

I JORNADA DE CASOS CLÍNICOS
PARA PEDIATRAS E INTERNISTAS
SOBRE **ENFERMEDADES RARAS**
EN LA ADOLESCENCIA



MADRID • 22 de mayo
2026

DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL (LAL-D): LA VISIÓN DEL PEDIATRA

Dr. Javier de las Heras

Unidad de Trastornos Congénitos del Metabolismo, Hospital Universitario Cruces

Profesor Titular, Universidad del País Vasco





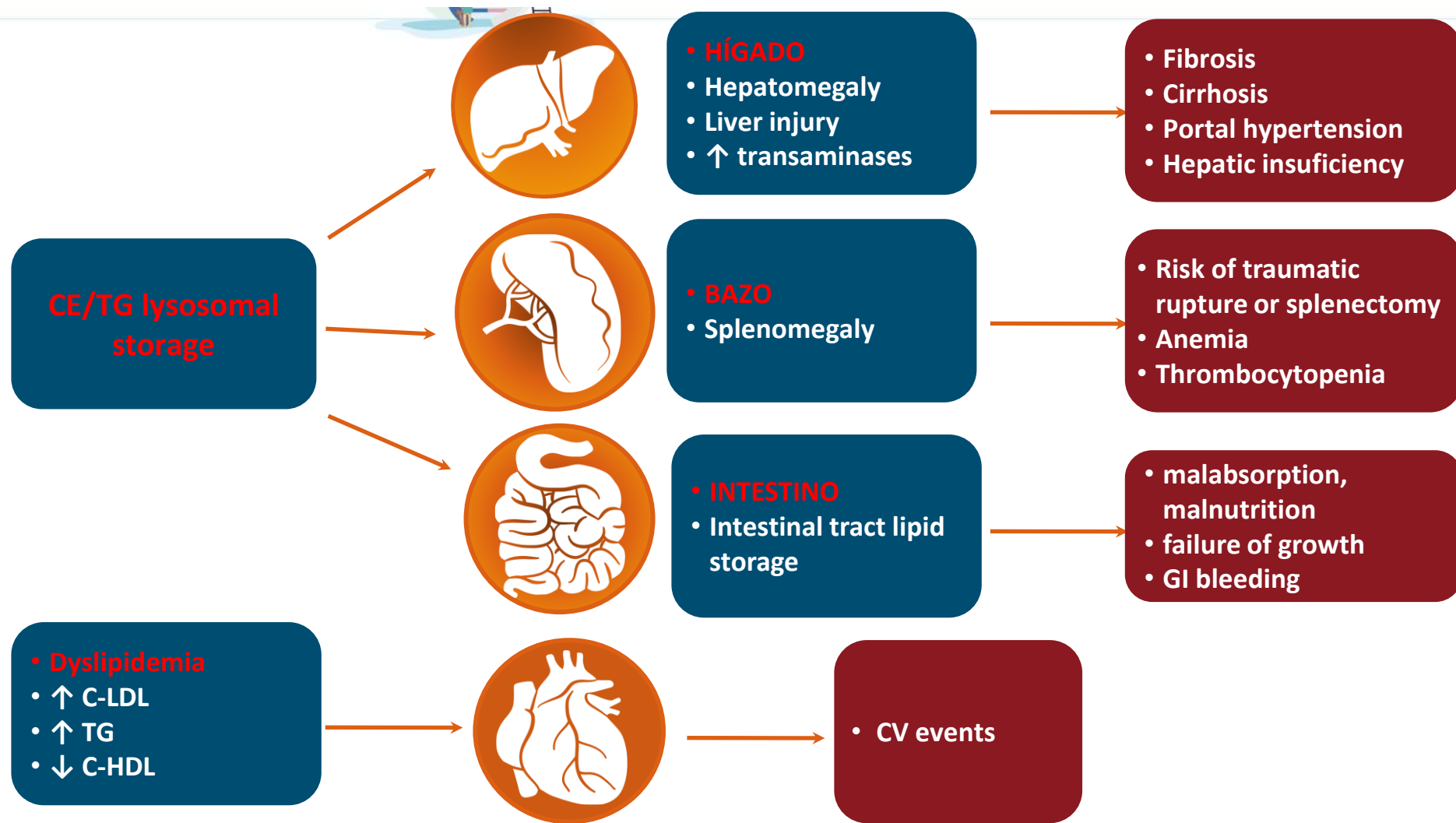
I JORNADA DE CASOS CLÍNICOS
PARA PEDIATRAS E INTERNISTAS
SOBRE **ENFERMEDADES RARAS**
EN LA ADOLESCENCIA

MADRID • 22 de mayo **2026**

Declaración de **Conflicto de Intereses**:

- He recibido pagos por ponencias y consultoría por parte de Alexion.

Deficiencia Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D)



Deficiencia Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D)

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL): enfermedad depósito lisosomal, con depósito de lípidos (TG y ésteres de colesterol).

Espectro clínico con 2 fenotipos



Wolman: forma más severa inicio neonatal^{1,2}

- Enfermedad rápidamente progresiva, muerte en 1er año de vida si no tto precoz
- Manifestaciones clínicas
 - Retraso del crecimiento
 - Hepatoesplenomegalia
 - Calcificación suprarrenal
 - Vómitos, diarrea y distensión abdominal persistentes

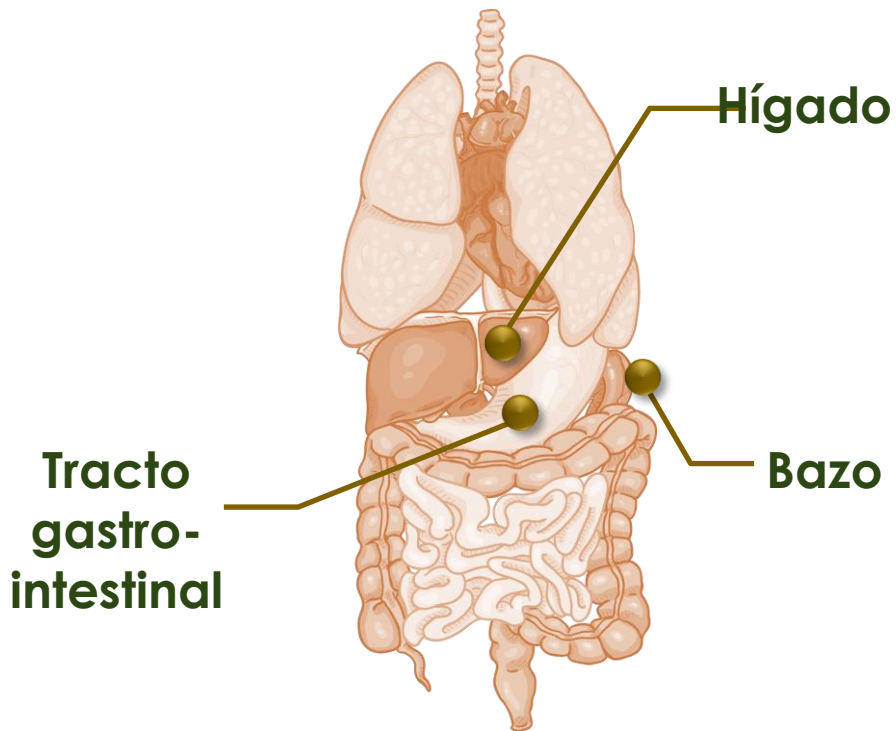


Late onset: niños y adultos^{1,2}

- Da lugar a **hepatopatía** y **dislipidemia**
- Manifestaciones clínicas
 - Fibrosis y cirrosis
 - Insuficiencia hepática que requiere trasplante
 - Dislipidemia que conduce a una aterosclerosis acelerada

Enfermedad ultrarrara: Wolman incidencia estimada 1/350.000

Fenotipo severo de inicio infantil (enfermedad de Wolman)



- Sintomatología en **primeros días-semanas de vida**, curso **severo** y **rápidamente progresivo**.
- Sin tratamiento específico **muerte a edad mediana de 3,7 meses** (1,4 - 46,3 meses)³.
- Enfermedad lisosomal con **depósito de lípidos**¹ en:
 - Tracto gastro-intestinal: **daño intestinal**
 - Hígado
 - Bazo

Molecular Genetics and Metabolism 147(2026) doi:10.1016/j.ymgme.2025.109535

1. Bernstein DL, Hůlkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Journal of Hepatology. 2013 Jun 1;58(6):1230–43. 2. 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 Jul;235(1):21–30. 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. Genetics in Medicine. 2016 May 1;18(5):452–8.

Presentación clínica (muy característica)

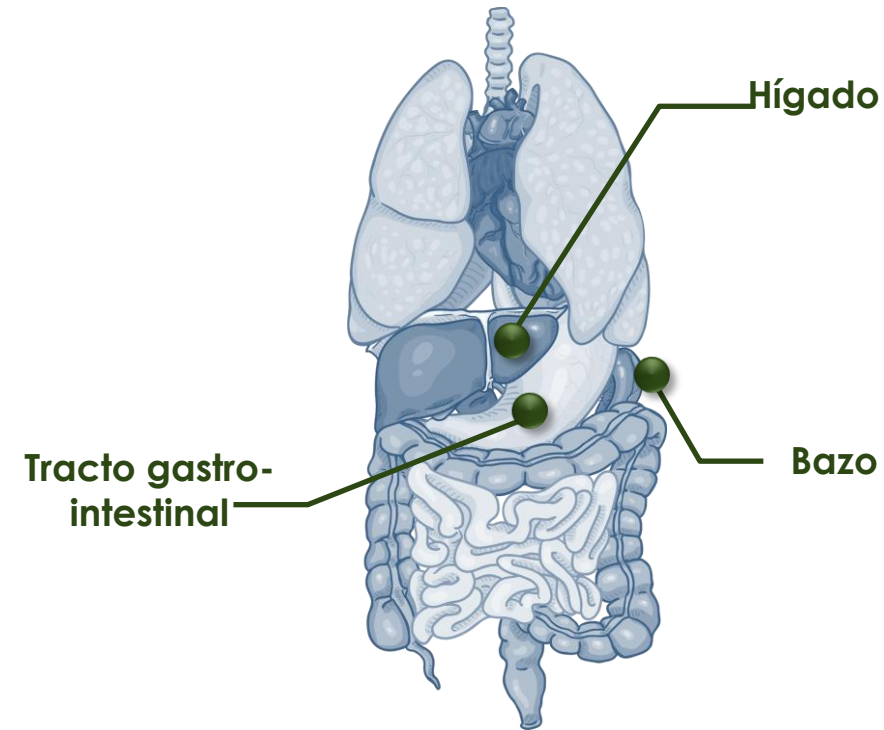
Neonato o lactante pequeño

- Síntomas digestivos (daño intestinal)

- Malabsorción: vómitos, diarrea
- Fallo de medro, malnutrición

- Distensión abdominal persistente
- Hepato-esplenomegalia

- Linfocitosis hemofagocítica (HLH)



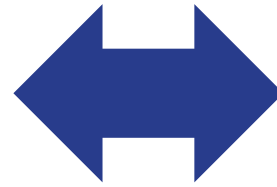
Molecular Genetics and Metabolism 147(2026) doi:10.1016/j.ymgme.2025.109535

de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro López MJ, García Jiménez MC, Gil Ortega D, González-Diéguez L, Meavilla S, Moreno-Álvarez A, Pastor-Rosado J, Sánchez-Pintos P, Serrano-Gonzalo I, López E, Valdivielso P, Yahyaoui R, Quintero J. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. Nutrients. 2024 Dec 13;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309. PMID: 39770929; PMCID: PMC11678757.

La mayoría de pacientes presentan HLH al diagnóstico

HLH suele mejorar con el tratamiento específico, pero a veces se necesita tratamiento antiinflamatorio

Un diagnóstico de **LAL-D** en un lactante no excluye que también presente **HLH**



Un diagnóstico de **HLH** en un lactante no excluye que también presente **LAL-D**

En todo neonato-lactante en que sospeche HLH se debería descartar LAL-D^{1,2}

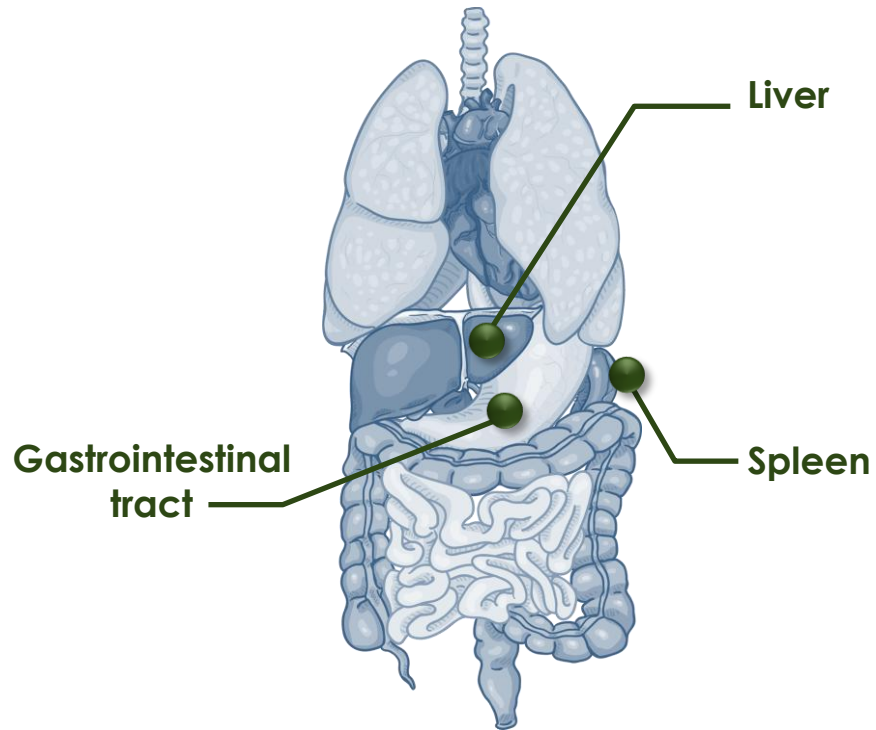
• 1. Santos Silva E, et al. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):e77-e82. 2. Chabchoub I, et al. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;310-312. 3. Cohen JL, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019(14):198. 4. Elsayed S, et al. *Egypt. J Med Hum Genet.* 2016;17(3):277-280

LAL-D e inflamación



La no adherencia al tratamiento (TES y dieta baja en lípidos) conlleva un mayor acúmulo lipídico y mayor **inflamación sistémica**

Presentación clínica

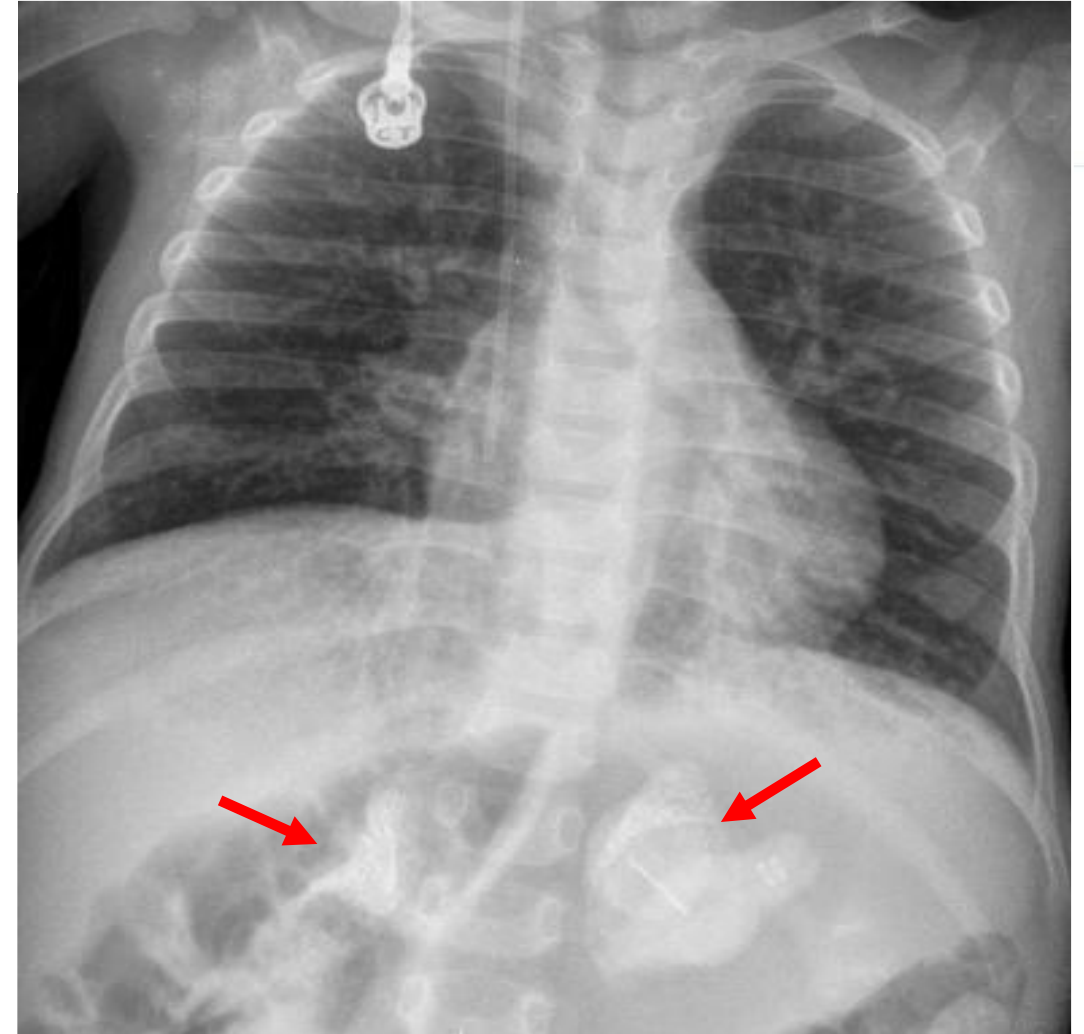


- Síntomas digestivos (daño intestinal)
 - Malabsorción, vómitos, diarrea
 - Fallo de medro, malnutrición
- Distensión abdominal persistente
- Hepato-esplenomegalia
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)
- **Calcificaciones suprarrenales (altamente sugestivas)**

de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro López MJ, García Jiménez MC, Gil Ortega D, González-Diéguez L, Meavilla S, Moreno-Álvarez A, Pastor-Rosado J, Sánchez-Pintos P, Serrano-Gonzalo I, López E, Valdivielso P, Yahyaoui R, Quintero J. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024 Dec 13;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309. PMID: 39770929; PMCID: PMC11678757.

Calcificaciones suprarrenales

- Radiografía, ecografía, TAC.
- **La presencia de calcificaciones suprarrenales sugiere altamente el diagnóstico.**
- Su ausencia no lo descarta, sobre todo al principio de la enfermedad.
- No descritas alteraciones en la función adrenal.



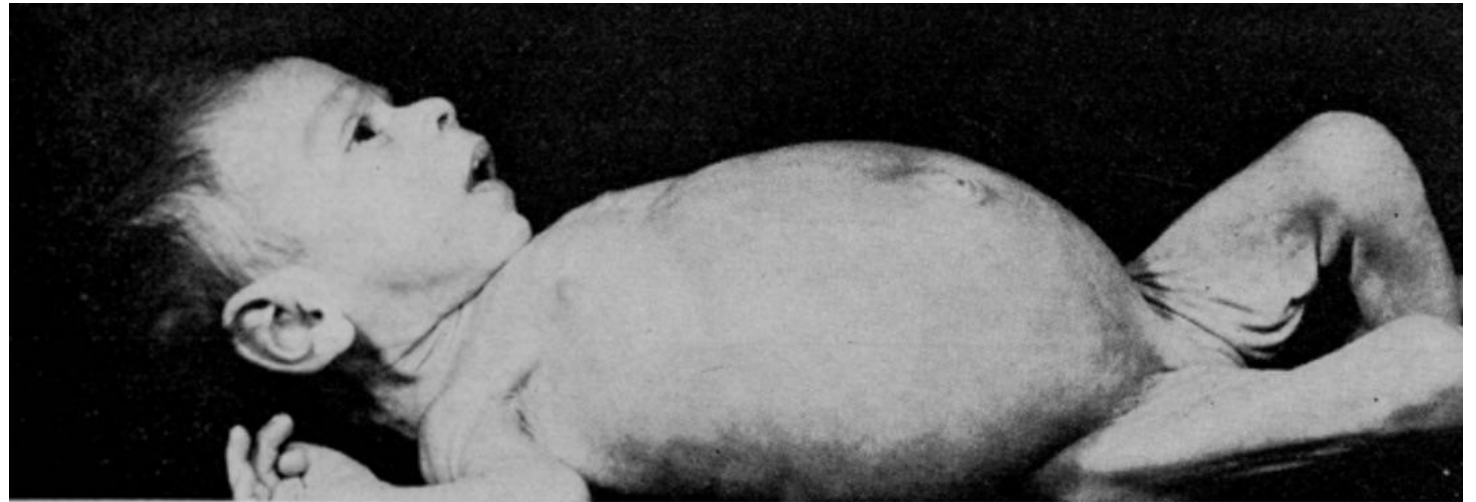
Cortesía del Dr. De las Heras

Molecular Genetics and Metabolism 147(2026) doi:10.1016/j.ymgme.2025.109551

de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro López MJ, García Jiménez MC, Gil Ortega D, González-Diéguez L, Meavilla S, Moreno-Álvarez A, Pastor-Rosado J, Sánchez-Pintos P, Serrano-Gonzalo I, López E, Valdivielso P, Yahyaoui R, Quintero J. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. Nutrients. 2024 Dec 13;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309. PMID: 39770929; PMCID: PMC11678757.

CUADRO CLÍNICO

Neonato, lactante pequeño
Pálido, impresiona de gravedad



Malnutrido

Distensión abdominal persistente

Palpar la tripa

Hepato-ESPLENOMEGALIA

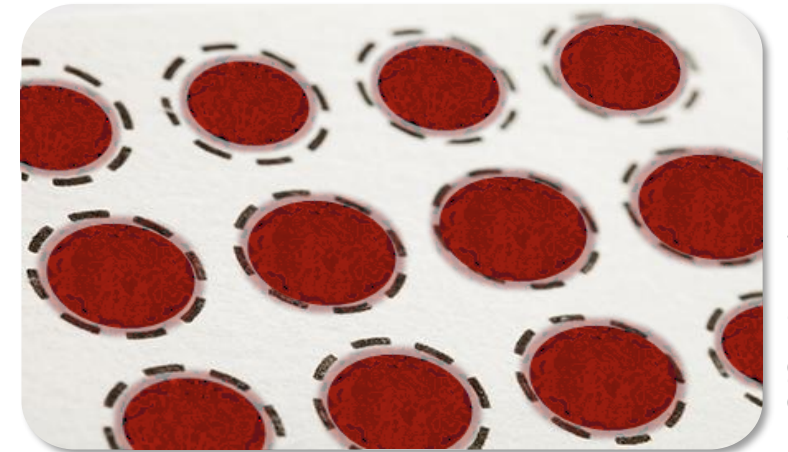


Actividad enzimática en un cartón de sangre seca (DBS): rápido y sencillo. Confirmar en otra muestra (linfocitos o fibroblastos)

Los cartones de sangre seca (DBS) se utilizan para el cribado neonatal y se encuentran fácilmente en las maternidades de los hospitales.



© iStock.com/Hakan Kiziltan



© iStock.com/marekuliasz

Un resultado genético negativo no descarta la enfermedad, ya que algunos pacientes pueden presentar variants patológicas que no se detectan mediante los estudios convencionales¹

JAQUE[®] LAL-D

• 1 Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21-30.

de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro López MJ, García Jiménez MC, Gil Ortega D, González-Diéguez L, Meavilla S, Moreno-Álvarez A, Pastor-Rosado J, Sánchez-Pintos P, Serrano-Gonzalo I, López E, Valdivielso P, Yahyaoui R, Quintero J. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024 Dec 13;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309. PMID: 39770929; PMCID: PMC11678757.

Tratamiento enfermedad de Wolman



Terapia Enzimática Sustitutiva: Sebelipasa alfa



Reducción de sustrato: **Dieta baja en lípidos** (depósito de **TG** y **EC**)

LAL-D rápidamente progresivo es una **emergencia médica**



Inicio de **tratamiento muy precoz** (antes de los 3 meses de edad, pero cuanto antes mejor) **condiciona el pronóstico.**¹

Debemos hacer un diagnóstico e inicio de tratamiento muy rápido!!

LAL-D: déficit de lipasa ácida lisosomal

1. de Castro Lopez, et al. Does Early Diagnosis and Treatment Alter the Clinical Course of Wolman Disease? Divergent Trajectories in Two Siblings and a Consideration for Newborn Screening. Int. J. Neonatal Screen. 2025, 11, 17.

Terapia enzimática sustitutiva



▼ **Sebelipasa α** está indicada para la **terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo** en pacientes de **todas las edades** con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D)¹.



Enzima recombinante humana



~ 2 h de perfusión (considerar 1 h)



Inicio urgente!!

- > Inicial: 1 mg/kg o **3 mg/kg semanal**
- > Aumento a 3 mg/kg semanal (hasta 5 mg/kg semanal)

Sebelipasa α **reemplaza la enzima LAL** defectuosa o ausente en los pacientes con LAL-D, **cataliza la hidrólisis lisosomal de los ésteres de colesterol y triglicéridos** en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres¹

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

LAL: enzima lipasa ácida lisosomal

1. Ficha Técnica de KANUMA®, Alexion Europe SAS. Versión Junio 2023.

Tratamiento nutricional

Dieta baja en grasas como una terapia de **reducción de sustrato**

↓ lípidos ingieran pacientes



↓ lípidos se acumularán en sus células, tejidos y órganos

de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro López MJ, García Jiménez MC, Gil Ortega D, González-Diéguez L, Meavilla S, Moreno-Álvarez A, Pastor-Rosado J, Sánchez-Pintos P, Serrano-Gonzalo I, López E, Valdivielso P, Yahyaoui R, Quintero J. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024 Dec 13;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309. PMID: 39770929; PMCID: PMC11678757.

LAL-D, lysosomal acid lipase deficiency.

1. Woodard TJ, et al. *US Pharm*. 2017;42(5):HS22-HS26. 2. Erwin AL, et al. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(7):553-562. 3. White F. Presented at: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 50th Annual Meeting; May 10-13, 2017; Prague, Czech Republic. 4. Cohen JL, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2019(14):198.

Conclusiones

- ✓ **LAL-D infantil es una enfermedad severa y rápidamente progresiva.** En ausencia de tratamiento específico los pacientes fallecen en el primer año de vida.
- ✓ Una vez que se sospecha la enfermedad, se debe **determinar inmediatamente la actividad enzimática** en una muestra de gota de sangre seca (DBS).
- ✓ El **inicio inminente del tratamiento condiciona el pronóstico** (fundamental inicio de tratamiento antes de los 3 meses de vida, y cuanto antes mejor).
- ✓ El tratamiento específico se basa en la **terapia enzimática sustitutiva** y también en una **terapia de reducción de sustrato** con una **dieta baja en lípidos**.
- ✓ Al diagnóstico suele haber **daño intestinal importante**, por lo que será preciso un manejo nutricional cuidadoso, necesitando con frecuencia **nutrición parenteral** al inicio del cuadro.