



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE ÉSTERES DE
COLESTEROL EN MÉXICO.
SERIE DE CASOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. LUIS CARLOS RAMÍREZ URREGO

DIRECTOR DE TESIS : DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS: DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS



Febrero 2015



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN



DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN

*A Dios por darme la vida, la salud y le hermosa oportunidad que me dio,
A mi madre que siempre me cuida desde el cielo,
A mi padre que gracias a él soy el hombre que soy,
A mis hermanos, tíos y primos porque son la alegría de mi vida,
A todos mis profesores por todo su apoyo y enseñanzas,
A mis compañeros residentes por cada una de sus enseñanzas y su compañía en mis
momentos más difíciles,
Y finalmente, a todos los niños que acompañé y que me acompañaron en este largo camino,
porque sus sonrisas fueron como un bálsamo de vida en estos años.*

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MÉTODOS.....	12
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	25
ANEXOS.....	26

INTRODUCCION

La enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (EDEC), es una enfermedad autosómica recesiva, rara, que es causada por la actividad deficiente de la lipasa ácida lisosomal (LAL) por mutaciones en el gen de la lipasa ácida lisosomal (LIPA). Su alteración produce dos entidades fenotípicas distintas y con evolución y pronóstico diferente. Clínicamente, la deficiencia de LAL produce dos fenotipos, la enfermedad de Wolman (EW) y la EDEC. La EW, es una enfermedad que se expresa en los primeros meses de vida. Es producida por la deficiencia severa de LAL (con actividad <1% de lo normal) y los niños afectados generalmente fallecen antes del primer año de vida. Su incidencia aún no conoce. Por el contrario, la EDEC, es de inicio más insidioso y se produce por una actividad residual de la enzima (del 3-8%, en otras publicaciones hasta el 12%) , siendo su frecuencia es variable según la publicación., la cual establece una incidencia de 1:40000 (1) y una prevalencia de 1:150000 a 1:300000 en población blanca (2).

Casi en el 100% de sus pacientes, se produce una hepatomegalia de intensidad variable y casi en dos tercer partes se puede presentar una esplenomegalia (a veces masiva que requiere resección quirúrgica). A nivel bioquímico es constante la elevaciones de las enzimas hepáticas (Aspartato y Alanino Aminotransferasas) así como cambios en el perfil lipídico, en el cual, lo más frecuente es una elevación del colesterol de baja densidad (cLDL) y una disminución del colesterol de alta densidad (cHDL).

Sus diagnóstico inicial es difícil dados los síntomas inespecífico que presentan y que corresponden a manifestación de la alteración hepática presente. Se puede sospechar en todo paciente con hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, alteraciones en el perfil lipídico y cambios histológicos sugestivos (esteatosis de gota fina o gruesa, macrófagos espumosos, evidencia de cristales de colesterol a la visión con luz polarizada y los cuales se confirman con microscopía electrónica). Su confirmación diagnóstica, se realiza con la medición de la actividad enzimática en leucocitos periféricos y con estudios de biología molecular.

El tratamiento es difícil y no siempre con éxito. Se basa en el uso de medicamentos hipolipemiantes (p ej. Estatinas, ezetimibe, etc) y finalmente el trasplante hepático es la única opción actual de estos pacientes. Recientemente se está usando terapia de reemplazo enzimático pero su efectividad aún no está muy clara.

MARCO TEORICO

La enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (EDEC), es una enfermedad autosómica recesiva, rara y que es causada por la actividad deficiente de la lipasa ácida lisosomal (LAL) por mutaciones en el gen de la lipasa ácida lisosomal (LIPA). La actividad reducida de esta enzima provoca un desbalance en el metabolismo de los ésteres de colesterol (EC), al producir una acumulación de estos a nivel lisosomal y en menor grado acumulo de triglicéridos (TG), siendo las células más afectadas los hepatocitos, glándulas adrenales, enterocitos y células del sistema monocito-macrófago (1, 2)

La lipasa ácida lisosomal es una enzima codificada por el gen LIPA que se encuentra ubicado en cromosoma 10q23.31 y contiene 10 exones. La enzima madura contiene 399 aminoácidos. Se han encontrado más de 40 mutaciones pero la más frecuente es una mutación de empalme, referida como E8SJM (en aproximadamente 50-60% de los pacientes con EDEC) que produce una delección del exón 8, generando una enzima inestable, en menor cantidad y con actividad catalítica menor 30-40 veces que la enzima normal. No obstante, a pesar de la presencia de la mutación, hasta un 3-5% del preRNA de LIPA se empalma correctamente, dejando una actividad residual en leucocitos periféricos y fibroblastos del 2-12% de los valores encontrados en células normales y esta actividad residual evita las manifestaciones de la EW pero no es suficiente para evitar la acumulación de EC, particularmente en los lisosomas de las células de Kupffer, hepatocitos y células del sistema monocito macrófago. (1, 3, 4)

Esta enzima contribuye al control homeostático de los niveles de lipoproteínas y colesterol. La liberación de colesterol libre que produce la actividad de LAL tiene los siguientes efectos: 1) Regulación a la baja de la síntesis de colesterol al inhibir la enzima limitante, 3 hidroxil 3 metil glutaril Coa reductasa, 2) Regulación a la baja del receptor de cLDL, disminuyendo la endocitosis de estas y 3) regulación al alta de la esterificación del colesterol por activación directa de la ácido graso CoA:colesterol aciltransferasa. Teniendo en cuenta los anteriores, la deficiencia de esta enzima produce: 1) hidrólisis reducida de EC y TG, 2) la reducción en colesterol libre produce un estímulo de la HMG CoA reductasa, produciendo un aumento en la síntesis de colesterol y un aumento en la síntesis de receptor de cLDL, 3) Un aumento en los niveles séricos de colesterol total (CT) y cLDL que causa una arteriosclerosis acelerada con eventos de isquemia, infarto o accidente cerebrovascular de manera prematura (3)

Clínicamente, la deficiencia de LAL produce dos fenotipos, la enfermedad de Wolman (EW) y la EDEC. La EW, es una enfermedad que se expresa en los primeros meses de vida. Es

producida por la deficiencia severa de LAL (con actividad <1% de lo normal). Existe una acumulación masiva de EC y TG de predominio en el hígado, bazo, glándulas adrenales, médula ósea, nódulos linfáticos y macrófagos. Los niños afectados presentan entre los 2 o 4 meses, hepatomegalia masiva, vomito, diarrea. Hasta un 50% pueden presentar calcificaciones adrenales. Generalmente es fulminante y los pacientes fallecen antes del primer año de vida (1)

Por el contrario, la EDEC, es de inicio más insidioso. Se debe sospechar en todo niño con hepatomegalia, elevación de aminotransferasas, CT, TG, cLDL o en pacientes con esteatosis hepática pero con IMC normal para la edad. Es producida por una deficiencia menos severa de LAL (por lo general entre el 1-12%). Su diagnóstico a veces es tardío dado que la mayoría de pacientes, inicialmente son diagnosticados con Esteatosis hepática no alcohólica o su sospecha se realiza ante una evaluación rutinaria con hallazgo aislado de hepatomegalia o elevación de aminotransferasas. La edad de inicio, por lo general es en la edad escolar y sus principales síntomas son vomito, diarrea, dolor abdominal, esteatorrea y anemia. Los hallazgos más típicos el examen físico son hepatomegalia en el 100% de los casos, esplenomegalia hasta en un tercio de los pacientes y en menor proporción calcificaciones adrenales. En otros pacientes, con enfermedad avanzada pueden presentar signos de enfermedad cardiovascular como accidentes cerebrovasculares, arteriosclerosis, etc. Los hallazgos bioquímicos más frecuentes son una elevación de colesterol total, de cLDL y en menor grado de triglicéridos además de una disminución de cHDL. A nivel hepático hay una movilización de aminotransferasas de grado variable y por lo general no hay evidencia de colestasis (1, 2)

Los hallazgos mas frecuentes a nivel histopatológico son esteatosis microvesicular uniforme, sin diferencias zonales dentro del lóbulo hepático, macrófagos espumosos sinusoidales o en las triadas portales con evidencia de acumulo de lípidos y ceroides sobre todo en la periferia de los lisosomas (con técnicas de autofluorescencia) y con pérdida de lipofuscina. Las tinciones para rojo oleoso son positivas. Los estudios de inmunohistoquímica con marcadores lisosomales como LAMP1 y 2 y LIMP pueden ayudar a diferenciar la EDEC de otras entidades que muestran similares hallazgos como la esteatosis hepática no alcohólica, desordenes de beta oxidación o de la fosforilación oxidativa. Los hallazgos de microscopía electrónica muestran los típicos cristales birrefringentes de esteres de colesterol. Las muestras de biopsias de duodeno o yeyuno pueden mostrar histiocitos en la lamina propia y submucosa con vacuolas citoplasmáticas cargadas de lípidos y positivas también para la tinción de rojo oleoso (5, 6)

El tratamiento de esta entidad es a veces complicado y sin respuestas optimas. El tratamiento mas comúnmente utilizado son las estatinas dado su efecto inhibitor sobre la HMGC_oA reductasa, reduciendo los niveles de cLDL. Las estatinas inducen una disminución en la producción endógena de colesterol y se ha visto una reducción (incluso resolución total) de la hepatomegalia y de la esplenomegalia. No obstante lo anterior, este tratamiento no previene la progresión a fibrosis o cirrosis y no mejora completamente los niveles de aminotransferasas. Lo anterior demuestra que no hay evidencias claras sobre la eficacia de la estatinas sobre la progresión de la enfermedad hepática en la EDEC (1, 7)

Actualmente, se están realizando varios estudios sobre el reemplazo enzimático con LAL humana recombinante (sebelipasa alfa) con lo que se ha visto, reducción en transaminasas y mejoría en los niveles de colesterol total y cLDL y estas mejorías son sostenidas con una administración a largo plazo.

ANTECEDENTES

En la literatura médica, hay una escasez de información sobre esta entidad, sobre todo en Latinoamérica y más específicamente en México. En la única publicación encontrada en la literatura mexicana, en 2004, Fernández Malagón et al., describen el caso de un niño de 4 años, el cual se presenta con hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y biopsia hepática con esteatosis de gota fina y cristales de colesterol en células de Kupffer (9). El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es una entidad de 3er nivel, siendo el primer y principal hospital pediátrico del país convirtiéndose en una institución de referencia a nivel nacional. Nuestra serie presenta los datos de 7 pacientes con EDEC por deficiencia de LAL, siendo la mayor serie de pacientes con esta enfermedad en México..

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, solo hay un reporte de caso de esta enfermedad en niños pero no hay estudios que evalúen las características de los pacientes con enfermedad por depósito de ésteres de colesterol en el país..

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con enfermedad por depósito de ésteres de colesterol que son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio dará la oportunidad de conocer características clínicas o paraclínicas que hagan sospechar esta enfermedad de ésta manera realizar un diagnóstico temprano e iniciar una terapia adecuada además de que describirá características aún no descritas en la literatura.

OBJETIVOS

Objetivo General:

El objetivo del presente trabajo es mostrar la experiencia de nuestra serie de casos con EDEC identificados a partir del 2005, siendo la mayor serie de pacientes con esta enfermedad descrita en Latinoamérica

Objetivos Secundarios:

- Describir los síntomas y signos más frecuentes en los pacientes con Enfermedad por Deposito de esteres de colesterol atendidos en el Hospital Infantil de México.
- Describir las características bioquímicas de los pacientes con Enfermedad por Deposito de esteres de colesterol atendidos en el Hospital Infantil de México.
- Describir los métodos moleculares de diagnostico de los pacientes con Enfermedad por Deposito de esteres de colesterol atendidos en el Hospital Infantil de México.
- Describir los hallazgos radiológicos más frecuentes en estos pacientes.

MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo serie de casos.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados de EDEC, desde Enero del año 2005 hasta Agosto de 2013. Se encontraron en total 8 pacientes, de los cuales se obtuvieron los siguientes datos al inicio y durante la última revisión: Edad, antecedentes familiares, síntomas, hallazgos al examen físico (haciendo énfasis en examen abdominal y vascular periférico), estado nutricional, niveles de aminotransferasas, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triacilglicéridos), tiempo de protrombina e INR, biometría hemática, hallazgos histopatológicos y pruebas diagnósticas confirmatorias de la enfermedad. Los resultados se muestran en medidas de tendencia central.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Las definiciones operacionales, conceptuales y la clasificación de las variables del estudio se encuentran en la siguiente tabla

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable
ID	Identificador	Consecutivo	Nominal
Edad actual (Meses)	Edad desde nacimiento hasta la fecha del estudio	Número de años	Continua
Edad Dx (Meses)	Edad desde nacimiento hasta el diagnóstico	Número de años	Continua
Motivo Valoración Inicial	Motivo de consulta	Descripción	Nominal
Peso (Kg)	Medición de peso	Número Kg.	Continua
Talla (Mts)	Medición de estatura	Número Mt.	Continua
IMC	Cálculo del índice	Número Kg/Mt ²	Continua
P. T.	Índice peso para la talla	Número Cm.	Continua
T. E.			
Dolor abdominal	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Vómitos	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Distensión abdominal	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Diarrea	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Esteatorrea	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Falla de Medro	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Ictericia	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
STD	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Hepatomegalia	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Esplenomegalia	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Hipertensión Porta	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Ascitis	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Várices esofágicas	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Anemia	Presencia o ausencia	0= ausencia, 1= presencia	Dicotómica
Leucocitos	Conteo de Leucos	miles/mm ³	Continua
Neutrófilos	Conteo de Neutrófilos	miles/mm ³	Continua
L (Linfocitos)	Conteo de Linfocitos	miles/mm ³	Continua
Hb (Hemoglobina)	Nivel Hemoglobina	g/dL	Continua
Hto (Hematocrito)	% Hematíes en plasma	%	Continua
PLT	Conteo de Plaquetas	miles/mm ³	Continua
AST (Aspartato Amino Transferasa)	Nivel de enzima	IU/L	Continua
ALT (Alanino Amino Transferasa)	Nivel de enzima	IU/L	Continua
BD (Bilirrubina Directa)	Nivel de enzima	mg/dL.	Continua
BI (Bilirrubina Indirecta)	Nivel de enzima	mg/dL.	Continua

Alb (Albumina)	Nivel de Albumina	g/dL	Continua
GGT (Gamma-glutaril transpeptidasa)	Nivel de enzima	IU/L	Continua
TP (Tiempo de protrombina)	Tiempo	Segundos	Continua
CT (Colesterol total)	Nivel de colesterol	mg/dL	Continua
LDL	Nivel de lipoproteina	mg/dL	Continua
HDL	Nivel de lipoproteina	mg/dL	Continua
Triglicéridos	Nivel de lipoproteina	mg/dL	Continua
Determinación Enzimática			
Estudio de Mutación			

RESULTADOS

En el período comprendido entre Enero de 2005 y Agosto de 2014, se identificaron a 8 pacientes con diagnóstico de EDEC. La relación masculino-femenino fue de 1.6:1. La mitad de los pacientes contaban con antecedentes heredofamiliares de importancia relevantes como son: Un paciente tuvo dos hermanas fallecidas a los 3 y 4 meses de edad, por Enfermedad de Wolman. Otro paciente tuvo un hermano que falleció por trauma craneoencefálico y que tenía enfermedad hepática crónica en estudio. Finalmente, dos de nuestros pacientes son hermanos y tienen padres con dislipidemia.

Ningún paciente era originario del Distrito Federal. Tres de ellos son originarios de Ecatepec (Estado de México), dos provenían de Villahermosa (Tabasco), dos de Xilitla (San Luis Potosí) y uno de Chignahuapan (Puebla).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con EDEC.

Pte	Sexo	Edad de Inicio (m)	Edad última valoración (m)	Seguimiento (m)	Al inicio		Al final	
					Sintomas	Examen Físico	Sintomas	Examen Físico
1	M	75	75	0	- Ninguno.	HM	- Ninguno	HM
2	F	51	141	90	- Diarrea crónica, ictericia., distensión abdominal.	HM, EM Red venosa	- Ninguno	Menor HM y EM. Red venosa
3	F	59	157	98	Ninguno	HM, EM	Ninguno	Menor HM y EM.
4	F	6	146	36	Diarrea crónica, epistaxis, distensión abdominal, obstrucción intestinal.	HM, EM masiva Ascitis, várices esofágicas	Ninguno	Esplenectomía, devasculación esofágica, red venosa, ascitis.
5	M	60	155	52	Epistaxis, ictericia, distensión abdominal.	HM, EM. Red venosa, trombocitopenia	Sangrado tubo digestivo	Menor HM, mayor EM, red venosa
6	M	36	142	78	Distensión abdominal.	HM, EM, red vneosa, trombocitopenia	Ascitis, hiperesplenismo.	Sin HM, menor EM, ascitis.
7	M	24	137	102	Ictericia.	HM, ascitis, várices esofágicas	Ninguno	Menor HM y mayor EM, red venosa
8	M	24		102	Ictericia, distensión abdominal.	HM, EM.	Ninguno	Menor HM, mayor EM, ascitis, trombocitopenia.

HM: Hepatomegalia, EM: Esplenomegalia.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con EDEC

EDAD AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS	% (n)
<2a	12.5 (1)
2-5a	50 (4)
6-12	37.5 (3)
13-18	0 (0)
SÍNTOMAS INICIALES	
Ninguno	25 (2)
Diarrea crónica	25 (2)
Ictericia	50 (4)
Epistaxis	25 (2)
Obstrucción intestinal	12.5 (1)
SIGNOS INICIALES	
Desnutrición	12.5 (1)
Retraso de crecimiento	87.5 (7)
Distensión Abdominal	62.5 (5)
Hepatomegalia	100 (8)
Esplenomegalia	87.5 (7)
Red venosa colateral	37.5 (3)
Ascitis	37.5 (3)
Várices esofágicas	25 (2)

El inicio de síntomas se presentaron entre los 6 y 75 meses de vida (promedio de 42 meses) y dentro éstos, se encontraron: Diarrea crónica, epistaxis, ictericia, distensión abdominal y obstrucción intestinal. Dos de los pacientes no presentaron ningún síntoma y los otros pacientes presentaban distintos síntomas o signos secundarios a datos de hipertensión Porta. Durante todo el tiempo de seguimiento y hasta el momento de la última revisión, todos los pacientes se mantuvieron asintomáticos (Tablas 1 y 2).

Al examen físico, solo un paciente presentaba una desnutrición de intensidad leve y los otros 6 pacientes mostraron un retraso de crecimiento de intensidad leve a moderado, lo cual se mantuvo durante su evolución. No se encontraron datos de compromiso vascular periférico dado que todos los pacientes tenían pulsos periféricos palpables y ausencia de soplo carotideo. Los pacientes con várices esofágicas al inicio, presentaban resolución de las mismas. En cuanto a la hepatomegalia, 6 presentaron una disminución en la misma y en dos pacientes no hay datos.. De los pacientes con esplenomegalia inicial, uno requirió esplenectomía y devascularización esofágica, tres presentaron aumento en el tamaño del bazo y tres tuvieron un descenso del mismo.

En la tabla 3 se muestran las características bioquímicas, donde se evidencia que las enzimas hepáticas estaban elevadas en todos los pacientes (sin predominio de una en especial con función de síntesis hepática conservada. Durante el seguimiento se evidenciaron aumentos variables de las enzimas, en 3 pacientes se presento hipoalbuminemia y 3 pacientes presentaron prolongación del TP. En cuanto al perfil lipídico, estaba alterado en todos los pacientes con predominio de elevación de cLDL y disminución de cHDL. Dentro de su evolución, se observó una mejoría del CT, cLDL y TG pero una mejoría muy leve en cHDL.

Tabla 3. Características paraclínicas de pacientes con EDEC^a

	% (n)	INICIAL			SEGUIMIENTO	
		Promedio	Min	Max	Min	Max
ALT elevada (U/L) ⁺	100 (7)	155	95	257	23	443
AST elevada (U/L) ⁺	85.7 (6)	186	78	314	14	526
Albúmina normal(g/dL) ⁺	100% (7)	4.0	3.2	4.5	2.3	4.8
TP prolongado (seg) ⁺	14.2 (1)	14.8	12	18.3	11.8	19.3
CT elevado (mg/dl) [*]	71.4 (5)	237	142	346	74	470
cLDL elevado (mg/dl) [*]	85.7 (6)	191	105	273	77	401
cHDL bajo (mg/dl) [*]	100 (7)	23.8	9	37	9	48
TAG elevado (mg/dl) [*]	85.7 (6)	145	64	221	62	455

^a Niveles normales:

- ALT menor de 50U/L y AST menor de 80 U/L, albumina 3.0-3.5g/dL, TP < 17 seg.
 - Colesterol total (CT): aceptable <170, límite 170-199, alto >200mg/dL.
 - cLDL: aceptable <110, límite 110-129, alto > 130mg/dL.
 - cHDL: aceptable >45, límite 35-45, bajo <35mg/dL.
 - Triglicéridos (TG): de 0 a 9 años: aceptable <75, límite 75-99, alto >100mg/dL. De 10 a 19 años: aceptable <90, límite 90-129, alto >130mg/dL.
- Valores de referencia según NCEP (National Cholesterol Education Program).

En la tabla 4 se muestran los resultados de los niveles de actividad enzimática y las mutaciones encontradas en los estudios de biología molecular. En la tabla 5 se resumen los hallazgos en ultrasonido y de resonancia nuclear magnética y en la figura 1 (Ver Anexos) se muestran algunas de estas imágenes.

Tabla 4. Actividad enzimática y análisis molecular.

Pte	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (normal 40-600mmol/punch/hr)	ANÁLISIS MOLECULAR
1	0.009	Heterocigoto para: Intron 7 c.822+37A>G y para c. 1024 G>A GGG >AGG, p. Gly342Arg
2	0.008	Homocigoto H129R. SNPs: homocicoto T16P, homocigoto IVS5-5C>T.
3	0.01	Homocigoto Q64K
4	0.016	Heterocigoto G87V, heterocigoto H129R. SNPs: 5'-65GT, heterocigoto G23R
5	0.009	Homocigoto H129R. SNPs: 5'-65GG, Homocigoto T16ww
6	0.01	Homocigoto H129R. SNPs: homocicoto T16P, homocigoto IVS5-5C>T.
7	NR (postrasplante hepático 8)	Homocigoto Q64K
8	0	Homocigoto mutación c.386A>G

Tabla 5. Hallazgos en estudios imagenológicos de pacientes con EDEC.

No.	US *	RNM
1	Leve	Hipointensidad
2	Leve	Hipointensidad
3	Moderada	Hipointensidad.
4	Leve	Hipointensidad.
5	Leve	Hipointensidad
6	NR	NR
7	NR	NR
8	Severa	No se ha realizado.

* Los grados de severidad de la esteatosis se tomaron en base a lo descrito por Shannon et al¹⁰: Grado 0: Normal. Hígado con ecogenicidad normal. Grado 1: Leve con aumento difuso y leve de ecogenicidad con visualización normal del diafragma y vasos portales. Grado II: Moderada con aumento moderado y difuso en finos ecos con leve alteración en la visualización de bordes de vena porta y diafragma y Grado III: Severa con presencia de finos ecos con pobre o no visulización de bordes de vena porta y diafragma.
NR. No hay reportes.

DISCUSION

Nuestra serie toma los datos de 8 pacientes con EDEC por deficiencia de LAL, siendo ésta la mayor serie de pacientes con esta enfermedad en Latinoamérica. En la única publicación encontrada en la literatura mexicana, en 2004, Fernández Malagón et al., describen el caso de un niño de 4 años, el cual se presenta con hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y biopsia hepática con esteatosis de gota fina y cristales de colesterol en células de Kupffer⁹.

En la literatura, se encuentran dos grandes series de casos. En la primera, Bernstein et. al¹ describen a 135 pacientes. De estos, un 78% estaban por debajo de los 12 años y en el 100% (tanto hombres como mujeres) la edad media al diagnóstico fue 5 años. En la segunda serie, Zhang et al², describen 71 pacientes, en los cuales la edad media al diagnóstico fue en menores de 5 años en un 63% de los pacientes y en un 22% fue entre los 5-10 años. Estos datos son similares a nuestra serie donde se encontró una media de 3 años 6 meses y el 100% se encontró por debajo de los 12 años de edad. Con lo anterior, se puede decir que entre un 78 y un 100% de los casos, los pacientes estarán con síntomas iniciales por debajo de los 10-12 años, con predominio en la edad preescolar.

Clínicamente los pacientes con EDEC se caracterizan por hepatomegalia única o asociada a esplenomegalia además de varios síntomas inespecíficos extrahepáticos. En nuestra revisión, se evidencia en el 100% de los pacientes hepatomegalia y en un 87.5% se encontró esplenomegalia. Nuestros pacientes presentaron algunos síntomas iniciales, los cuales se han descrito en otros pacientes con EDEC. En la revisión de Bernstein, el 99.3% presentaban hepatomegalia y 74% también tenían esplenomegalia. Se encontraron otros síntomas asociados como diarrea crónica (también reportada en nuestros pacientes), dolor abdominal, vómito, anemia, malabsorción, fallo de medro y colestasis. Se describen pacientes con datos de hipertensión porta pero solo en 12 pacientes se reportan con várices esofágicas. De nuestros pacientes, en 7 pacientes (87.5%) había alguna evidencia ya de hipertensión porta. Se reportan 11 pacientes fallecidos, de los cuales, en un 73% fueron por falla hepática y de estos, en un 50% la muerte ocurrió en menores de 21 años. En nuestra serie, durante el seguimiento,

un paciente falleció como consecuencia de insuficiencia hepática. En la revisión de Zhang, se encontró hepatomegalia en el 100% de los pacientes y en 86% también se encontró esplenomegalia. Se describen otros síntomas como vómito y diarrea (30%), falla de medro (18%), dolor abdominal (10%), sangrado gastrointestinal (8%) y calcificaciones adrenales en un 8%, estas últimas, no encontradas en nuestros pacientes. Se describe compromiso vascular periférico, incluso con eventos de accidentes isquémicos cerebrales, pero ninguno de nuestros pacientes demostró alteraciones vasculares periféricas. El hecho de que durante la evolución de nuestros pacientes, hubiera disminución en la hepatomegalia en algunos pacientes, nos sugiere una posible cirrosis y de esta manera habría que considerar a esta enfermedad como no tan benigna, ya que rápidamente puede llevar a este estado, en comparación con otras hepatopatía crónicas como la hepatitis autoinmune, la hepatitis B o la hepatitis C.

A nivel hepático, además de la hepatomegalia, el principal hallazgo es la elevación, en diferentes grados, de las enzimas hepáticas, hallazgo que fue evidente en el 100% de nuestros pacientes. En las otras series, igualmente se presentaron enzimas elevadas pero con valores máximos en un rango mucho mayor al encontrado en nuestra serie, posiblemente por tener dentro de sus pacientes a personas adultas en quienes se haya hecho el diagnóstico más tardío con mayor compromiso hepático y no se descarta que estos valores hayan sido encontrados en los pacientes que desarrollaron falla hepática. El perfil lipídico alterado, es otro hallazgo que puede llevar a la sospecha de EDEC. Clásicamente, se describe hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y una disminución en cHDL. En nuestra serie, se encontraron diversas alteraciones en el perfil de lípidos en el 100% de los pacientes, dentro de las cuales habían principalmente una elevación de cLDL y una disminución de cHDL en un 71% y 100%, respectivamente, lo que concuerda con las series donde se reporta en su mayoría una disminución de cHDL y una elevación o del colesterol total o del cLDL. Los valores de triglicéridos aunque se encontraron en niveles altos, en casi un 50% de nuestros pacientes y de las series descritas, se encuentran normales.

Al 100% de los pacientes se les realizó análisis de actividad enzimática de la lipasa ácida lisosomal y estudio molecular. En el 100% se encontró una disminución

importante de la actividad enzimática (entre un 0-0.04% de la actividad mínima de la enzima), los cuales en comparación con las publicaciones ya descritas están en niveles menores. La mutación más frecuentemente descrita (del 50-60% de los pacientes con EDEC) en la literatura es la sustitución de Guanina por Adenina en el último nucleótido del exón 8 del gen de la lipasa ácida lisosomal (descrita como E8SJM – c.849G>A)¹. En el estudio de Fasano et. al. donde se estudió el perfil enzimático y molecular de 11 pacientes con EDEC, se encontró la mutación descrita en 8 pacientes, 4 de ellos de manera heterocigota y 4 de manera homocigota⁴. Hong Du et al. reportan los casos de dos gemelos con EDEC donde se evidencio la misma mutación de manera homocigota³ y en la revisión de Bernestein et al. de los 137 pacientes descritos, a 55 pacientes se les realizó estudio molecular encontrando la mutación descrita en 61% (17 pacientes, homocigotos). En nuestra serie, no se encontró ningún paciente que tuviera esta mutación. Los 2 pacientes homocigotos para la mutación en el alelo Q64K son hermanos. Cabe mencionar que dentro de las mutaciones encontradas en la revisiones encontradas, las mutaciones en los alelos c822+37A>G, , T16P, IVS5, Q64K, G23R, T16ww, c.386A>G no han sido previamente descritas y la mutación hallada en el alelo G87W, también está asociada con la enfermedad de Wolman¹.

En el estudio de Shannon et al. en 2011, se evaluó a 208 pacientes pediátricos con diagnóstico histológico de Esteatosis hepática no alcohólica y su correlación con los hallazgos en ultrasonido, los cuales se clasificaron en 4 grados (Grado 0 como ausente, grado 1 como leve, grado 2 como moderada y grado 3 como severa) en base a la ecogenicidad del hígado, la visualización de la vasculatura y del diafragma. Se evidenció una adecuada correlación entre los hallazgos en ultrasonido con el grado histológico de la esteatosis pero no con el grado de inflamación y/o fibrosis¹⁰. En nuestro estudio, en dos de los pacientes, no se encontraron reportes de algún estudio de imágenes y en uno solo se ha realizado estudio de ultrasonido.. En los otros cinco paciente, se evidencio tanto en ultrasonido como en resonancia nuclar magnetica, evidencia de esteatosis en diferente grado de severidad.

CONCLUSIONES

La Enfermedad por Depósito de Esteres de Colesterol debe ser tenida en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de hepatopatías crónicas y sobre todo cuando se asocia hepatomegalia y/o esplenomegalia y alteraciones específicas en el perfil de lípidos. Tiene síntomas inespecíficos que muchas veces no permiten una rápida detección por lo que una adecuada interpretación de los cambios bioquímicos (que son casi constantes), de los cambios histológicos e imagenológicos puede permitir un diagnóstico temprano y un manejo específico adecuado y de esta manera evitar complicaciones, sobre todo hipertensión porta y finalmente cirrosis hepática.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2013	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Inclusión de Pacientes	X	X	X	X	X	X						
Revisión de Bibliografía						X	X	X	X	X	X	X
Creación de la Base de datos						X	X	X	X	X	X	X
Revisión de expedientes										X	X	X

2014	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Revisión de Bibliografía	X	X	X	X	X							
Creación de la Base de datos	X	X										
Revisión de expedientes	X	X										
Análisis de datos		X	X									
Elaboración de documento final				X	X							

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernstein DL, Hůlkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesterol ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013 Jun;58(6):1230-43.
2. Zhang B, Porto AF. Cholesteryl Ester Storage Disease: Protean presentations of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jun;56(6):682-5
3. 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 Jun;64(2):126-34.
4. Fasano T, Pisciotta L, Bocchi L, Guardamagna O, et al. Lysosomal lipase deficiency: Molecular characterization of eleven patients with Wolman or cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab.* 2012 Mar;105(3):450-6.
5. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012 Jun;60(7):1107-13.
6. 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(3):231-40.
7. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug;24(4):332-8
8. Balwani M., Breen C, Enns GM, Deegan PB. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients With Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology* 2013;58:950-957.
9. Fernández-Malagón M, Cervantes-Bustamante R, De León-Bojorge, et al. Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol. Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol *Rev Gastroenterol Mex, Vol 69, Num 3, 2004.*
10. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190-195.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del presente estudio, es primero la poca cantidad de pacientes, ya que es evidente que puede haber un subdiagnóstico y de esta manera estaríamos perdiendo una buena cantidad de pacientes y en segunda instancia por lo corto de tiempo que se evaluó su evolución, ya que no sabemos a ciencia cierta cuantos de estos pacientes pueden progresar a falla hepática y cuantos pueden llegar a un trasplante hepático exitoso.

ANEXOS

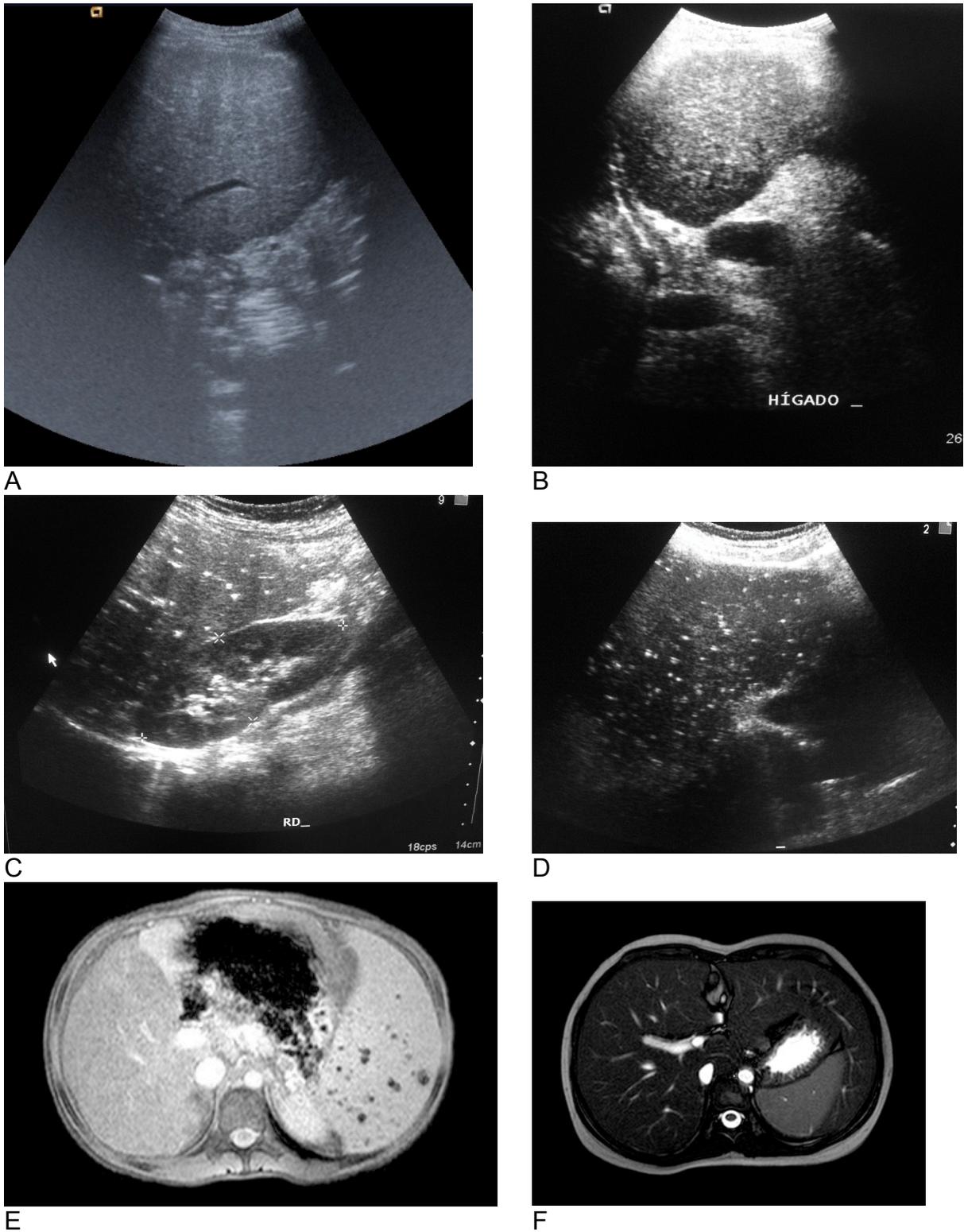


Figura 1. Imágenes de pacientes con Enfermedad por Depósito de Esteres de Colesterol. A. Ultrasonido. Hígado de aspecto finamente granular, con aumento de

ecogenicidad de manera difusa (Tominaga 2) B. Ultrasonido. Hígado con patrón granular grueso, múltiples imágenes ecogénicas (Tominaga 2). C y D. Ultrasonido. Hígado con patrón granular grueso sin sombra sónica. E. Resonancia Nuclear Magnética en secuencia T2 ponderada. Hígado con mínima hipointensidad, sin dilatación de la vía biliar y esplenomegalia con imágenes nodulares hipointensas (probable micosis) F Resonancia Magnética Nuclear en secuencia T2 con supresión grasa. Hepatomegalia importante, hipointenso de forma homogénea y sin lesiones nodulares. Cortesía. Departamento de Radiología. Hospital Infantil de México. Federico Gómez