



Deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Reporte de dos casos

Luis Carbajal-Rodríguez^{1,*}

¹ Encargado del Despacho del Departamento de Medicina Interna. Jefe de la Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal. Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal es un padecimiento donde se acumulan ésteres del colesterol y triglicéridos en los lisosomas de diversos tejidos como el hígado, bazo y corazón, por lo que se considera que es una enfermedad multisistémica. Es una condición hereditaria, autosómica recesiva, de la cual se han descrito muy pocos casos a nivel mundial. En este reporte se exponen dos hermanos de una misma familia mexicana con deficiencia de lipasa ácida lisosomal, en quienes las manifestaciones de la afección fueron muy distintas. El caso del varón, de cuatro años nueve meses, tuvo una presentación temprana con involucro del corazón (miocardiopatía dilatada) y hepatoesplenomegalia desde corta edad, mientras que su hermana se detectó a los 15 años, siendo totalmente asintomática, pero con hepatomegalia. En ambos casos se confirmaron las alteraciones en lípidos séricos, la deficiencia de la enzima, así como la mutación correspondiente a dicha deficiencia enzimática.

Palabras clave: Deficiencia lipasa ácida lisosomal, enfermedades por depósito, niños.

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency is a disease where cholesterol esters and triglycerides accumulate in the lysosomes of various tissues, such as liver, spleen and heart; therefore, it is considered a multisystem disorder. It is an autosomal recessive hereditary condition of which very few cases have been reported worldwide. In this article, two siblings of the same Mexican family with a lysosomal acid lipase deficiency are presented, in whom the disease manifestations were very different. The case of the boy, of four years, nine months of age, had an early presentation with heart involvement (dilated cardiomyopathy) and hepatosplenomegaly at an early age, while her sister was detected at 15 years of age, being totally asymptomatic but with hepatomegaly. In both cases, alterations in serum lipids, enzyme deficiency, as well as the corresponding mutation to this enzyme deficiency were confirmed.

Key words: Lysosomal acid lipase deficiency, storage diseases, children.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) es una enfermedad que se hereda en forma autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen LIPA que codifica a la enzima lisosomal lipasa ácida/hidrolasa, de ésteres del colesterol, la cual se encarga de degradar lipoproteína de baja densidad (LDL). La deficiencia de esta enzima hace que se acumulen ésteres del colesterol

y triglicéridos en los lisosomas de diversos tejidos como el hígado, bazo y corazón, por lo que se considera que es una condición multisistémica.¹

Este padecimiento tiene un curso clínico crónico, pero con dos formas fenotípicas en su presentación. La primera, también llamada «enfermedad de Wolman», es grave y rápidamente progresiva; tiene comienzo temprano, ya que las manifestaciones clínicas se presentan desde la edad lactante, caracterizadas por vómitos, dificultad para crecer, diarrea prolongada, insuficiencia hepática y aterosclerosis prematura y acelerada. La segunda forma de presentación tiene un inicio tardío y es llamada "enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol"; puede iniciar en lactantes, escolares o adultos, pero su progresión es lenta.^{2,3}

* Correspondencia: LCR, drcarbajalr@gmail.com

Conflicto de intereses: El autor declara que no tiene.

Citar como: Carbajal-Rodríguez L. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Reporte de dos casos. Rev Mex Pediatr 2016; 83(2):49-54. [Lysosomal acid lipase deficiency. Report of two cases]

Los datos clínicos característicos de la deficiencia de LAL incluyen hepatoesplenomegalia y alteraciones cardiovasculares causadas por dislipidemia. Habitualmente, los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son bajos y los de baja densidad (LDL) elevados, además de la elevación de las enzimas hepáticas. Lo anterior lleva a la aparición de hígado graso con esteatosis, fibrosis, cirrosis y muerte temprana.⁴⁻⁸

La forma temprana de esta condición fue descrita inicialmente en 1956 por Abranov y colaboradores;⁹ la tardía fue reportada posteriormente por Fredrickson y su grupo, en 1963.¹⁰ En 1961, Wolman y sus colegas¹¹ reportaron dos casos en hermanos; la llamaron "xantomatosis primaria familiar con involucro de glándulas suprarrenales". Ahora se sabe que en la forma temprana, la actividad enzimática de la LAL puede ser menor del 1% de las cifras normales,¹² a diferencia de la forma tardía, en donde estos niveles fluctúan entre el uno y el 12%.^{13,14}

Algunos enfermos sobreviven a la forma grave de presentación con algunas manifestaciones clínicas parecidas a la enfermedad misma, llegando hasta la edad adulta. Ellos presentan disfunción hepática con una dislipoproteinemia de tipo II b; histopatológicamente, los hepatocitos y células de Kupffer se encuentran cargados de lípidos, lo que da una esteatosis microvesicular,¹⁵ que se clasifica, si no se sospecha esta enfermedad, como hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica o enfermedad criptogénica del hígado.¹⁶

Bioquímicamente, el resultado de lo anterior produce hidrólisis disminuida de ésteres del colesterol y triglicéridos por secuestro masivo a nivel de células de Kupffer y hepatocitos, y el resto por células del sistema macrófago-monocito; esto ocasiona reducción del mecanismo de retroalimentación en la actividad de la enzima 3 hidroxil-3-metilglutaril coenzima A reductasa e incremento en la síntesis de colesterol, así como un aumento en la regulación en la síntesis de apolipoproteína B y receptores de membrana de lipoproteínas de baja densidad.^{17,18} Similar a lo descrito, también ocurre en la enfermedad de Niemann Pick tipo C, lo que eleva el colesterol de baja densidad y triglicéridos y disminuye el de alta densidad. El incremento del primero conlleva a la aparición de aterosclerosis acelerada, produciéndose cuadros de isquemia con accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio.^{19,20}

Desde el punto de vista genético, se han estudiado las mutaciones del gen LIPA y su secuencia genómica,^{21,22} que contiene 10 exones que se localizan en el cromosoma q10 23.31.^{23,24} La enzima está compuesta por 399 aminoácidos y se han identificado más de 40 mutaciones.²⁵

El estudio epidemiológico de estos enfermos lleva a la conclusión de que su incidencia es desconocida; sin embargo, en población europea, la mutación E8SJM es frecuente y representa en algunos lugares como Alemania una frecuencia de heterocigotos de uno en 200 individuos. Esta mutación origina del 50 al 60% del padecimiento, y en el resto de la población, de uno en 100 heterocigotos, con incidencia de una en 40,000 personas.^{26,27}

El consenso general de los estudios al respecto sugiere que la condición permanece subdiagnosticada. Por lo anterior, se presentan los casos de dos hermanos que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría, que cursaron con manifestaciones clínicas, por laboratorio y estudios de patología compatibles con esta enfermedad.

Caso 1

Inicialmente, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se evaluó a un paciente masculino de cuatro años nueve meses de edad, quien tenía dos antecedentes familiares importantes: la abuela materna era prima hermana del abuelo paterno, mientras que dos de sus hermanos habían fallecido a los siete y nueve meses de edad por neumonía y cardiopatía no especificada. El niño es producto del sexto embarazo, con peso al nacimiento de 2,300 gramos; se describió que estuvo hospitalizado 15 días por asfixia perinatal. Al parecer, su desarrollo psicomotor fue normal. En cuanto a la historia de alimentación, recibió seno materno hasta los seis meses de edad, cuando fue ablactado; con buena ingesta de nutrientes hasta el momento de la primera evaluación.

Su padecimiento inició en el año 2009 al diagnosticarse, en otra institución hospitalaria, miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con derrame pericárdico; además, también se detectó la presencia de hipertrigliceridemia (1,394 g/dL). El tratamiento consistió en levocarnitina, bezafibrato, omega-3, vitamina E, espirolactona y propranolol, con lo cual tuvo evolución sin complicaciones hasta junio de 2013, cuando presentó fiebre, astenia, adinamia, hiporexia e ictericia, identificándose hepatoesplenomegalia. Recibió antibióticos, antihistámicos y antivirales no especificados. En un ecocardiograma, se reportó cardiopatía hipertrófica sin obstrucción a la salida ventricular, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con FEVI 48%, presión sistólica de la arteria pulmonar 33 mm/Hg. En ultrasonido Doppler hepático se observó hepatomegalia severa y cambios compatibles con esteatosis, mientras que las

venas porta y suprahepáticas fueron normales. La arteria hepática mostró incremento de los índices de resistencia, y la vena cava inferior apareció normal, sin flujo aumentado.

En julio de ese mismo año, se envió al INP, donde ingresó al Departamento de Medicina Interna. La exploración física en ese momento fue la siguiente: peso: 12.8 kg (percentila < 5), talla: 95 cm (percentila < 5); abdomen globoso con red venosa colateral, hepatomegalia y esplenomegalia a 10 cm y 3 cm por debajo del reborde costal, respectivamente.

En el mismo internamiento se solicitaron diferentes valoraciones. Por parte de Oftalmología no se encontraron alteraciones; el Servicio de Gastroenterología consideró que era probable que el paciente cursara con glucogénesis tipo III. Por parte de Cardiología: EKG con hipertrofia biventricular, y en ecocardiograma, miocardiopatía y disfunción del ventrículo izquierdo. Solicitaron resonancia magnética (IRM) por la sospecha de enfermedad por atesoramiento. Los expertos en genética clínica también expresaron que era probable la glucogenosis tipo III. Rehabilitación: retraso psicomotor leve en la esfera motora y lenguaje.

Posteriormente, el Servicio de Medicina Interna pensó que el caso podía corresponder a deficiencia de LAL, o bien, enfermedad de Niemann Pick, por lo cual se solicitaron estudios confirmatorios, descartando glucogenosis tipo III.

Cabe señalar que glucemia en ayuno fue normal; no se detectaron acidosis metabólica o cuerpos cetónicos en la orina. Los siguientes exámenes de laboratorio practicados también fueron normales: biometría hemática completa, urea, creatinina, electrolitos séricos, tiempos de coagulación. En cuanto a las pruebas de función hepática, las bilirrubinas fueron normales; fosfatasa alcalina 193 mg/dL, GGT 139 UI/L, AST 30 UI/L, ALT 77 UI/L, colesterol total 393 mg/dL, HDL 258 mg/dL, LDL 198 mg/dL. Las serologías para hepatitis viral, citomegalovirus, toxoplasmosis y rubéola fueron negativas.

Después de aproximadamente un mes de hospitalización, se egresó y se continuó su vigilancia en la consulta externa. Se ofreció el siguiente tratamiento: furosemide, espironolactona, propranolol, levocarnitina, vitamina E, ácido acetil salicílico, dieta baja en grasas y sodio, con 1,300 calorías (carbohidratos: 60-65%, proteínas: 10-15% y lípidos: 20-30%), sin sacarosa ni fructosa.

En septiembre de 2013, la IRM reveló miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo. En octubre, en el control de exámenes de laboratorio, se encontró lo siguiente: proteínas totales 7.3 g/L, albúmina 4.3 g/L,

fosfatasa alcalina 462 mg/dL, GGT 16 UI/L, AST 76 UI/L, ALT 49 UI/L, niveles de colesterol total 227 mg/dL y triglicéridos 218 mg/dL. Fue hasta octubre de 2013 cuando se recibió el reporte de la actividad enzimática de LAL; resultado: pmole/hr/spt = 0 (rango normal: 40-600); el estudio molecular de alelos mutantes fue E8SJM C.894G > A.

Finalmente, en marzo de 2014, los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: proteínas totales 7.0 g/L, albúmina 4.1 g/L, GGT 13 UI/L, AST 48 UI/L, ALT 33 UI/L, niveles de colesterol total 276 mg/dL, HDL 71.6 mg/dL, LDL 181 mg/dL y triglicéridos 358 mg/dL.

Caso 2

El segundo caso fue la hermana del individuo descrito, quien se detectó una vez que se tenía confirmada la deficiencia de LAL. Correspondió a una paciente del sexo femenino, que para octubre de 2013 tenía 15 años y un mes de edad. Ella fue la quinta hija y tenía un desarrollo psicomotor normal, con una buena alimentación en cantidad y calidad. En la primera evaluación se encontraba totalmente asintomática y la única anormalidad a la exploración era que presentaba hepatomegalia de 5 x 8 x 12 cm; su peso era de 52.900 kg (P50); su talla, 145 cm (P < 5).

En los exámenes de laboratorio solamente se detectaron niveles anormales de colesterol (284 mg/dL) y triglicéridos (228 mg/dL). El resultado de la determinación para deficiencia enzimática de LAL fue positivo: 0.02 pml/punch*h (rango normal: 24.0-134 pml/punch*h). El estudio molecular de alelos mutantes: E8SJM C.894G>A.

DISCUSIÓN

Hasta el año 2013, diferentes autores habían descrito 135 pacientes en la literatura,²⁸ iniciando desde 1963 con el primer reporte.¹⁰ De éstos, 82 fueron identificados en idioma inglés y 15 en otros idiomas. El 65% fueron europeos, 17% de Norteamérica, 10% latinoamericanos, 3% de Asia, India y Tailandia, y otro 3% de Oriente Medio.^{29,30}

La presentación se distribuyó prácticamente por igual en ambos sexos, 56 hombres y 68 mujeres. En 11 casos no se reportó el género; nosotros encontramos un paciente femenino y uno de masculino. En cuanto a la distribución por edad, en el estudio referido fueron 117 individuos pediátricos, con edad de aparición de los síntomas dentro de los primeros cinco años para ambos géneros, con pico máximo entre los dos y cinco

años, 35 niños (27%) entre el nacimiento y los dos años de edad fueron severamente afectados, y 81 de los 131 (62%) presentaron síntomas entre los tres y los 12 años; en menor proporción, en 15 pacientes (11%), estos síntomas se presentaron durante la adolescencia o en la edad adulta. En cinco sujetos el diagnóstico se realizó *post mortem*.³¹⁻³³

Las características de los dos niños que describimos en este reporte coinciden, de alguna manera, con la variabilidad que tiene la presentación de la enfermedad. El niño cumple con los criterios de menor edad y más agresividad del padecimiento, ya que desde muy temprano tenía peso y talla bajos, astenia, adinamia, hiporexia e ictericia, además de hepatoesplenomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia con LDH y LDL elevados, así como AST y ALT. En cambio, la hermana, por presentar su patología a una edad más tardía, inició con algunos parámetros bioquímicos alterados, como acúmulo de colesterol, triglicéridos y LDL, tal y como se reporta en la literatura, ya que en la forma tardía los datos clínicos y de laboratorio son más lentos.²⁸ En cuanto a crecimiento de órganos, en 134 pacientes se encontró hepatomegalia (99.3 %) y esplenomegalia (74%), como sucedió en nuestros casos.

Como parte de los métodos diagnósticos se encuentran los estudios de laboratorio. Los niveles de colesterol, dada la fisiopatología de la enfermedad, están elevados. En 110 casos estudiados de los 135 reportados,²⁸ 43 pacientes (79%) tuvieron títulos elevados por arriba de 200 mg/L de colesterol de baja densidad; el resto, 65 pacientes con niveles de colesterol de alta densidad normales, a excepción de 11% con niveles elevados. Los dos individuos que presentamos tenían estas alteraciones.

La actividad de las transaminasas se encontró elevada: AST en 24 sujetos de 78 estudiados y ALT en 52 de 73, lo que concuerda con lo que observamos solamente en uno de nuestros casos.

Otras manifestaciones que se han descrito son diarrea, síndrome de mala absorción intestinal, dolor abdominal crónico y enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis, así como retardo en el crecimiento.^{34,35} Esto último ya lo comentamos en nuestro paciente masculino.

También se han encontrado, como causas de mortalidad, hipertensión portal en los casos que presentaron cirrosis,³⁶ así como carcinoma hepatocelular.³⁷ Vale la pena comentar que de esta casuística reportada, 11 individuos fallecieron por daño hepático progresivo; 50% de estas muertes fueron en sujetos por debajo de los 21 años de edad.³⁸ A pesar de que nuestros casos

no han presentado datos clínicos ni histopatológicos de malignidad, debemos mantenerlos en observación.

En 112 pacientes se obtuvo material de biopsia hepática. En 72 (64%) se encontró fibrosis con y sin cirrosis.^{39,40} Los resultados de las biopsias hepáticas de nuestros casos mostraron esteatosis hepática microvesicular predominante, macrófagos espumosos en espacio porta y células de Kupffer, así como fibrosis portal leve a moderada. Diversos autores^{7,41-43} han reportado que la acumulación masiva de ésteres de colesterol y triglicéridos da como resultado esteatosis microvesicular con participación de hepatocitos, células de Kupffer y macrófagos, que progresa a fibrosis y cirrosis micronodular. Hay macrófagos espumosos cargados de material lipídico y ceroides, y están presentes en sinusoides y tractos portales en pacientes jóvenes, incrementándose el depósito de macrófagos con progresión de la fibrosis. Como se observa, lo reportado en el material de la biopsia hepática de nuestros casos concuerda con los hallazgos de estos investigadores.

Se han realizado estudios recientes para distinguir entre esteatosis microvesicular por enfermedad hepática con hígado graso no alcohólico de otras formas parecidas no por acúmulo lisosomal en pacientes pediátricos mediante inmunoensayo para los genes LAMP₁, LAMP₂, LIMP₂ o con la identificación de una proteína lisosomal llamada catepsina^D, facilitando el diagnóstico de enfermedades por acúmulo de ésteres del colesterol.⁷

Coadyuvando con los estudios histopatológicos, se encuentra el diagnóstico de la deficiencia de la enzima LAL y/o de la mutación genética, pudiéndose determinar en cultivo de fibroblastos, leucocitos o tejido hepático.^{14,20}

Por otro lado, es necesario señalar que existen más de 40 mutaciones del gen identificadas hasta ahora; la más común es E8SJM-c.894G>A; en nuestros dos casos se encontró dicha mutación. Sin embargo, debemos aclarar que no existe una correlación genotipo-fenotipo para la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, se han utilizado medicamentos para controlar la hiperlipidemia, sin obtener buenos resultados.^{14,19,20,40,44-48} De igual manera, el uso de trasplante hepático no ha dado los resultados deseados a largo plazo, por lo que tendrá que observarse con mayor tiempo para sacar conclusiones. Esto apoya la falta de un consenso internacional para estos pacientes, muy seguramente por el número tan limitado de casos reportados en el mundo.⁴⁹⁻⁵²

A pesar de la falta de consenso, es necesario señalar que se han realizado estudios para dar terapia de reem-

plazo enzimático⁵³ en animales de experimentación.^{54,55} Recientemente, bajo técnicas de DNA recombinante,⁵⁶ existen estudios preclínicos en humanos, donde la meta es disminuir el acúmulo de sustrato dentro de los macrófagos y hepatocitos, así como los niveles de lípidos.⁵⁷

REFERENCIAS

- Grabowski G, Charnas L, Du H. Acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited metabolic disease* (Online). 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr*. 1977; 90: 910-914.
- Elleder M, Chlumska A, Ledvinova J, Poupetova H. Testis-a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long-standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma. *Virchows Arch*. 2000; 436: 82-87.
- Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 664-668.
- Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol ester storage disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edition. New York: McGraw Hill Inc.; 2001. p. 3551-3572.
- Grabowski GA, Charnas L, Du H. *Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum*. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease-OMMBID*. New York: McGraw-Hill; 2012. Available in: www.ommbid.com.
- 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.
- Sloan HR, Fredrickson DS. Rare familial diseases with neutral lipid storage. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill Inc.; 1972. p. 808.
- Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *Am J Dis Child*. 1956; 91: 282-286.
- Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med*. 1963; 58: 718.
- Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics*. 1961; 28: 742-757.
- Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 331-341.
- Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, Christensen NC, Skovby F, Nickel V et al. A novel variant of lysosomal acid lipase (Leu336->Pro) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 773-778.
- 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.
- Alagille D, Courtecuisse V. Surcharge hépatique a esters du cholestérol (deux observations). *J Parisiennes Pédiatr*. 1970; 465.
- Dalgic B, Sari S, Gunduz M, Ezgu F, Tumer L, Hasanoglu A et al. Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. *Turk J Pediatr*. 2006; 48: 148-151.
- Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975; 72: 2925-2929.
- 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.
- Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol*. 1997; 27: 744-750.
- Vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C et al. Hepatosplenomegaly lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase-1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol*. 1999; 31: 741-746.
- Anderson RA, Sando GN. Cloning and expression of cDNA encoding human lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase. Similarities to gastric and lingual lipases. *J Biol Chem*. 1991; 266: 22479-22484.
- Aslanidis C, Klima H, Lackner KJ, Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA). *Genomics*. 1994; 20: 329-331.
- Anderson RA, Rao N, Byrum RS, Rothschild CB, Bowden DW, Hayworth R et al. *In situ* localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics*. 1993; 15: 245-247.
- Koch G, Lalley PA, McAvoy M, Shows TB. Assignment of LIPA, associated with human acid lipase deficiency, to human chromosome 10 and comparative assignment to mouse chromosome 19. *Somatic Cell Genet*. 1981; 7: 345-358.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS et al. The human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med*. 2009; 1: 13.
- Lohse P, Maas S, Lohse P, Elleder M, Kirk JM, Besley GT et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 2000; 41: 23-31.
- 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.
- Bernstein DL, Hůlková 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.
- Ries S, Aslanidis C, Fehrer P, Carel JC, Gendrel D, Schmitz G. A new mutation in the gene for lysosomal acid lipase leads to Wolman disease in an African kindred. *J Lipid Res*. 1996; 37: 1761-1765.
- Hooper AJ, Tran HA, Formby MR, Burnett JR. A novel missense LIPA gene mutation, N98S, in a patient with cholesteryl ester storage disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 398: 152-154.
- Burke JA, Schubert WK. Deficient activity of hepatic acid lipase in cholesterol ester storage disease. *Science*. 1972; 176: 309-310.
- Cagle PT, Ferry GD, Beaudet AL, Hawkins EP. Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD). *Am J Med Genet*. 1986; 24: 711-722.
- Sloan HR, Fredrickson DS. Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest*. 1972; 51: 1923-1926.
- Drebbler 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.
35. Haller W, Sharif K, Millar AJ, Brown RM, McKiernan PJ. Gallbladder dysfunction in cholesterol ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 555-558.
36. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 168-173.
37. Riva S, Spada M, Sciveres M, Minervini M, Cintonio D, Maggiore G et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 784.
38. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols Jr BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr*. 1977; 90: 910-914.
39. Tonissen R, Kuntz HD, May B. Morphology and differential diagnosis of cholesterol ester storage disease. *Die Med Welt*. 1983; 34: 704-706.
40. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest*. 1987; 80: 1692-1697.
41. Schiff L, Schubert WK, McAdams AJ, Spiegel EL, O'Donnell JF. Hepatic cholesterol ester storage disease, a familial disorder, I. Clinical aspects. *Am J Med*. 1968; 44: 538-546.
42. 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.
43. Tylki-Szymanska A, Maciejko D, Wozniowicz B, Muszynska B. Two cases of cholesteryl ester storage disease (CESD) acid lipase deficiency. *Hepatogastroenterology*. 1987; 34: 98-99.
44. Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, Poupetova H, Ledvinova J, Maas S et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol*. 2000; 32: 528-534.
45. Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatr Res*. 1992; 32: 559-565.
46. McCoy E, Yokoyama S. Treatment of cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 623: 453-454.
47. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr*. 1991; 119: 1008-1009.
48. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall Jr JN. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr*. 1991; 118: 131-135.
49. Pérez Rodríguez-Cuesta JM, Suárez-Tomás JI, Suárez-Menéndez ME, Domínguez-González J. Cholesterol ester storage disease in two siblings. *An Esp Pediatr*. 1990; 32: 249-252.
50. Arterburn JN, Lee WM, Wood RP, Shaw BW, Markin RS. Orthotopic liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Clin Gastroenterol*. 1991; 13: 482-485.
51. Martínez-Ibanez V, Iglesias J, Lloret J, Barat G, Boix J. 7 years' experience with hepatic transplantation in children. *Cir Pediatr*. 1993; 6: 7-10.
52. Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation, and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20: 95-97.
53. Poznansky MJ, Hutchison SK, Davis PJ. Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J*. 1989; 3: 152-156.
54. Yoshida H, Kuriyama M. Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats. *Lab Anim Sci*. 1990; 40: 486-489.
55. Du H, Duanmu M, Witte D, Grabowski GA. Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage. *Human Mol Genet*. 1998; 7: 1347-1354.
56. Du H, Sheriff S, Bezerra J, Leonova T, Grabowski GA. Molecular and enzymatic analyses of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab*. 1998; 64: 126-134.
57. 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 (11): 1010-1020.