

Deficiencia de lipasa ácida lisosomal, una enfermedad subdiagnosticada. Reporte de caso

Siuffi-Campo, Suad; Londoño-García, Ricardo; Espinosa-Herrera, Yeinis Paola; Pérez-Cadavid, Juan Camilo; Muñoz-Maya, Octavio G.

Suad Siuffi-Campo

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Ricardo Londoño-García

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Yeinis Paola Espinosa-Herrera

Universidad de Caldas, Colombia

Juan Camilo Pérez-Cadavid

Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Octavio G. Muñoz-Maya

octavio.g.munoz@gmail.com

Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Colombia

Hepatoología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 1, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 25 Agosto 2021

Aprobación: 24 Octubre 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744015008/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.15>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *LIPA*, localizado en el cromosoma 10 (10q23.31), la cual causa el acúmulo sistémico y progresivo de ésteres de colesterol y triglicéridos. Se han reportado más de 40 mutaciones en dicho gen, por lo cual las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diversas, predominando la hepatopatía y la enfermedad cardiovascular de aparición temprana. Se han descrito pocos casos a nivel mundial de esta enfermedad. En este reporte se expone el caso de un paciente con LAL-D, quien inicialmente fue tratado como glucogenosis. Más tarde, se confirmaron las alteraciones en los lípidos séricos, la deficiencia de la enzima, así como la mutación correspondiente a dicha deficiencia enzimática.

Palabras clave: lipasa, metabolismo de los lípidos, enfermedad de acumulación de colesterol éster, dislipidemia, hepatomegalia, cirrosis, hígado graso.

Abstract: Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a rare disease of autosomal recessive inheritance, caused by mutations in the *LIPA* gene, located on chromosome 10 (10q23.31), which causes systemic and progressive accumulation of cholesterol esters and triglycerides. More than 40 mutations in this gene have been reported, with diverse clinical manifestations, with hepatic disease and early-onset cardiovascular disease being the predominant ones. Few cases of this condition have been described worldwide. This report presents the case of a patient with LAL-D, who was initially treated for glycogenosis. Later, the alterations in serum lipids, the enzyme deficiency, as well as the corresponding mutation to the enzyme deficiency were confirmed.

Keywords: acid lipase, lipid metabolism, cholesterol ester storage disease, dyslipidemia, hepatomegaly, cirrhosis, steatohepatitis.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que hace parte de las enfermedades de depósito lisosomal. Su incidencia y prevalencia son raras y se caracteriza por la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en el hígado, bazo y otros órganos [1]. La incidencia se ha

estimado según algunos estudios genéticos en 1/40.000 en la población alemana [2]. Las formas más severas presentan una incidencia cercana a 1/500.000, como lo reflejan estudios en Australia [3]. Esta enfermedad afecta por igual a uno u otro sexo y se ha reportado con mayor frecuencia en niños, con un pico de incidencia entre los 3 y 15 años [4]. Es una enfermedad heterogénea de espectro clínico variable dentro de los individuos que la presentan [1]. Se conoce que la LAL-D se produce por mutaciones en el gen *LIPA* ubicado en el cromosoma 10 (10q23.31), que está conformado por 10 exones y tiene aproximadamente 45 kb de longitud [3]. A la fecha, se han identificado más de 40 mutaciones de pérdida de la función [3,4]. Esta enfermedad aparece habitualmente en personas homocigotas o heterocigotas compuestas para las mutaciones en el gen *LIPA* [4]. Las mutaciones de tipo *nonsense*, *frameshift* o puntuales son las más severas y son detectadas en los niños, mientras que las mutaciones menos severas ocurren en los adultos [4]. La lipasa ácida lisosomal es clave en el metabolismo de los lípidos, pues hidroliza los ésteres de colesterol y los triglicéridos en los lisosomas [5]. Por lo tanto, cuando la actividad de esta enzima está ausente o reducida, no pueden ser degradadas las sustancias antes descritas y se acumulan en los lisosomas, ocasionando una regulación al alza en la producción de la enzima HMG-CoA reductasa, obteniendo como resultado final un aumento en los niveles de colesterol libre y triglicéridos [6,7].

La acumulación progresiva de los ésteres de colesterol y de los triglicéridos en los lisosomas se manifiesta clínicamente mediante hepatoesplenomegalia, esteatosis hepática, fibrosis y/o cirrosis hepática, que pueden desencadenar una insuficiencia hepática. Aun cuando las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, por lo general se presenta aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos [1,8,9]. La dislipidemia es entonces un común denominador en estos pacientes, y por lo tanto, las personas que padecen esta enfermedad pueden sufrir de aterosclerosis avanzada [1,8,9]. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en estos pacientes [10]. Generalmente, los pacientes con inicio de la enfermedad en el periodo neonatal presentan un curso clínico más agudo comparado con los niños y adultos. La presentación infantil se describió en 1956, y recibió históricamente el nombre de enfermedad de Wolman [11]. Como síntomas iniciales aparecen el vómito, diarrea, falla del crecimiento y hepatoesplenomegalia, produciendo un rápido deterioro de la función hepática y fallecimiento en promedio a los 3,7 meses [12]. En aproximadamente un 50% de todos los recién nacidos y niños, se pueden observar calcificaciones en las glándulas adrenales en las imágenes radiológicas [1,3,13,14]. Posteriormente, se desarrollan manifestaciones a causa de fallas multiorgánicas, particularmente falla hepática con ictericia y caquexia [3]. La historia natural de la enfermedad en niños y adultos está menos definida [15], pero se conoce que, aproximadamente, un tercio de los pacientes experimentan síntomas gastrointestinales severos, incluyendo diarrea, vómito, distensión abdominal, malabsorción y esteatorrea [1,15,16].

La LAL-D es un reto diagnóstico, pues hay un desconocimiento de la existencia de esta enfermedad, y los signos y síntomas se parecen a otras condiciones clínicas más comunes como hipercolesterolemia familiar, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Gaucher o cirrosis criptogénica [1,8,17-20].

A continuación, expondremos un caso clínico de un paciente con hepatopatía y dislipidemia, que por muchos años se trató como una glucogenosis. Después de mucho tiempo se pudo diagnosticar como LAL-D, siendo entonces el ejemplo perfecto de lo que esta enfermedad representa como reto diagnóstico, al mimetizar hepatopatías más comunes, y por ende, conduce a que esta enfermedad esté subdiagnosticada y se tenga un desconocimiento global sobre el impacto real de la enfermedad. Es de importancia realizar este reporte de caso, pues podría aportar información, no solo sobre las manifestaciones clínicas, sino también sobre pautas para el abordaje diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de género masculino, conocido a los 4 años y 10 meses de edad en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Como único antecedente patológico presentó retraso en el desarrollo pondoestatural, con suplencia de hormona del crecimiento. Consultó inicialmente por cuadro clínico consistente en hepatomegalia, elevación de las transaminasas y dislipidemia. Se realizó en el 2003 una primera biopsia hepática con reporte histológico compatible con glucogenosis. Estuvo en seguimiento y controles desde el 2007, con mejoría de la hepatomegalia y la función hepática. Sin embargo, no tuvo diagnóstico molecular hasta agosto del 2016, cuando se realizó ExomeNext-Trio™ en ambos padres y paciente. Sin embargo, en ese momento no se pudo identificar ninguna variante previamente descrita en la literatura consultada, ni en las bases de datos de variantes asociadas a patología que se relacionen como una causal al fenotipo del paciente en estudio. Posteriormente, en agosto del 2018, se realizó un estudio de microarreglos (CMA, del inglés, *Chromosomal Microarray*) en la Clínica Mayo, donde se demostraron deleciones y alteraciones en el cromosoma 10, no relacionadas con glucogenosis. Finalmente, en enero del 2019, con un estudio multigen para enfermedades de almacenamiento del glucógeno, se descartaron cambios asociados a glucogenosis, y de forma incidental se encontró homocigosis del gen *LIPA* para déficit de lipasa ácida lisosomal. La actividad reportada de la enzima fue de 31,2 mcmol/L/h (valor de referencia: >32,5 mcmol/L/h). Para el seguimiento de este paciente, se decidió estudiar el grado de hepatopatía mediante realización de biopsia hepática (figuras 1 a 4), se suspendió el tratamiento con fécula de maíz, y se remitió a las diferentes especialidades para estudiar el grado de afectación cardiovascular. Actualmente, el paciente está recibiendo tratamiento interdisciplinario con Nutrición, Hepatología y Cardiología. El pilar de su tratamiento son las estatinas para el control del riesgo cardiovascular, y se le ha insistido en hábitos de vida saludable y en la realización de ejercicio.

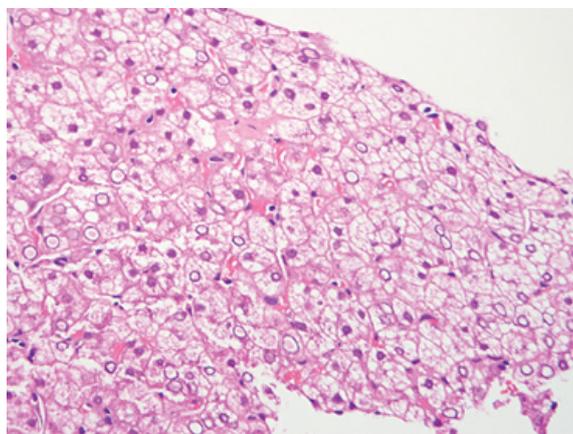


FIGURA 1.

Parénquima hepático con células hepatocitarias microvacuoladas y núcleos glucogenizados, H&E (400x).

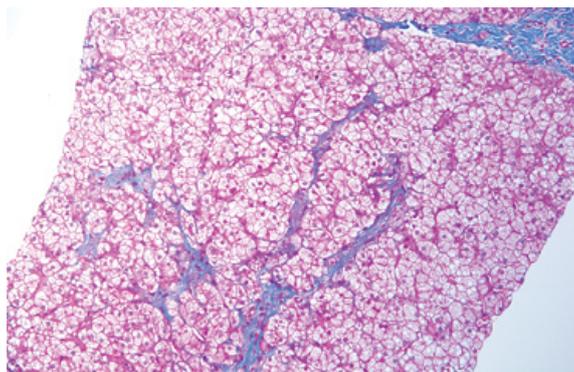


FIGURA 2.

Tinción de tricrómico (400x). Se resaltan focos de fibrosis pericelular.

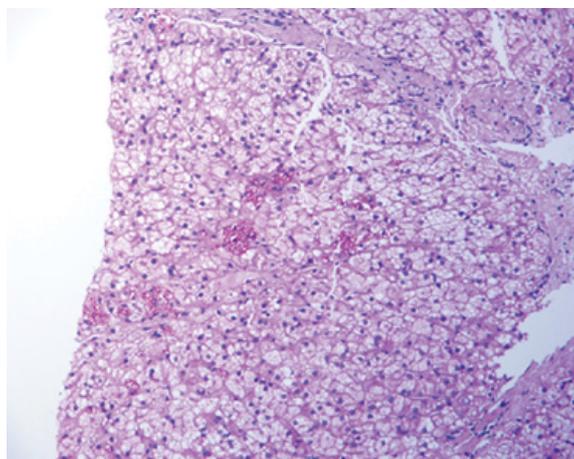


FIGURA 3.

Tinción de PAS (200x). Hay ausencia de captación de glucógeno en el citoplasma de los hepatocitos. Resaltan los macrófagos cargados con microvacuolas lipídicas.

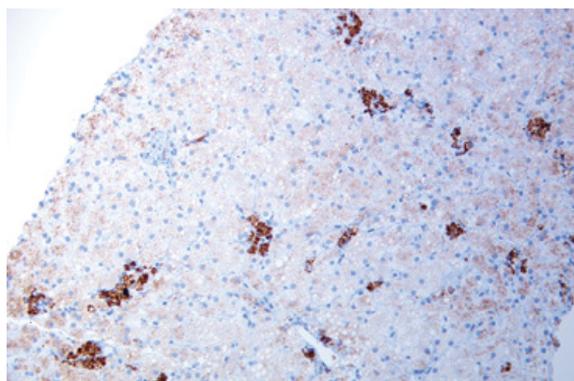


FIGURA 4.

Tinción de catepsina D por inmunohistoquímica (200x). Marcación positiva de las microvacuolas lipídicas en el citoplasma de los hepatocitos, con mayor intensidad en los macrófagos.

DISCUSIÓN

La LAL-D tiene un amplio rango de manifestaciones fenotípicas, que pueden ir desde la presentación infantil temprana, aparición durante la infancia o en etapas tardías de la vida. En el caso de nuestro paciente, inició

con síntomas antes de los 5 años de vida, y las características que describimos en este reporte coinciden con la variabilidad que tiene la presentación de la enfermedad. Desde muy temprano tenía peso y talla bajos, además de hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y AST y ALT elevadas. La hepatomegalia con o sin esplenomegalia es frecuente, y está presente en el 99% de los niños y en el 74% de los adultos con LAL-D [2]; este fue uno de los hallazgos que se encontraron en las valoraciones iniciales. El hígado es el órgano más afectado en la fisiopatología de la enfermedad, los niveles elevados de ALT y AST pueden ser el indicio temprano del daño hepático que puede manifestarse con o sin ictericia, esteatosis, fibrosis o cirrosis, y llevar a complicaciones asociadas como várices esofágicas, progresar a insuficiencia o falla hepática aguda, cirrosis o carcinoma hepatocelular [21].

Ahora bien, se trata de una enfermedad que resulta ser un reto diagnóstico, no solamente por el poco conocimiento que se tiene de esta, sino también porque mimetiza muchas otras hepatopatías, y porque el abordaje diagnóstico es difícil y requiere técnicas moleculares complejas y de tecnología de punta. Como parte de los métodos diagnósticos, se encuentran los estudios de laboratorio. El diagnóstico de LAL-D puede realizarse a través de la medición de la actividad de la enzima lipasa ácida o por la determinación de mutaciones en el gen *LIPA* [22]. De hecho, esta enfermedad puede ser confirmada bioquímicamente al medir la actividad de la enzima en un cultivo de fibroblastos, leucocitos periféricos o tejido hepático. Sin embargo, los sustratos, como por ejemplo el *4-nitrophenyl palmitate*, utilizados en estos ensayos, pueden no ser específicos, haciendo que puedan generarse falsos negativos. Por eso, surge un nuevo método para determinar la actividad de LAL en sangre seca, utilizando el sustrato *4-methylumbelliferyl palmitate* [22,23]. Mediante una secuenciación completa de las regiones codificantes para el gen *LIPA*, se puede realizar una caracterización del estado genético de los individuos a quienes se les sospecha LAL-D [3]. Aunque la mutación más común es la E8SJM, esta se presenta en un 50% a 70% de los alelos mutados en los niños y adultos con LAL-D [24], lo que dificulta el diagnóstico cuando no se presenta en el porcentaje restante de personas que padecen la enfermedad.

La biopsia hepática se considera un método confiable para orientar sobre la etiología. Es común el reporte de esteatosis microvesicular, pero no es exclusivo de LAL-D, por lo que se necesitan otros signos histológicos para confirmar el diagnóstico. La presencia de histiocitos, aumento en el tamaño de las células de Kupffer con incremento de vacuolas, gotas de lípidos y cristales de colesterol, pueden apoyar el diagnóstico, y son un rasgo característico de LAL-D en niños y adultos. La presencia de marcadores lisosomales luminales y de membrana alrededor de las vacuolas lipídicas es indicativa de LAL-D, al igual que los cristales de éster de colesterol [25-28]. En cuanto a las imágenes diagnósticas, una resonancia magnética hepática con espectroscopia ha sido recientemente propuesta como método diagnóstico no invasivo y de seguimiento [29].

Desde los primeros reportes por Abramov, Schorr y Wolman, al observar en un lactante acúmulos de ésteres de colesterol y triglicéridos en hígado, bazo y glándulas suprarrenales, se estableció como uno de los pilares del tratamiento el cambio en el estilo de vida, y el manejo con estatinas por su acción hipolipemiente al disminuir los niveles de LDL; no obstante, estas no generan cambios en el desarrollo de la fibrosis hepática [11,29,30]. Entre otros tratamientos novedosos se describe la vitamina E [31]. Por su lado, el trasplante de hígado y el hematopoyético también han sido considerados como alternativas cuando no se logra una estabilidad en el progreso de la enfermedad [32,33]. Se han venido introduciendo nuevos tratamientos con base a la sustitución enzimática, para restablecer los niveles fisiológicos normales de la enzima y así prevenir la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos, al retrasar la progresión de la enfermedad [8,25]. La sebelipasa alfa es una terapia enzimática recombinante humana estudiada como terapia para LAL-D [1]. Un estudio en fase 1-2 en adultos con LAL-D demostró que la sebelipasa alfa se asoció con un rápido decremento de las aminotransferasas, acompañado por un mejoramiento en el perfil lipídico [34,35]. El estudio ARISE (del inglés, *Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy*) fue un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo, que incluyó a 66 pacientes con estadio avanzado de la enfermedad (ALT 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad, LDL \geq 190 mg/dL, y el 30% de los pacientes con biopsia hepática disponible presentaban cirrosis). Tras 20 semanas de tratamiento con sebelipasa alfa,

hubo mejoría tanto en el nivel de transaminasas, como en el de LDL, con pocos efectos adversos, los cuales fueron leves [18]. Wilson y colaboradores también demostraron mejoría en el perfil lipídico, con un patrón menos aterogénico tras 52 semanas de tratamiento con sebelipasa, al compararla con la administración de placebo, tanto en niños como en adultos con LAL-D [36]. Se requerirán estudios adicionales para determinar si los cambios en el curso natural de la enfermedad son completos o resultarán en fenotipos emergentes de la enfermedad [37].

El objetivo del tratamiento de sustitución enzimática es el de restaurar la actividad de la LAL, de manera cercana a la fisiológica, y así evitar la progresión de la enfermedad, independientemente del fenotipo de la enfermedad [38]. Se puede realizar la reposición con enzima recombinante de lipasa ácida lisosomal humana (rhLAL) o sebelipasa alfa recombinante [39]. Este fármaco es una proteína glucosilada que se une a los receptores manosa-6-fosfato de membrana plasmática, se internaliza mediante endocitosis y se trasporta a los lisosomas [38]. Una vez adentro, la enzima recombinante reemplaza a la LAL, hidrolizando ésteres de colesterol y triglicéridos dentro del lisosoma, para revertir sus efectos [39]. Fue aprobada en Europa en 2015 para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con LAL-D [38]. El costo del medicamento sigue siendo un desafío importante, particularmente para países con recursos de atención médica limitados [37].

En cuanto al seguimiento y pronóstico de la LAL-D, se recomienda la realización seriada de pruebas hepáticas, perfil lipídico y ecografía abdominal. Es opcional la realización de intervenciones adicionales tales como biopsia hepática, fibroscan, resonancia magnética, ecocardiografía y ecografía de carótidas. Actualmente hay poco conocimiento sobre la utilidad de ciertos biomarcadores como los de activación macrofágica (quitotriosidasa, quimiocinas o metabolitos oxidados del colesterol) o factores que pueden modificar la expresión vascular del gen LIPA (homocisteína, interleuquina-6 o el factor V Leyden) [38]. Sin tratamiento, puede haber progresión de la enfermedad hepática con aparición de fibrosis y progresión a cirrosis. La dislipidemia crónica no tratada puede conducir a aterosclerosis acelerada y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares [37]. Se ha estimado que los pacientes con LAL-D tienen un riesgo cardiovascular 54% mayor, a diez años, que la población general [38].

CONCLUSIONES

LAL-D es una patología con una baja prevalencia, posiblemente secundaria al gran subdiagnóstico o diagnóstico errado, lo que puede condicionar que pase desapercibida o se confunda con otras enfermedades de depósito o que comprometen el hígado. Existen varios fenotipos dependiendo de la edad de presentación y del grado de actividad enzimática; cuando la actividad es mínima, la LAL-D se manifiesta de manera temprana, con una mayor severidad y se asocia a mayor mortalidad. En la mayoría de los casos no se hace un diagnóstico oportuno o no se sospecha esta entidad debido a la falta de conocimiento, y también al acceso limitado de las pruebas diagnósticas confirmatorias, lo cual hace pensar que la prevalencia real de la entidad es mayor. En Colombia y Latinoamérica no se cuenta con estudios de prevalencia sobre esta enfermedad.

La LAL-D debe sospecharse ante la presencia de alteraciones hepáticas o lipídicas persistentes, sin causa clara, ante lo cual estaría indicado la determinación de la actividad de LAL y un posterior diagnóstico de confirmación con el análisis molecular del gen LIPA. Clásicamente, el tratamiento se ha basado en el control de la dislipidemia y el uso de fármacos hipolipemiantes, los cuales no mejoran el compromiso hepático. La sebelipasa alfa es una lipasa ácida lisosomal (LAL) humana recombinante, aprobada para el tratamiento de sustitución enzimática, mejorando los parámetros lipídicos y hepáticos en pacientes con esta enfermedad. El trasplante hepático es la única alternativa posible en casos con evolución a insuficiencia hepática terminal.

REFERENCIAS

1. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58:1230-1243. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>.
2. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, et al. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab* 2009;97:143-148. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.02.007>.
3. Grabowski G, Charmas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. *Metab Mol Bases Inherit Dis* 2012;142:1-31.
4. Saito S, Ohno K, Suzuki T, Sakuraba H. Structural bases of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 2012;105:244-248. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.004>.
5. Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem* 1975;250:8487-8495.
6. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-1131. <https://doi.org/10.1172/JCI15593>.
7. Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clin Chem* 1995;41:111-114.
8. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>.
9. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:619-625. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000935>.
10. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab* 2018;124:11-19. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010>.
11. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 1956;91:282-286. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020284010>.
12. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016;18:452-458. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.108>.
13. Jones S, Bernstein D, Bialer M, Dhawan A, Hendriksz C, Whitley C, et al. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2014;111:S57-S58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.125>.
14. Beudet AL, Ferry GD, Nichols BL, Jr., Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* 1977;90:910-914. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)80557-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80557-x).
15. Zhang B, Porto AF. Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:682-685. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31828b36ac>.
16. Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:2364-2366. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i15.2364>.
17. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, et al. Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol* 2017;11:477-484.e472. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.002>.

18. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015;373:1010-1020. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1501365>.
19. Grabowski GA, Valayannopoulos V, Goodman ZD, Balwani M. Lysosomal acid lipase deficiency: The continuous spectra of disease variants. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2019.
20. Himes RW, Barlow SE, Bove K, Quintanilla NM, Sheridan R, Kohli R. Lysosomal acid lipase deficiency unmasked in two children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics* 2016;138:e20160214. <https://doi.org/10.1542 /peds.2016-0214>.
21. Riva S, Spada M, Sciveres M, Minervini M, Cintorino D, Maggiore G, et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:784. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.009>.
22. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta* 2012;413:1207-1210. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>.
23. Mukherjee M. Human digestive and metabolic lipases-A brief review. *J Mol Catal B Enzym* 2003;22:369-376. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(03\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(03)00052-3).
24. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013;58:958-965. <https://doi.org/10.1002/hep.26327>.
25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>.
26. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>.
27. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107-1113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x>.
28. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004;200:231-240. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2003.11.001>.
29. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Cauty D, Hu W, Hollingsworth KG, et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol* 2013;59:543-549. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.016>.
30. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:453-464. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.80>.
31. Xu M, Liu K, Swaroop M, Porter FD, Sidhu R, Firnkes S, et al. δ -Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012;287:39349-39360. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.357707>.
32. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:21-27. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.273>.
33. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* 2007;166:663-666. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6>.

34. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzík T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology* 2013;58:950-957. <https://doi.org/10.1002/hep.26289>.
35. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol* 2014;61:1135-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>.
36. Wilson DP, Friedman M, Marulkar S, Hamby T, Bruckert E. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol* 2018;12:604-614. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.020>.
37. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal acid lipase deficiency: Therapeutic options. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:591-601. <https://doi.org/10.2147/dddt.S149264>.
38. Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba Romero MA, García I, Cebolla JJ, et al. Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. *Med Clin* 2017;148:e421-429. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.044>.
39. Gómez-Duarte C, García V, Botero V, Aristizabal A, Echeverri G, Pachajoa H. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal, una patología infrecuente. *Gac Med Mex* 2019;155:291-297. <https://doi.org/10.24875/gmm.18004024>.