

Colesterolosis vesicular: algunos aspectos de su fisiopatología

Owen Korn B.⁽¹⁾, Iván Gallegos M.⁽²⁾, Carmen Hurtado H.⁽³⁾, Julia Guerrero P.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Departamento de Cirugía, HCUCH.

⁽²⁾Servicio de Anatomía Patológica, HCUCH.

⁽³⁾Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

⁽⁴⁾Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

Gallbladder cholesterolosis is a nosological clinical entity where the central element is the deposit of lipids in immune cells that reside under the gallbladder epithelium. The mechanisms involved in its development are not entirely clear, but they seem to have some resemblances that are observed in the wall of the arteries with atherosclerosis. The lipid-laden cells observed in the gallbladder wall appear to share many of the characteristics of atherosclerosis foam cells, which by means of scavenger receptors have endocited oxidized low-density lipoproteins and accumulate them in their cytoplasm. Foam cells, in themselves, are not dangerous, but in atherosclerosis at least they can become a problem when they are located in vessels and specific anatomic sites. The role they may have in the gallbladder is not known to date. We will review some considerations that seem relevant to us to elucidate if these entities share the same protagonist: macrophages transformed by modified lipids.

Fecha recepción: julio 2017 | Fecha aceptación: septiembre 2017

INTRODUCCIÓN

La coleslerolosis es una condición anatomopatológica caracterizada por el depósito anormal de colesterol en un tejido o vaso sanguíneo, similar a lo observado en la enfermedad de Tangier, nombre con el que se conoce a un trastorno hereditario con severa reducción en la cantidad de lipoproteínas de alta densidad⁽¹⁾.

Los depósitos de colesterol pueden ocurrir en dife-

rentes localizaciones⁽²⁾. Conocemos con el nombre de aterosclerosis a los depósitos lipídicos vasculares, xantomas a los depósitos bajo la epidermis, xantelasma a los localizados cerca del canto interno del ojo y arco senil a los de la periferia de la córnea, mientras que se reserva el nombre de coleslerolosis para el depósito de colesterol observado en la pared de la vesícula biliar. En este artículo revisaremos algunos aspectos de la fisiopatología de la coleslerolosis vesicular.

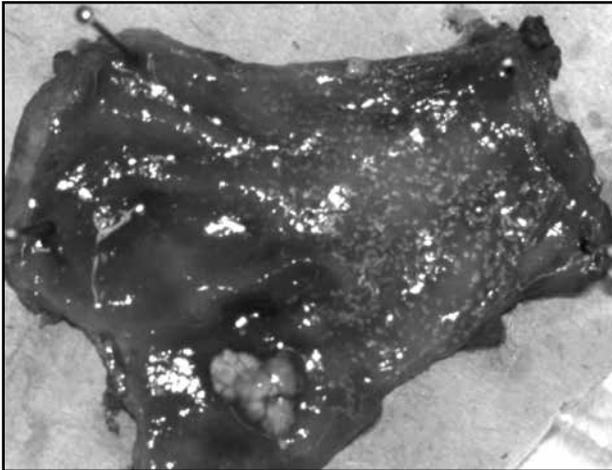


Figura 1. Vesícula biliar con colesterosis y pólipo de colesterol.

HISTOLOGÍA

El término colesterosis de la vesícula biliar se refiere a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en el citoplasma de macrófagos que se ubican en la lámina propia de la pared de la vesícula biliar, ya que esta carece de submucosa. Estos macrófagos, también llamados células espumosas o *foam cells*, pueden distribuirse difusamente en retícula o como acúmulos focales que solevantando el epitelio adquieren la denominación de pólipos de colesterol o colesterinicos (Figuras 1 y 2). El aspecto macroscópico que adopta la superficie de la mucosa vesicular depende de la cantidad y distribución de estos macrófagos, ya sea en un patrón reticular de color amarillo oro (vesícula fresa) o coexistir con acúmulos de aspecto polipoideo⁽³⁾. Cuando el contenido de estas células es observado bajo microscopía con luz polarizada se observan las denominadas cruces de Malta que corresponden a cristales líquidos de colesterol (Figura 3), etapa intermedia en la formación de cristales sólidos.

Desde un punto de vista histológico, la colesterosis ha sido clasificada como una lesión de la vesícula biliar de carácter benigno y pseudotumoral junto a los pólipos de colesterol y los pólipos

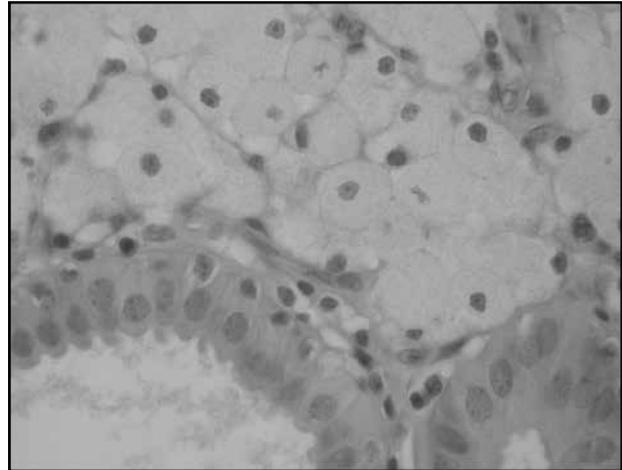


Figura 2. Células espumosas o *foam cells* en lámina propia vesicular.

inflamatorios⁽⁴⁾. Con frecuencia, la colesterosis es un hallazgo incidental a veces observable y descrita en ecotomografías vesiculares o en las colecistectomías realizadas por litiasis, con valores de prevalencia que varían entre 9–26%⁽⁵⁾, mientras que en series de casos de autopsia, la prevalencia reportada es cercana al 12%⁽⁶⁾. Desde un punto de vista clínico, la colesterosis suele ser asintomática o asociada a síntomas de tipo biliar; sin embargo, la indicación quirúrgica propiamente tal de la colesterosis o de los pólipos de colesterol es controversial.

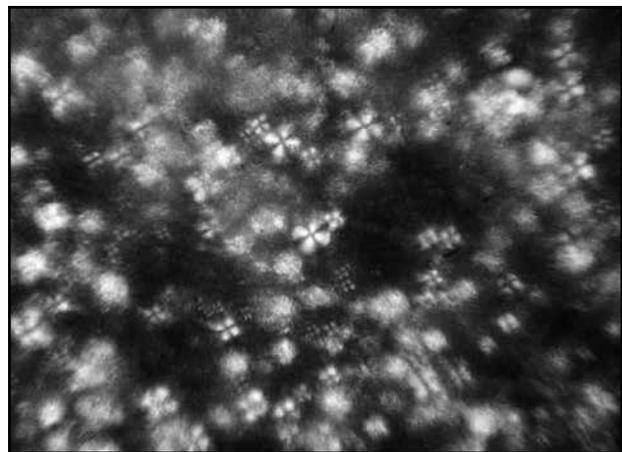


Figura 3. Cruces de Malta que corresponden a cristales líquidos de colesterol esterificado, al observar el contenido de las células espumosas bajo visión microscópica con luz polarizada.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR LITIASIS VESICULAR Y COLESTEROLISIS

Los estudios que han buscado relacionar el desarrollo de pólipos de colesterol y específicamente de colesterosis de la vesícula biliar con factores relacionados con el estilo de vida tales como el consumo de alcohol y el hábito tabáquico, son controversiales. También son controvertidos los resultados de estudios de asociación con el índice de masa corporal⁽⁷⁾, los niveles plasmáticos de colesterol⁽⁸⁾ y con el desarrollo de litiasis vesicular^(9,10). Interesantemente, estudios nacionales⁽¹¹⁾ y otros⁽¹²⁾ han demostrado una fuerte asociación negativa entre la presencia de colesterosis y el cáncer vesicular. Hasta la fecha el mecanismo “protector” del desarrollo de cáncer vesicular no ha sido aclarado; sin embargo, un estudio reciente basado en el análisis retrospectivo de 432 vesículas que no incluyó a pacientes con diagnóstico preoperatorio de cáncer, encontró que en el 18% el diagnóstico histopatológico fue concordante con colesterosis y, sorprendentemente, mostró que había correlación entre ésta y la presencia de metaplasia⁽¹³⁾.

PATOGENIA DE LA COLESTEROLISIS

Desde el punto de vista de la patogenia, son numerosos los estudios enfocados en el análisis del metabolismo del colesterol en la mucosa vesicular. En general, los estudios analizan tanto el flujo de colesterol desde la bilis, las enzimas que participan en el metabolismo intracelular de colesterol y la participación de oxisteroles biliares, todos ellos con resultados variables. De hecho, mientras algunos no han encontrado asociación entre colesterosis y niveles plasmáticos elevados de colesterol⁽¹⁴⁾, otros sí lo han hecho⁽¹⁵⁾.

La presencia de células espumosas o *foam cells* bajo la mucosa vesicular define la colesterosis⁽¹⁶⁾. Estos mismos macrófagos cargados con

grasa se observan en las paredes de los vasos sanguíneos de pacientes en las fases iniciales de la aterosclerosis (estrías grasas, *fatty streak*). Esto es, macrófagos de la íntima de los vasos sanguíneos que se han “transformado” y que en dicha transformación se piensa participan lipoproteínas de baja densidad (LDL) tales como LDL oxidadas (oxLDL) o mínimamente modificadas (mmLDL)⁽¹⁷⁾.

El origen de los lípidos que transforman a los macrófagos es un tema controversial y no resuelto, si bien hay quienes han propuesto que se trataría de lípidos sintetizados por las células del epitelio de la mucosa vesicular y que son liberados al espacio subepitelial y fagocitados por macrófagos allí residentes los que luego se “transforman” en células espumosas de una manera similar a lo que ocurre con las células espumosas de la pared de arterias con aterosclerosis⁽¹⁶⁾, sin que hasta la fecha esto haya sido demostrado en forma directa.

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE COLESTEROL

El colesterol es una molécula biológica con importantes roles, dado que participa en la estructura de la membrana celular así como en la síntesis de otras moléculas biológicamente relevantes como son hormonas y ácidos biliares. El colesterol puede ser obtenido desde la dieta y también de la síntesis de novo, independiente de su origen éste se transporta en la sangre formando parte de las lipoproteínas. El colesterol se almacena en las células en forma de éster de colesterol. La síntesis y utilización de colesterol deben ser finamente regulados a fin de prevenir su sobre acumulación y el depósito anormal, por ejemplo, en las arterias coronarias, condición considerada el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria.

La principal fuente orgánica de colesterol es la dieta: poco menos de la mitad del colesterol deriva de la biosíntesis de novo, la cual tiene lugar en el hígado (10%) y en el intestino (15%). A partir de ácidos grasos o de piruvato, una reacción de oxidación en las mitocondrias genera acetil-CoA, el cual es transportado hasta el citoplasma celular; el acetil-CoA también puede ser generado en el citoplasma producto de la oxidación de etanol. Todas las enzimas involucradas en las reacciones de reducción de la biosíntesis de colesterol utilizan como cofactor a NADPH. El proceso total de la biosíntesis de colesterol puede ser resumido en:

1. Acetil-CoA genera 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), reacción catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa
2. Conversión de HMG-CoA a mevalonato
3. Mevalonato se convierte en una molécula isopreno denominado isopentil pirofosfato (IPP) en cuya síntesis ocurre la pérdida de CO₂.
4. IPP se convierte en escualeno.
5. Escualeno se convierte en colesterol.

La etapa limitante de la velocidad de síntesis del

colesterol es aquella en la que participa la enzima HMG-CoA reductasa.

La movilización o transporte de los lípidos en un medio acuoso como es el torrente sanguíneo, requiere de la participación de proteínas específicas, denominadas apolipoproteínas (apo). Esta unidad transportadora formada por el lípido transportado y la apo es lo que se conoce con el nombre de lipoproteínas. Los principales lípidos transportados por las lipoproteínas incluyen colesterol no esterificado, colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo a la densidad a la que pueden ser aisladas por el método de separación denominado ultracentrifugación: VLDL (*very low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*) responsable junto a las VLDL del transporte de triglicéridos; LDL (*low density lipoprotein*) responsable del transporte y entrega de colesterol a las células, las cuales expresan en superficie receptores para las apoB-100 y apo E que la forman; y HDL (*high density lipoprotein*) que está formada principalmente por apoA-I, transporta ésteres de colesterol y es fundamental para el transporte reverso de colesterol (Figura 4).

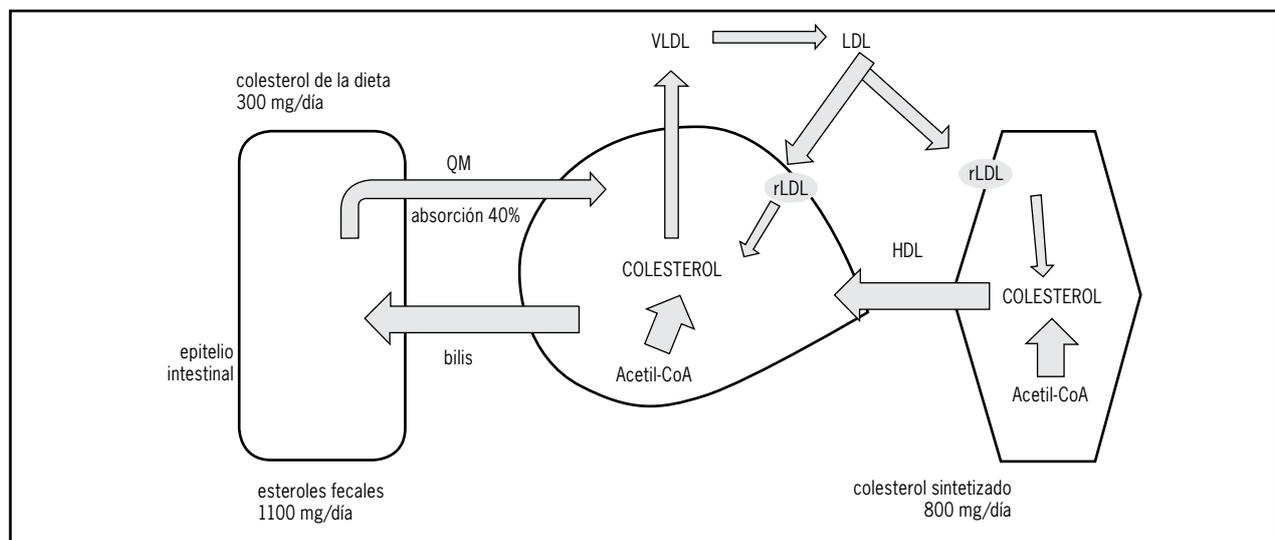


Figura 4. Homeostasis general del colesterol. HDL lipoproteínas de alta densidad; LDL lipoproteínas de baja densidad; rLDL receptor de LDL; VLDL lipoproteínas de muy baja densidad; QM quilomicrones.

COLESTEROL EN LA PARED DE LA VESÍCULA BILIAR

La función principal de la vesícula biliar es almacenar y concentrar la bilis. Este proceso, en conjunto con la secreción de colesterol al interior de la bilis por la membrana canalicular del hepatocito, lleva a que la bilis de la vesícula contenga altas concentraciones de colesterol, condición que resulta fundamental para la formación de cálculos de colesterol. Las células epiteliales de la vesícula también absorben colesterol desde la bilis, pero la forma en que lo hacen es desconocida. Se sabe, sin embargo, que el paso del colesterol hacia las células epiteliales requiere la participación de proteínas transportadoras –tales como las *ATP binding cassette (ABC) A1*– localizadas en la superficie apical y basolateral de éstas así como de apolipoproteínas presentes en la bilis y en las células epiteliales⁽¹⁸⁾. Existen antecedentes que sugieren que las señales que reciben las células epiteliales para influenciar la captación de colesterol, tráfico intracelular y eflujo, provienen de la bilis y estas señales incluyen al propio colesterol biliar, oxisteroles –derivados del colesterol que sirven como sustratos intermediarios de la síntesis de hormonas esteroideas y ácidos biliares– y apolipoproteínas biliares como apoA-I⁽¹⁹⁾. La carga de colesterol celular constituye, por otra parte, el estímulo para que las células epiteliales transcriban y expresen apoE la cual es secretada al compartimento basolateral en donde facilita el eflujo de colesterol mediado por ABCA1⁽¹⁹⁾.

El colesterol movilizado se localiza en la región subepitelial y puede contribuir a la formación de colesterosis y esta modificación de la concentración de colesterol en la bilis hace que ésta adquiera un perfil más antitogénico^(20,21).

RELACIÓN ATEROGÉNESIS Y COLESTEROLISIS

La aterosclerosis es la patología vascular de mayor prevalencia. Los factores de riesgo tradicionales para ella son la diabetes mellitus, hábito tabáquico, obesidad, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, entre otros; sin embargo, existe un alto porcentaje de eventos cardiovasculares –infarto agudo al miocardio y accidentes cerebrovasculares– en los que estos factores de riesgo no están presentes de modo que existirían otros factores favorecedores de la progresión de la aterosclerosis. En pacientes con enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido, son ejemplos de condiciones clínicas con aterosclerosis acelerada, de modo que es posible plantear que mecanismos inmunoinflamatorios podrían tener un rol central^(22,23).

El desarrollo de la lesión ateromatosa requiere de la participación de distintos tipos celulares tales como células del endotelio vascular, inmunes y musculares lisas con una lesión que está formada por una zona central de material lipídico desorganizado, restos celulares, fibrina y proteínas plasmáticas. En el proceso aterogénico, el evento crítico inicial es el depósito de lípidos en la pared vascular a partir de lipoproteínas plasmáticas, especialmente LDL que han sido oxidadas por radicales libres del espacio subendotelial (LDL oxidadas, LDLox), modificando parte de su estructura lo que favorece sean reconocidas por receptores *scavenger* de los macrófagos. Estos receptores no dependen en su expresión del contenido de colesterol celular de modo que pueden incorporar grandes cantidades de lípidos, formando inclusiones citoplasmáticas que le dan el aspecto espumoso (células espumosas o *foam cells*) que las caracteriza al microscopio óptico y electrónico⁽²⁴⁾.

Cuando estas células se mueren, su contenido de lípidos pasa a formar el núcleo lipídico del ateroma⁽²⁵⁾. Por otra parte, los macrófagos secretan enzimas hidrolíticas tales como colagenasas, gelatinasas y elastasas que remodelan la matriz extracelular. Esto favorece que células musculares lisas se diferencien a un estado con alta tasa de síntesis de material como colágeno tipo I y elastina, los que se acumulan en la matriz extracelular. Citoquinas como interleuquina -1 (IL-1), producidas por los macrófagos, participan también en la proliferación y migración de las células musculares desde la capa media a la íntima de las arterias, contribuyendo al desarrollo de la placa. La estabilidad de ésta dependerá de la actividad de las enzimas hidrolíticas que degradan la matriz extracelular y que son producidas por los macrófagos, asociado a la inhibición de la producción de colágeno por las células musculares lisas, lo que favorece el debilitamiento de la capa fibrosa facilitando la ruptura por cualquier fuerza mecánica⁽²⁶⁾.

En la vesícula, el colesterol absorbido por las células epiteliales es esterificado y luego sigue un tráfico que ha sido catalogado como bidireccional, esto es, una parte de él sale por la membrana apical hacia el lumen vesicular y otra porción, la que parece ser más importante, podría salir por la membrana basolateral, fenómeno que podría ser relevante para la patogenia de la colesterolesis. Los macrófagos residen normalmente entre las células epiteliales, entonces se “cargarían” de estos lípidos y se transformarían en *foam cells*. Estas células llenas de *lipid droplets* (colesterol esterificado) adquieren una morfología de células grandes y rígidas que les impide migrar hasta los vasos linfáticos, acumulándose en la lámina propia⁽¹⁶⁾. Este exceso de co-

lesterol depositado podría también alterar la función de las células musculares lisas, favoreciendo el desarrollo de trastornos de la motilidad vesicular. A la fecha, no está clara la serie de eventos que llevan a la transformación de los macrófagos tisulares de la pared vesicular, el desarrollo de las células espumosas y la incapacidad de estos para desembarazarse del colesterol que contienen.

Una alternativa es que aun cuando aterosclerosis y colesterolesis son entidades nosológicas diferentes, las *foam cells* de la pared de las arterias y las *foam cell* del epitelio de la vesícula biliar correspondan a la resultante de los mismos eventos intracelulares a los que se ven expuestas estas células inmunes. Esto hasta la fecha no ha sido demostrado.

CONCLUSIONES

La colesterolesis es una entidad benigna de la vesícula biliar. Las células del epitelio participan activamente en el desarrollo de ésta por medio de su rol en el tráfico de colesterol desde la bilis y en las modificaciones de esterificación de éste. El flujo de colesterol hacia el intersticio del epitelio ocurre por medio de proteínas transportadoras localizadas en la membrana basolateral. Este colesterol en el intersticio es fagocitado por macrófagos residentes en el epitelio, pero como las proteínas de la membrana de estas células no es regulada por el contenido celular de colesterol, esta fagocitosis se mantiene. Dados los antecedentes disponibles en la literatura, es muy posible que las células espumosas de la vesícula y de la placa de ateroma correspondan entonces al mismo tipo celular en dos entidades nosológicas diferentes.

REFERENCIAS

1. Nofer JR, Remaley AT. Tangier disease: still more questions than answers. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2150-60.
2. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
3. Roa I, De Aretxabala X, Ibacache G, Muñoz S. Association between cholesterosis and gallbladder cancer. *Rev Med Chile* 2010;130:804-8.
4. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci* 2012;4:203-11.
5. Salmenkivi K. Cholesterosis of the gallbladder. A clinical study based on 269 cholecystectomies. *Acta Chir Scand Suppl* 1964;105:supple 324-1.
6. Feldman M, Feldman M Jr. Cholesterosis of the gallbladder; autopsy study of 165 cases. *Gastroenterology* 1954;27:641.
7. Csendes A, Burdiles P, Smok G, Muñoz S. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg* 2003;7:547-51.
8. Méndez-Sánchez N, Tanimoto Ma, Cobos E, Roldán-Valadez E, Uribe M. Cholesterosis is not associated with high cholesterol levels in patients with and without gallstone disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:518-21.
9. Contreras G, Glasinovic JC, González C, Duarte I, Mege RM, Villarroel L. Association of cholesterosis and cholelithiasis: pathogenic implications and effects of the natural history of cholelithiasis. *Rev Med Chi* 1994;122:1158-62.
10. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:359-67.
11. Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am J Clin Pathol* 2014;141:675-82.
12. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder cancer. *N Am J Med Sci* 2012;4:293-9.
13. Yaylak F, Deger A, Ucar BI, Sonmez Y, Bayhan Z, Yetisir F. Cholesterosis in routine histopathological examination after cholecystectomy: what should a surgeon behold in the reports? *International J Surgery* 2014;12:1187-91.
14. Mendez-Sanchez N, Tanimoto MA, Cobos E, Roldan-Valadez E, Uribe M. J Cholesterosis is not associated with high cholesterol levels in patients with and without gallstone disease. *Clin Gastroenterol* 1997;25:518-21.
15. Khairy GA, Guraya SY, Mushid KR. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J* 2004;25:1226-8.
16. Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc Res Tech* 1997;39:14-21.
17. Shashkin P, Dragulev B, Ley K. Macrophage differentiation to foam cells. *Curr Pharm Des* 2005;11:3061-72.
18. Pattison NR, Upton P, Ellingsen PJ, Vhappan BA. Apolipoprotein localization in the human bile duct and gallbladder. *Pathology* 1990;22:55-60.

19. Lee J, Tauscher A, Seo DW, Oram JF, Kuver R. Cultured gallbladder epithelial cells synthesize apolipoproteins A-I and E. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G630-G641.
20. Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Della Guardia P, Corsiet A *et al.* Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology* 2000;118:912-20.
21. Corradini SG, Ripani C, Guardia PD, Giovannelli L, Elisei W, Cantafora A *et al.* The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder. *Hepatology* 1998;28:314-22.
22. Greaves DR, Gordon S. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Trends Immunol* 2001;22:180-1.
23. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology* 2010;134:5-24.
24. Sugano R, Yamamura T, Harada-Shiba M, Miyake Y, Yamamoto A. Uptake of oxidized low-density lipoprotein in a THP-1 cell line lacking scavenger receptor A. *Atherosclerosis* 2001;158:351-7.
25. Ball R, Stowers E, Button J, Cary N, Skepper J, Mitchinson M. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.
26. Libby P, Geng Y, Aikawa M, Schoenbeck U. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin in Lipid* 1996; 7:330-5.

CORRESPONDENCIA



Dra. Julia Guerrero Peralta
 Laboratorio de Inmunomodulación
 Neuroendocrina, Programa Disciplinario de
 Fisiología y Biofísica, ICBM
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 Av. Independencia 1027, Independencia
 Fono: 562 2978 6038
 E-mail: jguerrero@med.uchile.cl