



## CARTA CIENTÍFICA

### Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática

#### Lysosomal acid lipase deficiency: A rarely recognised cause of dyslipidaemia and liver dysfunction

Sr. Editor:

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, debida a un error congénito del metabolismo lipídico a nivel del lisosoma. Se caracteriza por el depósito de ésteres de colesterol y triglicéridos en diferentes tejidos (hígado, bazo, intestino, glándulas suprarrenales y células del sistema fagocítico mononuclear)<sup>1-3</sup>. Se describen 2 casos de diagnóstico en edad pediátrica con diferente presentación clínica.

Varón de 22 meses remitido a la consulta de enfermedades metabólicas por hallazgo de hepatomegalia, esplenomegalia e hipercolesterolemia con enzimas hepáticas normales. En ecografía abdominal destaca hepatomegalia por acúmulo de grasa y esplenomegalia moderada. Se realiza estudio inicial de enfermedades de depósito lisosomal sin hallazgos de interés. Ante la sospecha clínica de déficit de LAL se realiza estudio de actividad enzimática de LAL mediante biopsia de piel, constatándose muy disminuida en fibroblastos. Se confirma el diagnóstico de déficit de LAL mediante estudio genético (hallazgo de 2 mutaciones en heterocigosis en el gen LIPA). A los 2 años de edad se inicia tratamiento con resinas, sustituyéndose 6 meses más tarde por estatinas dado la persistencia de hipercolesterolemia marcada, mejorando el perfil lipídico sin llegar a normalizarse. Desde los 3 años de edad presenta elevación de las enzimas hepáticas. Durante el seguimiento se realiza elastografía que muestra fibrosis grado II. A los 12 años de edad se inicia tratamiento de sustitución enzimática con lipasa ácida recombinante humana normalizándose las enzimas hepáticas y el perfil lipídico a pesar de la retirada de las estatinas.

Varón de 10 años remitido a la consulta de enfermedades metabólicas por hipertransaminasemia e hipercolesterolemia persistente desde los 3 años, en tratamiento con estatinas. Se realiza biopsia hepática que muestra hepatitis inespecífica crónica con moderada fibrosis intraportal y

portoportal. Ante la sospecha clínica de déficit de LAL se realiza estudio de la actividad enzimática en sangre seca siendo indetectable. Se confirma el diagnóstico de déficit de LAL mediante estudio genético detectándose una mutación en homocigosis en el gen LIPA. A los 11 años de edad inicia tratamiento de sustitución enzimática con lipasa ácida recombinante humana normalizándose las enzimas hepáticas y el perfil lipídico, manteniéndose tras retirada de las estatinas.

La deficiencia de LAL se origina por la disminución o ausencia de actividad enzimática debido a mutaciones en el gen LIPA<sup>4</sup>. Dicha falta de actividad genera el acúmulo intralisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos, conduciendo al desarrollo de esteatosis microvesicular, enfermedad hepática progresiva y dislipemia asociada a aterosclerosis acelerada, siendo estas las principales manifestaciones de la enfermedad. La ausencia de sospecha diagnóstica puede conducir a diagnósticos erróneos, retrasando el establecimiento de un tratamiento y seguimiento adecuados. En general, ante la presencia de anomalías en las pruebas de función hepática y/o perfil lipídico de forma mantenida sin una causa justificable se debe sospechar la posibilidad de déficit de LAL<sup>1-3</sup>.

En el primer caso, el diagnóstico se realizó a través de la determinación de la actividad de la enzima LAL en fibroblastos mediante biopsia de piel. La mejoría de las técnicas diagnósticas con la posibilidad de realizar estudio enzimático en sangre seca ha permitido el estudio de la enfermedad de una forma mucho menos cruenta y accesible, como ocurre en el segundo caso. Ante un resultado de actividad enzimática prácticamente indetectable debe considerarse el análisis del gen LIPA para identificar la alteración genética responsable y así obtener el diagnóstico molecular de certeza<sup>1,4</sup>.

Clásicamente, el tratamiento se ha basado en el control de la dislipemia mediante la introducción de una dieta baja en grasas y el uso de fármacos hipolipemiantes<sup>1,2</sup>. Sin embargo, el uso de hipolipemiantes no siempre es eficaz, y estos fármacos no corrigen el déficit enzimático ni previenen el depósito de lípidos<sup>1,3</sup>. En el año 2015 se aprobó en Europa el uso de sebelipasa alfa (LAL humana recombinante) como tratamiento de sustitución enzimática. El objetivo es restaurar a través de la administración exógena de la enzima una actividad de LAL cercana a la fisiológica y así evitar la progresión de la enfermedad<sup>1,2,5</sup>. La existencia de tratamiento enzimático hace más relevante el conocimiento de

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.006>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Marín Andrés M, et al. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.006>

la enfermedad por parte de los profesionales con la finalidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2019;129:59–66.
2. Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba MA, García I, Cebolla JJ, et al. Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:429.e1–10.
3. Streibinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79–88.
4. Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70:142–50.
5. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:553–62.

Marta Marín Andrés<sup>a,\*</sup>, Ignacio Ros Arnal<sup>b</sup>, Jorge Javier Cebolla Sanz<sup>c</sup>, Raquel Pérez Delgado<sup>a</sup> y María Concepción García Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Neurometabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

<sup>b</sup> *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

<sup>c</sup> *Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de estudio de enfermedades metabólicas y neoplasias hematológicas, Zaragoza, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marta\\_marin91@hotmail.com](mailto:marta_marin91@hotmail.com)

(M. Marín Andrés).