Metabòliques
  - Autoimmunes
  - Malalties estructurals
- **Forma de presentació**
  - Hepatitis
  - Colòstasi
  - Hipertensió portal
  - Altres
- **Freqüència**
  - Base de dades de Orphanet
  - Registre de l'OCATT

# **Malalties minoritàries hepàtiques**

## **Etiologia**

**MALALTIES AUTOIMMUNES DEL FETGE: Colangitis biliar primària (cirrosi biliar primària), Hepatitis autoimmune (HAI), Colangitis esclerosant primària (CEP), Malaltia IgG4.**

**METABÒLICA, ATRÈSIA BILIARS I MALALTIES RELACIONADES: Malaltia colestàtica genètica (CIFP), Atrèsia biliar, Quist colèdoc, Dèficit d'alfa-1-antitripsina en la malaltia hepàtica, Malaltia de Wilson, Forma simptomàtica de l'hemocromatosi tipus 1, Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)**

**MALALTIES ESTRUCTURALS DEL FETGE: Poliquistosi hepàtica, Malaltia hepàtica vascular, Colangiocarcinoma intrahepàtic.**

# Malalties minoritàries

## Formes de presentació hepàtica

- **Hepatitis: Alteració transaminases  $\pm$  icterícia**
- **Colòstasis: Alteració FA i GGT, icterícia**
- **Hipertensió portal: Hemorràgia digestiva per varices esofàgiques, hiperesplenisme, ascites**
- **Altres: Hepatomegàlia, Insuficiència cardíaca**
- **Funció hepàtica normal**

# Presentació en forma d'hepatitis

- **Hepatitis autoimmune**
- **Malaltia de Wilson**
- **Forma simptomàtica hemocromatosi tipus 1**
- **Hepatitis fulminant**



## **Presentació en forma de colostasi**

- **Colangitis biliar primària**
- **Colangitis esclerosant**
- **Colangitis esclerosant associada a Ig4**
- **Ductopènia de l'adult**
- **Colangiocarcinoma**
- **Malaltia de Caroli**
- **Atrèsia biliar**
- **Colèstasis intrahepàtica familiar progressiva (CIFP)**
- **Síndrome Alagille**

# Presentació en forma d'hipertensió portal

**Síndrome de Budd Chiari**

**Hipertensió portal idiopàtica**

**Síndrome d'obstrucció sinusoidal (SOS, malaltia venooclusiva)**

**Trombosi portal**

**Telangectasia primària hereditària (Rendu Osler)**

## **Altres presentacions**

**Hepatomegàlia: Poliquistosi hepàtica, Malaltia Gaucher,  
LALD...**

**Insuficiència cardíaca: Telangectasia primària hereditària**

**Fetge sense alteracions: Porfíries  
PAF**

# Freqüència de les malalties minoritàries hepàtiques

Informes Periódicos de Orphanet  
*serie Enfermedades Raras*

Número 1 | Junio 2018



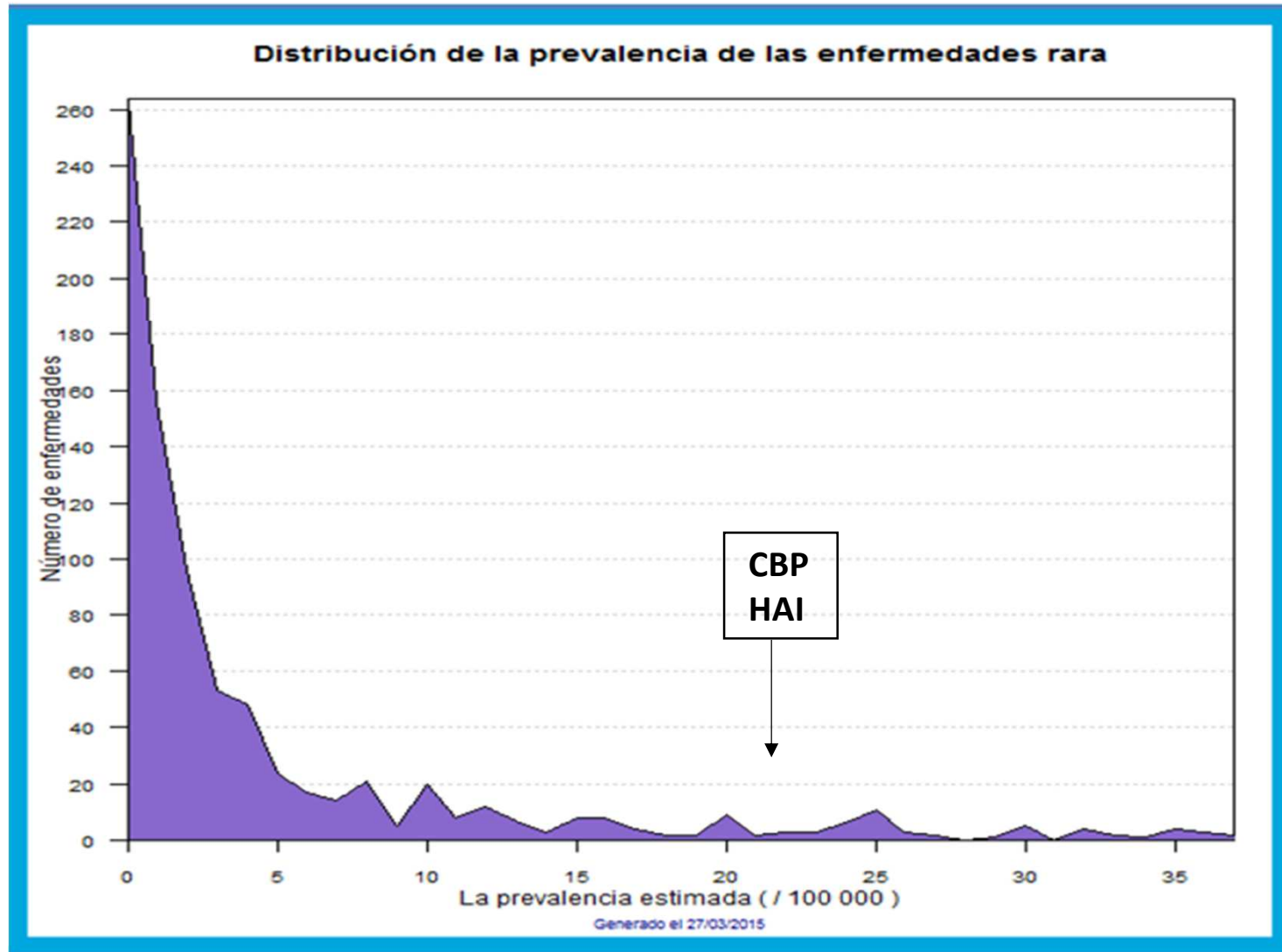
**Prevalencia de las enfermedades raras :**  
**Datos bibliográficos**  
Prevalencia, incidencia o número de casos publicados  
por orden alfabético de enfermedades

# Freqüència de les malalties minoritàries hepàtiques

Actualment hi ha 5880 malalties rares amb informació sobre prevalença i incidència a la base de dades de Orphanet

	Prevalença /100.000 habitants
- Hepatitis autoimmune	23,05
- Colangitis biliar primària	21,05
- Insuficiència hepàtica aguda	20.0
- Telangiectàsia hemorràgica hereditària	20.0
- Síndrome obstrucció sinusoidal	11.0
- Malaltia poliquística hepàtica	9
- Colangitis esclerosant primària	8,1
- Síndrome de Budd-Chiari	1,5

# Freqüència de les malalties minoritàries hepàtiques



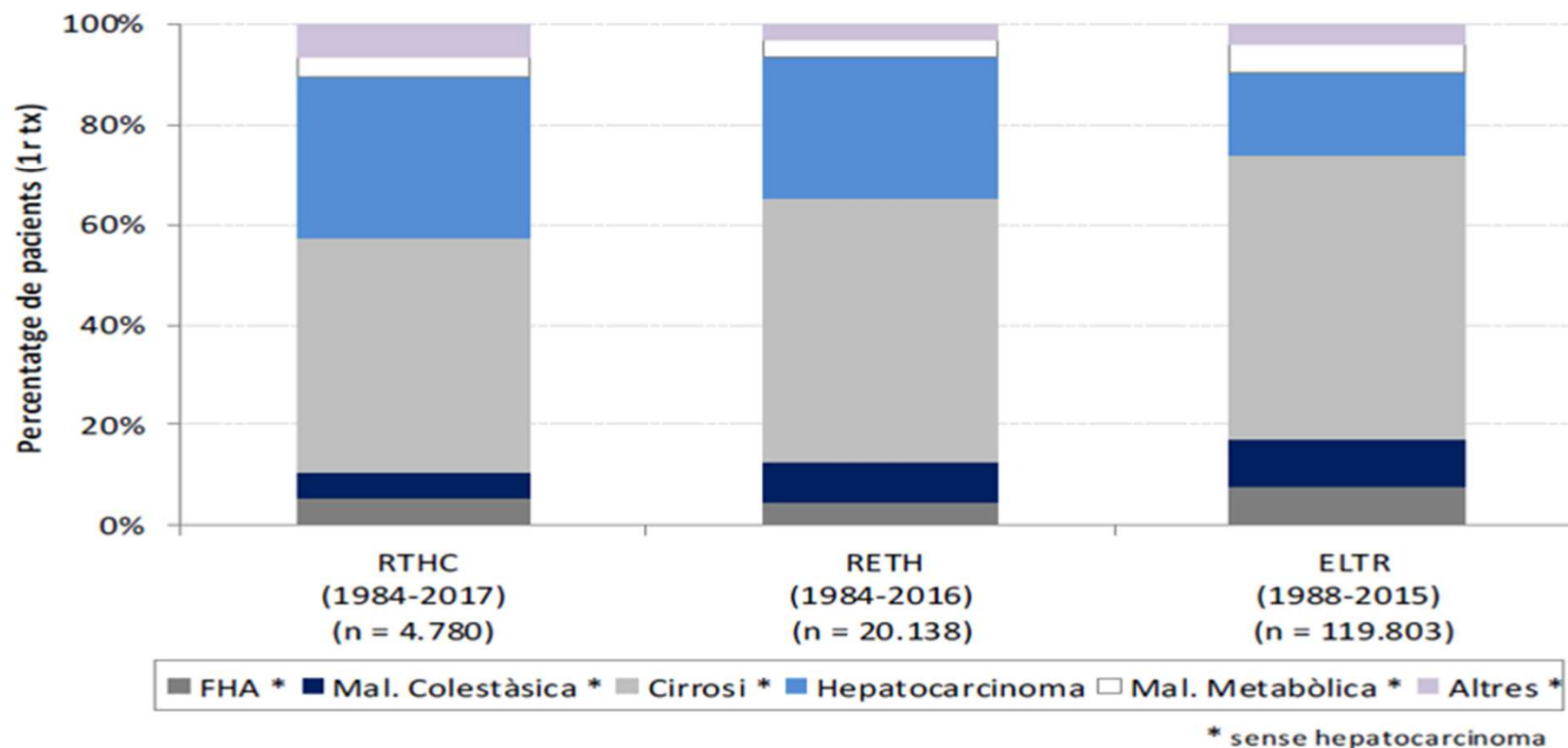
# Registre OCATT

## Trasplantaments hepàtics a Catalunya

<i>Any</i>	<i>1984-2017</i>		<i>2017</i>	
	n	(%)	n	(%)
Cirrosi hepàtica	2232	(49,7)	58	(42,6)
Hepatocarcinoma	1509	(33,6)	58	(42,6)
Malalties colostàsiques	235	(5,2)	4	(2,9)
Fracàs hepàtic agut	226	(5)	7	(5,1)
Malalties metabòliques	150	(3,3)	3	(2,2)
Altres	141	(3,1)	6	(4,4)
<b>Total</b>	<b>4493</b>		<b>136</b>	
<i>Minoritàries</i>	<i>632</i>	<i>(16,6)</i>	<i>20</i>	<i>(14,8)</i>

# Trasplantaments hepàtics a Catalunya, Espanya i Europa

**Figura 4.** Indicacions del primer trasplantament hepàtic en pacients de totes les edats. Dades comparatives dels registres europeu (ELTR)<sup>1</sup>, espanyol (RETH)<sup>2</sup> i català (RTHC). 1984-2017



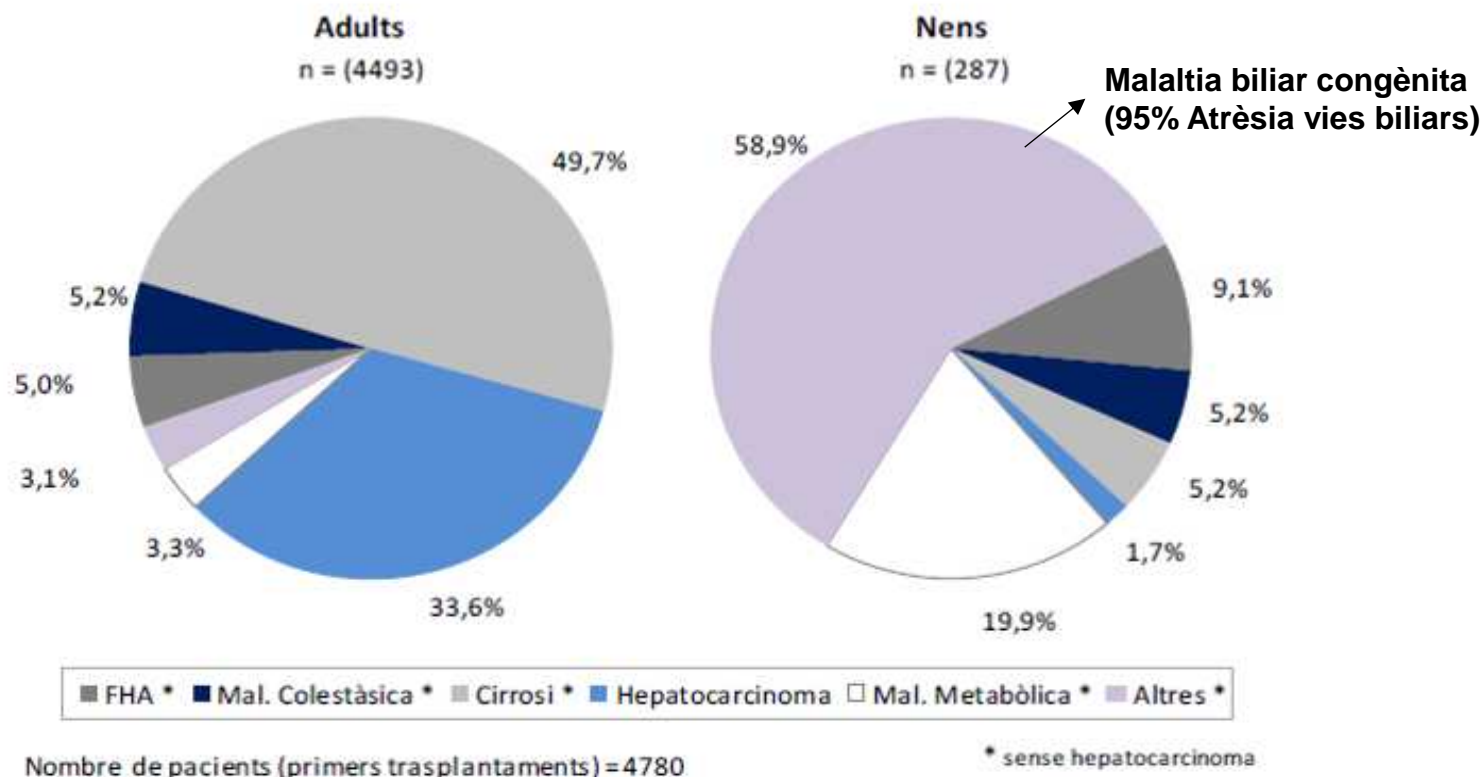


# Trasplantaments hepàtics a Catalunya

## Adults vs nens

Registre de trasplantament hepàtic de Catalunya. 1984-2017

**Figura 5.** Percentatge de pacients que han rebut un trasplantament hepàtic, per diagnòstic principal i grups d'edat. 1984-2017



# THO per malalties minoritàries hepàtiques

## Fracàs hepàtic agut

226 (5,0%) pacients trasplantats en el període 1984-2017.

En la majoria dels casos (80,1%, 181 pacients) es tracta d'una hepatitis fulminant o subfulminant de causa vírica o desconeguda.

Malaltia aguda

# THO per malalties minoritàries hepàtiques

## Malaltia colestàsica

235 casos (5,2%)

- Colangitis biliar primària representa el 65,5% (154)
  - Global 154/4.493: 3,4%
- Colangitis esclerosant el 28,1% (66).

Any 2017: Només 4 trasplantaments (2,9%)

- 2 Colangitis esclerosant
- 1 Colangitis biliar primària
- 1 Cirrosi biliar secundària

# THO per malalties minoritàries hepàtiques

## Malaltia metabòlica

150 casos (3,3%) THO per malaltia metabòlica.

Majoria dels casos (75,3%, 113 pacients) per polineuropatia amiloidòtica familiar.

Dels 136 pacients trasplantats l'any 2017, 3 (2,2%) polineuropatia amiloidòtica familiar.

# Malalties minoritàries hepàtiques

## Altres

141 pacients (3,1%) en el període 1984-2017:

47 per tumor maligne

36 un tumor benigne o poliquistosi

24 una malaltia hepàtica congènita

18 per síndrome de Budd-Chiari

16 un altre tipus de patologia hepàtica.

Any 2017: Sis pacients (4,4%): dos amb poliquistosi, dos amb tumor maligne, un amb malaltia de Caroli i un amb Budd-Chiari.

# Hepatitis autoimmune

Hepatitis crònica que evoluciona a cirrosi hepàtica  
Excepcionalment presentació com hepatitis fulminant

30 de 1.156 THO Hospital Bellvitge últims 20 anys (2,6%)

# Unitat funcional de malalties minoritàries hepàtiques



**Polineropatia amiloidotica familiar: UMAF**

**Telangectasia primària hereditària : UTHH**

## Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)

Autosòmica dominant causada per mutacions al gen *TTR* (cromosoma18).

Hi ha més de 40 mutacions de *TTR*. Variant més comú: substitució TTR Val30Met,

Focus endèmics a Portugal (descrita a l'edat mitjana com “doença dos pezinhos” i al 1952 com malaltia de Corino Andrade), Japó, Suècia i Brasil. Es calcula que la presenten 8.000-10.000 persones, 2.000 a Portugal

A Espanya dos focus: illa de Mallorca (11 casos per 100,000 habitants ) Valverde del Camino, província de Huelva (50 casos).



## Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)

Fetge fabrica proteïna anòmala que es deposita als nervis. Funció hepàtica normal

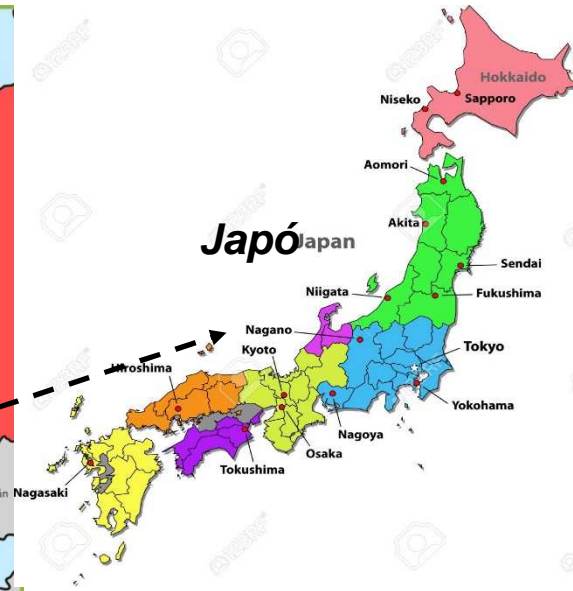
Parestèsia i dolor o lesions tròfiques dels peus, trastorns gastrointestinals, pèrdua de pes.

Inicialment afectació sensitiva: dolor i alteració de la sensació tèrmica. Posteriorment pèrdua motora

Afectació autonòmica: hipotensió postural i trastorns gastrointestinals i genitourinaris.

Presentació a 30-50 anys. Progressiva. Exitus si no es tracta en 10-15 anys

# Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)



- Suècia
- Portugal (zona d'Oporto)
- Japó
- Brasil
- Espanya: Mallorca, Valverde del Camino

## PAF: Arribada del gen a Mallorca

- L'infant Pere de Portugal va ser la màxima autoritat a l'illa durant 26 anys (1231-1256). L'acompanyaven portuguesos que van colonitzar el 5% de l'illa.
- A començaments del s. XIV, viatges navals portuguesos, amb assentaments de tropes a Mallorca.
- Arribada de 150 portuguesos el 1394 per a repoblar el "gueto de Palma" després del genocidi en 1391.

# **Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)**

## **Tractament**

**Estabilitzadors de la transtiretina: Tafamidis, Diflunisal**

**Trasplantament hepàtic.**

**Evita la progressió de la malaltia**

**Trasplantament dominó: el fetge explantat s'implanta en un altre pacient ja que la funció hepàtica és normal (A Catalunya 94 /113)**

**Pros: Un donant es poden fer 2 trasplantaments**

**Contres: perill de recidiva al que rep el fetge PAF**

# Polineuropatia amiloidòtica familiar (PAF)

## Nous tractaments

### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 5, 2018

VOL. 379 NO. 1

#### Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis

D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O'Riordan, C.-C. Yang, M. Ueda, A.V. Kristen, I. Tourneval, H.H. Schmidt, T. Coelho, J.L. Berk, K.-P. Lin, G. Vita, S. Attarian, V. Planté-Bordeneuve, M.M. Mezei, J.M. Campistol, J. Buades, T.H. Brannagan III, B.J. Kim, J. Oh, Y. Parman, Y. Sekijima, P.N. Hawkins, S.D. Solomon, M. Polydefkis, P.J. Dyck, P.J. Gandhi, S. Goyal, J. Chen, A.L. Strahs, S.V. Nochur, M.T. Sweetser, P.P. Garg, A.K. Vaishnav, J.A. Gollob, and O.B. Suhr

#### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Patisiran, an investigational RNA interference therapeutic agent, specifically inhibits hepatic synthesis of transthyretin.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix.

#### EDITORIALS



#### Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis

Joel N. Buxbaum, M.D.

In this issue of the *Journal*, Adams et al.<sup>1</sup> and Benson et al.<sup>2</sup> report the results of two randomized, double-blind, controlled trials testing the therapeutic efficacy of two different chemically modified oligonucleotides to treat transthyretin amyloidosis, which is an autosomal dominant hereditary polyneuropathy related to the organ deposition of mutant forms of the transthyretin protein (encoded by mutated *TTR*) over time. The circulating protein is synthesized predominantly in the liver, but there is also important local production in the eye by retinal pigment epithel-

**Figure 1 (facing page).** Current Therapies for Autosomal Dominant Hereditary Amyloidotic Polyneuropathy Caused by Mutations in the Gene Encoding Transthyretin (*TTR*).

As shown in Panel A, the genome of patients with hereditary amyloidotic polyneuropathy contains one copy of wild-type *TTR* and one copy containing a base substitution resulting in a change in the amino acid sequence. In hepatocytes, both copies appear to be equally transcribed and translated. Patisiran and inotersen bind to wild-type and mutant transthyretin RNA transcripts, resulting in their degradation either in the nucleus by ribonuclease H (inotersen) or by the cyto-

#### Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis

M.D. Benson, M. Waddington-Cruz, J.L. Berk, M. Polydefkis, P.J. Dyck, A.K. Wang, V. Planté-Bordeneuve, F.A. Barroso, G. Merlini, L. Obici, M. Scheinberg, T.H. Brannagan III, W.J. Litchy, C. Whelan, B.M. Drachman, D. Adams, S.B. Heitner, I. Conceição, H.H. Schmidt, G. Vita, J.M. Campistol, J. Gamez, P.D. Gorevic, E. Gane, A.M. Shah, S.D. Solomon, B.P. Monia, S.G. Hughes, T.J. Kwoh, B.W. McEvoy, S.W. Jung, B.F. Baker, E.J. Ackermann, M.A. Gertz, and T. Coelho

#### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Hereditary transthyretin amyloidosis is caused by pathogenic single-nucleotide variants in the gene encoding transthyretin (*TTR*) that induce transthyretin misfolding and systemic deposition of amyloid. Progressive amyloid accumulation leads to multi-organ dysfunction and death. Inotersen, a 2'-O-methoxyethyl-modified antisense hepatic production of transthyretin.

# Telangectasia primària hereditària

**Autosòmica dominant**

**500 mutacions en 5 gens**

**Diagnòstic clínic:**

**Epistaxi**

**Telangectasies (llavis, boca, foses nasals, dits)**

**Lesions visceral (MAV pulmonars, hepàtiques,  
cerebrals, espinals)**

**Història familiar**

# **Telangectasia primària hereditària**

## **Afectació hepàtica**

**Segona afectació més freqüent (després d'epistaxis)**

**Fístules**

**Arteria hepàtica – Venes suprahepàtiques**

**Insuficiència cardíaca, afectació biliar**

**Arteria hepàtica – Vena porta**

**Hipertensió portal**

**Vena porta- venes suprahepàtiques**

**Encefalopatia hepàtica**



# **Tractament de la Telangectasia hereditària familiar hepàtica**

**Simptomàtic en cas de insuficiència cardíaca, hipertensió portal, encefalopatia hepàtica**

**S'ha intentat tancar les malformacions amb embolització o cirurgia. Resultats discordants**

**En estudi Bevacizumab (antineoplàsic antiangiogènec)**

**Trasplantament hepàtic (2 al nostre centre de 1.600)**



## Conclusió

**La millor manera d'abordar aquestes malalties és amb unitats multidisciplinàries amb compenetració amb les associacions de pacients (ABED, Asociación HHT de pacientes)**

**UMAF: Especialista en Neurologia, Cardiologia, Cirurgia, Aparell Digestiu (Hepatologia), Oftalmologia, Infermera gestora de casos**

**Unitat THH: Medicina Interna, Pneumologia,**