

AP-TEMA-2.pdf



clauumaar_



**PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS
ANATOMO-PATOLOGICOS**



3º Grado en Medicina



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

TEMA 2 – LESIONES POR TRASTORNOS METABÓLICOS

1. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

1.1- Depósitos intracelulares de proteínas

Vías de acumulación:

- Se presenta un exceso de proteína a la célula
- La célula sintetiza una proteína en exceso
- Disminución de la capacidad de degradación/ eliminación

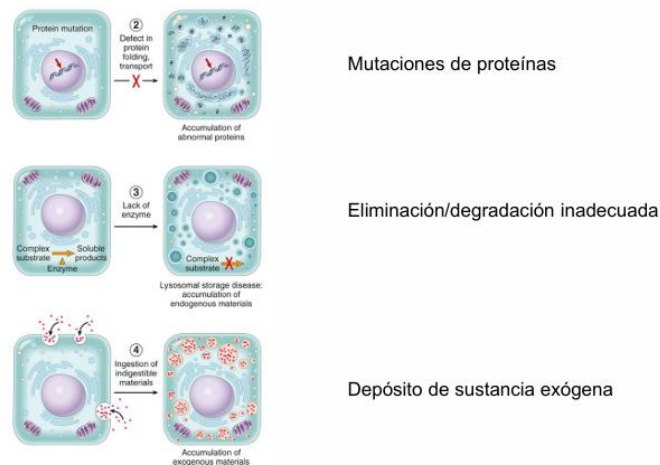
Se pueden depositar en:

- Citoplasma (orgánulos generalmente lisosomas)
- Núcleo (menos frecuente)

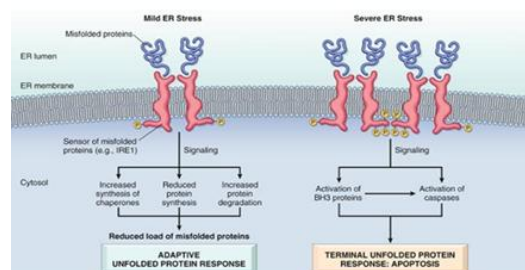
Puede ser:

- Sintetizada por la propia célula
- Producida a otro nivel

Puede causar diferentes grados de lesión celular



La acumulación de proteínas mal plegadas genera enfermedad por **deficiencia** de una proteína esencial e **inducción de la apoptosis**.



El **mal plegamiento** de proteínas es la principal alteración en varias **enfermedades neurodegenerativas** (Alzheimer, Parkinson, Huntington, ataxias espinocerebelosas, ELA)

Degeneración hialina

Depósito intra o extracelular de proteínas no estructurales. Homogeneización de los espacios intra y extracelulares por desnaturalización de proteínas.

Aspecto rosado, eosinófilo, homogéneo o vítreo con Hematoxilina eosina, que no indica muerte celular (es un término descriptivo)

Tipos:

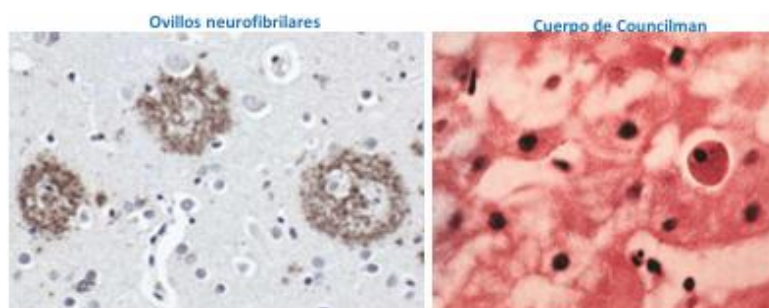
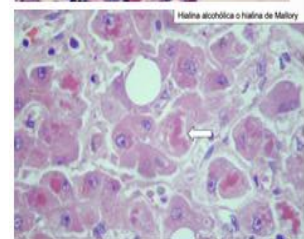
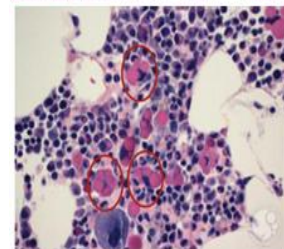
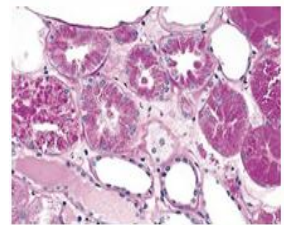
- Intracelular:

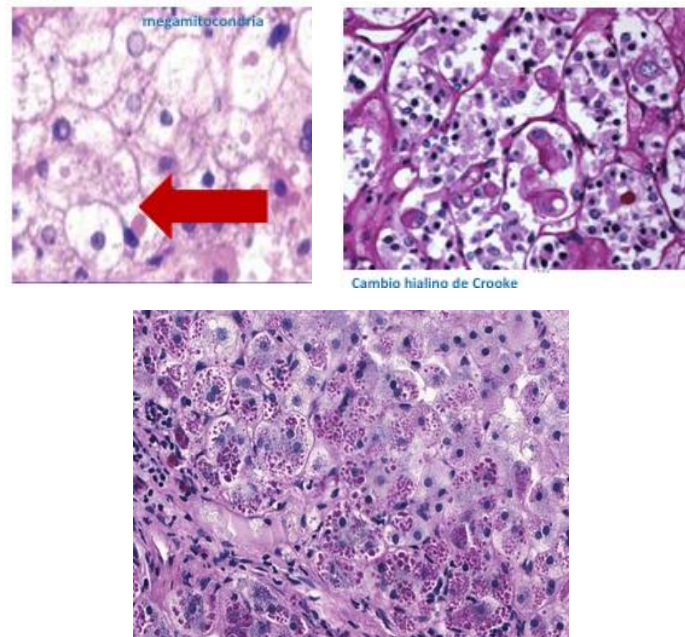
Masas esféricas de material homogéneo eosinófilo

Mecanismo de producción:

- Por aporte proteico excesivo
- Por lesión celular

- ✚ **Renal → Vacuolas de reabsorción en los túbulos renales proximales (Gotas hialinas rosadas):** proteinuria, síndrome nefrótico (reabsorción en vesículas de pinocitosis). Proceso reversible.
- ✚ **Acúmulo de inmunoglobulinas en células plasmáticas:** el citoplasma es eosinófilo y el núcleo se rechaza a la periferia: forman los **cuerpos de Russell**
- ✚ **Acúmulo de proteínas coaguladas** en el citoesqueleto, conformando unas estructuras raras, serpentiformes, muy eosinófilas que cuando se acumulan en **hígado** son la **Hialina de Mallory** (en la hepatitis alcohólica aguda, CBP...)
- ✚ **Acúmulo de proteínas** en enfermedades neurodegenerativas del SNC como los **ovillos neurofibrilares** del Alzheimer.
- ✚ **Cuerpos de Councilman:** hepatocitos apoptóticos con citoplasma eosinófilo retraídos y sin núcleo (hepatitis aguda, fiebre amarilla)
- ✚ **Megamitocondrias:** en la hepatopatía alcohólica
- ✚ **Cambio hialino de CROOKE:** células hipofisarias basófilas → degeneración vacuolar y degranulación síndrome de Cushing. Acumulación de filamentos intermedios en células de la hipófisis.
- ✚ **Tumores:** en el seno endodérmico...
- ✚ **Déficit $\alpha 1$ antitripsina:** depósitos hepatocitos periportales





Déficit alfa 1 antitripsina

Déficit alfa 1 antitripsina

Concepto:

- Mutación que provoca plegado anormal de A1AT
- Acúmulo proteína A1AT mal plegada en hígado
- Concentraciones muy bajas de A1 AT circulante (AR)

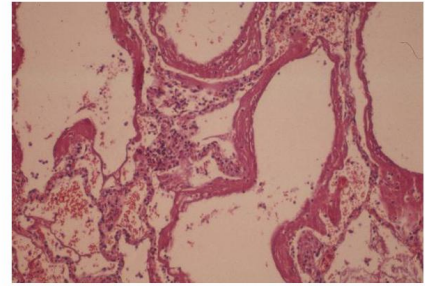
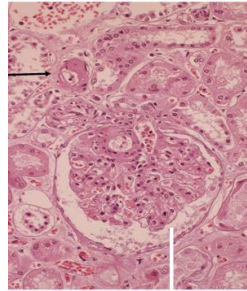
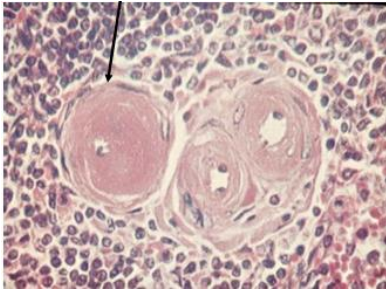
Clínica:

- Enfisema pulmonar (por acción de las proteasas no inhibidas)
- Hepatopatía:
 - **Inclusiones globulares citoplasmáticas PAS+ resistentes a la diastasa en hepatocitos**
 - **Hepatocitos periportales**
 - **Hepatitis-fibrosis-cirrosis**
 - Hepatitis neonatal con ictericia colestásica
 - Hepatitis o cirrosis en adolescencia
 - Clínica silente hasta cirrosis

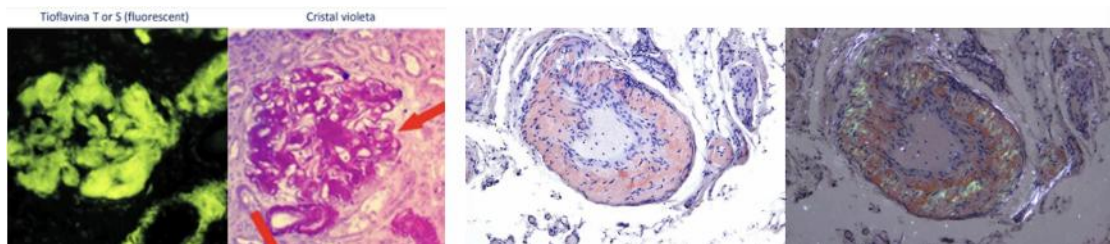
- Extracelular:

- Degeneración hialina del **tejido conectivo**: por desnaturalización de sus proteínas (en isquemia tisular, cicatrices queloides, enf. de las membranas hialinas, etc.)
- Degeneración hialina **vascular**: en HTA (arterioloesclerosis hialina), envejecimiento, microangiopatía diabética, tumores...

Distress respiratorio



1.2 – Amiloidosis

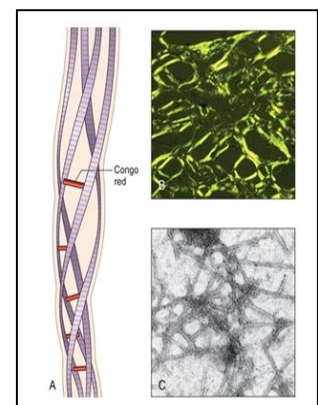


- **CONCEPTO:** enfermedad asociada a varios trastornos en la que hay **depósito EXTRACELULAR** de proteínas fibrilares que son responsables del daño tisular y alteración funcional.

TODOS los depósitos de amiloide están constituidos por fibrillas lineales no ramificadas, cada una constituidas por polipéptidos entretejidos en una conformación en forma de lámina plegada β . Características tintoriales similar al almidón (amilosa).

Birrefringencia verde manzana con el Rojo Congo y luz polarizada

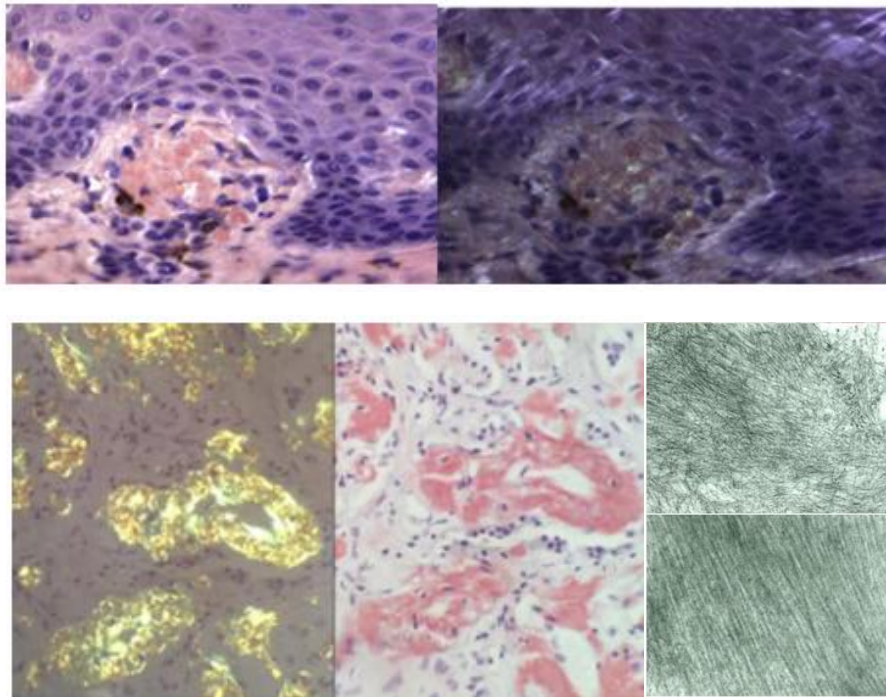
- **PATOGENIA:** Siempre tiene el mismo aspecto morfológico. No es una única entidad bioquímica (más de 30 proteínas diferentes). No es una única enfermedad.



Las proteínas normales se pliegan en una alfa hélice. Si se pliegan en **beta hélice** (insoluble y resistente a la proteólisis), esta proteína no se podrá desplegar. Se acumulará. No siempre es la misma proteína la que se pliega mal: distintos tipos de amiloidosis

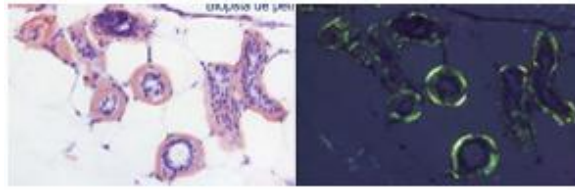
- **CONSTITUCIÓN:** acumulación en el espacio extracelular de proteínas insolubles (plegamiento beta)
 - COMPONENTE FIBRILAR: 95% (> 30)
 - COMPONENTE NO FIBRILAR, componente “P” y otras glucoproteínas: 5%

β plegada.....Birrefringencia Rojo Congo verde-manzana



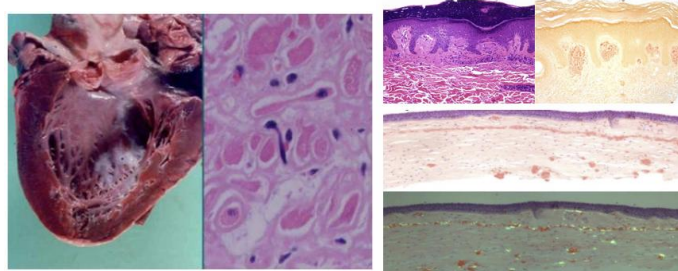
Formas más frecuentes de amiloide:

- **Amiloide AL → Cadenas ligeras de Inmunoglobulinas** (amiloide de cadena ligera). Fibrillas son fragmentos de cadenas ligeras o cadenas ligeras completas. Amiloidosis asociada o no a desordenes de células plasmáticas (A. Primaria)
 - **Amiloide AA →** derivada de la proteólisis de AAS (asociado al amiloide sérico) y producido en hígado. Asociado a procesos inflamatorios... (A. sistémica reactiva Secundaria)
 - **Proteína Amiloide β** → Derivada de la proteólisis de la proteína precursora del amiloide-PPA β . Placas cerebrales y vasos del Alzheimer
 - **Otras → Amiloide Transtiretina (TTR), etc.**
- **CLASIFICACIÓN** (bioquímica y clínica combinada)
 - **SISTÉMICAS** o generalizadas: **Afectan varios sistemas orgánicos**
 - **Primarias (AL):** se asocia a proliferación clonal de células plasmáticas y a enfermedades hematológicas (una de las causas es el mieloma)
 - **Sistémica reactiva o secundarias (AA)** a procesos inflamatorios crónicos (AR, EII...), infecciones (TBC, lepra...), tumores malignos (carcinoma de células renales y Hodgkin), enf. inmunológicas (AR, EII...)
 - **Heredofamiliares (AA):** poco frecuentes
 - Fiebre Mediterránea Familiar (A nefropática familiar-AR) AA
 - Amiloidosis Transtiretina **TTR mutada**
 - Polineuropatías Amiloidóticas Familiares
 - Depósitos cardíacos
 - **Amiloidosis asociada a hemodiálisis** (I. Renal): **β_2 microglobulina**. Poco frecuente.
 - **Amiloide endocrino:** tumores, carcinoma medular de tiroides
 - **Amiloide del envejecimiento:** Depósito preferentemente en el corazón. **TTR normal (no mutada):** da miocardiopatías y arritmias



➤ **LOCALIZADAS: Afecta a un solo órgano o tejido**

- Pulmón, laringe, piel, vejiga, lengua, cornea (distrofia corneal de Laticce), corazón.
- Puede dar masas nodulares visibles macroscópicamente o ser evidentes solo al microscopio



• **MACROSCOPÍA:**

- No expresión
- Acumula en grandes cantidades → aumento del tamaño del órgano, coloración grisácea, consistencia dura y cerúlea
- Atrofia del órgano

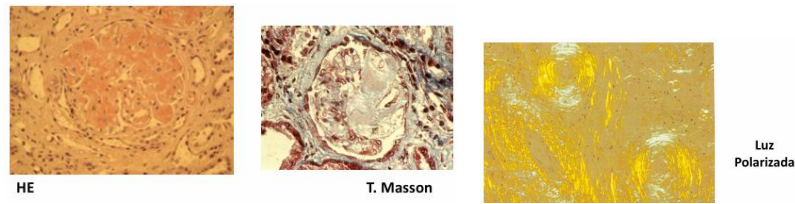


• **MICROSCOPÍA:**

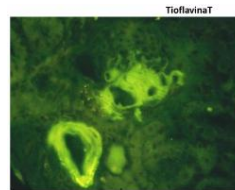
- Sustancia EXTRACELULAR
- Amorfa, eosinófila e hialina
- Cerca de las membranas basales
- Erosiona, rodea y destruye las células
- AL: depósitos vasculares y perivasculares

• **TINCIONES:**

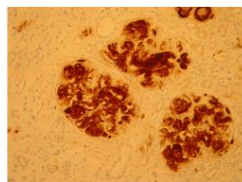
- **Tinción Rojo Congo:** rosa-rojizo y con luz polarizada amarillo verde manzana (β plegada común a todas las A)
Rojo Congo + Permanganato potásico AA pérdida de afinidad RC AL mantienen afinidad RC



- **Tioflavina T (microscopio de fluorescencia): verde**



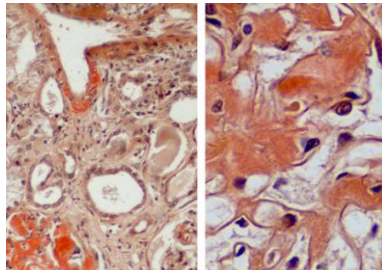
- **Inmunohistoquímica: AL, AA, TTR, β AB...**



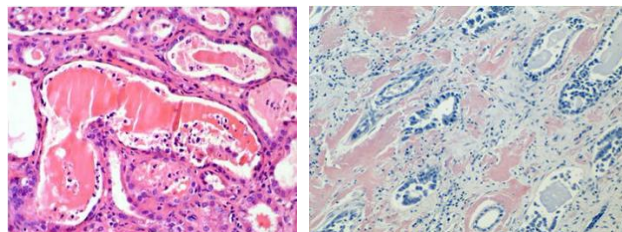
Aamiloidosis renal Antisero AA

Anatomía patológica por órganos

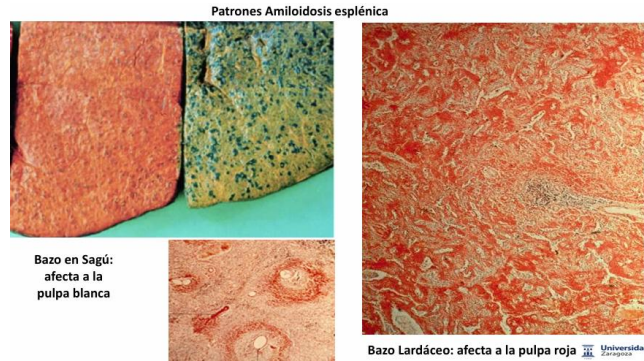
- **Riñón** (amiloidosis renal) → órgano más frecuentemente afectado y más importante ya que es la causa de muerte por insuficiencia renal. Proteinuria no selectiva con o sin Síndrome nefrótico. Microscopía: Glómerulos (mesangial, subendotelial, subepitelial)



- **Intersticio** (amiloidosis intersticial) → peritubular, intraluminal. Mieloma
- **Vasos:** ↑ pared, ↓ atrofia



- **Bazo** (amiloidosis esplénica) → normal o esplenomegalia (800 gr.)



- Otros órganos → **hígado, corazón, adrenal, tiroides, gastrointestinal, respiratoria, SNC y tejidos blandos**

Sospecha de amiloidosis

1. BIOPSIA

Gingival, rectal, renal, Grasa abdominal (baja sensibilidad)

ROJO CONGO

TIOFLAVINA T INMUNOHISTOQUIMICA

2. CLÍNICA:

Ausente o diversos síntomas según cantidad y localización de los depósitos. La afectación más frecuente e importante es la renal, ya que produce Insuficiencia renal y con frecuencia es la causa de muerte.

3. EVOLUCIÓN A. SISTÉMICA: Mala

AL (no mieloma) evolución 2 años. **Peor** Mieloma

A Reactiva: Mejor. Control enfermedad subyacente

Pigmentaciones

➤ **CONCEPTO** un pigmento es una sustancia con color propio Normal / Acúmulo

➤ **CLASIFICACIÓN:**

- **EXÓGENAS:** Proceden del exterior → puerta de entrada (carbón, sílice, asbesto, tatuajes, pigmentos argénticos, saturnismo, amiodarona)
- **ENDÓGENAS** (melanina...)

P. EXÓGENAS: con vía de entrada respiratoria

✚ **La reacción del pulmón depende** del tamaño - pequeñas (>5-10 micras; < 0,5 micras; **1-5 micras**) - y de la reactividad de las partículas.

✚ **Macrófago alveolar:** Fagocita-Activación citoquinas inflamatorias-activación fibroblastos

✚ **Partículas llegan a linfáticos:** generan respuesta inmunitaria partículas y/o proteínas propias

✚ **Humo del tabaco empeora los efectos de los polvos minerales**

EJEMPLOS

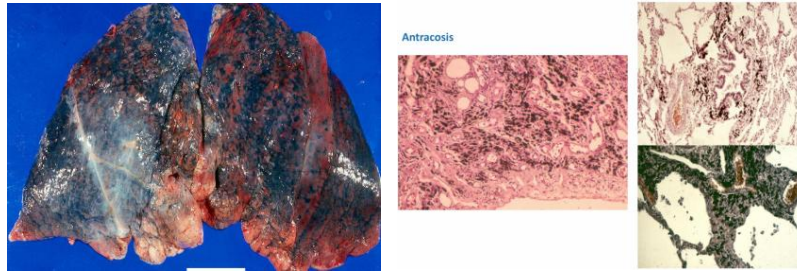
CARBÓN: inhalación-fagocitosis por macrófagos alveolares-transporte por linfáticos a ganglios traqueobronquiales regionales. Color negro. Poco reactivas.

ANTRACOSIS: asintomática. No reacción celular perceptible.

NEUMOCONIOSIS de los mineros del carbón:

- N.Simple: disfunción pulmonar pequeña o nula. Máculas o nódulos de carbón más grandes.

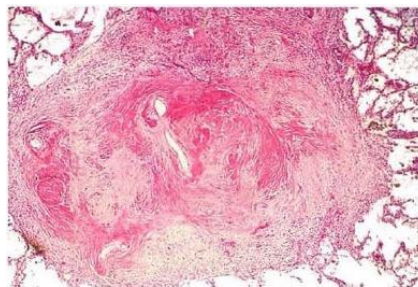
-N.Complicada o Fibrosis masiva progresiva: fibrosis con deterioro de la función pulmonar. Confluencia de los nódulos de carbón. Cicatrices negras, con colágeno denso y pigmento



SÍLICE: inhalación sílice cristalina-fibrogénica (cuarzo). Las partículas de sílice condicionan la posterior liberación de mediadores inflamatorios (fibronectina entre otros). Cuando el cuarzo se mezcla con otros minerales, disminuye su efecto fibrogénico.

Morfología → **Nódulos silicóticos**: pequeñas fibras de colágena hialinizadas concéntricas sobre centro amorfo. Débilmente refringentes con luz polarizada. Estos pequeños nódulos pueden confluir conforme progresa la enfermedad y formar cicatrices colagenosas duras.

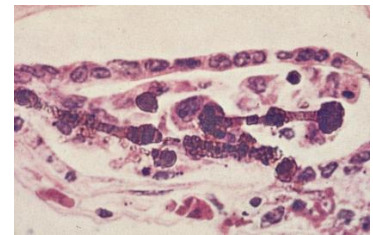
Clínica → asintomáticos. Disnea en fase tardía, HT pulmonar y cor pulmonale. Mayor susceptibilidad a TBC.



ASBESTOSIS y enfermedades relacionadas con el amianto. Fibrosis pulmonar difusa.

Cuerpos de amianto: bastones pardo-dorados fusiformes o arrosariados con centro traslúcido. Fibras de amianto revestidos de material proteináceo con Fe.

Fibrosis intersticial parenquimatosa, Placas pleurales: colágeno denso con calcio. Derrame y fibrosis pleurales → CA pulmonar, mesotelioma pleural y peritoneal: fibras- iniciador y promotor tumoral, CA de laringe



Tatuajes:

Complicaciones: poco frecuentes

Infecciones: Estafilococo Aureus, Hepatitis C

Alergias a la tinta

Tinta roja: Titanio o Mercurio..dermatitis crónicas

Alteraciones del sistema inmunológico (metales, hollín, sales)

Granulomas: colores azul, verde, rojo o púrpura

OTRAS → **Pigmentos Argénticos**: nitrato de plata. Muy raras

Saturnismo: poco frecuente por **amiodarona**

P. ENDÓGENAS

CONCEPTO: Pigmentos elaborados por células propias

DERIVADAS de la hemoglobina

HEMOGLOBINOLISIS:

HEMOSIDERINA, mioglobina, metahemoglobina, hematina y hematoidina, pigmento palúdico.

BILIRRUBINA

SÍNTESIS de Hemoglobina (grupo HEM+globina): **PORFIRIAS**

DERIVADAS de la TIROSINA:

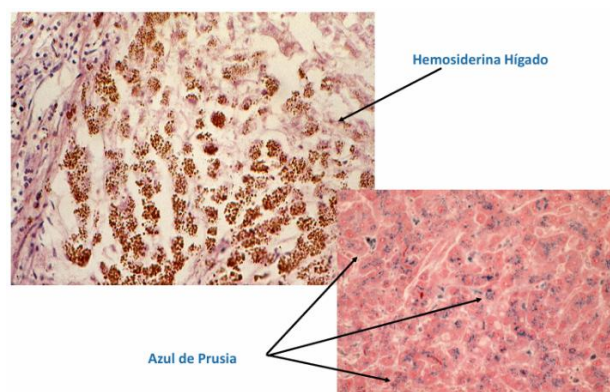
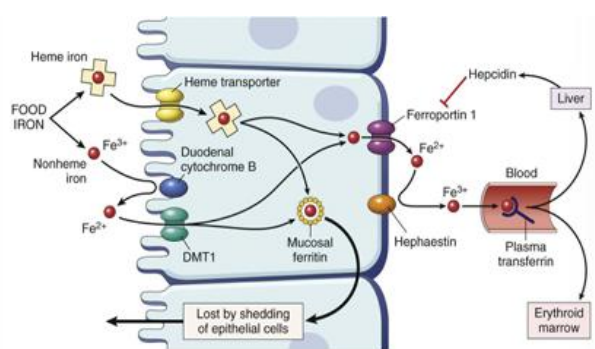
Melanina

LIPOPIGMENTOS:

LIPOFUSCINA Y CEROIDE

Hemosiderina

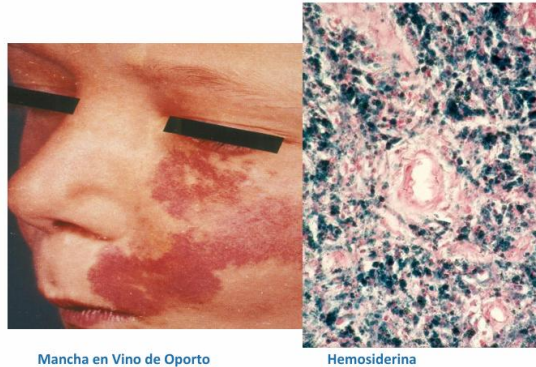
- **CARACTERÍSTICAS**: Amarillo dorado pardo granular. Se acumula cuando existe exceso de Fe sistémico o local.
- **METABOLISMO del HIERRO: Hemosiderina**: Agregados en partículas densas formando micelas (apoferritina)
- La hemosiderina se deposita normalmente en órganos como m. ósea, bazo, hígado
- **Tinciones**: AZUL de PRUSIA, tinción de Perls
- **HEMOSIDEROSIS**: Acúmulo de hierro preferentemente en forma de hemosiderina en los tejidos
→ TIPOS : LOCALIZADA/GENERALIZADA



Hemosiderosis localizada

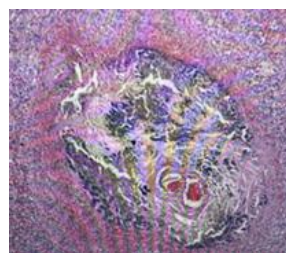
- **M. óptica**: Hemosiderina + macrófagos
- **HEMORRAGIAS LOCALIZADAS**: "CARDENAL": Hemoglobina (azul-rojizo)—Bilirrubina (azul-verde) ---Biliverdina (verde)---hemosiderina (amarillo)

- **HEMANGIOMAS** (Tumores vasculares)
- **INFARTOS ANTIGUOS** (hemorragia inicial)
- **HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA** acúmulos de macrófagos cargados de Fe en luces alveolares, hiperplasia de neumocitos y tabiques engrosados
- **ESTENOSIS MITRAL:** pequeñas hemorragias en pulmón—macrófagos: **células cardíacas o cardíales**



Hemosiderosis generalizada

- **CAUSAS:** Transfusiones sanguíneas, anemias hemolíticas, talasemia y anemias crónicas, prótesis valvulares cardíacas, cirrosis, alcoholismo, porfiria cutánea tarda, sobrecarga de hierro neonatal o insuficiencia renal crónica
- **MORFOLOGÍA:** Distribución del Fe varía según la causa de la hemosiderosis; los gránulos de hemosiderina se encuentran en fagosomas de macrófagos y células parenquimatosas
 - Hígado: células de Küpffer—células hepatocitarias
Células sistema monocítico fagocitario piel, ganglios, bazo, tiroides, suprarrenal, pulmón y riñones.
 - Bazo y tiroides: afinidad por f. elásticas-depósito Ca^{++} y hemosiderina: **Cuerpos de Gamna-Gandy (nódulos sideróticos)**, no son calcificaciones reales, sino depósitos de pigmento ferrico: hemosiderina
- **CLÍNICA:** Asintomática o similar a hemocromatosis



Cuerpos de Gamna-Gandy

Hemocromatosis hereditaria

- **CONCEPTO:**
 - Aumento de la absorción de Fe x error congénito del metabolismo (AR)
 - Mutación gen HFE brazo corto del cromosoma 6 (H clásica vinculada-H tipo 1)
 - Otras alteraciones...No vinculadas (H. tipo II -juvenil 2A y 2B)
 - Otras...
 - $\uparrow$ Fe corporal en cel. parenquimatosas

- Más frecuente en varones Fe deposita hígado y páncreas. También: corazón, articulaciones y órganos endocrinos.

- **TRIADA:**

CIRROSIS MICRONODULAR PIGMENTADA 80 %

DIABETES MELLITUS (75-80%)

PIGMENTACION CUTÁNEA (75-80%)

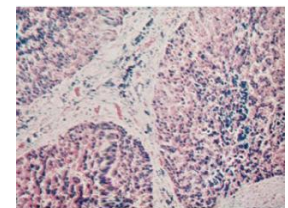
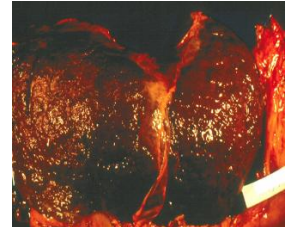
DIABETES BRONCEADA

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hígado

Microscopia → hígado levemente aumentado de tamaño. Marrón-chocolate

Microscopia → gránulos hemosiderina: 1º hepatocitos periportales, c. conductos biliares y c. Küpffer. Poca inflamación, sideronecrosis (necrosis de hepatocitos con Fe y macrófagos). Tabiques fibrosos unen espacios porta y nódulos regeneración **CIRROSIS MICRONODULAR** (↓ T) **HEPATOCARCINOMA** 15-20 %



Páncreas

Depósito de hemosiderina

P. exo-endocrino

Fibrosis Intersticial pancreática (↓T, marrón)

Piel

Hiperpigmentación: **color gris-pizarra**

Depósitos hemosiderina en macrófagos y fibroblastos dérmicos

Aumento en la producción de melanina

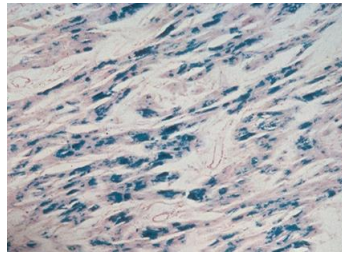
Glándulas endocrinas

Testículo: atrofia. Disminución de HCG y testosterona



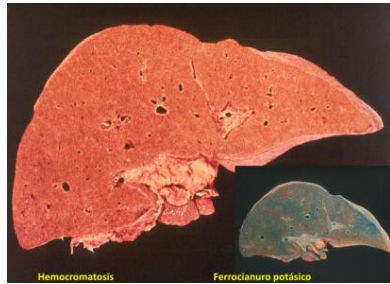
Corazón

Hemosiderina fibras miocárdicas y fibrosis intersticial: **hipertrofia parda** (color marrón)



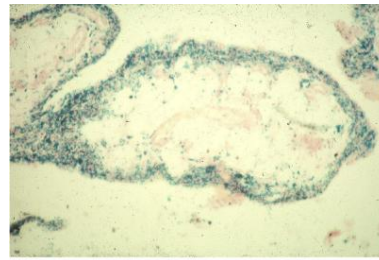
Articulaciones

Sinovitis aguda. Pseudogota (cristales de pirofosfato de Ca)



Hemocromatosis

Ferrocianuro potásico



Hemosiderosis sinovial

CUESTIONARIO

Pregunta 1: ¿Cuál de los siguientes mecanismos de acumulación de proteínas intracelulares conduce a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y Huntington, y puede inducir la apoptosis?

- A. La reabsorción en vesículas de pinocitosis en los túbulos renales.
 - B. El exceso de proteína presentada a la célula.
 - C. La disminución de la capacidad de degradación o eliminación.
 - D. La síntesis celular de una proteína en exceso.
 - E. La acumulación de proteínas mal plegadas.
-

Pregunta 2: La Degeneración Hialina (DH) es un término descriptivo que implica el depósito de proteínas no estructurales. ¿Cuál es la descripción macroscópica o microscópica típica de la DH con la tinción de Hematoxilina eosina?

- A. Apariencia de lámina plegada.
 - B. Birrefringencia verde manzana.
 - C. Formación de inclusiones globulares citoplasmáticas PAS+ resistentes a la diastasa.
 - D. Aspecto rosado, eosinófilo, homogéneo o vítreo.
 - E. Coloración amarillo dorado pardo granular.
-

Pregunta 3: El depósito intracelular de proteínas puede manifestarse de diversas formas. En el caso del acúmulo de inmunoglobulinas en células plasmáticas, que hace que el citoplasma sea eosinófilo y el núcleo se rechace a la periferia, se forman estructuras denominadas:

- A. Hialina de Mallory.
 - B. Vacuolas de reabsorción.
 - C. Megamitocondrias.
 - D. Cuerpos de Russell.
 - E. Cuerpos de Councilman.
-

Pregunta 4: En el contexto de la Amiloidosis, la confirmación diagnóstica requiere una tinción especial que revela la conformación molecular de las fibrillas. ¿Qué técnica tintorial muestra una birrefringencia verde manzana con luz polarizada, lo cual es común a todas las amiloidosis?

- A. Tinción de Perls.
- B. Hematoxilina eosina (HE).
- C. Azul de Prusia.

D. Rojo Congo y luz polarizada.

E. Tioflavina T, sin fluorescencia.

Pregunta 5: La Amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares. ¿Cuál de los siguientes tipos de amiloide se deriva de la proteólisis de la proteína precursora del amiloide (PPA) y se deposita en las placas cerebrales y vasos del Alzheimer?

A. Amiloide AL (Cadenas ligeras de Inmunoglobulinas).

B. Amiloide AA (Derivado de AAS).

C. Amiloide Transtiretina (TTR) normal.

D. Amiloide 2 microglobulina.

E. Proteína Amiloide.

Pregunta 6: La Amiloidosis Sistémica Reactiva (Secundaria) se asocia a procesos inflamatorios crónicos, infecciones o tumores malignos, y está constituida por el Amiloide AA. ¿Cuál es una característica que permite diferenciar el Amiloide AA del Amiloide AL en el laboratorio, según las tinciones descritas?

A. El Amiloide AL no se tiñe con Rojo Congo.

B. El Amiloide AA pierde afinidad por el Rojo Congo después de un tratamiento con Permanganato potásico.

C. El Amiloide AL pierde afinidad por el Rojo Congo después de un tratamiento con Permanganato potásico.

D. El Amiloide AA no reacciona al Tioflavina T.

E. El Amiloide AL es producido en el hígado.

Pregunta 7: La Hemosiderosis se define como el acúmulo de hierro en forma de hemosiderina en los tejidos. En el caso de una **Hemosiderosis Localizada** producida por una hemorragia ("cardenal"), ¿cuál es la secuencia de coloración descrita en la degradación de la hemoglobina hasta la hemosiderina?

A. Bilirrubina (azul-verde) Hemoglobina (azul-rojizo) Hemosiderina (amarillo).

B. Biliverdina (verde) Hemosiderina (amarillo) Hemoglobina (azul-rojizo).

C. Hemoglobina (azul-rojizo) Bilirrubina (azul-verde) Biliverdina (verde) Hemosiderina (amarillo).

D. Hemosiderina (amarillo) Bilirrubina (azul-verde).

E. Biliverdina (verde) Bilirrubina (azul-verde) Hemosiderina (amarillo).

Pregunta 8: La Hemocromatosis Hereditaria es un trastorno que implica un aumento de la absorción de hierro y su depósito en células parenquimatosas. ¿Cuál es la tríada clínica esencial asociada a esta enfermedad, además de la Cirrosis Micronodular Pigmentada?

- A. Hepatitis neonatal con ictericia colestásica y atrofia testicular.
 - B. Síndrome nefrótico y atrofia de la glándula tiroides.
 - C. Neumoconiosis simple y artropatía.
 - D. Diabetes Mellitus y Pigmentación Cutánea.
 - E. Polineuropatía amiloidótica y miocardiopatía.
-

Pregunta 9: Las Neumoconiosis son causadas por el acúmulo de pigmentos exógenos inhalados. En el caso de la Silicosis, ¿qué describe la morfología de los Nódulos Silicóticos?

- A. Bastones pardo-dorados fusiformes o arrosariados con centro traslúcido.
 - B. Nódulos de carbón confluentes que forman cicatrices negras.
 - C. Pequeñas fibras de colágena hialinizadas concéntricas sobre centro amorfo.
 - D. Depósitos de pigmento ferrico y calcio en el bazo.
 - E. Fibrillas en haces entrelazados depositados cerca de las membranas basales.
-

Pregunta 10: En el Déficit de 1 Antitripsina (A1AT), la mutación provoca el plegado anormal de la proteína y su acúmulo en el hígado. ¿Qué característica histopatológica específica hepática se observa en esta condición?

- A. La presencia de la Hialina de Mallory en el citoplasma.
- B. La presencia de Cuerpos de Councilman en hepatocitos.
- C. La Degeneración Hialina de CROOKE en células basófilas.
- D. La acumulación de megamitocondrias en la hepatopatía alcohólica.
- E. Inclusiones globulares citoplasmáticas PAS+ resistentes a la diastasa en hepatocitos periportales.