

# Cirrosis criptogenética. A propósito de un caso.

**García Fernández, A. ; Lizán Ballesta, MD. ; Tovar Ibáñez, C. ; Béjar Valera, J. ; De la Peña Moral, J.**



## ANTECEDENTES PERSONALES

- **Mujer, 79 años.**
- **Monorrena tras nefrectomía derecha por litiasis en 1981.**
- **HT. DM II. DLP.**
- **Bronquitis estacional. Espirometría con alteración ventilatoria restrictiva.**



## Sintomatología digestiva

- 3 episodios de hemorragia digestiva alta en Marzo, Abril y Mayo de 2022 con ligadura de varices.
- Confusión, desorientación... Colocación de TIPS.
- 3 episodios de encefalopatía tras colocación de TIPS resueltos con enemas.



# Pruebas complementarias

Analítica de serología:  
Negativa.

Test de Coombs: Negativo.

Eco doppler:  
Esplenomegalia, ascitis  
discreta. Sin alteraciones.

Ecocardio:  
Aurícula izquierda  
levemente dilatada  
Remodelado hipertrófico  
ligero. Sin otras  
alteraciones.

Analítica con aumento de  
bilirrubina a expensas de  
bilirrubina indirecta.  
Alteración de enzimas  
hepáticas.

**Diagnóstico: Cirrosis criptogenética**



**TRASPLANTE**

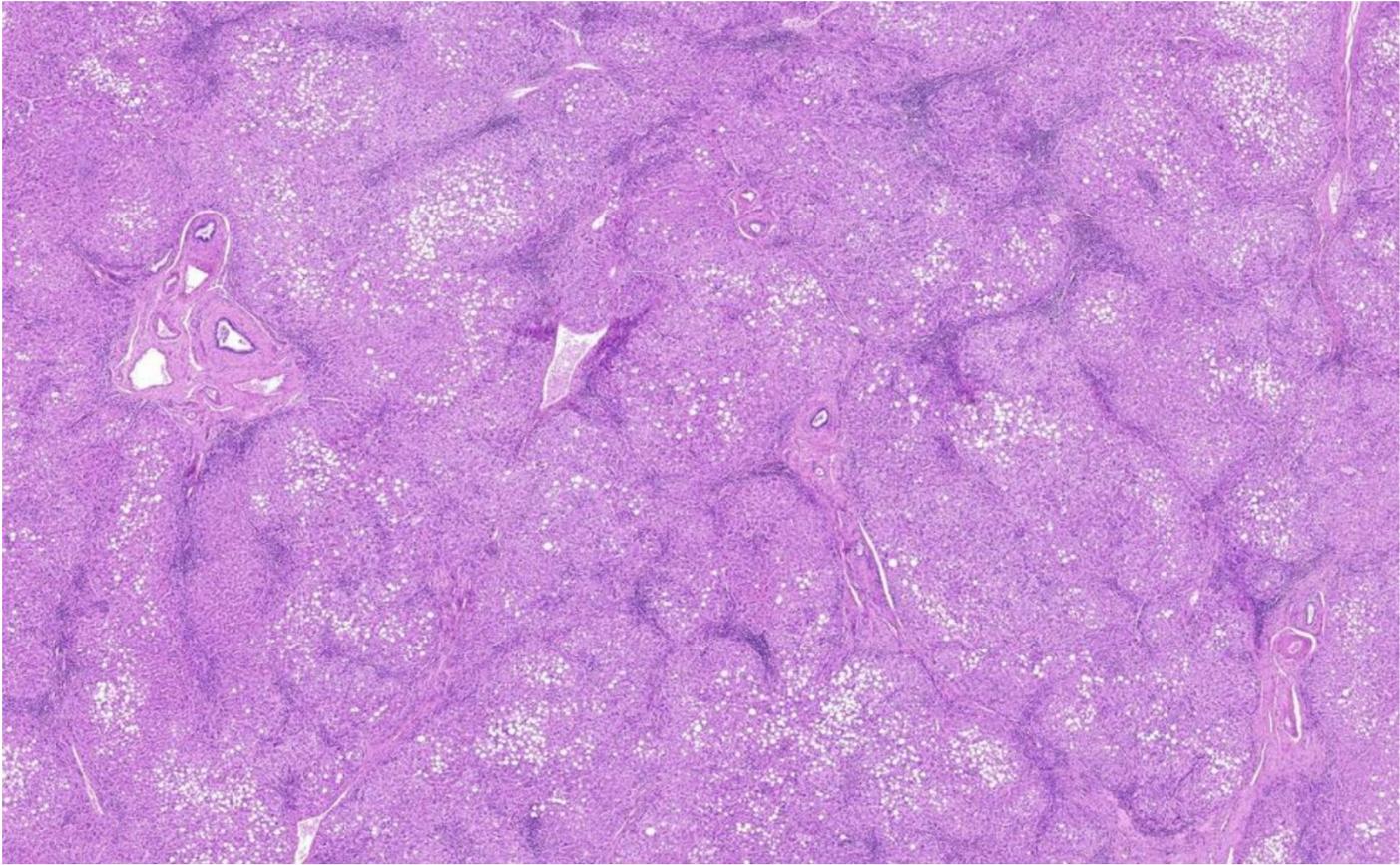
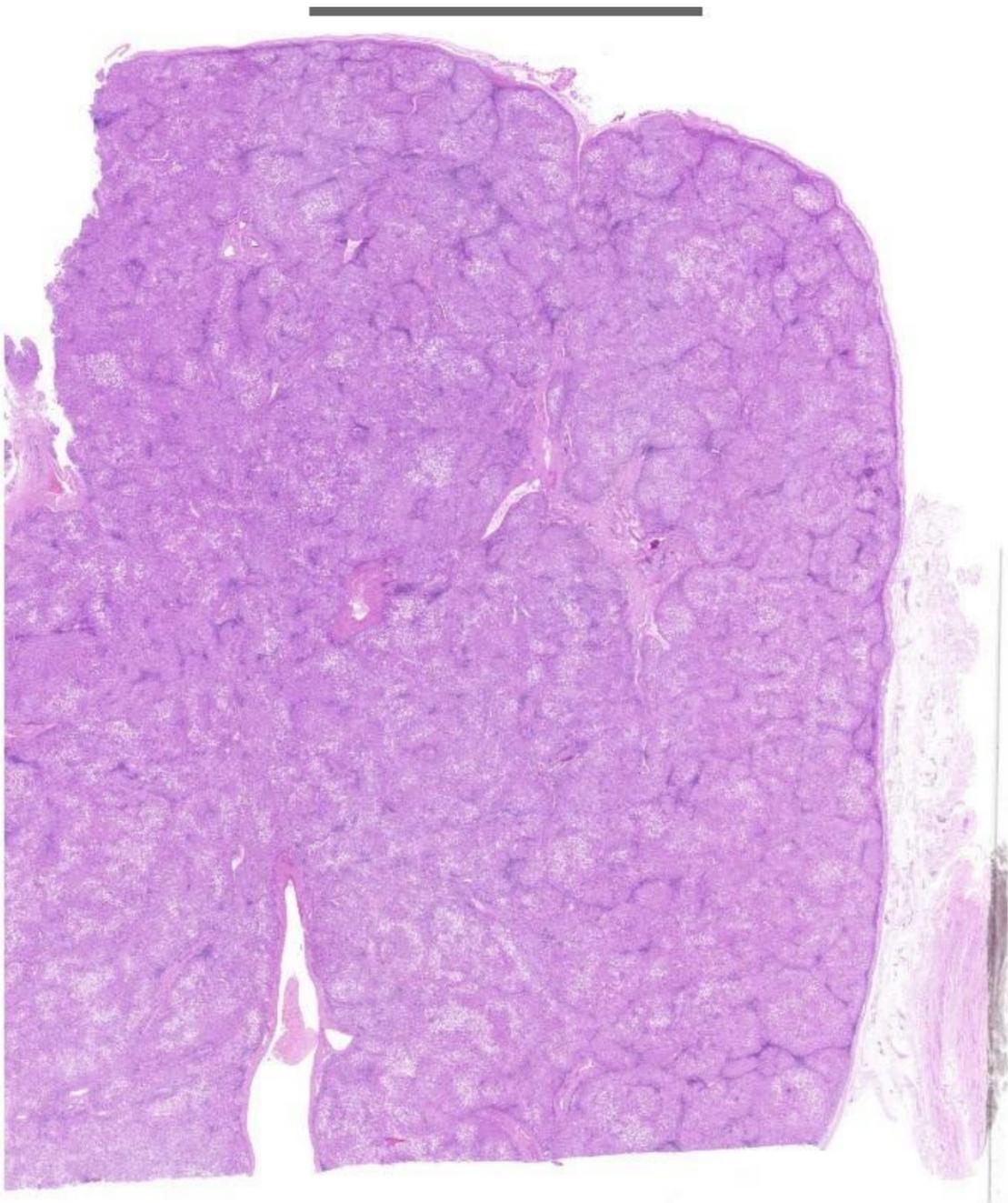


## MACRO

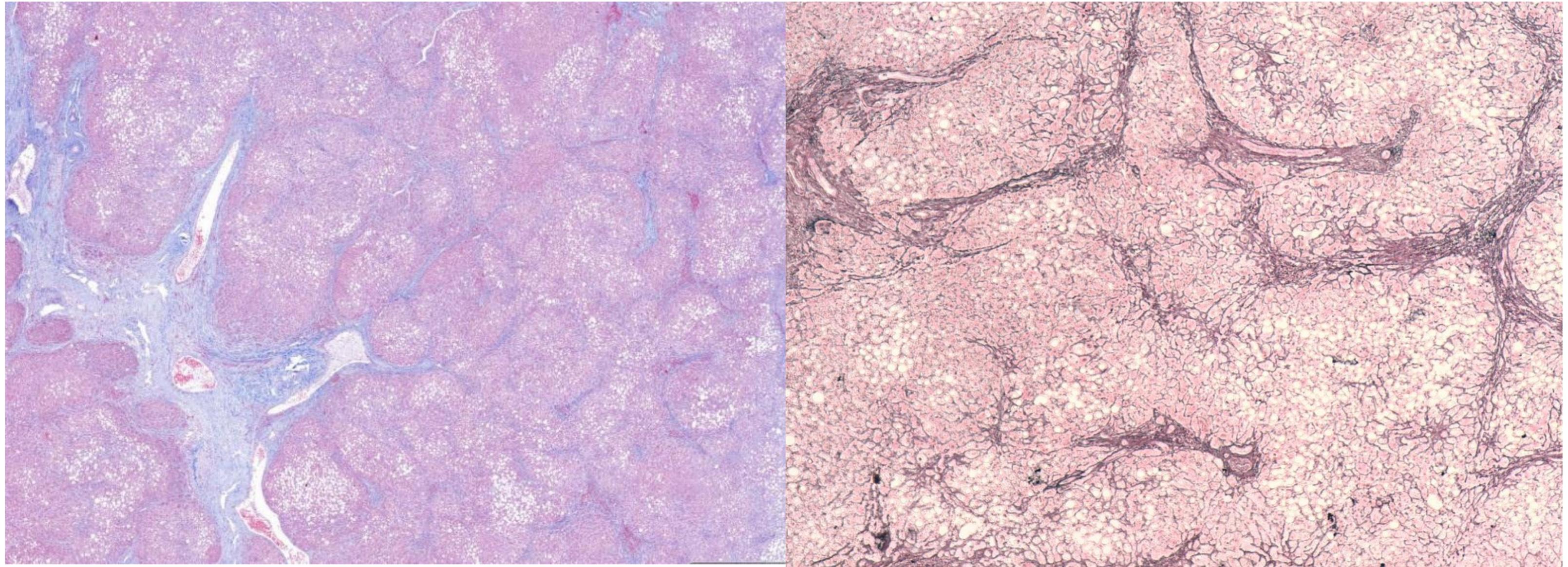
- Pieza de hepatectomía que pesa 1058 gramos y mide 22 x 15 x 6 cm.
- Superficie externa y de corte difusamente nodular, sin alteraciones en hilio hepático ni suprahepáticas.



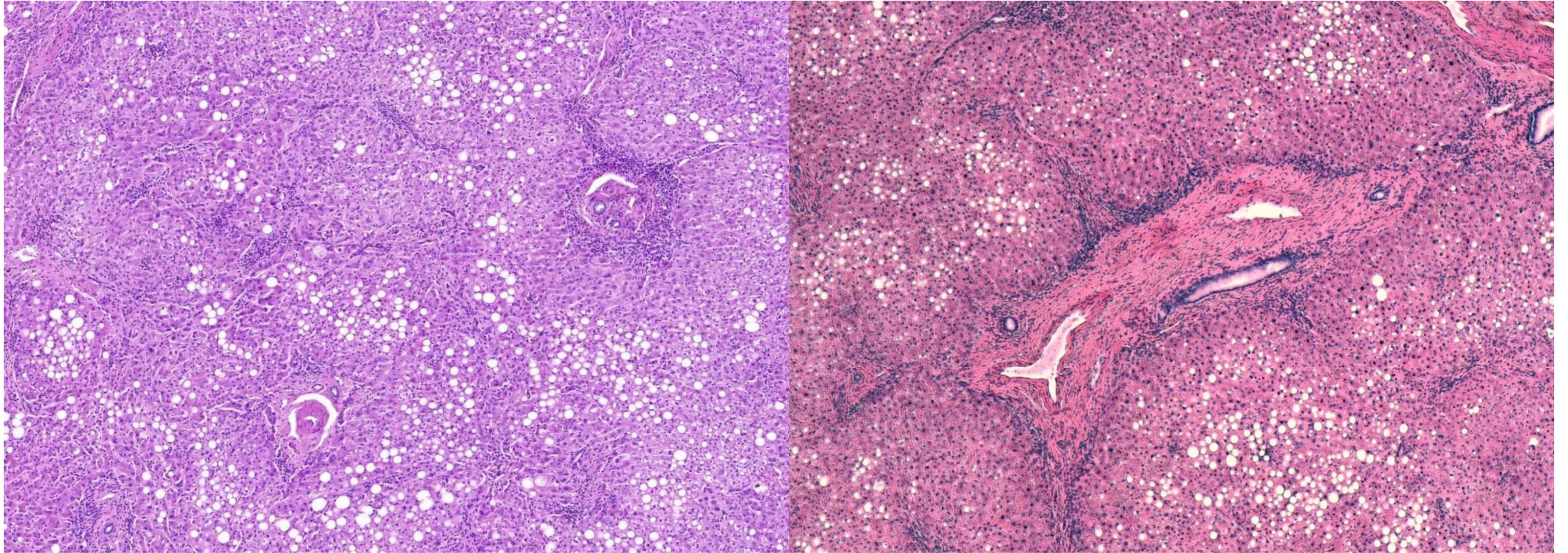
**MICRO**



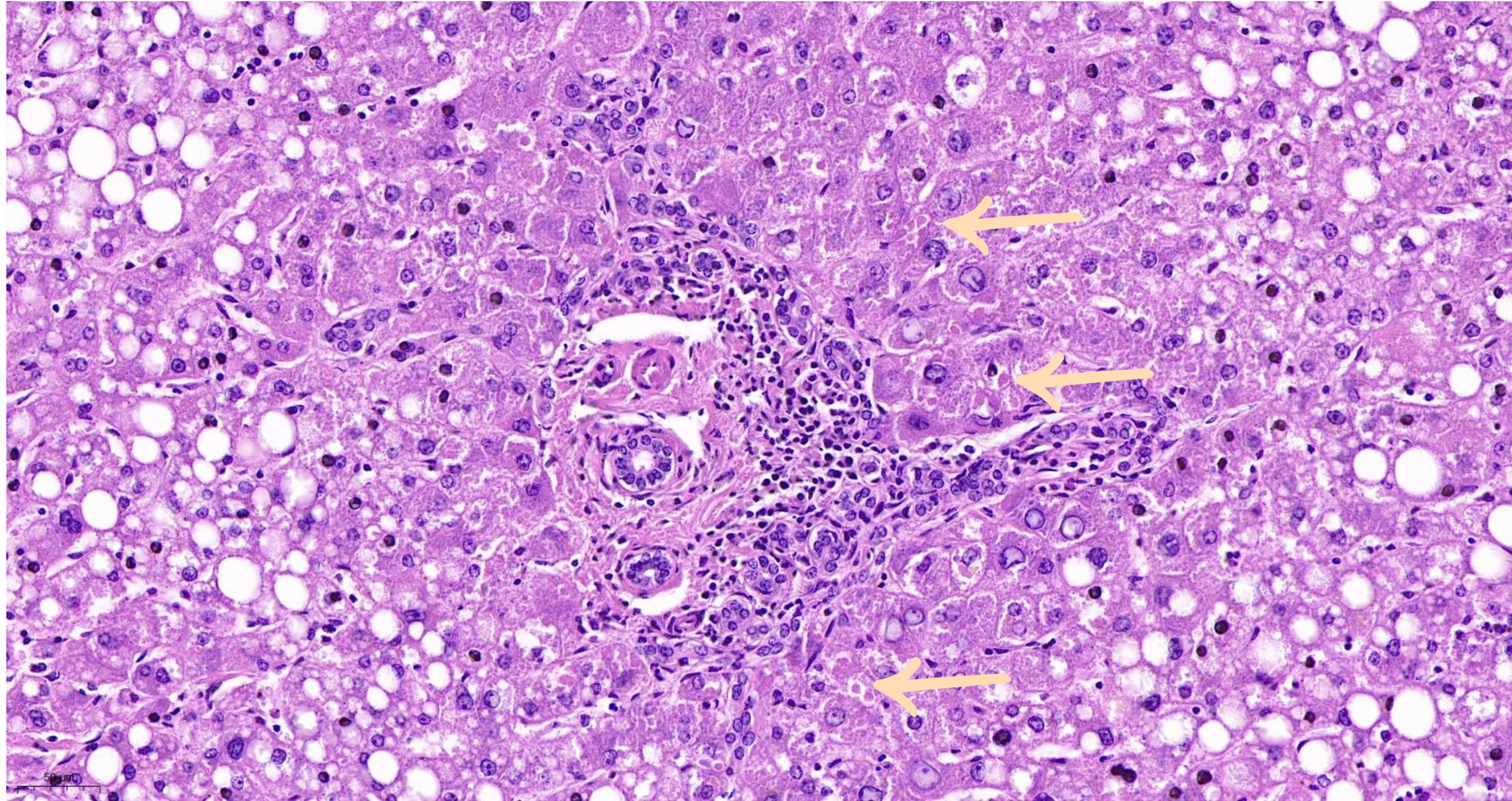
## Masson y reticulina

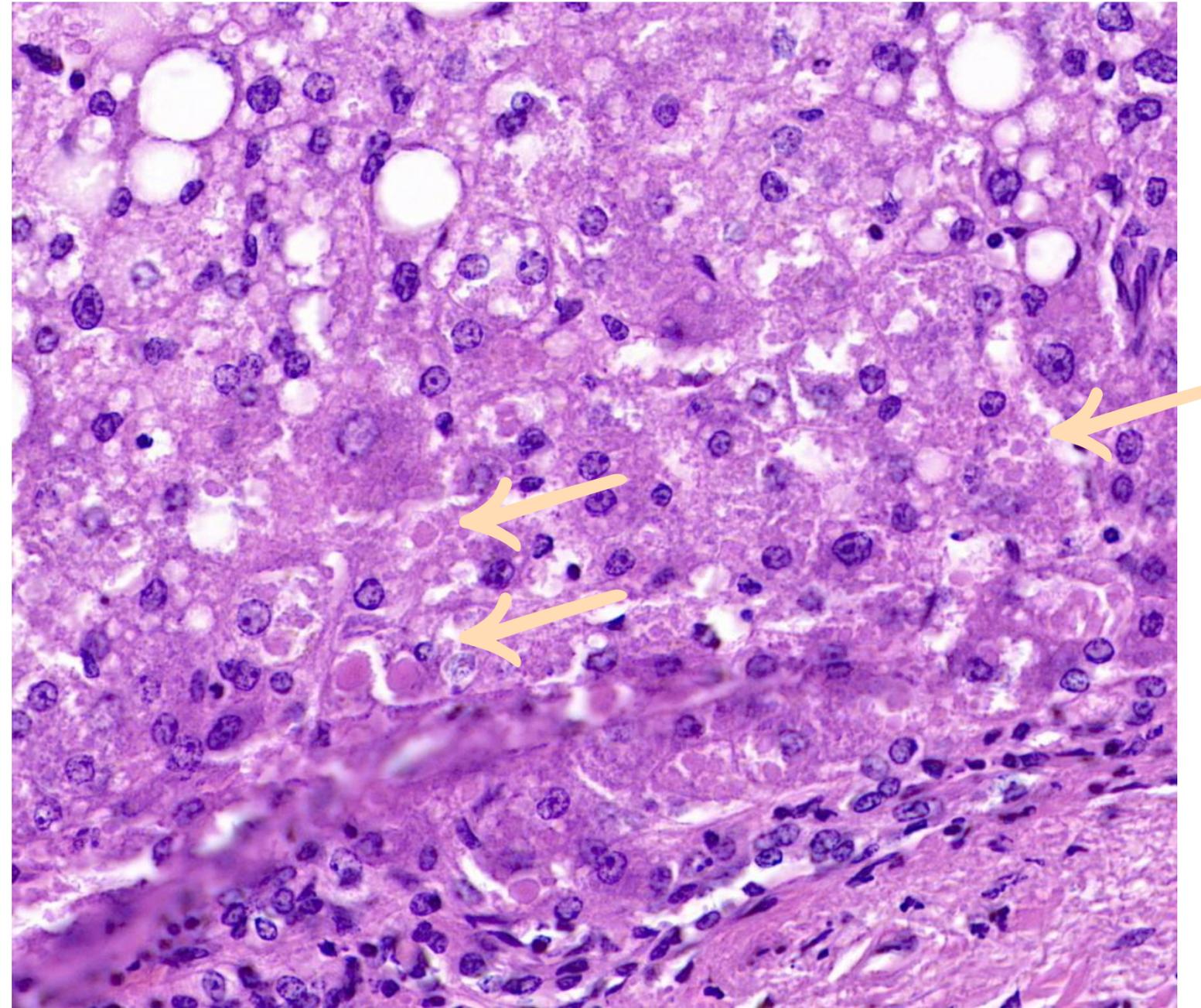
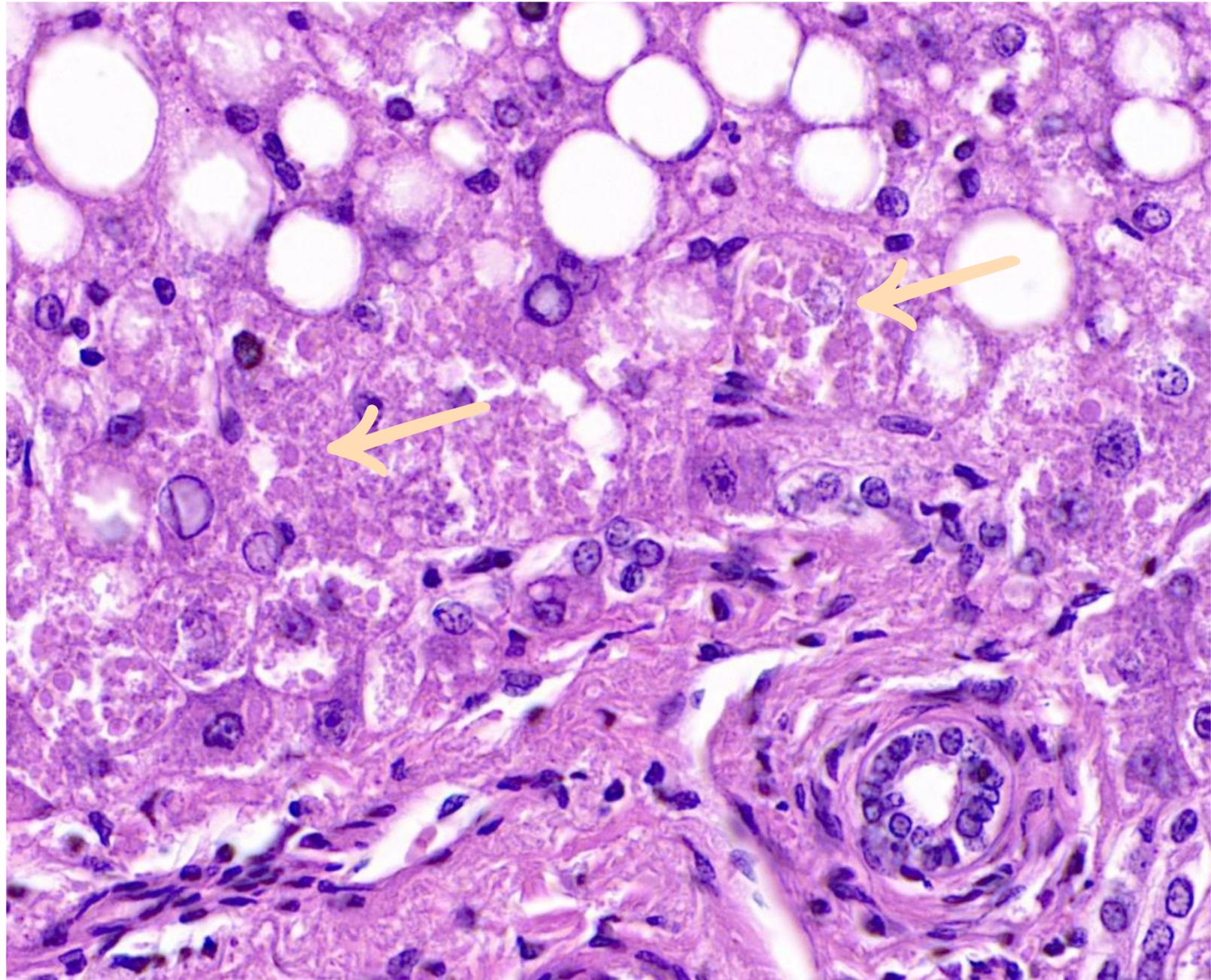


## Esteatosis e inflamación periportal



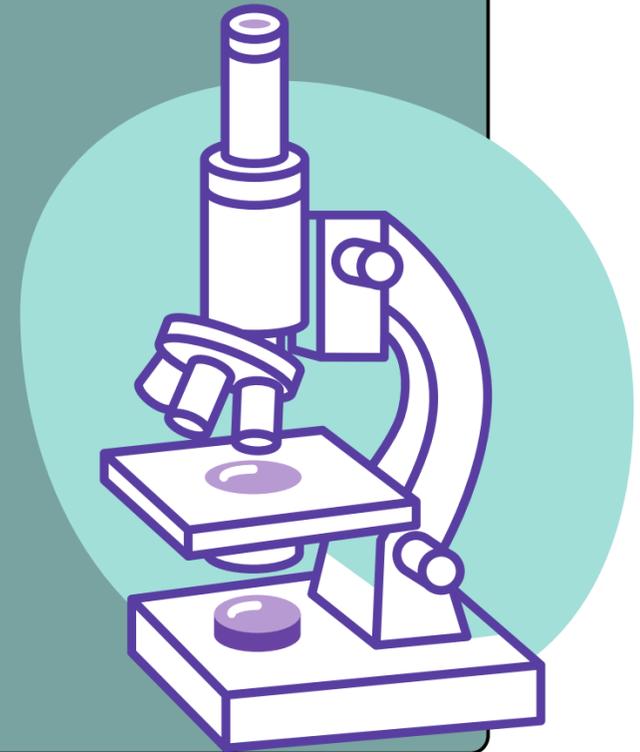
# Gránulos eosinófilos intracitoplasmáticos





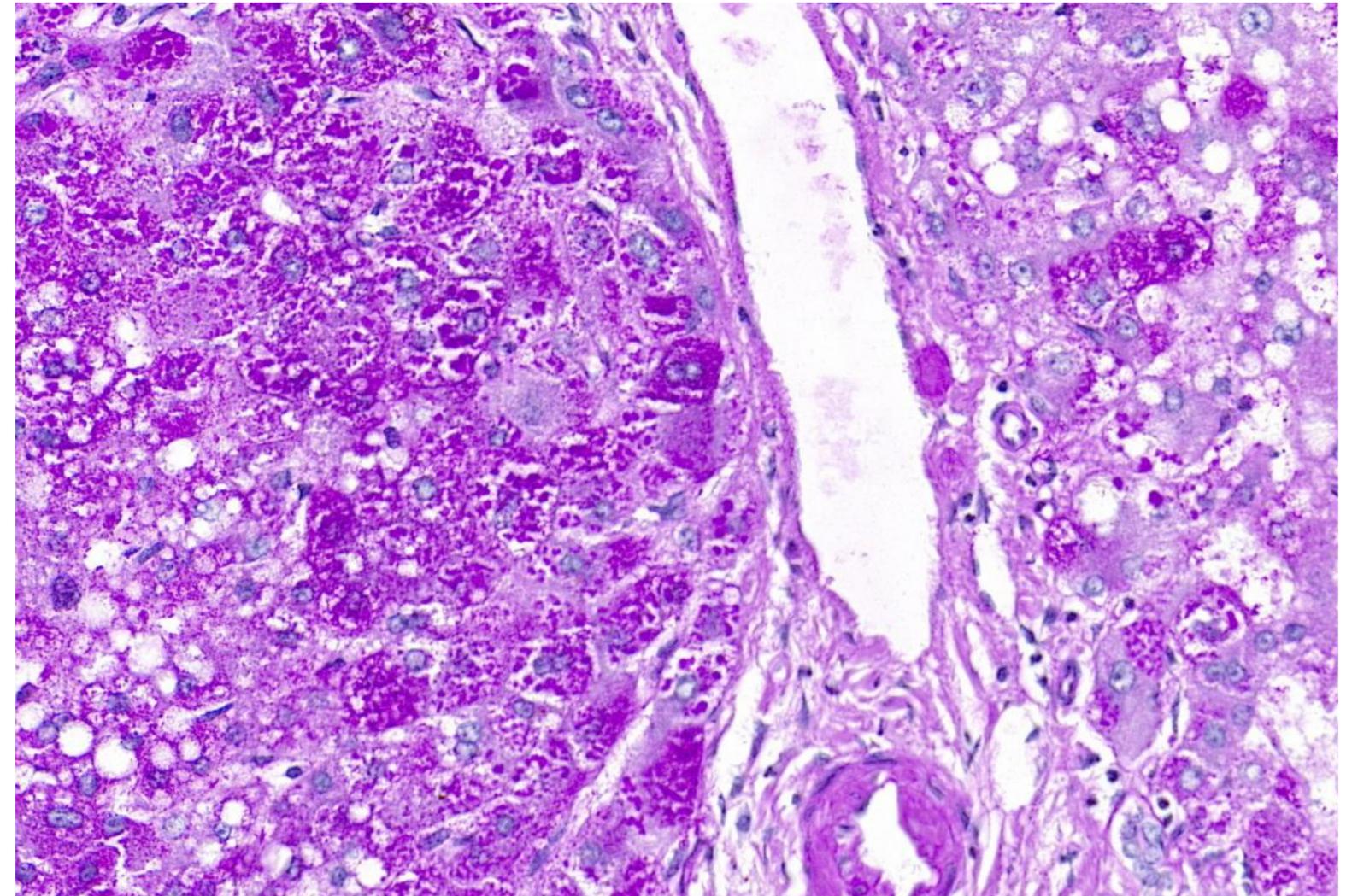
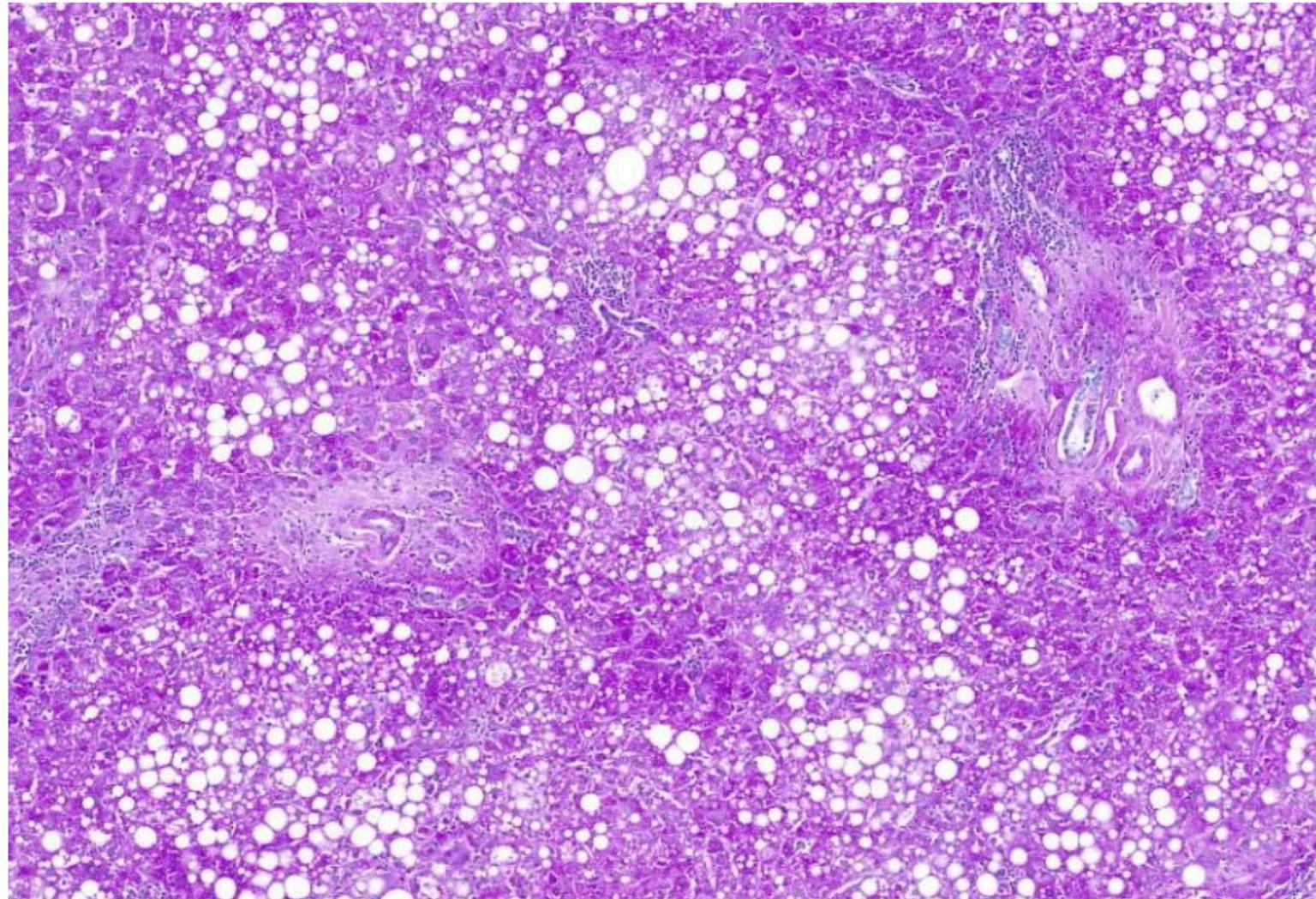
## Inclusiones citoplasmáticas en hepatocitos

- **Cuerpos de Mallory - Denk.**
- **Megamitocondrias.**
- **Proteína asociada al cobre.**
- **Glóbulos asociados a congestión hepática.**
- **Déficit de alfa 1 antitripsina.**
- **Enfermedad de Niemann Pick.**
- .....

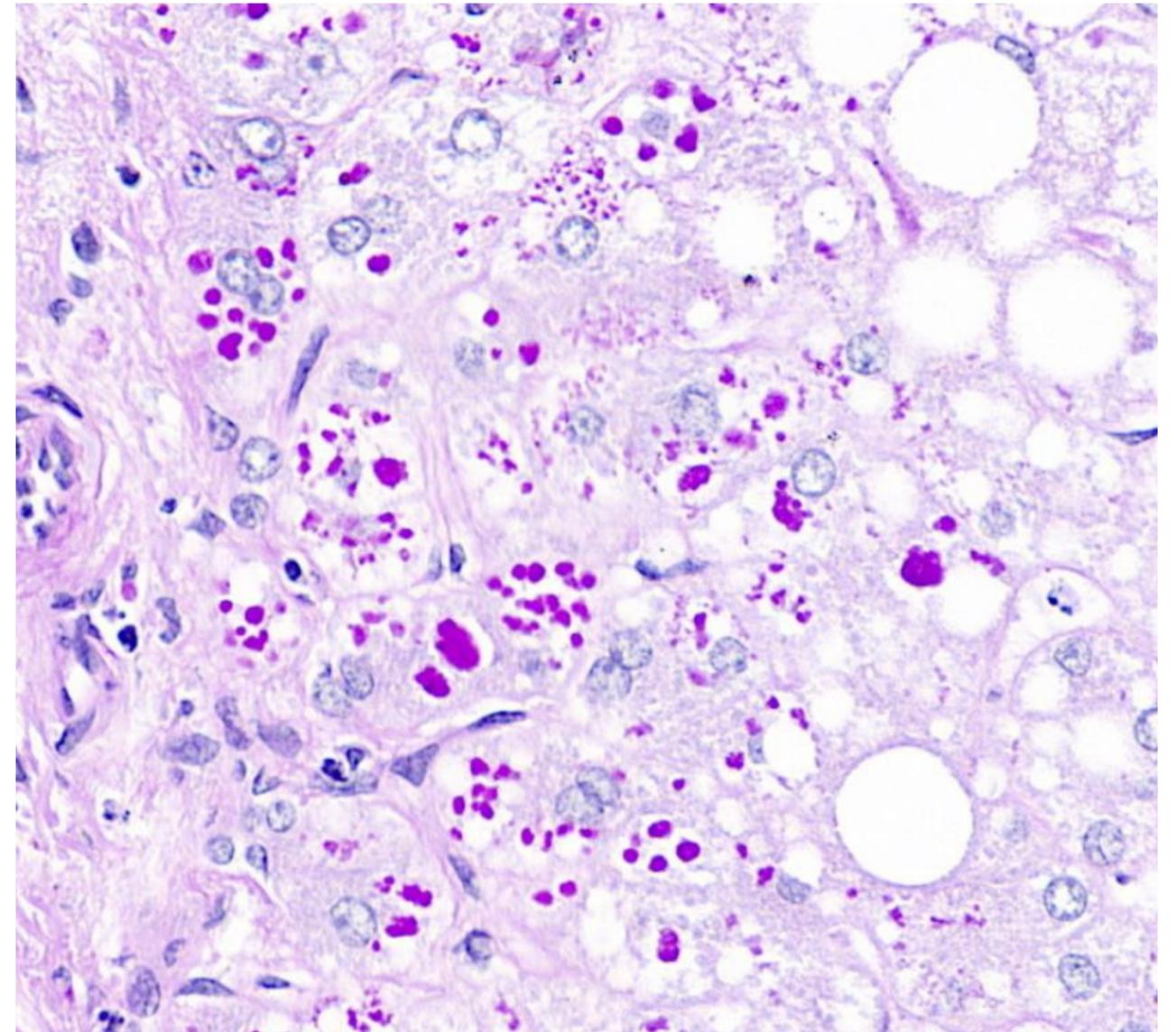
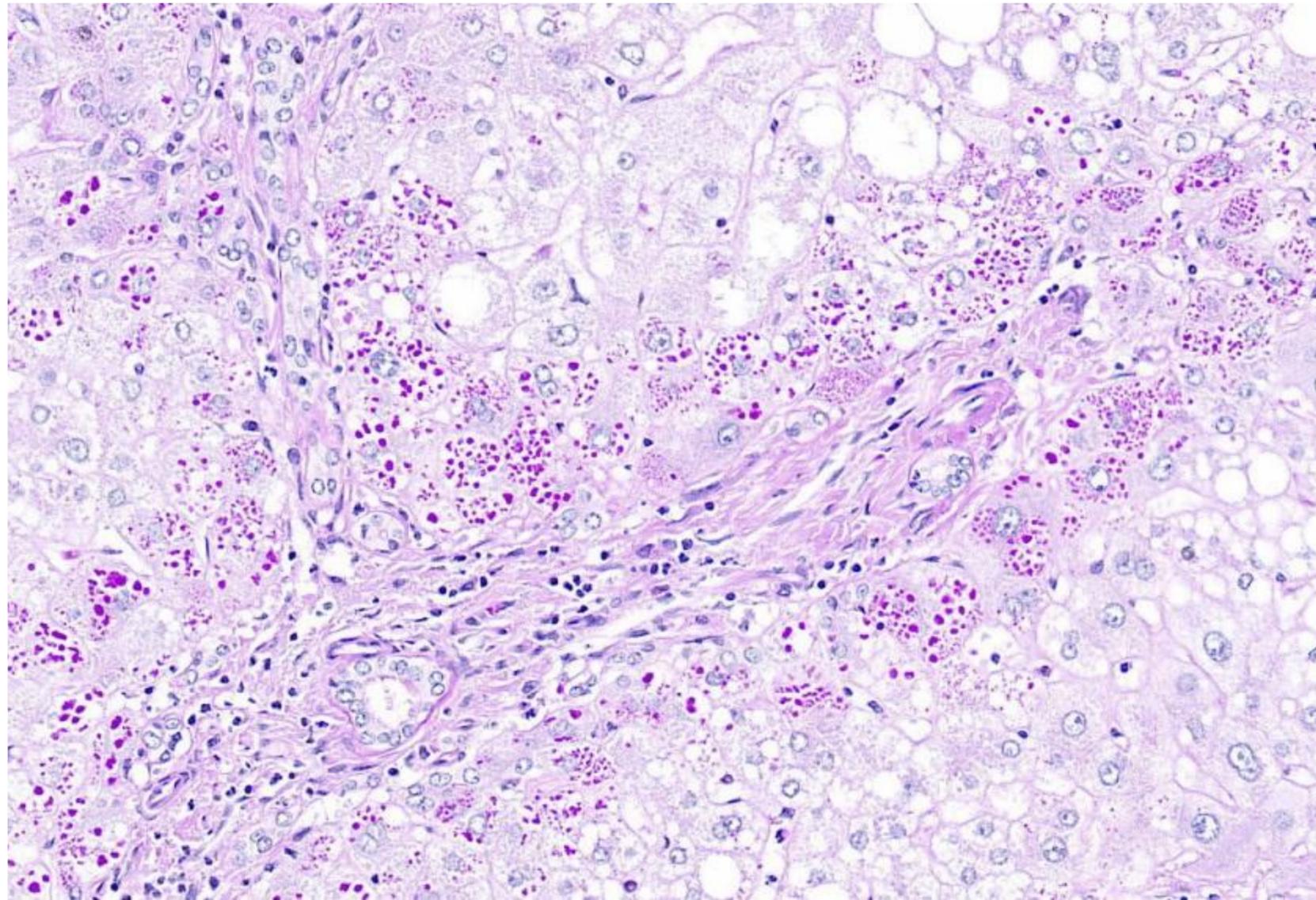


SUSTANCIA	HISTOLOGIA	INMUNOHISTOQUÍMICA
Megamitocondrias	Glóbulos eosinófilos granulares, distribución irregular. Esteatohepatitis.	PAS-, PTAH+
Cuerpos de Mallory Denk	Citoqueratinas aberrantes, forma de "cuerda retorcida", eosinófilos. Wilson, CBP...	Ubiquitina, p62, CK8/18+
Glóbulos de congestión hepática	Dilatación sinusoidal centrolobulillar, congestión sinusoidal. Fallo cardíaco derecho.	PAS+, diastasa resistente, fibrinógeno+
Alfa 1 antitripsina	Glóbulos eosinófilos periportales/periseptales.	PAS+, diastasa resistente, AAT+
Proteína asociada al cobre	color grisáceo en HE, periportal. Wilson, colestasis...	PAS+, diastasa resistente, orceína+

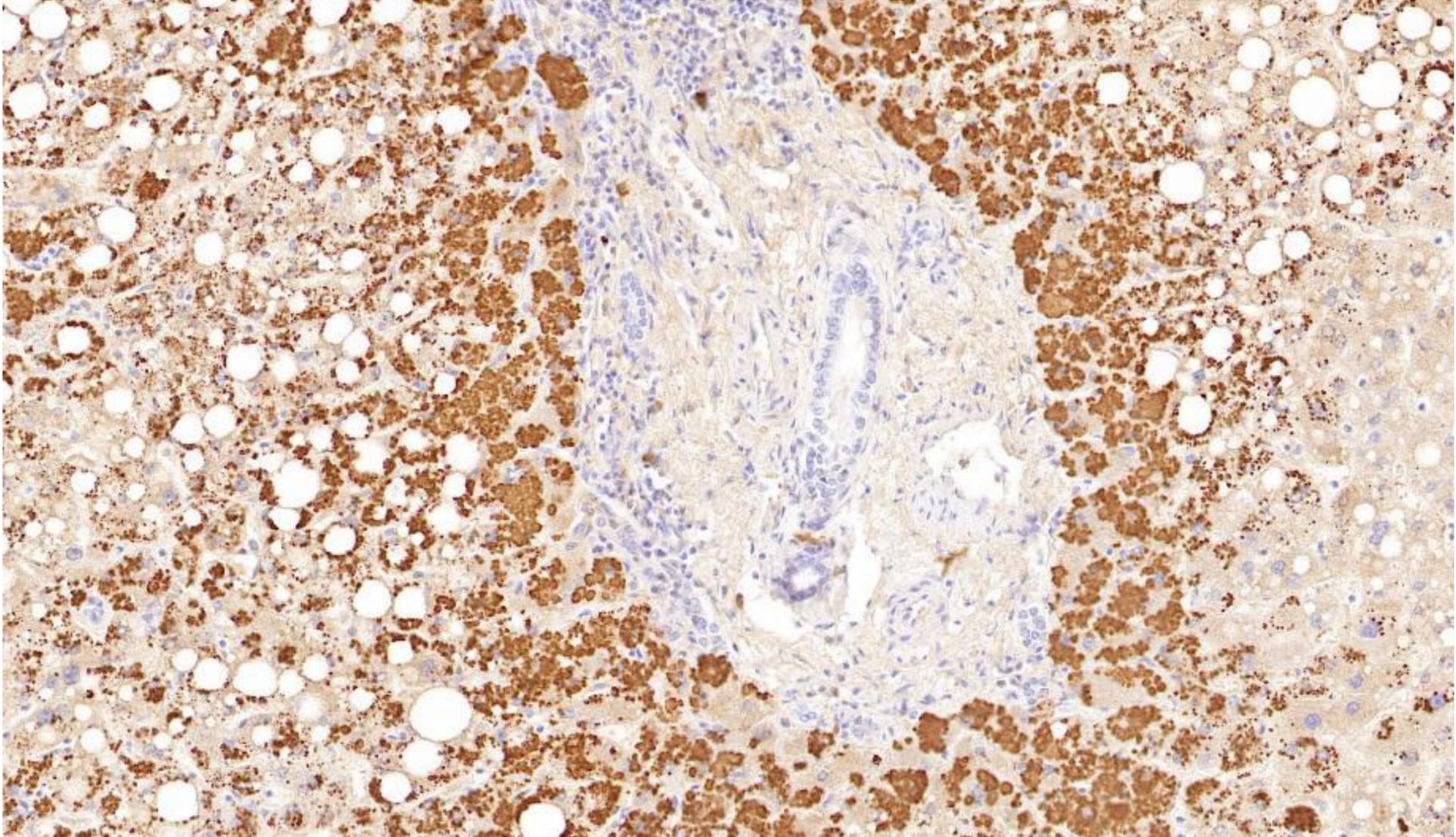
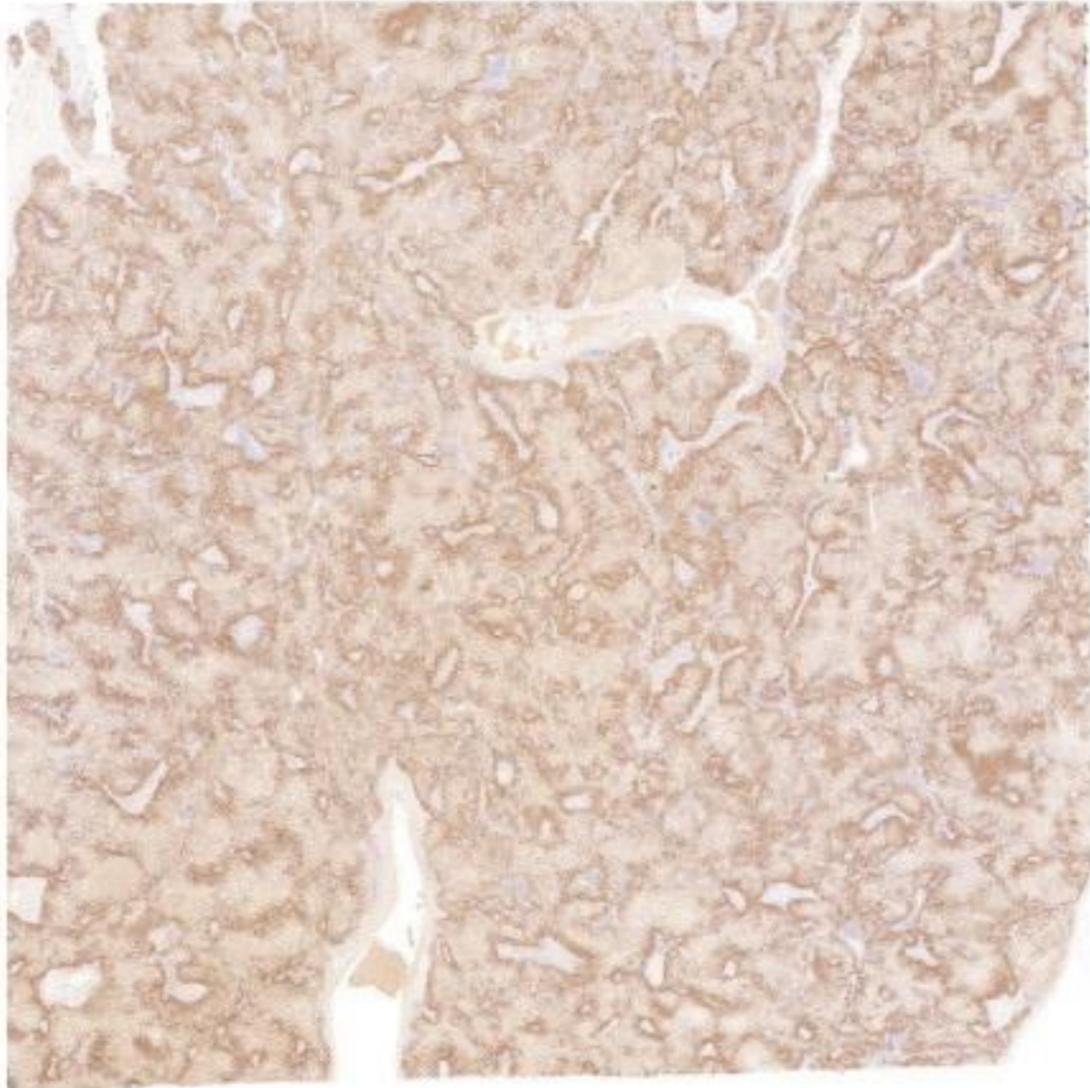
# PAS



# PAS - D



AAT

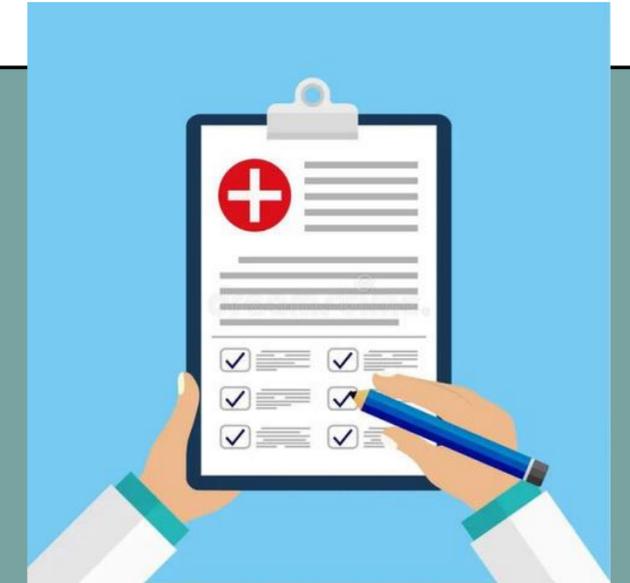


## **DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA**

- Debido a mutaciones en el gen SERPINA 1, heredado de forma autosómica recesiva.**
- Presente en 1/2500 personas en Europa, aunque se estima que está infradiagnosticada.**
- Edad de diagnóstico entre los 20 - 50 años, con retraso de media de 6 - 8 años desde la aparición del primer síntoma.**
- Debe incluirse como diagnóstico diferencial en todos los casos de cirrosis de aparición temprana.**

## CLÍNICA

- **Presentación clínica más frecuente: sintomatología pulmonar (enfisema).**
- **Distribución bimodal: hepatitis y colestasis en neonatos y hepatopatía crónica en adultos en grado variable.**
- **Cirrosis, hepatitis crónica, ictericia, hipertensión portal... pueden ser asintomáticos hasta la edad adulta.**
- **Niños: hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis crónica, ictericia...**



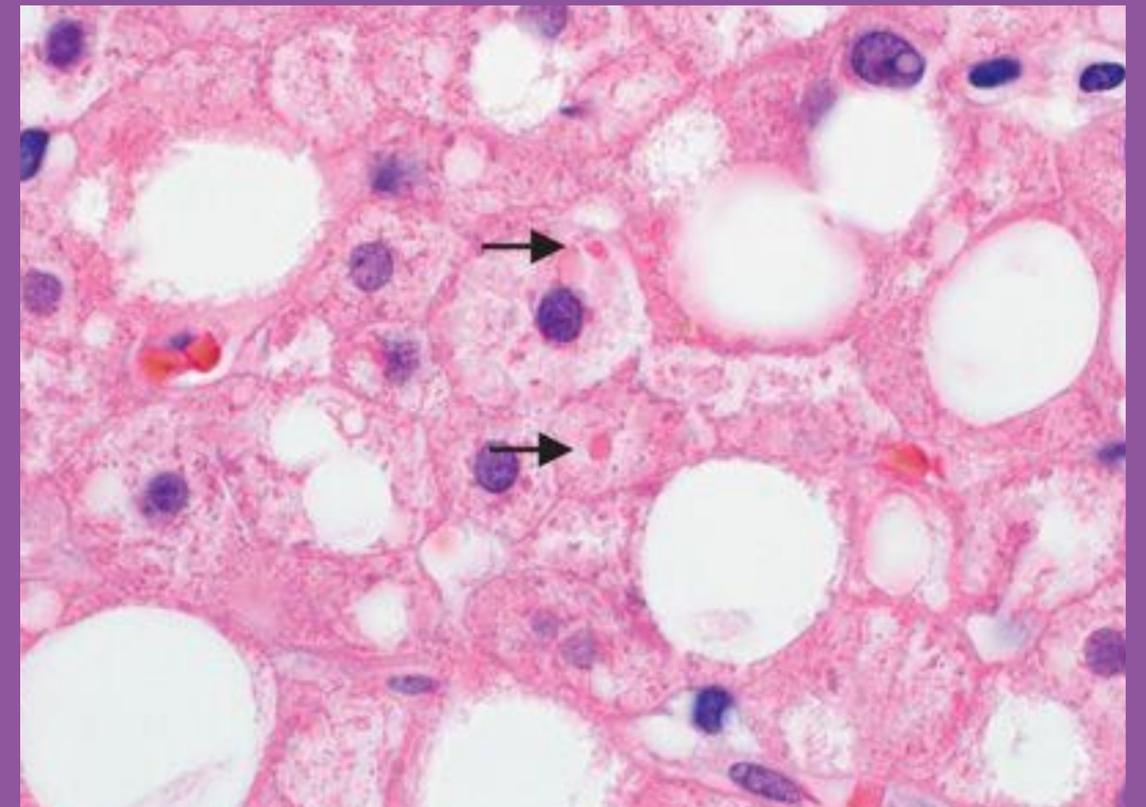
## HISTOLOGÍA

- **Glóbulos eosinófilos intracitoplasmáticos en los hepatocitos periportales/periseptales, PAS +, diastasa resistente, AAT +.**
- **Fibrosis en grado variable, desde periportal hasta cirrosis.**
- **Inflamación portal leve, predominantemente linfocítica.**
- **Esteatosis leve.**
- **En neonatos los glóbulos intracitoplasmáticos pueden estar ausentes o ser difíciles de detectar.**

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

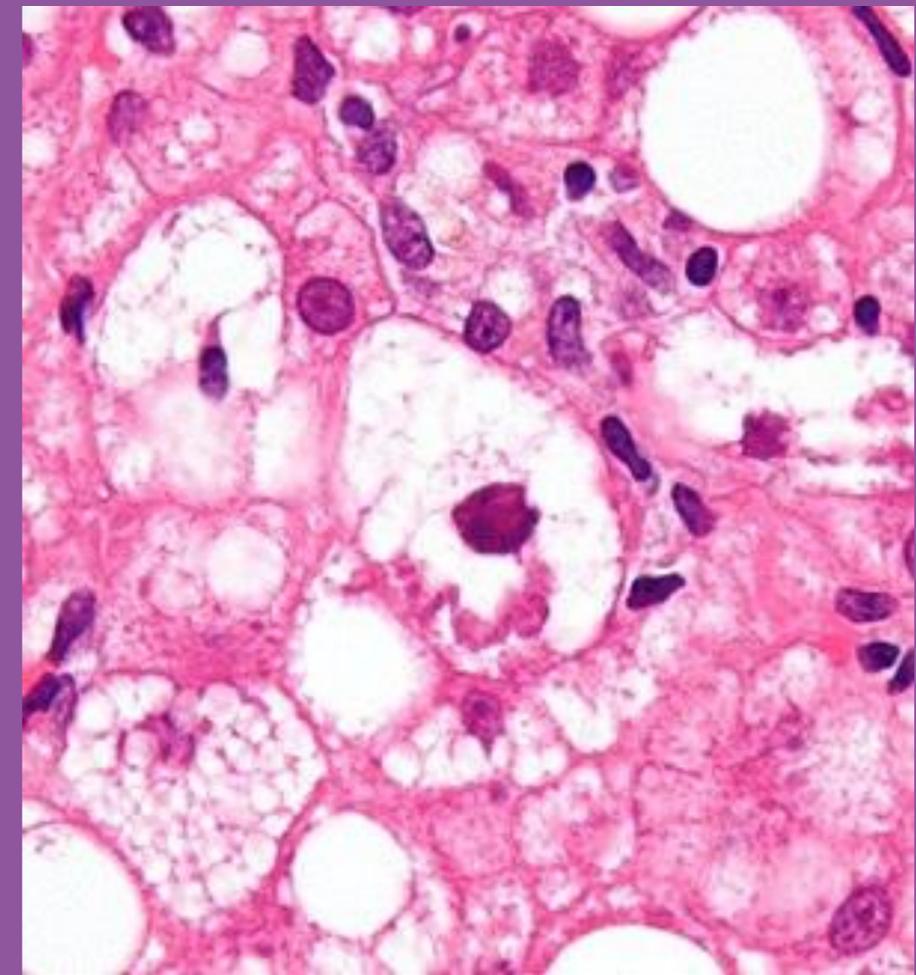
## MEGAMITOCONDRIAS

- Pueden aparecer en determinadas situaciones clínicas, como esteatohepatitis.
- Glóbulos eosinófilos redondeados más granulares, distribución más aleatoria que la periportal del déficit de AAT.
- Tinción positiva para PTAH, negativa para PAS y AAT.



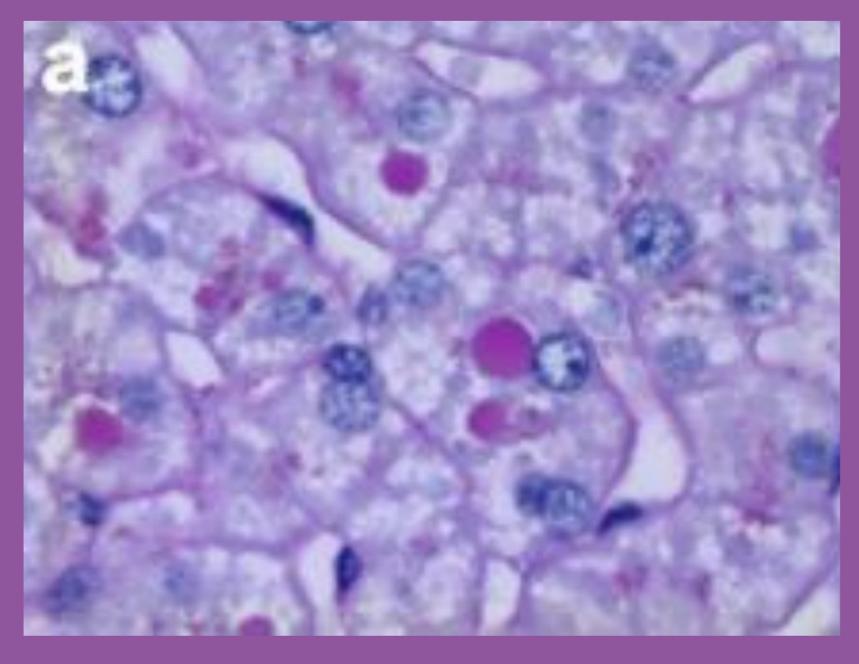
## CUERPOS DE MALLORY – DENK

- Formados por citoqueratinas aberrantes.
- Hepatitis alcohólica, Wilson, cirrosis biliar primaria...
- Eosinófilos, forma de “cuerda retorcida”,
- CK 8/18+, ubiquitina+, p62+.



## GLÓBULOS ASOCIADOS A CONGESTIÓN HEPÁTICA

- Relacionado con situaciones de fallo cardíaco derecho, donde se acumulan proteínas plasmáticas (gammaglobulinas, fibrinógeno) que penetran en los hepatocitos como consecuencia del aumento de la presión en los sinusoides.
- Asociados a congestión y dilatación sinusoidal, presencia de glóbulos PAS+, de distribución centrolobular, AAT -.



## PROTEÍNA ASOCIADA AL COBRE

- **Gránulos PAS+, diastasa resistente, de localización predominantemente periportal.**
- **Colestasis intrahepática, Wilson, enfermedades crónicas del tracto biliar...**
- **Orceína +, AAT -.**

## ENFERMEDAD POR ALMACENAMIENTO DE FIBRINÓGENO

- **Enfermedad rara causada por alteraciones en el gen FGG que hacen que se acumule fibrinógeno en los hepatocitos.**
- **Inclusiones pálidas, débilmente eosinófilas que tiñen para fibrinógeno y son negativas para PAS y AAT.**

## RESUMEN

- **Enfermedad infradiagnosticada.**
- **Clínica pulmonar y hepática con diferentes grados de intensidad.**
- **Presencia de glóbulos hialinos intracitoplasmáticos en hepatocitos, PAS+, diastasa resistentes, AAT+.**
- **Importancia de los detalles en la biopsia hepática para un diagnóstico adecuado.**



## **BLIBLIOGRAFÍA**

- 1.. Menga, G., Miravittles, M., Blanco, I., Echazarreta, A. L., Rossi, S. E., Sorroche, P. B., Fernández, M. E., Fernández Acquier, M., Sáez Scherbovsky, P., & Figueroa Casas, J. C. (2014). Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Revista americana de medicina respiratoria*, 14(1), 28-46.**
- 2.. García-Gimeno, M., Knecht, E., & Sanz, P. (2018). Lafora disease: A ubiquitination-related pathology. *Cells (Basel, Switzerland)*, 7(8), 87.**
- 3.. Dubon, N., & Gabriela, A. (2022). The role of the polymerization of the mutated alpha-1 antitrypsin in the pathogenesis of lung and liver disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Universitat Autònoma de Barcelona*.**

**4.. Erazo, I. Y., Segovia, R. G., Madero, F., Consuelo, D., Camacho, P., & Garcés, J. C. (s/f). Enfermedad de Lafora: Diagnóstico histopatológico de un caso por biopsia de piel.**

**5.. Diagnostic Pathology: Hepatobiliary and Pancreas A volume in Diagnostic Pathology. Laura W. Lamps, MD, Professor and Vice-Chair for Academic Affairs , Department of Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; Maria Westerhoff, MD, Associate Professor, Department of Pathology, University of Michigan and Sanjay Kakar**

**6.. Inayat, F., Ullah, W., Lodhi, H. T., Khan, Z. H., Ilyas, G., Ali, N. S., & Abdullah, H. M. A. (2018). Lafora disease masquerading as hepatic dysfunction. Cureus.**

**7.. Asselta, R., Robusto, M., Braidotti, P., Peyvandi, F., Nastasio, S., D'Antiga, L., Perisic, V. N., Maggiore, G., Caccia, S., & Duga, S. (2015). Hepatic fibrinogen storage disease: identification of two novel mutations (p.Asp316Asn, fibrinogen Pisa and p.Gly366Ser, fibrinogen Beograd) impacting on the fibrinogen  $\gamma$ -module. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 13(8),**