

112361  
4

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**TITULO: MALFORMACIÓN DE LA PLACA DUCTAL EN EL DESARROLLO DE  
LA FIBROSIS HEPÁTICA CONGENITA. UN ESTUDIO  
INMUNOHISTOQUIMICO.**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN ANATOMIA  
PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DR. JAVIER ESCOBAR ANTON**

**PROFESOR TITULAR: DR. AVISSAI ALCANTARA VAZQUEZ**



**EJEMPLAR UNICO**

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F., 8 de noviembre de 2001.

SA DIRECTIVA 2001-2002

Salvador Cuéllar Martínez  
Agente

Dr. Francisco González Martínez  
Presidente

José Montes Montes  
Secretario

Rosa Ma. Martell Pineda  
Secretaria Auxiliar

Dr. Lino Cardiel Marmolejo  
Tesorero

Carlos García Irigoyen  
Consejero Propietario

Carlos del Valchyo Calcáneo  
Consejero Suplente

Dra. María Elena Anzures López  
Presidente de la Comisión de Honorarios

Virginia Novelo Retana  
Secretaria

Dra. Ivonne Arellano Mendoza  
Secretaria

DR. JAVIER ESCOBAR ANTON  
DR. JESUS AGUIRRE GARCIA  
DR. MARCO A. DURAN PADILLA  
UNIDAD DE PATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.  
PRESENTES

Estimados Doctores:

El Comité Editorial de la Revista Médica del Hospital General de México, hace constar que el escrito titulado: "MALFORMACION DE LA PLACA DUCTAL EN EL DESARROLLO DE LA FIBROSIS HEPATICA CONGENITA. UN ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO", queda aceptado para publicación como Trabajo de Investigación en el Vol. 64, Núm. 4, octubre - diciembre del año 2001.

De antemano les agradecemos la atención que han tenido al presentar su trabajo a la Revista Médica del Hospital General de México.

ATENTAMENTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO  
EDITORA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DRA. M<sup>o</sup>. ELENA ANZURES LOPEZ  
EDITORA

GTG.MEAL.mrt

SOCIEDAD MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, A.C.

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores C.P.06720 Mexico, D.F. Tels.: 5578-1222 5578-0505 5588-0100 Ext.1421 socmedhg@df1.telmea.net.mx

**Malformacion de la placa ductal en el desarrollo de la fibrosis hepática  
congénita. Un estudio inmunohistoquimico**

**Javier Escobar A., Jesús Aguirre., Marco A. Duran.**

**Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la  
UNAM.**

**Correspondencia.**

**Dr. Marco A. Duran P.  
Unidad de Patología Hospital General de México.  
Dr. Balmis 148 col. Doctores.  
México D.F. CP 06720  
Teléfono 55-78-46-08**

**Importance of the ductal plate malformation in the development of congenital hepatic fibrosis. An immunohistochemical study**

**Javier Escobar A., Jesús Aguirre., Marco A. Duran.**

**Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM.**

## RESUMEN

La fibrosis hepática congénita (FHC) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada histológicamente por la presencia de tejido fibroconectivo en los espacios porta con numerosos conductos biliares de mediano calibre.

Este es un estudio inmunofenotípico de la placa ductal y su participación en la génesis de la FHC. Se estudiaron 4 casos postmortem con diagnóstico histopatológico de FHC y cortes histológicos de hígados de embriones de 8,9 y 10 semanas de gestación. Se obtuvieron cortes histológicos y se utilizaron reacciones de inmunohistoquímica ( citoqueratina 7,8,18,19 y laminina ). Los hepatocitos primitivos que rodean las ramas de la vena porta muestran reactividad para citoqueratinas 7,8,18,19 y laminina. La falta de remodelación de la placa ductal resulta en persistencia de conductos biliares embrionarios, estas anomalías de la placa ductal pueden ser responsables de enfermedades congénitas de los conductos biliares intrahepáticos donde se incluye la FHC. Los resultados obtenidos demuestran que las células que forman placas ductales, son positivas para citoqueratinas 8,18,19 y laminina a partir de la semana 8 de gestación y persiste su positividad en conductos biliares en la FHC. Estos hallazgos apoyan la hipótesis del desarrollo de la FHC por persistencia de la placa ductal.

Palabras clave: Fibrosis hepática congénita, placa ductal, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

## **ABSTRACT**

Congenital hepatic fibrosis (CHF) is an autosomal recessive disease. Its morphological hallmark is the presence of fibrous enlargement of portal tracts with middle size bile ducts. This is an immunohistochemical study of the ductal plate and the role on the genesis of the CHF. We study four cases with CHF and histologic slides of liver from embryos of 8,9 and 10 weeks of gestational age. We used immunohistochemical stains (cytokeratin 7,8,18,19 and laminin ). The primitive hepatocytes around the portal veins shown reactivity for cytokeratin 7,8,18, 19 and laminin. The lack of remodeling of the ductal plate results in a persistence of the embryonic bile ducts and the anomalies of the ductal plate may be responsible of congenital diseases of intrahepatic bile ducts were the CHF is included. The results demonstrate that the cells that develop the ductal plate shown reactivity for cytokeratin 8,18,19 and laminin at the 8<sup>th</sup> week of gestational age, and its reactivity persist in the bile ducts in the CHF. This findings support the hypothesis of the development of the CHF by the lack of remodeling of the ductal plate.

**Key words:** Congenital hepatic fibrosis, ductal plate, autosomal recessive polycystic kidney disease.

## INTRODUCCION

La fibrosis hepática congénita (FHC), es una enfermedad autosómica recesiva generalmente asociada a enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR), caracterizada histológicamente por presencia de tejido fibroconectivo en los espacios porta en forma de bandas porto portales; acompañado de persistencia de conductos biliares irregulares. La arquitectura lobulillar del hígado se encuentra preservada así como la función hepatocelular (1). El nombre de FHC fue introducido en 1961 por Kerr y col; y se le considera como una causa importante de hepatoesplenomegalia e hipertensión portal en niños y adultos jóvenes. La FHC puede estar asociada a otras malformaciones del hígado, como la enfermedad de Caroli, los complejos de von Meyenburg y los quistes del colédoco; debido a la gran variabilidad clínica y morfológica estas alteraciones han sido consideradas como un amplio espectro de lesiones hepáticas y renales (1).

Recientemente se ha apoyado la hipótesis de una malformación de la placa ductal en la morfogénesis de la FHC (1); este es un estudio inmunofenotípico de la placa ductal y su participación en la génesis de la FHC.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los protocolos de 4 casos con diagnóstico histopatológico de FHC de los archivos de autopsia del Hospital General de México observados de 1989 a 1999.

Se revisaron los cortes histológicos de hígado teñidos con hematoxilina-eosina y se realizaron tinciones de tricrómico de Masson, PAS y retículo, así como estudios de inmunohistoquímica con la técnica del complejo de peroxidasa avidina-biotina en los 4 casos de FHC y en hígados de embriones humanos de 8,9 y 10 semanas de gestación. para ello se utilizaron anticuerpos contra citoqueratina (CK) 7,8,18,19 y laminina. Se utilizaron estos anticuerpos para mostrar la positividad en los hepatocitos primitivos que rodean las ramas de la vena porta y mostrar que persiste dicha positividad en células residuales de la placa ductal. La edad y sexo de cada caso estudiado se muestran en la tabla 1.

## **RESULTADOS**

El estudio histológico de los 4 casos con FHC, mostró la presencia de fibrosis portal y persistencia de conductillos biliares, características morfológicas comunes de la FHC. En nuestros casos estudiados, 3 de ellos tuvieron lesiones renales. Los casos 2 y 3 presentaron ERPAR, el caso 4 cursó con ectasia tubular y en uno de los casos no hubo alteraciones. En 2 casos (50%), la FHC se encontró asociada a ERPAR, lesión renal que coexiste frecuentemente con la FHC (3).

En la tabla 2 se muestran las alteraciones extrahepáticas asociadas en los 4 casos. Las reacciones de inmunohistoquímica realizadas en cortes histológicos de hígado de embriones de 8,9 y 10 semanas de gestación ( tabla 3) mostraron positividad para CK 8,18,19 y laminina en la placa ductal, losconductos biliares y los hepatocitos (figuras ). La CK 7 fue negativa en los hígados de embriones.

Las reacciones de inmunohistoquímica realizadas en cortes histológicos de hígado de los 4 casos con FHC ( tabla 4), mostraron positividad para CK 7,8,18 y 19 en los remanentes de la placa ductal, los conductos biliares y focalmente en los hepatocitos en los casos 1 y 2 (50%); fueron positivas en los conductos biliares, focalmente en los remanentes de la placa ductal y negativas en los hepatocitos del caso 3, y positivas en los remanentes de la placa ductal y los conductos biliares del caso 4.

## DISCUSIÓN

La FHC se ha asociado con una gran variedad de malformaciones (1,3,4,5,6); la lesión renal más común es la ERPAR en casi la mitad de los casos; también se han reportado casos aislados asociados a enfermedad renal poliquística autosómica dominante (7).

La malformación de la placa ductal se ha considerado la estructura responsable de la génesis de la FHC. La placa ductal es una placa de hepatocitos, precursora de los conductos biliares, localizada alrededor de las ramas venosas portales; las células de la placa ductal expresan CK 8,18,19 y laminina (1). Esta placa aparece en la vida embrionaria a partir de la novena semana (8), durante el desarrollo se duplica y forma una red de conductos biliares; la placa y la mayoría de los conductos se reabsorbe al final del desarrollo y sólo persisten en promedio dos conductos en espacios porta pequeños o medianos. Esta placa desaparece progresivamente en los primeros meses de la vida posnatal aunque se han observado restos epiteliales en adultos (9). En el hígado normal del adulto los hepatocitos sólo expresan CK 8 y 18 mientras que las células de los conductos biliares intrahepáticos son positivas para CK 7 y 19 (1); a partir de la semana 10 del desarrollo embrionario la CK 19 progresivamente pierde positividad en los hepatocitos y persiste en las células de los conductos biliares (10). La intensidad de la expresión de CK 8,18 y 19 aumenta después de la semana 12 de gestación y persiste en hepatocitos de niños y adultos; mientras que las células pequeñas que forman la placa ductal se desarrollan durante las primeras seis semanas de gestación y puede ser una fuente de proliferación ductular en el hígado (9). Los estudios inmunohistoquímicos sugieren que los conductos biliares y hepatocitos tienen como origen una célula precursora común y el mesénquima que los rodea puede contribuir

al proceso de diferenciación de las células de la placa ductal (9). Van Eyken y col (8), demostraron que las placas en los conductos biliares se desarrollan en hepatocitos primitivos alrededor de las ramas de la vena porta. Stosiek y col (10) sostienen que los conductos biliares se desarrollan de hepatocitos especializados de una subpoblación de células madre troncal, localizada alrededor de las ramas de la vena porta. Los hepatocitos primitivos que rodean las ramas de la vena porta muestran reactividad para CK 7,8,18,19 y laminina (2,8,9,10). La falta de remodelación de la placa ductal resulta en persistencia de conductos biliares embrionarios, lo que ha sido llamado malformación de la placa ductal; dicha falla en la remodelación aparentemente está asociada con anomalías de las venas portales que traen como consecuencia obliteración e hipoplásia de las vénulas portales, estas anomalías de la placa ductal pueden ser responsables de enfermedades congénitas de los conductos biliares intrahepáticos en la que está incluida la FHC.

Los resultados obtenidos demuestran que las células que forman las estructuras biliares primitivas o placas ductales son positivas para CK 8,18,19 y laminina a partir de la semana 8 de gestación y persiste su positividad en células residuales de la placa ductal en la FHC. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la influencia de la malformación de la placa ductal en la morfogénesis de la FHC.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## REFERENCIAS

- 1.- Desmet V. What is congenital hepatic fibrosis?. *Hepatology* 1992;20:465-477.
- 2.- Desmet V. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992;4:1069-1083.
- 3.- Lieberman E., Salinas L., Gwinn J., Brennan L., Fine R and Landing B. Infantile polycystic disease of the kidneys and liver: clinical, pathological and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine* 1971;4:277-318.
- 4.- Nishimura G., Nakayama M., Fuke Y and Suehara N. A lethal osteochondrodysplasia with mesomelic brachymelia, round pelvis, and congenital hepatic fibrosis: two siblings born to consanguineous parents. *Pediatr Radiol* 1998;28:43-47.
- 5.- Bayraktar Y., Tuncer Z., Kabukcu A., Uzunalimoglu B and Ayhan A. Pregnancy complicated by congenital hepatic fibrosis with cavernous transformation of the portal vein: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1997;2:459-461.
- 6.- Fujiwara Y., Ohizumi T., Kakizaki G and Fujiwara T. Congenital dilatation of intrahepatic and common bile ducts with congenital hepatic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1976;2:273-274.
- 7.- Tazelaar H., Payne J. and Patel N. Congenital hepatic fibrosis and asymptomatic familial adult-type polycystic kidney disease in a 19-year-old woman. *Gastroenterology* 1984;86:757-60.
- 8.- Eyken P., Sciort R., Callea F., Van Der Steen K., Moerman P. and Desmet V. The development of the intrahepatic bile ducts in man: A keratin-immunohistochemical study. *Hepatology* 1988;6:1586-1595.
- 9.- Shah K and Gerber M. Development of intrahepatic bile ducts in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:597-600.
- 10.- Stosiek P., Kasper M. and Karsten U. Expression of cytokeratin 19 during human liver organogenesis. *Liver* 1990;10:59-63.