

---

---

## Flashes novedosos en pediatría

### Cuando la hipercolesterolemia es otra cosa

Mónica Ruiz Pons

---

---

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL, MIM#278000) es un error congénito del metabolismo lipídico caracterizada por depósito de colesterol esterificado (CE) y triglicéridos (TG) en diferentes tejidos como hígado, bazo, intestino, glándulas suprarrenales y sistema mononuclear fagocítico. La LAL cataliza la hidrólisis de CE y TG en ácidos grasos y colesterol libre en el lisosoma. En su ausencia o disminución se produce un acúmulo lisosomal progresivo de CE y TG, dando lugar a una enfermedad hepática progresiva y a una dislipemia aterogénica severa (aumento LDL-C, disminución HDL y niveles de TG variables), principales manifestaciones de la enfermedad. La DLAL tiene una herencia autosómica recesiva debido a mutaciones del gen LIPA, localizado en el brazo corto del cromosoma 10 (10q23.2-q23.3), con expresión clínica muy variable de la enfermedad dependiendo de la actividad enzimática residual. Se han identificado más de 59 mutaciones. La más prevalente es la mutación c.894G>A presente aproximadamente en el 60% de los pacientes con DLAL de origen europeo. La prevalencia de esta enfermedad es desconocida. Se estima que su forma de inicio precoz es de 1/350.000 nacimientos, y la de inicio tardío, entre 1/60.000 y 1/130.000, pero es probable que esté subestimada ya que los fenotipos más leves pueden permanecer oligosintomáticos y pasar desapercibidos.

En la DLAL de inicio precoz (enfermedad de Wolman), la actividad enzimática es prácticamente nula ( $\leq 1\%$ ), y los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida con vómitos, malabsorción severa, retraso grave del crecimiento, calcificaciones suprarrenales, hepatosplenomegalia y fallo hepático de progresión rápida y muerte precoz durante el primer año de vida. En la DLAL de inicio tardío (antes denominada enfermedad de depósito por ésteres del colesterol) con una actividad enzimática residual entre 1-12%, la clínica puede aparecer en la niñez, adolescencia o la edad adulta en forma de hepatomegalia con hígado graso (elevación de transaminasas) y dislipemia con aumento LDL-C, triglicéridos y disminución HDL-C (hiperlipoproteinemia tipo IIa o IIb). Aunque la evolución de esta forma de

DLAL no está tan bien definida la afectación hepática incluye esteatosis microvesicular, fibrosis, y cirrosis microvesicular, con fallo hepático que requiere trasplante en un porcentaje de pacientes. En ausencia de insuficiencia hepática, los pacientes pueden desarrollar una aterosclerosis acelerada e inicio precoz de enfermedad cardiovascular.

La baja prevalencia de DLAL, junto con el gran solapamiento clínico con otras enfermedades más frecuentes como la hipercolesterolemia familiar heterocigota, la esteatohepatitis no alcohólica, dificulta su reconocimiento en las formas tardías. En general, la presencia de anomalías en las pruebas de función hepática y/o perfil lipídico sin una causa evidente debería suscitar la sospecha diagnóstica de una posible DLAL. La edad media de aparición de los primeros signos y síntomas se encuentra en torno a los 5 años en la mayoría de los casos. Ya existen publicaciones recientes de pacientes pediátricos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar con mutaciones negativas, en los que se ha confirmado un DLAL. Es importante la identificación precoz de estos pacientes ya que el uso de estatinas que se emplea para tratar la dislipemia no está aconsejado en la DLAL ya que las estatinas teóricamente pueden provocar una mayor sobrecarga en los lisosomas, y el daño hepático sigue su progresión.

### Bibliografía

Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba Romero MA, García I, Cebolla JJ et al. Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management. *Med Clin (Barc)* 2017; 148:429.e1-429.e10

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.e2

Poinsot P, Collardeau Frachon S, Restier L, Sérusclat A, Di Filippo M, Charrière S et al. Childhood/adult-onset lysosomal acid lipase deficiency: A serious metabolic and vascular phenotype beyond liver disease-four new pediatric cases. *J Clin Lipidol* 2017; 11:167-177.e3