



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN PACIENTES
ADULTOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN: PANORAMA ACTUAL DEL
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DESDE EL
PUNTO DE VISTA IMAGENOLÓGICO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:
DR. ERNESTO DE JESÚS ELIZONDO ZEPEDA**

**TUTORAS:
DRA. VERÓNICA ESPINOSA CRUZ
DRA. MÓNICA CHAPA IBARGÜENGOITIA**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

**DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN PACIENTES ADULTOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN: PANORAMA ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DESDE EL PUNTO DE VISTA
IMAGENOLÓGICO**

Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia

Jefa del Departamento de Radiología e Imagen Molecular INCMNSZ

Dra. Verónica Espinosa Cruz

Médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen Molecular INCMNSZ

A mis padres y hermanos, siempre los llevo conmigo.

A mis compañeros de la residencia: Sofi, Lupita, Ingrid, Gus y Paco, gracias por esos momentos y hacer esto más divertido. Los quiero.

A Denny y a Hee, gracias por enseñarme tanto.

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
OBJETIVOS.....	11
PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIÓN.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Introducción.

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por una acumulación progresiva de lípidos en los lisosomas de los hepatocitos y el sistema monocito-macrófago. Es causada por variantes patogénicas en el gen LIPA, que codifica la enzima lipasa ácida lisosomal, responsable de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos. La D-LAL puede manifestarse de manera grave y letal como la enfermedad de Wolman, o de forma atenuada como la enfermedad de depósito de ésteres de colesterol (EDEC). Debido a su baja frecuencia y variedad de manifestaciones clínicas, la D-LAL es infradiagnosticada y se conoce poco acerca de su evolución en la edad adulta.

Objetivo.

Describir el panorama actual, desde el punto de vista imagenológico, de los pacientes adultos del INCMNSZ con D-LAL que han sido tratados con distintas modalidades, incluyendo el reemplazo enzimático y el trasplante hepático.

Pacientes, métodos y resultados.

Este análisis descriptivo retrospectivo examinó las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de 5 pacientes adultos con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los diagnósticos fueron establecidos desde 1995 hasta 2015, con edades entre 15 y 44 años. De los pacientes vivos, 3 eran homocigotos y 1 era heterocigoto para ciertas variantes genéticas. Se evaluaron parámetros bioquímicos como el perfil de lípidos y enzimas hepáticas. La mayoría presentó hepatoesplenomegalia y algunos desarrollaron neoplasias,

como carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma. Todos los pacientes recibieron terapia de reemplazo enzimático, y dos de ellos se sometieron a trasplante hepático.

Discusión.

La enzima LAL es crucial para el metabolismo de lípidos, y su ausencia causa acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en los lisosomas, conduciendo a diversas manifestaciones clínicas. Se describen las características de afectación hepática, suprarrenal, sistema monocito-macrofago y cardiovascular, además de los hallazgos en imágenes por ultrasonido, tomografía y resonancia magnética. Se menciona la genética, con variantes en el gen LIPA asociadas a la enfermedad. En cuanto al tratamiento, se comenta sobre el manejo sintomático, trasplante hepático y la terapia de reemplazo enzimático con sebelipasa alfa, que ha demostrado mejoras en algunos pacientes.

Conclusión.

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) es una enfermedad rara y grave que afecta múltiples órganos, principalmente el hígado, glándulas suprarrenales y sistema monocito-macrófago. El diagnóstico es difícil debido a su baja frecuencia y falta de conciencia sobre la enfermedad, lo que lleva a una infraestimación de la prevalencia y un diagnóstico tardío. Los pacientes con D-LAL presentan alteraciones en los niveles de lípidos y pruebas de función hepática, así como manifestaciones clínicas diversas, incluyendo hepatopatía crónica y enfermedades cardiovasculares. La investigación propuesta busca proporcionar una mejor comprensión de la enfermedad desde el punto de vista imagenológico y clínico, lo que podría mejorar el diagnóstico y manejo temprano y preciso de los pacientes con D-LAL.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) (OMIM #278000) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por una acumulación progresiva de lípidos en los lisosomas de los hepatocitos y del sistema monocito-macrófago(1). Esta enfermedad es causada por variantes patogénicas en el gen *LIPA*, que codifica la enzima lipasa ácida lisosomal, responsable de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos(1,2). Como resultado, los pacientes con D-LAL experimentan una liberación reducida de colesterol y ácidos grasos, lo que lleva a la acumulación de lípidos y estimula de forma paradójica la lipogénesis con una disminución del colesterol intracelular libre(1–3).

La D-LAL puede manifestarse de diferentes maneras, dependiendo de la actividad enzimática residual en el paciente. Esto puede dar lugar a una forma grave y letal de la enfermedad llamada enfermedad de Wolman, o a una forma atenuada de inicio tardío, la cual es conocida como enfermedad de depósito de ésteres de colesterol (EDEC)(2,3). Debido a esto, se trata de una enfermedad infradiagnosticada y existe poca información acerca de la evolución de la enfermedad en la edad adulta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se tiene evidencia limitada de la evolución de los pacientes con D-LAL en la edad adulta, principalmente debido a que la frecuencia de la D-LAL en distintas poblaciones es desconocida debido a una falta de un diagnóstico preciso. La incidencia varía, oscilando desde 1 de cada 40,000 personas en Alemania, hasta 1 de cada 700,000 en otras poblaciones como Australia. Según estas estimaciones, habría aproximadamente de 750 a 1,500 pacientes con D-LAL solo en Estados Unidos(4).

Los estudios poblacionales que analizan la prevalencia de la mutación más común en la EDEC indican que la frecuencia de portadores es de 1 de cada 1,000 en población asiática y 1 de cada 300 en poblaciones caucásicas e hispanas. Esto respalda la idea de que la enfermedad posiblemente no se diagnostica en su totalidad(4).

JUSTIFICACIÓN

La D-LAL puede manifestarse de diferentes maneras, dependiendo de la actividad enzimática residual en el paciente. Esto puede dar lugar a una forma grave y letal de la enfermedad llamada enfermedad de Wolman, o a una forma atenuada de inicio tardío, la cual es conocida como enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol (EDEC)(2,3).

La D-LAL es una causa poco común de dislipidemia que a menudo se confunde con otras enfermedades, como la enfermedad por hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática no alcohólica, hipercolesterolemia familiar heterocigota, hiperlipidemia familiar combinada, entre otras(2,4). Debido a esto, se trata de una enfermedad infradiagnosticada y existe poca información acerca de la evolución de la enfermedad en la edad adulta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe información acerca de los hallazgos clínicos, bioquímicos, imagenológicos e histopatológicos de los pacientes adultos del INCMNSZ con D-LAL que han sido tratados con distintas modalidades, incluyendo el reemplazo enzimático y el trasplante hepático?

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir el panorama actual, desde el punto de vista imagenológico, de los pacientes adultos del INCMNSZ con D-LAL que han sido tratados con distintas modalidades, incluyendo el reemplazo enzimático y el trasplante hepático.

Objetivos secundarios

Describir las demás características de los pacientes adultos del INCMNSZ con D-LAL que han sido tratados con distintas modalidades (clínicas, bioquímicas e histopatológicas).

PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Este análisis descriptivo retrospectivo fue diseñado para examinar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes adultos con D-LAL en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, un centro de tercer nivel de atención con consulta externa de gastroenterología y genética, siguiendo una cohorte de 5 pacientes con diagnóstico de D-LAL desde 1995.

Se realizó una revisión en los expedientes de los pacientes con D-LAL, los cuales abarcan en un intervalo de tiempo de diagnóstico desde 1995 a 2015, con edades comprendidas entre los 15 y 44 años (promedio de 26,2 años), de los cuales 2 son hombres (40%) y 3 mujeres (60%) y 4 de ellos viven (80%).

De los pacientes vivos, 3 de ellos son homocigotos (75%) con VP1 c.386A>G (p.His129Arg) y VP2 c.386A>G (p.His129Arg) en el exón 4 y 1 de ellos es heterocigoto (25%) con VP1 c.894G>A(p.delSer275_Gln298 y VP2 c.894G>C(p.Gln298His).

Los parámetros bioquímicos evaluados fueron los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con una media de 33,6 mg/dl; lipoproteínas de baja densidad (LDL) con una media de 165 mg/dl; triglicéridos (TG), con una media de 136,6 mg/dl; aspartato aminotransferasa (AST), con una media de 89,2 U/L; y alanino aminotransferasa (ALT), con una media de 55 U/L al momento del diagnóstico (Tabla 1).

Paciente	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)
1	22	77	61	75	67
2	21	242	336	170	137.2
3	38	49	83	64	56
4	54	185	54	99	56.2
5	53	272	164	38	42
Promedio	33,6	165	139,6	89,2	55

Tabla 1. Parámetros bioquímicos de los pacientes con D-LAL en el INCMNSZ al momento del diagnóstico.

Como datos clínicos, se tomó en cuenta la presencia de hepatoesplenomegalia al momento del diagnóstico, en donde 4 de ellos sí la presentaron (80%).

En lo referido a neoplasias, 3 de ellos presentaron carcinoma hepatocelular (60%) y 1 de ellos colangiocarcinoma (20%).

En cuanto al tratamiento, todos ellos recibieron terapia de reemplazo enzimático desde 2013 a 2018, actualmente sólo uno de ellos se encuentra en terapia de reemplazo enzimático desde 2021 a 2023. Dos de ellos tuvieron trasplante hepático ortotópico (40%).

El comité de ética en investigación del hospital aprobó el estudio (RAD-4724-23-23-1) y se cumplió la declaración de Helsinki. No se obtuvo consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

DISCUSIÓN

Fisiopatología

La lipasa ácida lisosomal (LAL) es fundamental para el proceso metabólico de los lípidos. Esta enzima hidroliza ésteres de colesterol y triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), generando colesterol y ácidos grasos libres que participan en la regulación de la homeostasis del colesterol. En situaciones normales, un exceso de colesterol libre en las células tiene tres efectos principales:

- A. disminución de la actividad de los receptores de LDL,
- B. inhibición de la actividad enzimática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, lo que reduce la síntesis de colesterol endógeno, y
- C. aumento de la actividad de la acil-colesterol acil-transferasa, lo que aumenta la esterificación del colesterol (Figura. 1, A) (2,4).

Cuando la enzima LAL tiene una actividad disminuida o está ausente, los ésteres de colesterol y triglicéridos se acumulan en los lisosomas, lo que resulta en una reducción del colesterol libre intracelular y una disminución en la capacidad para suprimir la actividad de la enzima 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa. Como consecuencia, se produce un aumento en la producción endógena de colesterol, lo que inhibe la actividad de los receptores de LDL y provoca una disminución en la depuración hepática de las LDL, así como un aumento en la síntesis de apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) depende de la cantidad de colesterol presente en los endosomas/lisosomas y del transportador de

colesterol A1 dependiente de la unión de ATP (ABCA1). En pacientes con D-LAL, se ha observado una alteración en la regulación de este transportador, lo que causa una disminución en la formación de HDL (Figura. 1, B) (2–4).

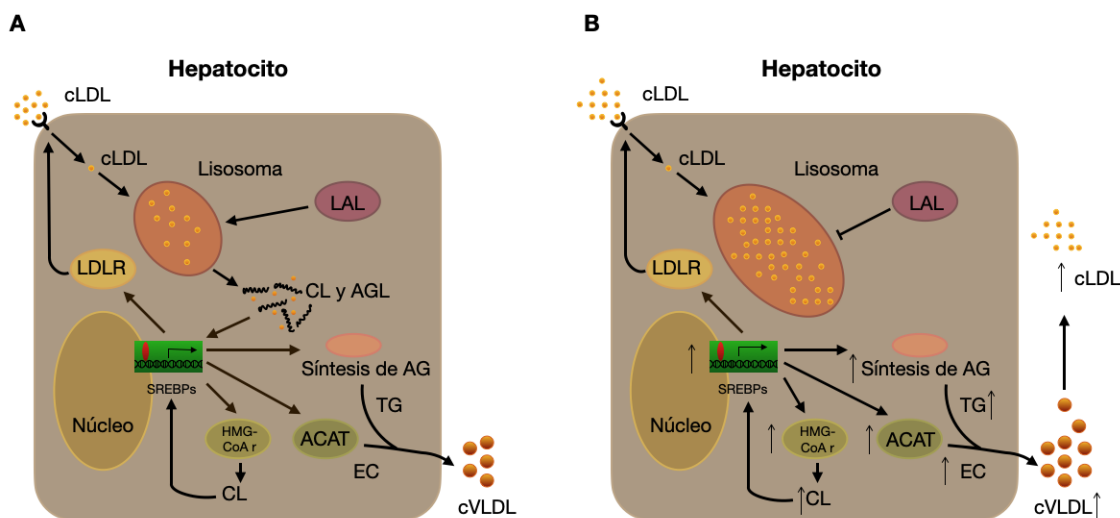


Figura 1. Vista esquemática de la homeostasis celular del colesterol en (A) individuos sanos y (B) pacientes con D-LAL. ACAT, acil-colesterol aciltransferasa; EC, ésteres de colesterol; AG, ácidos grasos; CL, colesterol libre; AGL, ácidos grasos libres; HMG-CoA r, hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa; LAL, lipasa ácida lisosomal; D-LAL, deficiencia de LAL; cLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad; SREBPs, proteínas de unión a elementos reguladores de esterol; TG, triglicéridos; cVLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad. Adaptado de Reiner, Ž et al.

La dislipidemia de los pacientes con D-LAL se explica mediante estos mecanismos: aumento de los niveles de colesterol total (CT) y del colesterol ligado a las LDL (cLDL), disminución en la concentración de colesterol ligado a las HDL (cHDL) e hipertrigliceridemia(4).

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

La presentación clínica es variable, con una edad promedio de inicio a los 5 años de edad; sin embargo, en la presentación tardía de la enfermedad los pacientes se mantienen asintomáticos y se diagnostican en la edad adulta(4).

La mayoría de los pacientes con D-LAL presentan alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, como elevación de la alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST), hiperbilirrubinemia leve, elevación de la gammaglutamiltransferasa (GGT), prolongación del tiempo de protrombina (TP), hipoglucemia en ayunos prolongados y dislipidemia IIA o IIB, con hipercolesterolemia, disminución de los niveles de cHDL, elevación de los niveles de cLDL, ApoB e hipertrigliceridemia de forma ocasional(1,4).

Estos cambios pueden coexistir con anemia, trombocitopenia y leucopenia, más evidentes en pacientes con hepatoesplenomegalia o cirrosis.

Las manifestaciones más comunes son las de hepatopatía crónica y sus complicaciones, tales como la hipertensión portal con formación de várices esofágicas, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía, coma y neoplasias, incluyendo el carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma(1).

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas más comunes son la diarrea, dolor abdominal, emesis frecuente, anemia, malabsorción, colestasis, esteatorrea, talla baja, colelitiasis y

enfermedad cardiovascular, principalmente la enfermedad coronaria, formación de aneurismas y evento vascular cerebral (Figura. 2) (1,4).

La D-LAL debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con peso normal o sobrepeso, niveles elevados de colesterol total y cLDL, niveles bajos de cHDL, transaminasas elevadas y/o hepatomegalia y/o esteatosis hepática(5).

Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la D-LAL

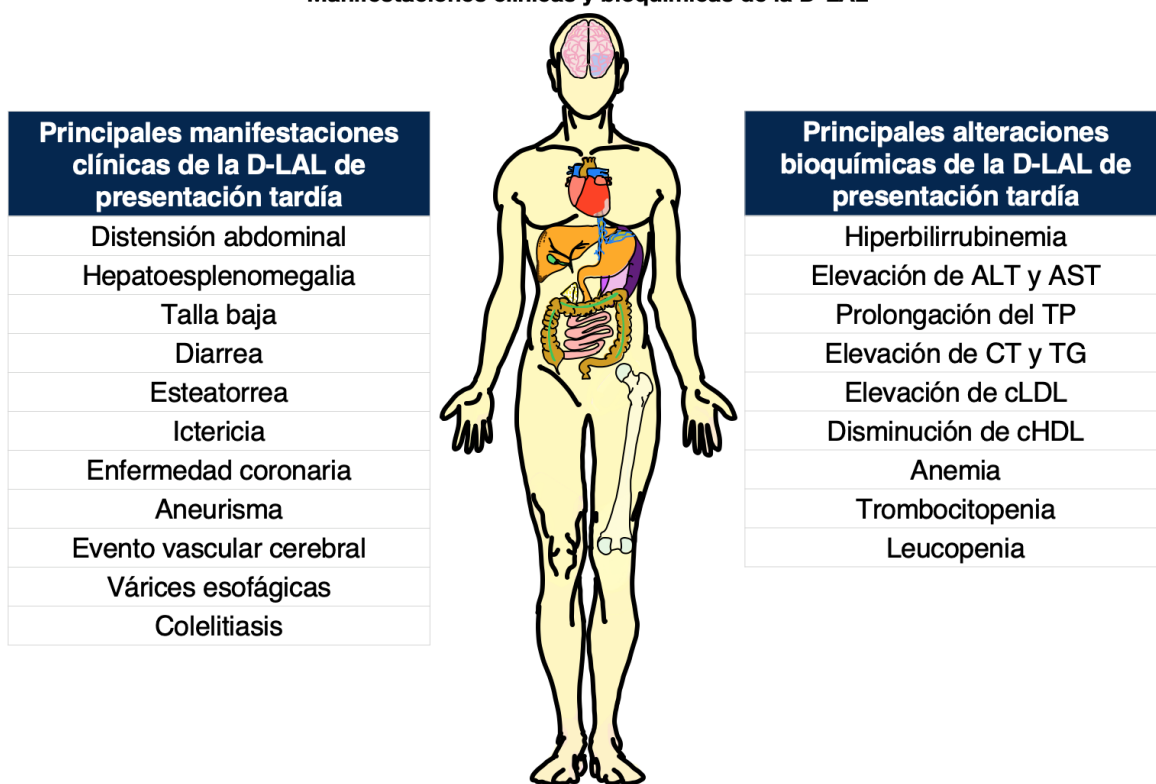


Figura 2. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la D-LAL. D-LAL, Deficiencia de lipasa ácida lisosomal; ALT, alaninoaminotransferasa; AST, aspartatoaminotransferasa; TP, tiempo de protrombina; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; cLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Tablas adaptadas de Vázquez-Frias, R et al.

Genética

El gen *LIPA* está conformado por 10 exones y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (locus 10q23.21)(6).

Al momento se han identificado más de 100 variantes distintas en el gen *LIPA*(7). La mayoría de estas son mutaciones puntuales, sin embargo se han descrito deleciones grandes en algunos casos(8). La VP más frecuentemente reportada en Europa es la c.894G>A (p.Gln298Gln), que produce un defecto en el splicing del exón 8(9). En un estudio realizado en 16 pacientes mexicanos con DLAL se identificaron 8 variantes en el gen *LIPA*, siendo la variante de cambio de sentido c.386A>G (p.His129Arg) la más común de ellas (en el 37.5%)(10).

En cuanto a la correlación genotipo fenotipo, la enfermedad de Wolman se asocia a variantes nulas sin actividad residual de la enzima. Sin embargo, los niveles de la actividad enzimática no se correlacionan con la severidad del cuadro clínico en los casos de EACE(11).

Hallazgos por imagen

Hígado

Los estudios de imagen confirman la hepatomegalia (Figura 3), así como los datos de esteatosis hepática y cirrosis. Las técnicas de diagnóstico no invasivas, como el ultrasonido, la tomografía computarizada, la resonancia magnética con espectroscopia, la elastografía de transición o la combinación de elastografía y resonancia magnética, son herramientas empleadas para la evaluación y clasificación de la esteatosis (4).

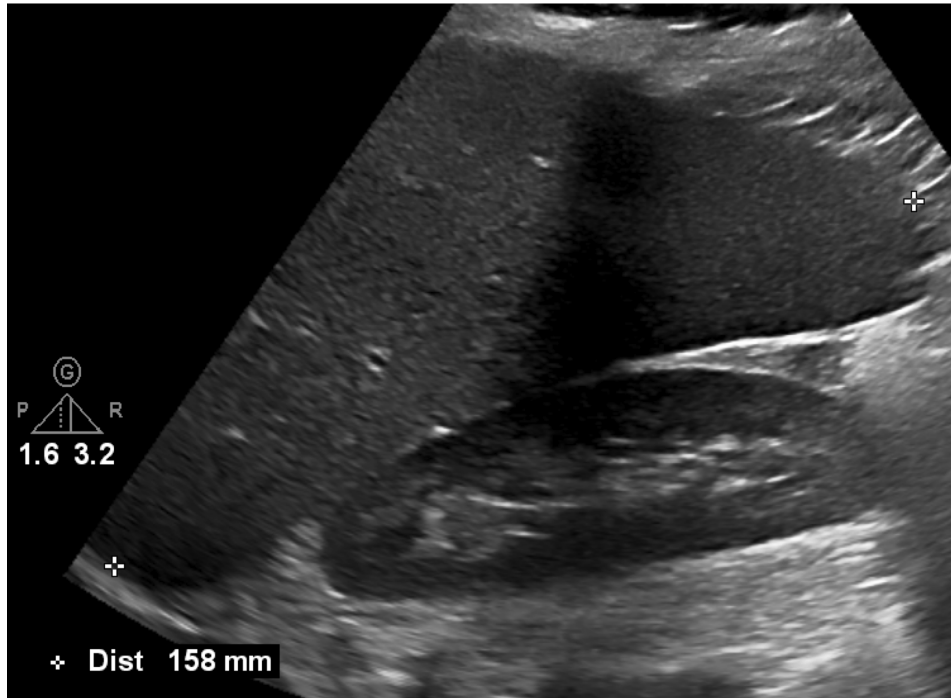


Figura 3. Femenino de 18 años de edad con diagnóstico de D-LAL homocigota, ultrasonido abdominal en escala de grises en donde se identifica hepatomegalia, adicionalmente se identifica esteatosis.

El ultrasonido revela el incremento difuso de la ecogenicidad hepática, así como hepatoesplenomegalia (Figura 3 y Figura 4, A). Para evaluar la ecogenicidad hepática, se utiliza la clasificación de Tominaga, que comprende tres estadios(4):

- A. Leve: presenta un leve aumento generalizado en la ecogenicidad hepática, con el diafragma y los vasos intrahepáticos con un aspecto normal.
- B. Moderada: muestra un aumento discreto y difuso en la ecogenicidad hepática, con una leve disminución de los vasos intrahepáticos y del diafragma.
- C. Grave: evidencia un marcado aumento en la ecogenicidad, con una deficiente penetración en el segmento posterior del lóbulo hepático derecho y una identificación pobre o nula de los vasos hepáticos y del diafragma.

La tomografía computarizada en fase simple valora la absorción de rayos X por el hígado, expresada en unidades Hounsfield, así como las diferencias en la absorción entre el hígado y el bazo. Cuando estas mediciones están por debajo de 48 unidades Hounsfield, se confirma el diagnóstico de esteatosis hepática (Figura 4, B)(4). Además, la resonancia magnética, la elastografía y la espectroscopia de resonancia magnética también son métodos diagnósticos utilizados para esta condición.

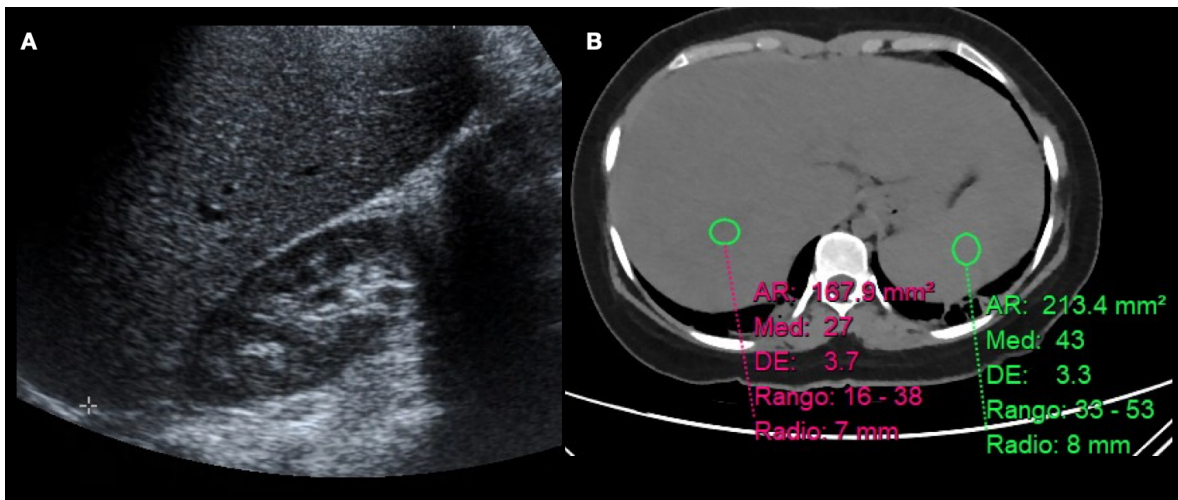


Figura 4. Femenino de 44 años de edad con diagnóstico de D-LAL heterocigota, se identifican datos de esteatosis hepática por ultrasonido (A) y tomografía computarizada en fase simple (B).

En la D-LAL, la lesión hepática es causada por la deposición masiva de triglicéridos y ésteres de colesterol. Comienza con la esteatosis microvesicular y la colestasis es causada por la infiltración de células de almacenamiento. Esto progresa aún más a la cirrosis micronodular, hipertensión portal e insuficiencia hepática(12), así como carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma (Figura 5).

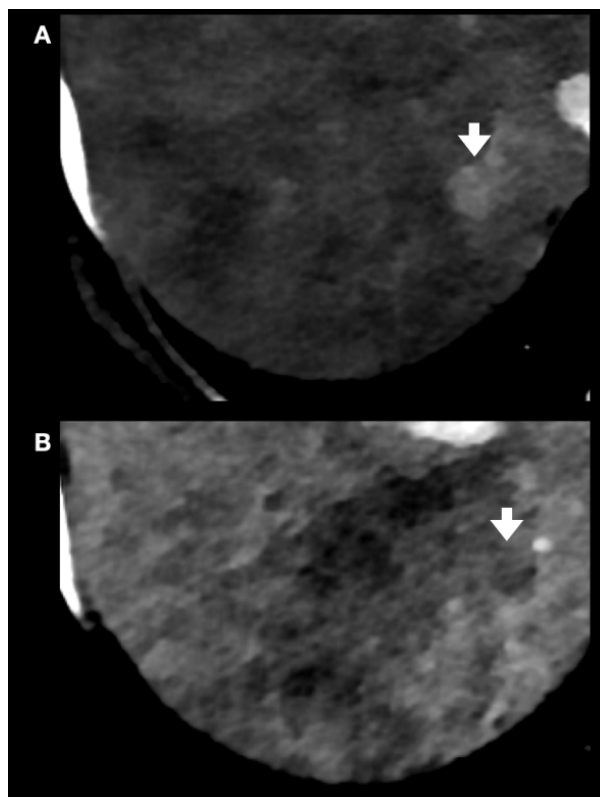


Figura 5. Femenino de 18 años de edad con diagnóstico de D-LAL homocigota con cirrosis hepática y lesión nodular en el segmento 7, señalada con las flechas; la lesión muestra hiperrealce arterial (A) y lavado (B), este comportamiento es característico del carcinoma hepatocelular.

Glándulas suprarrenales

Una característica distintiva de la D-LAL son las calcificaciones en ambas glándulas suprarrenales. Este fenómeno se debe a la saponificación de ácidos grasos y su posterior calcificación. La calcificación de las glándulas suprarrenales puede detectarse mediante radiografía simple, ultrasonido y tomografía computarizada (Figura 5). En la resonancia magnética, las glándulas suprarrenales agrandadas muestran una intensidad de señal similar a la grasa abdominal en T1 y T2. Las calcificaciones corticales se observan como áreas hipointensas en ambas secuencias(2,4,13).

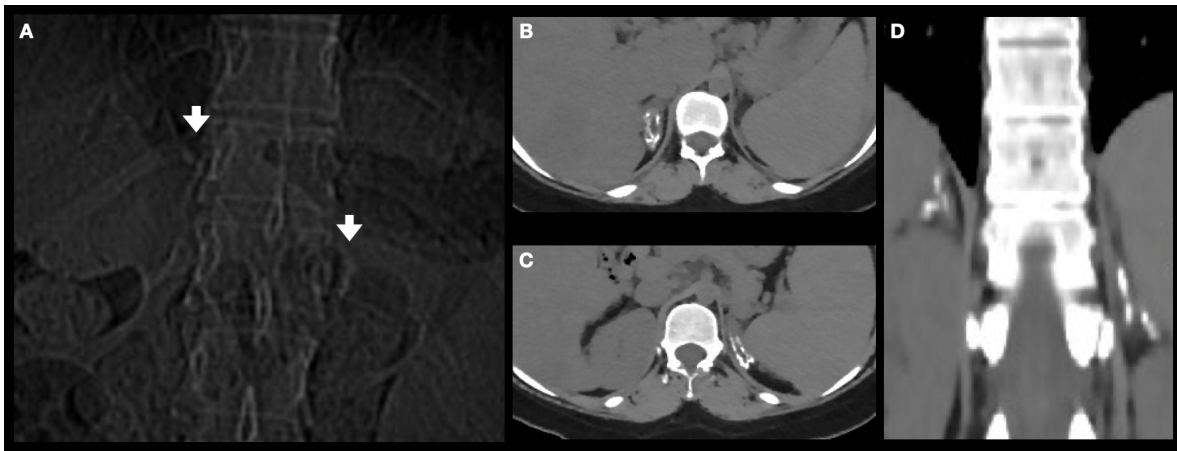


Figura 6. Femenino de 18 años de edad con diagnóstico de D-LAL homocigota con opacidades lineales en topografía de glándulas suprarrenales (A), señaladas con las flechas; las cuales son consistentes con calcificaciones suprarrenales visualizadas en reconstrucciones axiales (B y C) y en coronal (D).

Sistema monocito-macrofago

Las diferentes modalidades de imagen corroboran la esplenomegalia en estos pacientes, principalmente mediante el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (Figura 7).

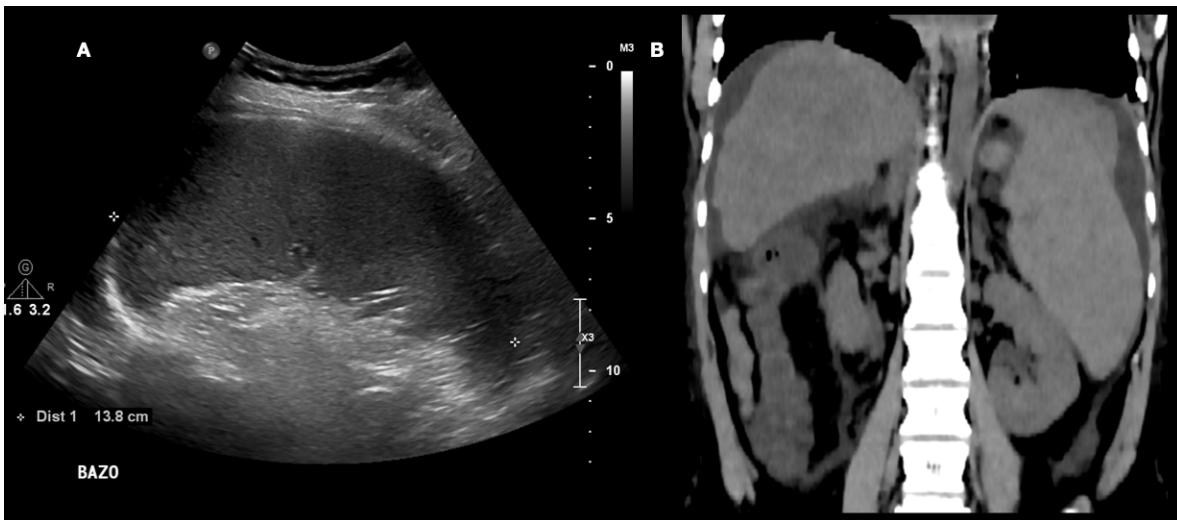


Figura 7. Femenino de 18 años de edad con diagnóstico de D-LAL homocigota y esplenomegalia por ultrasonido (A) y tomografía computarizada (B). Adicionalmente se identifica ascitis (B).

Cardiovascular

En la D-LAL, sabemos que la ausencia de la actividad de la lipasa ácida lisosomal eleva los niveles de cLDL y TG, disminuyendo los de cHDL. El incremento del primero conlleva a la aparición de aterosclerosis acelerada, produciéndose cuadros de isquemia con accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio(14–16). Debido a esto, es importante realizar tamizajes mediante el ultrasonido carotídeo (Figura 8) y la tomografía de arterias coronarias.



Figura 8. Masculino de 20 años de edad con diagnóstico de D-LAL homocigota y ausencia de enfermedad ateromatosa en arteria carótida común izquierda.

Anatomía patológica

El análisis histopatológico de las muestras de tejido obtenidas de las biopsias en pacientes con D-LAL tiene al menos tres ventajas: a) puede servir como indicador directo de la enfermedad, b) ayuda a confirmar el diagnóstico cuando se sospecha esta condición y c) proporciona información valiosa para establecer el pronóstico; adicionalmente, es una

herramienta útil para el seguimiento de los pacientes, la evaluación del tratamiento y el análisis retrospectivo de casos(4).

Las características de las alteraciones histopatológicas en la D-LAL son distintivas y pueden variar en su grado dependiendo de la edad del paciente, el tiempo que ha pasado desde el inicio de la enfermedad y su manifestación particular. Los órganos más afectados suelen ser el hígado y aquellos en los que la presencia de macrófagos es predominante(1,17).

En el hígado, la alteración principal es la presencia generalizada de esteatosis microvesicular, donde los hepatocitos presentan numerosas pequeñas gotas de lípidos que tiñen intensamente en rojo oleoso. Estas vesículas, que tienen un diámetro inferior a una micra, no desplazan el núcleo celular(4,18–20).

La afección del sistema monocito-macrófago tiene impacto en las células de Kupffer y los macrófagos portales, los cuales presentan pequeñas gotas en su citoplasma y cristales de colesterol. Además, los macrófagos acumulan un pigmento similar a la lipofuscina(4,18–20). Por otro lado, en los hepatocitos puede haber cristales de colesterol en el citoplasma, los cuales muestran una refringencia plateada distintiva cuando se observan bajo luz polarizada(4,18–20).

Tratamiento

A la fecha no se ha establecido un tratamiento efectivo para D-LAL; los medicamentos hipolipemiantes han sido poco efectivos y no han podido mejorar la afectación hepática. Hay poca información sobre la historia y el seguimiento del trasplante de hígado, aunque en el pasado ha sido la única opción plausible en el caso de progresión a la insuficiencia hepática en etapa terminal(5).

Se han propuesto distintos abordajes terapéuticos para los pacientes con D-LAL. El manejo sintomático de la enfermedad consiste en la administración de inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (estatinas) para reducir los niveles de lípidos y por lo tanto el riesgo cardiovascular. Por otro lado, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), el cual fue uno de los primeros tratamientos propuestos para pacientes con D-LAL, tiene una alta tasa de mortalidad por el procedimiento *per se*, y por la falta de diferenciación y expresión oportuna de las células del donante en tejidos diana(21).

En cuanto al trasplante hepático (TH), un estudio por Bernstein et al. identificó que 11 de 18 pacientes con D-LAL post-TH, presentaron progresión multisistémica de la enfermedad, mientras que 6 fallecieron. Los autores proponen que el mal desenlace de estos pacientes se debe a que no se corrige la actividad enzimática deficiente en los macrófagos derivados de la médula ósea, los cuales terminan por infiltrar nuevamente el hígado y maduran a células de Kupffer(21). Sin embargo, el trasplante hepático es necesario en casos de cirrosis hepática avanzada, además de que existen algunos casos de éxito reportados en la

literatura(22–24). En México, el número es muy bajo en relación con los pacientes que fallecen anualmente por enfermedades del hígado, 34,765 personas(25). La cifra de personas en el Registro Nacional de Trasplantes en espera de un trasplante hepático es de 211 en lo que va de 2023(26) y tiene un costo aproximado de \$1,500,000.00 pesos mexicanos, por lo que es una opción con poca disponibilidad en nuestro país (Figura 5). En México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es el 2º lugar en dónde se han realizado más trasplantes hepáticos en el 1º semestre de 2023(26) (Figura 6).



Figura 9. Trasplante de hígado histórico en México por año. Fuente: Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes. Fecha de corte al 03 de julio de 2023.

Lugar	Establecimientos	Entidad Federativa	Institución	Total
1	HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA	CDMX	SSA	31
2	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"	CDMX	SSA	31
3	U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25	NL	IMSS	14
4	UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ	JAL	IMSS	12
5	U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA	CDMX	IMSS	10

Figura 10. Trasplante hepático total. 1º semestre de 2023, primeros cinco establecimientos. Fuente: Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes. Fecha de corte al 03 de julio de 2023.

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con sebelipasa alfa, aprobada por la FDA en el 2015, demostró una mejoría significativa en los niveles de transaminasas, lípidos y una reducción de contenido lipídico hepático(27). En un estudio realizado en pacientes 5 pacientes con Enfermedad de Wolman tratados con TRE, quienes se siguieron por una mediana de 7 años se encontró una tasa de supervivencia del 100%(28).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la D-LAL es difícil debido a su baja frecuencia y falta de conciencia sobre la enfermedad, lo que lleva a una infraestimación de la prevalencia. Esto ha llevado a que haya poca información sobre la evolución de los pacientes con D-LAL en la edad adulta.

El análisis de los hallazgos imagenológicos y bioquímicos muestra la afectación hepática y de otros órganos como las glándulas suprarrenales y el sistema monocito-macrófago. Los pacientes con D-LAL presentan alteraciones en los niveles de lípidos y en las pruebas de función hepática. También pueden desarrollar manifestaciones clínicas como hepatopatía crónica, complicaciones gastrointestinales y enfermedades cardiovasculares, lo que resalta la importancia de un diagnóstico temprano y una intervención adecuada.

En conclusión, la D-LAL es una enfermedad rara y grave que puede manifestarse de diferentes maneras y afectar múltiples órganos. La falta de conciencia sobre la enfermedad ha llevado a un diagnóstico tardío y poca información sobre la evolución de los pacientes en la edad adulta. El estudio propuesto busca proporcionar una mejor comprensión de la enfermedad desde el punto de vista imagenológico y clínico, lo que podría contribuir a un diagnóstico y manejo más tempranos y precisos de los pacientes con D-LAL.

BIBLIOGRAFÍA

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. *J Hepatol* [Internet]. el 1 de junio de 2013 [citado el 14 de julio de 2023];58(6):1230–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>
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* [Internet]. el 1 de julio de 2014 [citado el 14 de julio de 2023];235(1):21–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>
3. Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Bożkiewicz-Kasperczyk A, Perkowska B, Jurkiewicz E, Tylki-Szymańska A. Progressive macrophage accumulation in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. el 1 de junio de 2020;23:100594. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426920300409>
4. Vázquez-Frias R, García-Ortiz JE, Valencia-Mayoral PF, Castro-Narro GE, Medina-Bravo PG, Santillán-Hernández Y, et al. Mexican consensus on lysosomal acid lipase deficiency diagnosis. *Rev Gastroenterol México Engl Ed* [Internet]. el 1 de enero de 2018;83(1):51–61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255534X1830001X>
5. Bay L, Canero Velasco C, Ciocca M, Cotti A, Cuarterolo M, Fainboim A, et al. Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. *Arch Argent Pediatr*. el 1 de junio de 2017;115(3):287–93.
6. 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 Esterase (LIPA) Deficient in Wolman Disease to Chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics* [Internet]. el 1 de enero de 1993;15(1):245–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754383710529>
7. HGMD® home page [Internet]. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
8. Lee TM, Welsh M, Benhamed S, Chung WK. Intragenic deletion as a novel type of mutation in Wolman disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. el 1 de diciembre de 2011;104(4):703–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719211003179>
9. Pisciotta L, Tozzi G, Travaglini L, Taurisano R, Lucchi T, Indolfi G, et al. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. *Atherosclerosis* [Internet]. el 1 de octubre de 2017 [citado el 13 de julio de 2023];265:124–32. Disponible en: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(17\)31243-1/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(17)31243-1/fulltext)
10. Consuelo-Sánchez A, Vázquez-Frias R, Reyes-De La Rosa A, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Ortal-Vite MP, Cebolla JJ. Mutations identified in a cohort of Mexican patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Ann Hepatol* [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 13 de julio de 2023];18(4):646–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119300699>

11. Mashima R, Takada S. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Genetics, Screening, and Preclinical Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. enero de 2022 [citado el 13 de julio de 2023];23(24):15549. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15549>
12. Menon J, Shanmugam N, Srinivas S, Vij M, Jalan A, Srinivas Reddy M, et al. Wolman's Disease: A Rare Cause of Infantile Cholestasis and Cirrhosis. *J Pediatr Genet* [Internet]. el 20 de agosto de 2020 [citado el 5 de agosto de 2023];11(2):132–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9236733/>
13. Sen D, Satija L, Saxena S, Rastogi V, Singh M. A rare constellation of imaging findings in Wolman disease. *Med J Armed Forces India* [Internet]. el 1 de diciembre de 2015;71:S448–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123714000355>
14. 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* [Internet]. el 1 de octubre de 1997 [citado el 5 de agosto de 2023];27(4):744–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882789780092X>
15. Dahl S vom, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. Hepatosplenomegalic 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* [Internet]. el 1 de octubre de 1999 [citado el 5 de agosto de 2023];31(4):741–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827899803560>
16. Carbajal-Rodríguez L. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Reporte de dos casos. *Rev Mex Pediatría* [Internet]. el 15 de julio de 2016 [citado el 5 de agosto de 2023];83(2):49–54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66670>
17. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* [Internet]. 2013 [citado el 27 de julio de 2023];58(3):958–65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.26327>
18. Valero A, Consuelo A, Ortal P, Serrano C, PérezPeña M, Valencia P. Lysosomal acid lipase deficiency in seven children. *Pathology (Phila)* [Internet]. el 1 de enero de 2014 [citado el 27 de julio de 2023];46:S127. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516314283>
19. Thompson RJ, Portmann BC, Roberts EA. 4 - Genetic and metabolic liver disease. En: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, editores. *MacSween's Pathology of the Liver (Sixth Edition)* [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 157–259. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702033988000040>
20. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* [Internet]. 2012 [citado el 27 de julio de 2023];60(7):1107–13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x>
21. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, et al. Lysosomal acid

- lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab* [Internet]. el 1 de mayo de 2018 [citado el 13 de julio de 2023];124(1):11–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719218301100>
22. Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41–6.
 23. Ramakrishna SH, Kasala MB, Perumal K, Malleeswaran S, Patcha RV, Varghese J. Living-Donor Liver Transplantation for Late-Onset Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. el 1 de marzo de 2022 [citado el 18 de julio de 2023];12(2):672–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0973688321001663>
 24. Sreekantam S, Nicklaus-Wollenteit I, Orr J, Sharif K, Vijay S, McKiernan PJ, et al. Successful long-term outcome of liver transplantation in late-onset lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatr Transplant*. septiembre de 2016;20(6):851–4.
 25. Mendoza-Sánchez F. Trasplante hepático en México. *Rev Mex Traspl* [Internet]. el 11 de junio de 2018 [citado el 5 de agosto de 2023];7(1):25–30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82424>
 26. Centro Nacional de Trasplantes | Gobierno | gob.mx [Internet]. [citado el 5 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra>
 27. Burton BK, Feillet F, Furuya KN, Marulkar S, Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol*. marzo de 2022;76(3):577–87.
 28. Demaret T, Lacaille F, Wicker C, Arnoux JB, Bouchereau J, Belloche C, et al. Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. el 14 de diciembre de 2021 [citado el 13 de julio de 2023];16(1):507. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02134-3>