

Mesa Redonda sobre enfermedades raras

El déficit de lipasa ácida lisosomal como paradigma de enfermedad de depósito multisistémica

C. ALCALDE MARTÍN¹, L. GONZÁLEZ MARTÍN², J.A. DE LAS HERAS MONTERO³

¹Servicio de Pediatría. Consulta de enfermedades metabólicas. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. ³CSUR enfermedades metabólicas. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de enfermedades que ha cambiado su pronóstico y manejo clínico en los últimos 15 años gracias a la aparición de tratamientos enzimáticos sustitutivos. La mayoría de las formas clínicas diagnosticadas eran síndromes clásicos graves; el avance de los métodos diagnósticos de función enzimática hace que se hayan diagnosticado e identificado formas más leves que han pasado desapercibidas, pero que a pesar de ello asocian una elevada morbimortalidad, y en las cuales el tratamiento es incluso más efectivo que en las formas graves. El déficit de lipasa ácida lisosomal es una de estas enfermedades lisosomales por depósito de ésteres de colesterol y triglicéridos que cumplen con todas estas características. El tratamiento enzimático sustitutivo con la enzima recombinante sebelipasa ha cambiado el pronóstico infausto de las formas graves. Los métodos diagnósticos de análisis enzimático en gota seca están identificando formas más leves en la infancia tardía y la vida adulta en pacientes con hipercolesterolemia y afectación hepática que estaban sin diagnóstico o mal diagnosticados.

Palabras clave: Enfermedad lisosomal; Déficit de lipasa ácida lisosomal; Enfermedad de Wolman; Tratamiento enzimático sustitutivo.

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY AS A PARADIGM OF MULTISYSTEMIC STORAGE DISEASE

ABSTRACT

Lysosomal storage diseases are a group of diseases whose prognosis and clinical management have changed in the last 15 years thanks to the appearance of enzyme replacement treatments. Most of the diagnosed clinical forms were severe classic syndromes; the advance of diagnostic methods of enzymatic function has meant that milder forms that had previously gone unnoticed have been diagnosed and identified. However, in spite of this they are associated with high morbidity and mortality, and in which treatment is even more effective than in severe forms. The lysosomal acid lipase deficit is one of these lysosomal diseases due to the deposition of cholesterol esters and triglycerides that fulfill all these characteristics.

Enzyme replacement treatment with the recombinant enzyme sebelipase has changed the poor prognosis of the severe forms. Diagnostic methods of dry smear enzyme analysis are identifying milder forms in late childhood and adult life in patients with hypercholesterolemia and liver involvement who were undiagnosed or misdiagnosed.

Keywords: Lysosomal disease; Lysosomal acid lipase deficiency; Wolman; Substitution enzyme treatment.

Correspondencia: calcalma@saludcastillayleon.es (C. Alcalde Martín)

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales son un conjunto de más de 70 enfermedades genéticas raras de depósito, y se caracterizan por una afectación multisistémica y progresiva.

Las primeras enfermedades fueron descritas en el siglo XIX. En 1881 Tay describe por primera vez una enfermedad con alteraciones oculares, mientras que en 1898 Sach le añade el calificativo de enfermedad “heredogenerativa de la infancia”, describiendo por primera vez la gangliosidosis tipo 2 (GM 2) o enfermedad de Tay-Sach. Philippe Charles Ernest Gaucher, siendo todavía estudiante de medicina, describe otra enfermedad en 1882, que lleva su nombre, en un paciente con hepatoesplenomegalia. En 1898 Fabry y Anderson describen por separado la afectación cutánea de la enfermedad de Fabry.

Las enfermedades lisosomales son, de forma individual, enfermedades raras o ultrarraras, con prevalencias entre 1:50.000 y 1:250.000 recién nacidos, pero como conjunto de entidades asociadas tienen una prevalencia en torno a 1:5.000 recién nacidos.

La mayoría de ellas se heredan con un patrón autosómico recesivo, salvo la enfermedad de Danon, Fabry y la mucopolisacaridosis tipo 2 que se heredan ligadas al cromosoma X.

Los lisosomas son organelas altamente dinámicas que juegan un enorme papel en la adaptación del metabolismo celular a diferentes señales ambientales. Además de su función fundamental de degradación de sustancias a través de enzimas hidrolasas, desempeña múltiples funciones en la apoptosis, la fagocitosis, el transporte de colesterol, la detoxificación, la migración y adhesión celular y el transporte de membranas, entre muchas otras.

Esto conlleva que los síntomas de las enfermedades lisosomales sean complejos y multisistémicos, ya que están alteradas muchas de las funciones en las que participa el lisosoma.

El diagnóstico de las enfermedades lisosomales se basa en una alta sospecha clínica, confirmándose mediante estudios bioquímicos y genéticos.

El tratamiento de las enfermedades lisosomales se afronta desde varios frentes: la terapia de reducción de sustrato, el uso de chaperonas específicas, el uso de enzimas de reemplazo, en casos precoces, el trasplante de progenitores hematopoyéticos y actualmente se dispone de terapia génica para alguna de ellas⁽¹⁾.

DEFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL (LAL-D)

La lipasa ácida lisosomal (LAL) juega un papel esencial en el metabolismo y la degradación de los ésteres de coleste-

rol y triglicéridos, un déficit en su función asocia el acúmulo de estos sustratos en los lisosomas, afectando fundamentalmente al hígado, intestino y bazo⁽²⁾.

Se han descrito dos formas de presentación de LAL-D: la enfermedad de Wolman y la enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol (CESD)⁽³⁾.

La CESD tiene una prevalencia 1:50.000, mientras que la forma neonatal o enfermedad de Wolman de 1:350.000 recién nacidos.

La forma de presentación está relacionada con la actividad enzimática presente, actividades nulas o muy bajas (< 1%) se asocian con cuadros graves y de presentación precoz como la enfermedad de Wolman; las enzimáticas intermedias (1-12%) desarrollan cuadro clínico tipo CESD con un curso clínico variable, que aparece desde la infancia hasta la vida adulta⁽⁴⁾.

El gen *LIPA* codifica la enzima LAL, y está localizado en el cromosoma 10q23.2-q23.3; las mutaciones en este gen son la causa de la enfermedad. Hay más de 60 variantes descritas. Algunas como variantes patogénicas en el sitio de unión del exón 8 (c.894G>A) se han asociado a formas de CESD en más de un 60% de los adultos afectados⁽⁵⁾.

En la fisiopatología del LAL-D, se altera el metabolismo del colesterol. Entra en el hepatocito y mediante las proteínas transportadoras se transportan al lisosoma, estos ésteres de colesterol en el lisosoma se hidrolizan con las lipasas ácidas en ácidos grasos libres y colesterol libres que, entre otras funciones, tiene como principal función la autorregulación lipídica, inhibiendo la producción endógena de colesterol y ácidos grasos. Cuando los niveles de colesterol libre (CL) y ácidos grasos libres (AGL) son altos, se reduce la síntesis de VLDL y la captación LDL-c. Secundariamente aumenta la expresión hepática de ABCA1, con aumento del flujo de salida de colesterol ApoA-I desde los tejidos periféricos, lo que resulta en un aumento de los niveles de HDL-c en sangre.

Al no existir esta inhibición, se produce un aumento de la producción de colesterol y de ácidos grasos por medio de la enzima acil CoA Transferasa (ACAT), aumentando la producción de cVLDL que posteriormente se transforman en cLDL. También se activa el enzima HMG-CoA reductasa, produciendo más colesterol, y por último el transportador ABCA1 inhibe su actividad lo que produce un descenso del HDL en sangre⁽⁶⁾.

A nivel clínico, un 99% de los pacientes tienen afectación hepática, con aumento de transaminasas, un 60% presenta esteatosis y en los casos más evolucionados fibrosis e hipertensión portal con cirrosis.

A nivel sanguíneo, el patrón de dislipemia típico con aumento de cLDL y triglicéridos asociados al descenso de cHDL se traduce en un aumento de aterosclerosis, del riesgo coronario precoz y de ictus en casi un 90% de los pacientes

TABLA I. Características clínicas de LAL-D por edades.

	LAL-D rápidamente progresiva - Enf. Wolman	LAL-D tardío	
	Lactantes	Pediátricos	Adultos
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Fallo de medro - Malabsorción - Esplenomegalia - Hepatomegalia - Síntomas GI - Colestasis - Calcificaciones suprarrenales - Linfadenopatía abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatoesplenomegalia - Disfunción crónica hepática (fibrosis o cirrosis de progresión rápida) - Esteatosis microvesicular o mixta - Síntomas GI - Retraso en crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatopatía grasa no alcohólica - Cirrosis criptogénica - Esteatosis microvesicular o mixta - Hepatoesplenomegalia - Distensión abdominal - Diarreas
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> - Citopenia (trombocitopenia, anemia, leucopenia) - Linfocitosis hemofagocítica - ALT elevada - Dislipidemia (HDL muy baja, LDL puede ser normal) - Presencia de vacuolas intracitoplasmáticas - Ferritina elevada 	<ul style="list-style-type: none"> - ALT elevada - Dislipidemia: LDL-c > 130 mg/dl o HDL-c < 45 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - ALT elevada - Dislipidemia: LDL-c > 130 mg/dl o HDL-c < 45 mg/dl

La esplenomegalia con anemia y trombopenia asociada se presenta en un 70% de los pacientes.

El depósito de ésteres de colesterol a nivel digestivo produce dolor abdominal, malabsorción y diarrea crónica. Esto ocurre solo en un 20% de los pacientes, principalmente en las formas precoces tipo enfermedad de Wolman, en la que los síntomas digestivos con malabsorción son casi invariables⁽²⁾.

La presentación tipo Wolman presenta los primeros síntomas en la primera semana de vida, con fallo de medro (dificultad para ganar peso, estatura por debajo de lo normal, IMC bajo), malabsorción, esplenomegalia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, esteato-diarreas, distensión abdominal...), colestasis, calcificaciones suprarrenales y linfadenopatía abdominal.

A nivel hematológico aparece hiperlipidemia (HDL muy bajo mientras que el LDL puede ser normal); a nivel hepático presentan fibrosis, elevación de las transaminasas, con hiperbilirrubinemia, alteración de la coagulación y descenso de albúmina sérica. Pueden presentar citopenias de las 3 series sanguíneas y aumento de ferritina sérica. El único signo que se puede considerar patognomónico son las calcificaciones de las glándulas suprarrenales. El síndrome hemofagocítico es una de las complicaciones más graves que se presentan en la enfermedad de Wolman, sobre todo en los menores de 18 meses. Se deben realizar pruebas de detección de LAL-D a todos los lactantes con sospecha de LHH⁽⁷⁾.

La evolución de la enfermedad de Wolman sin tratamiento se asocia a una supervivencia al año de vida menor de 10%, con una mediana de muerte en torno a los 3 meses y medio, en los casos que exista malabsorción la supervivencia al año de vida es nula. La forma rápidamente progresiva de LAL-D

requiere un diagnóstico precoz y un inicio de tratamiento específico urgente, siendo el inicio de la terapia enzimática sustitutiva (sebelipasa alfa) una verdadera urgencia, ya que el pronóstico está directamente ligado al inicio precoz del tratamiento específico.

La forma tardía de CESD se presenta con un curso clínico variable. Los pacientes pueden presentar afectación hepática variable (elevación de transaminasas, hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia, esteatosis, fibrosis o cirrosis, varices esofágicas, fallo hepático). A nivel sérico presentan dislipidemia (LDL-c > 130 mg/dl o HDL-c < 45 mg/dl) y aterosclerosis, con sus complicaciones asociadas. A nivel digestivo aparece diarrea y pérdida de peso.

Los pacientes con el fenotipo de presentación tardío pueden estar asintomáticos hasta que se presentan complicaciones agudas graves, como un accidente cerebrovascular, aneurisma vascular arterial, patología isquémico-coronaria o muerte súbita. En las formas adultas no suelen presentar calcificaciones suprarrenales y es característico tener un IMC normal.

La edad de presentación más frecuente, hasta en un 60%, es en los menores de 5 años. En adultos las formas de CESD tienen menor prevalencia, aunque muchos casos pueden pasar infradiagnosticadas y en otros casos tener un diagnóstico erróneo⁽²⁾.

En cuanto al pronóstico en niños y adultos con LAL-D, el 50% presentó progresión a fibrosis, cirrosis o trasplante hepático en los 3 años posteriores a la primera manifestación clínica. La primera manifestación ocurre a los 9 años, y la edad de diagnóstico sobre los 21 años.

Para el diagnóstico de las formas tardías deben excluirse las formas de hipercolesterolemia familiar más frecuentes,

y una vez hecho este, en los pacientes con cuadro clínico compatible se debe determinar la actividad enzimática de lipasa lisosomal. Se puede realizar a nivel de leucocitos de sangre periférica o de gota de sangre seca, por técnicas de fluorimetría o espectrometría; la determinación en fibroblastos se ha visto desplazada por su mayor complejidad. Los niveles en personas sanas no portadores están por encima de 0,5 nmol/punch/h, los portadores por debajo de 0,5 y los enfermos casi nula. La quitotiotridasa puede elevarse como en otras enfermedades de depósito^(8,9). No existe una correlación clara genotipo-fenotipo.

Muchos de estos diagnósticos se llegan al realizar una biopsia hepática, donde se pueden encontrar esteatosis microvesicular, con tinción PAS + de los macrófagos y cristales de colesterol libre en forma de cruz de malta, que son el único dato patognomónico. La biopsia hepática, aparte de la utilidad diagnóstica, es importante para evaluar y monitorizar la respuesta al tratamiento y puede realizarse de forma programada. De una serie de 48 pacientes, donde se realizaron biopsia a 31 de ellos, la esteatosis era evidente en el 87% (27/31) de los pacientes, fibrosis en la primera biopsia en el 52% (16/31) de los pacientes, cirrosis en la primera biopsia en el 16% y en la evolución de esta serie un 13% precisó de trasplante hepático en su seguimiento⁽¹⁰⁾.

Otras pruebas complementarias que se realizan para evaluar el riesgo cardiovascular puede ser el ecocardiograma, o la ecografía *doppler* de la arteria carotídea para valorar la rigidez de la pared vascular. El riesgo cardiovascular de Framingham medio a los 10 años fue del 7,1% en los pacientes con LAL-D (n = 6), lo que sugiere un aumento medio del riesgo del 54% respecto a la población normal según los datos de un ensayo clínico de fase III aleatorizado.

El algoritmo diagnóstico se ha publicado en 2017 por un grupo de expertos donde indican las pruebas complementarias que se deben solicitar en cada situación⁽¹¹⁾.

Hasta hace poco el tratamiento era dietético y mediante fármacos hipolipemiantes. Este tratamiento de soporte podía disminuir las complicaciones de la enfermedad, pero no impedía el desarrollo de cirrosis hepática. Se han utilizado estatinas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, esteroides y fibrato.

Las estatinas han evidenciado algunos efectos beneficiosos en pacientes con LAL-D (reducción de la síntesis endógena de colesterol y de la producción de ApoB100). A pesar de ello, su uso en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes no siempre es tan eficaz como en pacientes con hipercolesterolemia por otras causas. Conceptualmente, las estatinas podrían potenciar el mecanismo de la enfermedad, ya que mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa provocan una disminución de la síntesis de colesterol libre,

pudiendo aumentar así la captación hepática de LDL, aportando más ésteres de colesterol y triglicéridos a los lisosomas. El daño hepático y la fibrosis en pacientes con LAL-D suele progresar a largo plazo a pesar de la administración de estatinas. En una revisión de casos de 35 pacientes con LAL-D tratados con estatinas, el 43% (15/35) presentó fibrosis o cirrosis en la biopsia hepática y el 34% (12/35) se sometieron a biopsias repetidas, demostrándose una hepatopatía progresiva⁽²⁾.

El fármaco ezetimiba reduce la absorción de colesterol y altera su metabolismo y la concentración de LDL interfiriendo con la proteína Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Se ha mostrado que ezetimiba causa una reducción en el volumen hepático, la concentración de colesterol hepático y las transaminasas séricas en ratones deficientes en LAL. En algunas publicaciones de casos aislados la combinación de estatinas con ezetimiba fue más eficaz que la estatina en monoterapia.

En la forma de enfermedad de Wolman, el tratamiento es una emergencia, y debe iniciarse lo más precozmente posible, ya que marca el pronóstico del paciente. Antes del tratamiento específico, la mortalidad en las formas rápidamente progresiva era la norma antes del primer año de vida. Para obtener un resultado exitoso en el manejo de la enfermedad, se requiere el apoyo de un equipo multidisciplinar incluyendo la integración de los familiares/cuidadores.

La terapia de reducción de sustrato no es efectiva en solitario, pero es una parte importante del tratamiento si es en la dieta. La terapia de reducción del sustrato dietético se logra con una dieta baja en grasas y aporte de triglicéridos de cadena media TCM.

El manejo del daño intestinal en estos pacientes es fundamental para evitar el retraso de crecimiento. Para evitar la malabsorción y la intolerancia a las proteínas de leche de vaca se pueden usar: una dieta modular con un diseño específico ya que no se disponen fórmulas en el mercado adecuadas, en casos graves se tiene que recurrir a la nutrición parenteral, y es importante el suplemento de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales. El apoyo nutricional mejora el pronóstico del LAL-D de progresión rápida en el primer año de vida^(12,13).

El tratamiento enzimático sustitutivo es el tratamiento fundamental y que ha cambiado el pronóstico de la enfermedad. La sebelipasa alfa (Kanuma®, Alexion) es una lipasa ácida lisosomal humana recombinante (rhLAL) que sustituye a la actividad enzimática deficiente en pacientes afectados de LAL-D y está indicada para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes de todas las edades. Desde el año 2015 está autorizado en Europa el uso de la terapia enzimática sustitutiva para LAL-D. En España está aprobada como fármaco huérfano desde 2018. La sebeli-

pasa es producida en clara de huevo de gallo transgénico, mediante tecnología de ADN recombinante.

La infusión es intravenosa y en lactantes (< 6 meses de edad) se debe iniciar a una dosis de 3 mg/kg/semana según evolución lo más precozmente posible. Sin embargo, dada la extrema gravedad del cuadro, la recomendación de diferentes expertos es subir si no hay respuesta adecuada hasta 5 mg/ kg/semana.

En cuanto a su efectividad, en la forma rápidamente progresiva de D- LAL o enfermedad de Wolman, se han publicado los resultados tras el punto de corte de 2 años tras el inicio de tratamiento del estudio LAL-CLO3. Se evaluó la eficacia en cuanto a supervivencia comparando la experiencia de los pacientes tratados en este estudio con una cohorte histórica de lactantes no tratados que presentaban LAL-D y características clínicas similares. Así, en los pacientes tratados del estudio, se muestra una supervivencia a los 12 meses de edad del 67% (IC95%: 30-93%), superior a la de la serie histórica de 0% (IC95%: 0-16%)⁽¹⁴⁾. El tratamiento fue en general bien tolerado. Los pacientes presentaron alguna reacción asociada a la infusión (fueron manejadas con éxito siguiendo los protocolos habituales). No se produjeron episodios de anafilaxia, ni se tuvo que suspender el tratamiento en ningún paciente. No se ha observado una relación clara entre la aparición de anticuerpos anti-fármaco y la eficacia o seguridad de este.

En las formas de CESD, o en los pacientes que no hayan tenido síntomas antes de los 6 meses de vida, se administra a dosis de 1 mg/kg/cada 2 semanas, pudiendo subir a 3 mg/kg. En la forma tardía de LAL-D, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de sebelipasa alfa en pacientes mayores de 4 años (LAL-CLO2), se demostró que el grupo de pacientes tratados presentó una mayor frecuencia de normalización de la alanina aminotransferasa (ALT), así como mejoría en el perfil lipídico y en el contenido graso hepático. El número de pacientes con eventos adversos fue similar en los grupos de tratamiento y control, siendo la mayoría de ellos leves. El tratamiento con sebelipasa alfa durante 5 años fue bien tolerado. En cuanto a los biomarcadores aterogénicos, el tratamiento con sebelipasa mejoró significativamente los perfiles lipídicos alterados, independientemente del uso de hipolipemiantes⁽¹⁵⁾.

Una parte también importante del tratamiento es la dieta. La terapia de reducción del sustrato dietético se logra con una dieta baja o exenta de grasas. Aporte en forma de TCM. No obstante, este tratamiento no controla la acumulación de sustrato lo suficiente como tratamiento por sí solo, debido a la síntesis endógena.

En cuanto al trasplante hepático, en una revisión reciente en la que se muestra la evolución de 18 casos de LAL-D

tras trasplante de hígado se muestra un alto porcentaje de recurrencia de la enfermedad (61%), con fallecimiento en el 33% de los pacientes.

Por lo tanto, aunque en algún caso estas terapias han tenido éxito, los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) y de hígado en general no han sido efectivos en frenar la progresión de la enfermedad, presentando una morbilidad y mortalidad muy elevadas.

El manejo multimodal de la enfermedad de Wolman con TES y dieta puede servir también como puente hacia el TCH y ayuda a la supervivencia. El tratamiento multimodal (TES Y TDRS seguido de TCH) debe considerarse un nuevo paradigma de tratamiento para pacientes con enfermedad de Wolman en los que hay una pobre respuesta al TES, y para todos los pacientes en los que hay un donante compatible para TCH. En los datos publicados con TCH, el 100% (10/10) de los pacientes que recibieron un TCH falleció antes de los 4 años⁽¹²⁾.

CONCLUSIONES

Quedan por resolver ciertas cuestiones respecto al TES con sebelipasa alfa, como el pronóstico a largo plazo en lactantes tratados, cuál será el beneficio a largo plazo en individuos con enfermedad leve o el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Queda pendiente la posibilidad de una terapia génica, de momento en fase de investigación animal.

Como conclusión, debemos tener siempre presente esta entidad, ya que en las formas graves de presentación neonatal debe iniciarse un tratamiento agresivo lo antes posible para mejorar el pobre pronóstico sin tratamiento de esta enfermedad, y la forma tardía probablemente esté muy infradiagnosticada en la vida adulta.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor Javier Adolfo de las Heras Montero declara que ha recibido financiación por parte de Alexion para actividades científicas y formativas. No existe conflicto de intereses por parte de los otros autores firmantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez Sainz C, Zaldívar Muñoz C, González-Quevedo Montegudo A. Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. *Rev Cubana Pediatr.* 2002; 74(1): 68-76.
2. 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(6): 1230-43.
3. 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(5): 452-8.
 4. Bialer MG, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013; 58(6): 1230-43.
 5. 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(1): 21-30.
 6. Rader DJ. Lysosomal acid lipase deficiency — A new therapy for a genetic lipid disease. *New Eng J Med.* 2015; 373(11): 1071-3.
 7. Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's disease with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 31(6): 576-8.
 8. 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 Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(15-16): 1207-10.
 9. Lukacs Z, Barr M, Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2017; 471: 201-5.
 10. 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(6): 619-25.
 11. 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(9): 429.e1-10.
 12. Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Fecarotta S, Abel F, Marulkar S, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 13.
 13. Vera Malinová, Manisha Balwani, Sharma R, Jean Baptiste Arnoux, Kane J, Whitley CB, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Intl.* 2020; 40(9): 2203-14.
 14. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10(7): 553-62.
 15. Burton B, et al. Poster presented at: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 20-24, 2017; Washington, DC. Poster 817.