Niña de 3 años con dolor abdominal...

3-years-old girl with abdominal pain...

Carlos Alberto Serrano-Bello,¹ Pedro Francisco Valencia-Mayoral²

El ejercicio clínico-patológico tiene dos propósitos: 1) compartir un caso que por sus aspectos clínicos y anatomopatológicos sea de interés por el grado de dificultad diagnóstica, y 2) considerarlo para formar un acervo de consulta.

En la primera parte, después de la presentación clínica y anatomopatológica del caso, se plantean enunciados que deberán responder con dos opciones: **V** (verdadero) si está de acuerdo o **F** (falso) si considera erróneo dicho enunciado; y en la segunda parte comprobarán los hallazgos con el diagnóstico de la enfermedad.

PRIMERA PARTE:

Paciente pediátrica de 3 años, que inició su padecimiento actual con dolor abdominal tipo cólico, de dos semanas de evolución, sin signos ni síntomas adicionales. A la exploración física se evidenció: desnutrición crónica, hepatoesplenomegalia e ictericia leve en las conjuntivas; los exámenes de laboratorio resultaron negativos para virus hepatótrofos, al igual que los inmunológicos para anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondriales; sin embargo, reportó elevadas concentraciones de colesterol de baja densidad (LDL). Una semana después se observó aumento paulatino de la hepatoesplenomegalia e insuficiencia hepática distinguidas por ascitis y elevación de los valores de ALD y ASL. El tamiz metabólico ampliado mostró resultados en los límites de referencia. Se solicitó la obtención de una biopsia hepática con aguja de corte, que correspondió a un cilindro de tejido con 8 espacios porta valorables, con expansión por tejido fibroconectivo, donde se observaron macrófagos de citoplasma espumoso y vacuolado; en el lobulillo hepático se observó esteatosis microvascular en 90% de los hepatocitos y células de Kupffer con citoplasma vacuolado. A la luz polarizada se confirmó la coexistencia de cristales refringentes de color plateado. **Figura 1**

¹ Anatomopatólogo.

² Director de Planeación.

Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

Recibido: 30 de noviembre 2018

Aceptado: 21 de enero 2019

Correspondencia

Carlos Alberto Serrano Bello
crls.serrbe@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Serrano-Bello CA, Valencia-Mayoral PF.
Niña de 3 años con dolor abdominal...
Patología Rev Latinoam. 2019;57:1-4.
<https://doi.org/10.24245/patrl.v57id.2995>

1. _____ ¿Se requiere examen ultraestructural para establecer el diagnóstico definitivo?
2. _____ ¿Esta enfermedad, en su forma más grave, puede ser rápidamente mortal?
3. _____ ¿La esteatosis microvesicular y los macrófagos en los espacios porta representan el
- cambio histológico más relevantes para establecer el diagnóstico?
4. _____ ¿La alteración bioquímica se encuentra en las enzimas de los peroxisomas?
5. _____ ¿El diagnóstico certero es posible establecerlo mediante inmunohistoquímica?

Figura 1. Hallazgos histopatológicos.

SEGUNDA PARTE

Soluciones al cuestionario

1.- Falso. La enfermedad **por depósito de ésteres de colesterol**, que se produce por la deficiencia de lipasa ácida lisosomal, se caracteriza por la acumulación progresiva de ésteres de colesterol y en menor proporción de triacilglicéridos, principalmente en las células del sistema monocito-macrófago, hepatocitos y en las células endoteliales. Se manifiesta clínicamente por afectación hepática y dislipidemia. Aunque la microscopia electrónica es un método efectivo (detecta cristales de colesterol y lípidos dentro de los lisosomas), no es decisiva para establecer el diagnóstico definitivo. Para ello se requiere la determinación de lipasa ácida: la ausencia total (o enfermedad de Wolman, que es la forma más grave y mortal de la enfermedad), disminuida o parcial de esta enzima se conoce como enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.

2.- Cierto: La forma más grave, o enfermedad de Wolman, supone la ausencia total de la enzima, que puede ser mortal a corto plazo. Suele aparecer en recién nacidos e inicia con hepatomegalia; el hígado y el bazo pueden adoptar un color marrón-naranja y contener colonias de macrófagos con citoplasma espumoso en múltiples órganos. La forma menos grave evoluciona lenta y progresivamente, y provoca daño hepático con subsiguiente ictericia, ascitis, fibrosis hepática, várices esofágicas y, posteriormente, hipertensión porta, incluso sangrado del tubo digestivo en casos excepcionales.

3.- Cierto: La característica histológica más frecuente en estudios de microscopia de luz corresponde a esteatosis microvesicular, que afecta de forma homogénea las tres zonas del lobulillo

hepático. La esteatosis es mayor de 80%; la tinción PAS es útil, pues demuestra de manera clara las vacuolas pequeñas en el citoplasma. La segunda característica es la identificación de macrófagos con citoplasma espumoso, que se orientan en pequeños grupos en los espacios porta. Si se dispone de luz polarizada, los cristales que refringen de color plateado representan otra característica importante.

4. Falso: La deficiencia de lipasa ácida lisosomal representa la principal alteración bioquímica, caracterizada por mutaciones del gen LIPA, localizado en el cromosoma 10q23.2. Las alteraciones más graves corresponden a mutaciones sin sentido que provocan cambios en el marco de lectura o forman codones de término, con subsiguiente formación incompleta de la enzima, que resulta en deficiente actividad. La lipasa ácida lisosomal hidroliza los ésteres de colesterol y los triacilglicéridos dentro de los lisosomas, y estimula la liberación de colesterol libre y ácidos grasos que funcionan como mediadores en el metabolismo del colesterol. El colesterol libre citoplasmático regula de forma negativa la producción y expresión en la membrana celular de los receptores del colesterol-LDL, lo que disminuye la entrada de colesterol a la célula. Cuando la actividad de la lipasa ácida lisosomal está ausente o reducida, se acumulan el colesterol y los ácidos grasos en los lisosomas, lo que disminuye la concentración de colesterol y ácidos grasos libres en el citoplasma, y genera una señal errónea de deficiencia de colesterol y ácidos libres dentro de la célula, incrementando la expresión de receptores de LDL en la membrana citoplasmática.

5. **Falso:** Aunque actualmente se utilizan marcadores inmunohistoquímicos dirigidos contra las proteínas asociadas con las membranas lisosomales (proteína integral de membrana lisosomal 2 [LIMP2], proteína asociada con la membrana lisosomal 1 [LAMP1] y proteína luminal lisosomal o cathepsina D) que delimitan perfectamente la membrana de los lisosomas y comprueban de forma directa la acumulación de lípidos intralisosomales, no supone la prueba más específica al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gelb BD, et al. Pyknodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996;273:1236-1238.
2. Hautekeer ML, et al. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990;45:311-326.
3. Scriver CR, eds. The Metabolic and molecular basis of inherited disease. Vol 2. 7th ed. New York: McGraw-Hill Book, 1995:2641-2670.
4. Hopwood JJ, Brooks DA. An introduction to the basic science and biology of the lysosome and storage diseases. In: Applegarth DA, et al, eds. *Organelle Diseases*. New York: Chapman & Hall, 1997:7-35.
5. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004;144:3-14.
6. Elleder M, et al. Lysosomal acid lipase deficiency. Overview of Czech patients. *Cas Lek Cesk* 1999;138:719-724.
7. Huilková H, et al. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107-1113. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x
8. Muntoni S, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1866-1868.
9. Assmann G, et al. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: Valle D, et al, eds. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2010;1-10.
10. Haznedar P, et al. Una causa rara de hepatomegalia en la infancia: deficiencia de lipasa ácida lisosómica. *Turk J Gastroenterol* 2018;29(4):518-519.
11. Vázquez-Frías R, et al. Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico de Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosómica. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83(1):51-61.