

# Evolución a lo largo de 18 meses de tratamiento con sebelipasa alfa en un paciente pediátrico diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosómica

Evolution over 18 months of treatment with Sebelipase alfa in a paediatric patient diagnosed with DLAL

Ana Revuelta Cabello<sup>1</sup>, Clara Laliena Oliva<sup>1</sup>, Ana Escribano García<sup>1</sup>, Gloria Bueno Lozano<sup>2</sup>, Laura Escartín Madurga<sup>3</sup>,

\* *Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>1</sup> *Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>2</sup> *Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>3</sup> *Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

## Resumen

**Introducción.** El déficit de lipasa alfa lisosómica (DLAL) es una enfermedad rara debida a un error congénito del metabolismo lipídico que se caracteriza por el acúmulo de colesterol y triglicéridos en distintos tejidos que provoca hepatopatía progresiva, dislipidemia, aterosclerosis precoz y riesgo cardiovascular.

Se presenta el caso clínico de un paciente diagnosticado de esta entidad y su evolución después de un año de tratamiento enzimático sustitutivo con sebelipasa alfa.

**Caso clínico.** Varón de 12 años que consulta por hipertransaminasemia, hipercolesterolemia y sobrepeso de varios años de evolución. Tras descartar las causas más frecuentes de hipertransaminasemia en la infancia, y ante la ausencia de antecedentes de dislipidemia familiar, se solicita la actividad enzimática de lipasa ácida lisosómica en la sangre,

que muestra un 1% de la actividad relativa al valor medio de la población de referencia. Se confirma el diagnóstico de DLAL con el análisis molecular del gen *LIPA*: variación patogénica en homocigosis c.894G>A. Tras 18 meses de tratamiento enzimático sustitutivo con sebelipasa alfa, se han normalizado las transaminasas y ha mejorado el perfil lipídico. No ha presentado reacciones adversas ni complicaciones.

**Conclusiones.** Se debe sospechar DLAL ante pacientes con hipertransaminasemia e hipercolesterolemia sin filiar, lo que permitirá un diagnóstico precoz y la oportunidad de recibir una terapia sustitutiva que va a mejorar el pronóstico.

**Palabras clave:** *Déficit de lipasa ácida lisosómica, Sebelipasa alfa, Hipertransaminasemia, Hipercolesterolemia*

## Abstract

**Introduction:** Lysosomal acid lipase deficiency (DLAL) is a rare disease caused by a congenital error in lipid metabolism. This disease is characterised by the accumulation of cholesterol and triglycerides in different tissues causing progressive liver disease, dyslipidaemia, early atherosclerosis and cardiovascular risk.

### Correspondencia:

Ana Revuelta Cabello, Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza, Anselmo Gascón de Gotor 4, 4.º D, 50006, Zaragoza, Zaragoza, España.  
E-mail: anarevultacabello@hotmail.com  
E-mail: anarc\_zgz@hotmail.com

We report the clinical case of a patient diagnosed with DLAL and his progress after one year of enzyme replacement therapy with Sebelipase alfa.

**Case report:** A 12-year-old patient with hypertransaminasaemia, hypercholesterolaemia and overweight, which began several years earlier. After ruling out the most frequent causes of hypertransaminasaemia in childhood and, in the absence of a family history of dyslipidaemia, a test for the enzymatic activity of lysosomal acid lipase in blood was requested. Results showed the relative activity to be 1% of the mean value of the reference population. The diagnosis of DLAL is confirmed with the molecular analysis of the LIPA gene: pathogenic variation in homozygosity c.894G> A. After one year of enzyme replacement therapy with Sebelipase alfa, transaminases have returned to normal and dyslipidaemia has improved. The patient has not presented any adverse reactions or complications.

**Conclusion:** DLAL should be suspected in patients with unrelated hypertransaminasaemia and hypercholesterolaemia, as this will make it possible to reach an early diagnosis and gives the opportunity to receive replacement therapy that will improve the prognosis.

**Key Words:** *Lysosomal acid lipase deficiency, Sebelipase alfa, hypertransaminasaemia, hypercholesterolaemia*

## Introducción

La lipasa ácida lisosómica (LAL) se encarga de hidrolizar el colesterol esterificado y los triglicéridos del c-LDL, liberando colesterol y ácidos grasos libres. El déficit o ausencia de LAL produce la acumulación y depósito intralisosómico de estos sustratos en diferentes órganos (hígado, intestino, bazo, glándulas suprarrenales, endotelio y sistema fagocítico mononuclear), produciendo, principalmente, una hepatopatía crónica y progresiva <sup>(1)</sup>. Por otro lado, la menor disponibilidad de colesterol libre en las células se compensa con la síntesis de colesterol endógeno, aumentando la apolipoproteína B (ApoB100), que exportará el colesterol intrahepático a través de las VLDL y que posteriormente se convertirá en c-LDL. Además, disminuye el transportador ABCA1, encargado de la exocitosis de c-HDL. Todo ello justifica la hipercolesterolemia característica de esta enfermedad, con aumento de c-LDL y disminución de c-HDL, que se relaciona con la aparición de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular precoz <sup>(2)</sup>.

El déficit de lipasa ácida lisosómica (DLAL) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *LIPA* localizado

en el cromosoma 10q23.2-q23.3 <sup>(3)</sup>. La prevalencia estimada es de 1/350.000 en los casos de inicio precoz y entre 1/60.000 y 1/130.000 en los de inicio más tardío <sup>(4)</sup>.

En 2015 se aprobó un tratamiento sustitutivo enzimático que supuso una revolución terapéutica para estos pacientes, mejorando su pronóstico.

Se expone el caso clínico de un paciente diagnosticado a los 12 años de DLAL y su evolución después de 18 meses de tratamiento.

## Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 12 años remitido para estudio de hipercolesterolemia, hipertransaminasemia y exceso de peso de varios años de evolución. No refiere episodios de dolor abdominal, coluria o acolia ni otra sintomatología asociada. De procedencia rumana, había sido estudiado en su país de origen sin llegar a filiar el diagnóstico ni recibir ningún tratamiento específico, más allá de las medidas dietéticas. Como antecedentes personales destacan asma con polisensibilización a neuroalérgenos y sobrepeso precoz. No refiere antecedentes familiares relevantes, historia de dislipidemia familiar ni consanguinidad de los progenitores.

En la exploración física impresiona de obesidad troncular con adipomastia. Peso, 58,8 kg (p82, +0,91 DE); talla, 150,7 cm (p23, -0,74 DE); e índice de masa corporal, 26,16 kg/m<sup>2</sup> (p95, +1,68 DE) <sup>(10)</sup>. Pubarquia 2 y volumen testicular de 4 cm. Se palpa reborde hepático, con resto de la exploración dentro de la normalidad.

En el estudio analítico inicial se constata hipertransaminasemia: aspartato aminotransferasa, 76 U/L (0-33) y alanina aminotransferasa 123 U/L (0-26); y alteración del perfil lipoproteico: colesterol total, 307 mg/dL (0-200), c-HDL, 31 mg/dL (35-80), c-LDL, 240 mg/dL (0-160), triglicéridos, 179 mg/dL (0-150), apo-A1, 93 mg/dL (109-172), apo-B, 220 mg/dL (66-133), y lipoproteína A, 14 mg/dL (0-50). El resto del perfil hepático, incluida la bilirrubina y el estudio de coagulación, la función renal, el metabolismo del hierro y cobre, el estudio hormonal y las inmunoglobulinas, es normal. La autoinmunidad hepática (anticuerpos antinucleares, contra antígeno soluble hepático, antimúsculo liso, LKM1 y p-ANCA): negativa. Las serologías para los virus hepatótrofos: negativas. En la ecografía abdominal se observa esteatosis hepática difusa sin otros hallazgos de interés.

Se inicia tratamiento dietético y farmacológico con estatinas, con mejoría del perfil lipídico. Ante los hallazgos previos, se solicita la determinación de la actividad enzimática de LAL en la sangre, que

muestra un 1% de la actividad relativa al valor medio de la población de referencia (0,01 nmol/punch/h). El análisis molecular del gen *LIPA* demuestra una mutación en homocigosis c.894G>A que confirma el diagnóstico de DLAL. Para completar el estudio se realizan las siguientes pruebas complementarias: ecografía carotídea: carótida con buen calibre y flujo sin alteraciones hemodinámicas significativas. Ecocardiografía: normalidad cardíaca. Fibroscan (técnica encargada de estimar el grado de fibrosis hepática mediante ultrasonografía basada en la elastografía): F0-F1 (escasa o ausencia de fibrosis). Biopsia hepática: parénquima hepático con leve distorsión del patrón arquitectural sin identificar componente inflamatorio significativo ni necrosis. Con la técnica PAS diastasa se confirma que no corresponde a depósitos de glucógeno. En las células de Kupffer y en los macrófagos portales se identifican cuerpos granulares residuales que se tiñen con la técnica PAS diastasa. Todo ello es compatible con el diagnóstico de DLAL. El estudio genético familiar muestra que ambos progenitores son portadores heterocigotos de la mutación (c.894G>A) y el hermano es sano.

Se solicita tratamiento sustitutivo con sebelipasa alfa intravenosa (Kanuma®) y se mantiene tratamiento con estatinas. La dosis recomendada es de 1 mg/kg<sup>(6)</sup>, debiendo ajustarla según las variaciones ponderales del paciente. La primera dosis del fármaco se administra hospitalizado con infusión lenta en dos horas sin presentar ninguna incidencia, por lo que se programan las siguientes dosis cada dos semanas en hospital de día con infusión en una hora. La dosis se va ajustando conforme al incremento de peso que presenta el paciente, siempre a 1 mg/kg.

La evolución tras 18 meses de tratamiento muestra una mejoría evidente del perfil hepático: aspartato aminotransferasa, 32U/L y alanina aminotransferasa, 54 U/L (Figura 1). Sin embargo, el metabolismo lipídico alcanza sus cifras más bajas a los seis me-

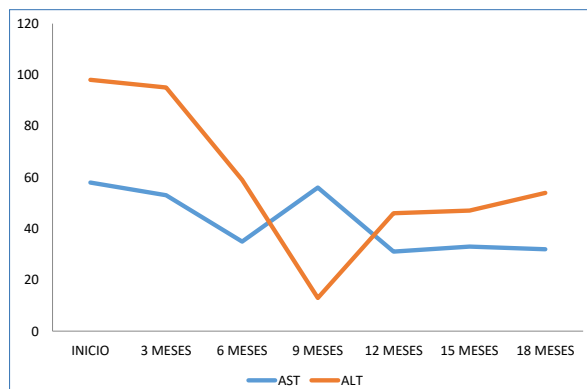


Figura 1. Evolución de los valores de las transaminasas. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. Expresado en U/L.

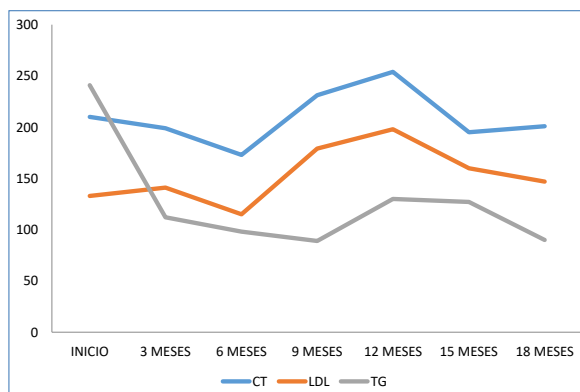


Figura 2. Evolución del perfil lipídico. CT, colesterol total; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos. Expresado en mg/dL.

ses: colesterol total, 173 mg/dL; LDL, 115 mg/dL; triglicéridos, 98 mg/dL; con un aumento progresivo en los siguientes meses (Figura 2), coincidiendo con la suspensión de las estatinas por decisión del paciente. Durante este periodo, el paciente no ha presentado reacciones adversas al fármaco ni nueva sintomatología o complicaciones. Persiste exceso de peso, con empeoramiento del índice de masa corporal: peso, 72,7 kg (p88, +1,18 DE); talla, 159 cm (p23 -0,75 DE); índice de masa corporal, 28,48 (98 +2,03 DE); perímetro abdominal, 89 cm (p>99, +2,4 DE); pubarquia 4; volumen testicular, 15-20 cm<sup>3</sup>; tensión arterial, 109 mmHg (p47, -0,09 DE) /65 mmHg (p59, +023 DE). La ecografía de control sigue mostrando esteatosis hepática difusa. Nuevo fibroscan: F0-F1.

## Discusión

El DLAL es una enfermedad rara en la que clásicamente se ha distinguido entre DLAL de inicio precoz y de inicio tardío, aunque hoy se cree que no son más que los extremos de una misma entidad clínica. La ausencia completa de la enzima conlleva la aparición precoz de los síntomas durante las primeras semanas de vida (enfermedad de Wolman): vómitos, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, esteatorrea o retraso en el crecimiento. La enfermedad progresa rápidamente hacia insuficiencia hepática con coagulopatía e hipoalbuminemia, y en la mayoría de los casos se ha publicado la muerte prematura durante los primeros 6-12 meses de vida<sup>(7)</sup>. La DLAL de inicio tardío puede aparecer durante la infancia o la vida adulta, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Lo más frecuente en estos pacientes es encontrar hepatomegalia, hipertransaminasemia, dislipidemia (niveles aumentados de c-LDL, c-HDL por debajo o en rango de la normalidad e hipertrigliceridemia) o cambios histológicos a nivel hepático (esteatosis, fibrosis o cirrosis). Otros síntomas inespecíficos y menos frecuentes son diarrea,

distensión abdominal, vómitos, anemia o fallo de medro. Según los datos publicados en 2017 por Camarena et al <sup>(2)</sup>, hasta el 99% de los pacientes presenta hepatomegalia a lo largo de la enfermedad, entre el 80% y el 100% cursa con hipertransaminasemia en algún momento (siendo más frecuente el aumento de la alanina aminotransferasa), el 87% de los pacientes sufre alteraciones en el metabolismo lipídico y el 30% aproximadamente puede tener síntomas gastrointestinales <sup>(2)</sup>. En nuestro caso, la presencia de hipertransaminasemia mantenida en ausencia de infecciones o alteraciones autoinmunitarias y la hipercolesterolemia concomitante, sin antecedentes de dislipidemia familiar, permitió establecer el diagnóstico de sospecha.

Ante la aparición de síntomas y signos sugestivos, es obligada la determinación de la actividad enzimática de LAL a partir de muestras biológicas. El estudio se puede realizar en fibroblastos y leucocitos en plasma o en gota de sangre seca, y esta última se utiliza mucho, dada la simplicidad para obtener la muestra. Se realiza la determinación *in vitro* de la actividad de LAL, entendiendo como rango de normalidad las cifras entre 0,5 y 2,3 nmol/punch/h. El diagnóstico de confirmación se basa en el análisis molecular del gen *LIPA*. La alteración genética se encuentra en homocigosis o en heterocigosis compuesta. Se han descrito más de 50 mutaciones, y la más frecuente (el 60% de los casos) es la c.894G>A en la región del exón 8-intrón 8 <sup>(2)</sup>, que fue la que se encontró en nuestro paciente (homocigosis) y en sus progenitores (portadores heterocigotos). Algunas mutaciones se han relacionado con un curso clínico atenuado, que en ocasiones puede pasar desapercibido ocasionando que se trate de una enfermedad infradiagnosticada.

La biopsia hepática es de utilidad para definir la lesión hepática en el diagnóstico y para valorar la progresión de la enfermedad. Se pueden encontrar signos de esteatosis con afectación de las células de Kuppfer o la existencia de cristales de colesterol libre. El acúmulo de colesterol esterificado formando gotas birrefringentes que ofrece una muestra de tejido hepático fresco con luz polarizada es patognomónico. En casos avanzados de la enfermedad, el tejido hepático puede mostrar cierto grado de cirrosis. En nuestro paciente, la biopsia hepática mostró cuerpos granulares residuales en las células de Kupffer y en los macrófagos portales, sin signos de necrosis ni fibrosis. Por el momento se ha empleado Fibroscan para realizar el seguimiento con buenos resultados, correlacionándose con los hallazgos anatomopatológicos. Para evaluar la presencia de aterosclerosis precoz y riesgo cardiovascular, se realizó un ecocardiograma y una ecografía carotídea según las recomendaciones actuales <sup>(2)</sup>.

Hasta hace unos años, el tratamiento del DLAL se limitaba al soporte mediante tratamiento de la hipercolesterolemia con medidas dietéticas y fármacos hipolipemiantes principalmente. En los casos en los que la lesión hepática evoluciona hasta la cirrosis descompensada (infrecuente en la edad pediátrica), puede ser necesario el trasplante hepático. Sin embargo, parece que este no evita el desarrollo y la progresión de las manifestaciones extrahepáticas debidas al acúmulo de colesterol a nivel sistémico <sup>(2)</sup>.

La aparición del tratamiento sustitutivo enzimático en 2015 ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes, ya que parece evitar la progresión de la enfermedad. La sebelipasa alfa (Kanuma® 2 mg/mL) es una LAL recombinante humana obtenida de gallinas transgénicas y autorizada para tratar a los pacientes con DLAL de todas las edades. La dosis recomendada es 1 mg/kg administrada mediante infusión intravenosa cada dos semanas. Esta enzima recombinante se encarga de catalizar la hidrólisis del colesterol esterificado y de los triglicéridos en los lisosomas. De esta forma, el aporte exógeno de la enzima LAL reduce los niveles de las transaminasas y el contenido graso del hígado. Además, mejora el perfil lipídico al disminuir los niveles de triglicéridos y c-LDL y aumentar el c-HDL. Esto supone que no solo mejora la función hepática, sino que también disminuye el riesgo cardiovascular que produce el acúmulo del colesterol en los tejidos.

Según el estudio LALCL02 <sup>(2-6)</sup>, realizado con pacientes pediátricos y adultos, se consigue la reducción de las transaminasas, llegando a normalizarse en la mayoría de los casos a las 52 semanas. También se han observado cambios en la histología hepática con disminución del contenido graso <sup>(6)</sup>. En nuestro paciente se consiguieron cifras normales de transaminasas entre las 28 y las 40 semanas de tratamiento. La ecografía abdominal un año después seguía mostrando esteatosis hepática difusa sin otras lesiones.

La normalización del perfil lipoproteico es independiente del uso concomitante de fármacos hipolipemiantes, aunque durante las primeras cuatro semanas de tratamiento enzimático suele existir un aumento transitorio de los niveles de c-LDL y triglicéridos debido a la movilización de la grasa intracelular que produce el fármaco <sup>(6)</sup>. Está contemplado el tratamiento hipolipemiante con medidas dietéticas y farmacológicas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con sebelipasa alfa, si bien los resultados sobre el uso de estatinas en pacientes con DLAL son contradictorios. Se han evidenciado efectos beneficiosos en cuanto a la reducción de la síntesis endógena de colesterol y producción de ApoB100; sin embargo, aunque se produce disminución de los niveles de c-LDL en el plasma y del riesgo cardiovascular, el daño hepático

co y la fibrosis suelen seguir progresando. Además, hay que tener en cuenta que las estatinas son menos eficaces en estos pacientes que en la hipercolesterolemia debida a otras causas<sup>(9-10)</sup>. En nuestro caso, se mantuvo tratamiento con estatinas durante seis meses con mejoría progresiva del perfil lipoproteico; al suspenderlo, se ha visto un aumento del colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos, lo que también puede relacionarse con la obesidad persistente del paciente, que no mejora pese a las medidas dietéticas y que hace cuestionarse si sería beneficioso reiniciar las estatinas. Por el momento, los estudios<sup>(2-8)</sup> solo han podido mostrar resultados hasta los 36 meses y, por tanto, no disponemos de suficientes datos sobre los efectos del tratamiento a largo plazo para disminuir el riesgo cardiovascular, la progresión del fallo hepático y el aumento de la supervivencia.

Los efectos adversos precoces más frecuentes en niños tratados con sebelipasa alfa serían diarrea, dolor abdominal, náuseas, disnea, edema laríngeo, erupción o eccema, prurito o dolor torácico. Menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad leve a moderada durante la infusión del fármaco o en las siguientes cuatro horas y con mucha menos frecuencia casos de anafilaxia<sup>(8)</sup>. No existen datos de seguridad a largo plazo, por lo que sería interesante recoger datos adicionales de estos pacientes a través de un registro global para poder continuar los estudios actuales<sup>(6)</sup>. En nuestro caso, tras 18 meses de tratamiento, no se han objetivado efectos adversos inmediatos ni posteriores y, por el momento, no ha habido incidencias con la canalización de accesos venosos periféricos tan frecuentes.

Es necesario realizar un seguimiento adecuado para valorar la progresión de la enfermedad. Aunque no existe un protocolo establecido, algunos autores recomiendan realizar un control clínico y analítico cada tres meses, durante el primer año y posteriormente cada seis meses. La ecografía abdominal puede realizarse de forma anual, mientras que el Fibroscan y la biopsia hepática deberían repetirse según resultados previos y la evolución del paciente. Las pruebas de evaluación cardiovascular habría que repetir las si en algún momento se ven alteradas<sup>(2)</sup>.

Como conclusión, el DLAL es una enfermedad muy poco prevalente, que debe sospecharse ante los casos con hipertransaminasemia asociada a dislipidemia, especialmente si no hay historia de hipercolesterolemia familiar, como en el caso de nuestro paciente. El diagnóstico precoz va a brindar al paciente la oportunidad de recibir una terapia sustitutiva que le permita mejorar su pronóstico hepático y cardiovascular. Consideramos de gran interés exponer este caso, dada la escasa bibliografía actual respecto al curso de esta enfermedad. Es neces-

rio continuar los estudios actuales en cuanto a la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con sebelipasa alfa, así como establecer protocolos para el manejo de pacientes con DLAL.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Marín M, Ros I, Cebolla JJ, Pérez R, García MC. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática. *An Pediatr (Barc)* 2021; 94: 50-51.
2. Camarena C, Aldamiz-Echevarría LJ, Polo B, Barba MA, García I, Cebolla JJ, et al. Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 429.e1-429.e10.
3. Aslanidis C, Klima H, Lackner KJ, Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA). *Genomics* 1994; 20: 329-331.
4. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1866-1868.
5. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2: 59-62.
6. AEMPS. Ficha técnica Kanuma® para profesionales sanitarios. 2018. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1099>
7. Tyłki-Szymńska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014; 35: 99-106.

8. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de sebelipasa alfa (Kanuma®) en pacientes con déficit de lipasa acida lisosomal. 2018. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sebelipasa-alfa-Kanuma-DLAL.pdf>
9. Quinn AG, Burton BK, Deegan PB, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *JPGN* 2015; 61: 619-625.
10. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 26.