

# Enfermedad hepática por depósito de grasa en pacientes no alcohólicos y no obesos: reflexiones a propósito de un caso

I. Carabaño Aguado<sup>1</sup>, L. Llorente Otones<sup>2</sup>, V.M. Suárez Vega<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital «Infanta Elena». Valdemoro (Madrid). <sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid). <sup>3</sup>Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital «Infanta Elena». Valdemoro (Madrid)

## Resumen

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA) es la causa principal de hepatopatía crónica en niños y adolescentes en algunos países, como Estados Unidos. Este hecho obedece a que las tasas de obesidad se han duplicado en los últimos 20 años. La posible evolución hacia esteatohepatitis, cirrosis, hepatocarcinoma e insuficiencia cardíaca conlleva que la historia natural de un proceso en apariencia inocente no lo sea en absoluto. No obstante, la EHDGNA no sólo aparece en pacientes obesos. Presentamos un caso de EHDGNA en un niño de 14 años de edad con un índice de masa corporal de 21,5. Este caso nos servirá para revisar diversos aspectos de esta entidad.

## Palabras clave

Niño, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, obesidad, revisión

## Abstract

*Title:* Fatty liver disease in non-alcoholic and non obese patients: reflections from a case

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of chronic liver disease in children and adolescents in some countries, as the United States of America. This fact may be due to a two-fold rise increase in rates of obesity in the last twenty years. The possible progress to steatohepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and heart failure makes the natural history of a seemingly innocent process not to be so at all. However, the NAFLD is not only found in obese patients. We report a case of NAFLD in a 14 year old child with a body mass index of 21.5. This case will be useful to review diverse aspects of this entity.

## Keywords

Child, fatty liver, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, obesity, review

## Introducción

La pandemia de obesidad, de la que tanto se habla en nuestros días, ha puesto de relieve diversos aspectos derivados de ella, como la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA), que afecta a un 90% de los pacientes con obesidad mórbida<sup>1</sup>. Pero hemos de tener presente que la EHDGNA no sólo afecta a las personas obesas<sup>2</sup>, sino que se han descrito otros muchos factores desencadenantes, algunos de los cuales todavía no se han tipificado<sup>1-3</sup>.

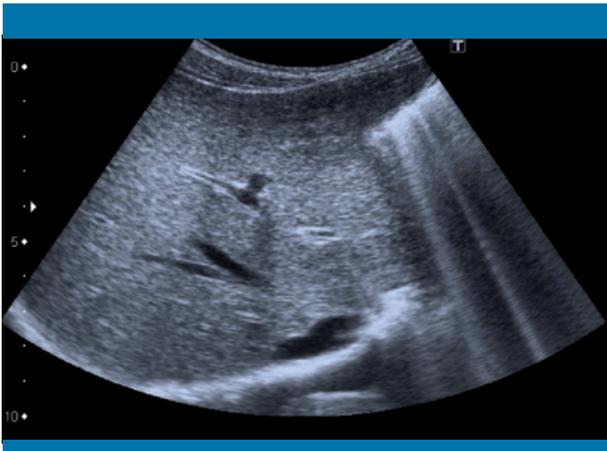
## Caso clínico

Paciente de 14 años de edad de origen magrebí, normosómico, con un peso de 48,500 kg, una talla de 150 cm y un índice de masa corporal (IMC) de 21,5 (percentiles 40, 10 y 60, respectivamente). Fue remitido a la consulta de gastroenterología de nuestro hospital a causa de una esteatosis hepática (figuras 1 y 2). Ésta se había detectado de forma casual, tras la realización de una ecografía renal. Entre los antecedentes del paciente

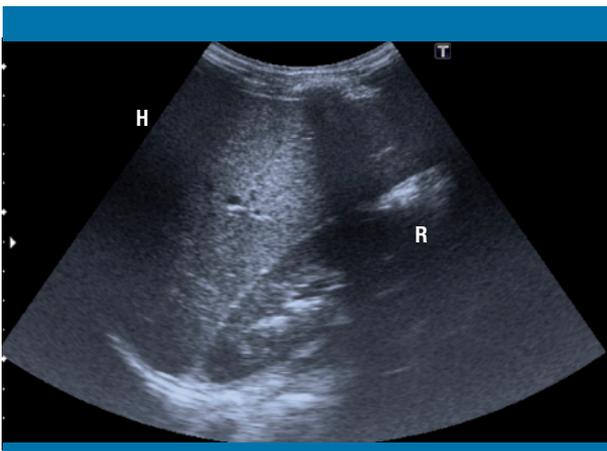
sólo destacaba una enuresis nocturna primaria monosintomática, en tratamiento con desmopresina (0,2 mg/día) y oxibutina (5 mg cada 8 horas) desde hacía 3 meses. La exploración física inicial fue normal. Desde un punto de vista analítico, los valores de AST, ALT, GGT, bilirrubina total, albúmina, glucosa y coagulación estaban dentro del rango de normalidad. Las serologías fueron negativas para hepatitis C, virus de Epstein-Barr y toxoplasmosis. Se mostró inmune para la hepatitis B. La IgG de citomegalovirus y la IgG de hepatitis A fueron positivas. Los padres desconocían que el paciente hubiera pasado una hepatitis A. Se consultó el calendario vacunal de Marruecos, que no incluye (ni tampoco incluía hace 14 años) la vacunación frente a este virus<sup>4</sup>. En las revisiones sucesivas del paciente se mantuvieron normales la exploración física y los parámetros de citolisis, colestasis y función hepática.

## Discusión

La cultura del bienestar económico, así como los cambios en los hábitos culinarios y la generalización del sedentarismo han hecho que la obesidad, un problema clásicamente vinculado a



**Figura 1.** Aspecto hiperecogénico, típico de la esteatosis hepática



**Figura 2.** Si el radiólogo tiene dudas sobre la ecogenicidad del hígado (H), la comparará con la ecogenicidad del riñón (R). En la esteatosis, la primera será claramente superior a la segunda

la población adulta, se dispare como motivo de consulta en el ámbito pediátrico. En varios países europeos, como el Reino Unido, las cifras de obesidad y sobrepeso se han duplicado en los últimos 25 años<sup>5</sup>, así como diversas entidades relacionadas, como la EHDGNA.

La pandemia de obesidad es la responsable de que la EHDGNA sea la enfermedad hepática crónica más frecuente en los niños y adolescentes de algunos países, como Estados Unidos<sup>3,6-8</sup>. No obstante, si bien la EHDGNA y la obesidad están estrechamente relacionadas, la primera no se asocia exclusivamente a la segunda<sup>8</sup>, como ocurría en el caso que presentamos, cuyo IMC estaba en rango de normalidad. En la tabla 1 se enumeran las entidades asociadas con la EHDGNA<sup>2,3</sup>. Podríamos especular sobre el papel del consumo de fármacos (desmopresina, oxibutinina) en la aparición de la esteatosis de este paciente. Según nuestros datos, no hay ningún caso descrito en la literatura científica que demuestre esta relación causal.

**TABLA 1**

**Entidades asociadas a la EHDGNA**

- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Resistencia a la insulina
- Lipodistrofia
- Abetalipoproteinemia
- Nutrición parenteral total mal equilibrada
- Síndrome de Reye
- Reducción rápida del peso
- Postoperatorio de *bypass* yeyunoileal
- Cirugía intestinal con asa ciega
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Diverticulosis
- Desnutrición proteico-calórica
- Fármacos: salicilatos, antivirales, ácido valproico, corticoides, metotrexato, amiodarona, estrógenos, tamoxifeno, diltiazem, antidepresivos
- Enfermedad de Wolman
- Trastornos del ciclo de la urea
- Hepatitis C

EHDGNA: enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.

Con respecto a la hepatitis A, tampoco estimamos que exista una relación causa-efecto. Cabe resaltar que un estudio reciente estimó, a través de la medición de anticuerpos tipo IgG, que la prevalencia de la hepatitis A en niños de Marrakech de 7-14 años de edad era del 70,3%<sup>9</sup>; de ello deducimos que la asociación puede ser fruto de la casualidad. La hepatitis que se ha vinculado más con la EHDGNA es la C, en especial el genotipo 3<sup>10</sup>.

El espectro clínico de la EHDGNA abarca los siguientes procesos: esteatosis hepática, esteatohepatitis, fibrosis hepática y cirrosis<sup>11</sup>. Esta última puede derivar, a su vez, en la aparición de un hepatocarcinoma<sup>12</sup>. Aun así, la causa principal de muerte es la insuficiencia cardíaca secundaria<sup>3</sup>. La historia natural de la EHDGNA sigue unos mecanismos que no están debidamente aclarados, y que urge investigar dada la magnitud de sus consecuencias<sup>13</sup>. De forma elemental y sintética, se habla de la «hipótesis de los dos pasos» (*two hit hypothesis*): 1) depósito intrahepatocitario de triglicéridos, que provoca una situación de déficit energético, y 2) doble proceso de estrés oxidativo y aparición de radicales libres. Éstos son los responsables, sucesivamente, de los siguientes fenómenos: apoptosis, respuesta inflamatoria y fibrogenesis. En esta cadena, el depósito de grasa es sólo el primer eslabón. Se necesita la concurrencia de otros factores no bien tipificados, como el déficit de antioxidantes dietéticos, la depleción del glutatión, la disfunción mitocondrial, la elevación de la fetuina A o la alteración del gen *PNPLA3*<sup>1</sup>.

La fisiopatología de la EHDGNA rige algunas de las alteraciones que se detallan en la tabla 2<sup>1</sup>.

En cuanto al diagnóstico de la EHDGNA, las pruebas de imagen son clave. Entre ellas, las más utilizadas en nuestro medio son la ecografía y la resonancia magnética (RM). Son especialmente

## TABLA 2

## Fisiopatología de la EHDGNA

- Exceso de oferta exógena de ácidos grasos
- Incorporación anómala de los ácidos grasos al interior del hepatocito
- Síntesis intracelular alterada de ácidos grasos
- Oxidación anómala de ácidos grasos
- Alteración de la esterificación vía alfa-glicerolfosfato
- Defecto en la síntesis de las apoproteínas
- Alteración en el transporte de las lipoproteínas

EHDGNA: enfermedad hepática por depósito graso no alcohólica.

prometedoras dos técnicas derivadas de la RM: la espectroscopia, que permite calcular la cantidad de triglicéridos acumulados, y la elastografía, que mide de forma indirecta el grado de fibrosis a través de la estimación de la rigidez hepática<sup>3,14</sup>. Por otro lado, el patrón estándar para el diagnóstico de la esteatohepatitis (que se puede sospechar analíticamente a través de la elevación de la ALT) es la biopsia. Los principales hallazgos de la biopsia, propios de la edad pediátrica, son los siguientes: esteatosis, degeneración baloniforme, inflamación lobulillar, con o sin fibrosis perisinusoidal en el tipo 1, y esteatosis macrovesicular, inflamación portal y mínima degeneración baloniforme, acompañada o no de fibrosis portal, en el tipo 2<sup>3,15</sup>. En este caso, el paciente no requirió la realización de una biopsia, pues las cifras de transaminasas fueron normales. Diversos estudios plantean la utilidad de diversos marcadores de esteatohepatitis, como la IL-6, el TNF- $\alpha$  y la proteína CK-18, que en un futuro podrían sustituir a la anatomía patológica, si bien su papel está todavía por determinar<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, los pacientes obesos con EHDGNA se benefician de la combinación de una dieta baja en hidratos de carbono (más eficaz que la dieta baja en grasas) y la realización de ejercicio físico aeróbico de forma regular<sup>3,16,17</sup>. No se dispone de datos sobre la utilidad de esta combinación en pacientes no obesos. Otras medidas cuya utilidad se está planteando en los últimos meses para el manejo de la esteatohepatitis son las siguientes: vitamina E (400-1.200 UI/día v.o.) durante 2-4 meses, ácido ursodesoxicólico (10-12,5 mg/kg/día) y metformina (500 mg/12 h durante 6 meses). La vitamina E es un agente antioxidante, y como tal puede ser eficaz en todo tipo de pacientes con EHDGNA. La utilidad del ácido ursodesoxicólico se desconoce, pero parece disminuir el daño mitocondrial a través de su efecto quelante sobre las sales biliares. La metformina disminuye la resistencia a la insulina<sup>18-20</sup>. Recientemente, se ha postulado el papel protector de la lactancia materna en la progresión de la EHDGNA<sup>21</sup>. En este paciente no se recurrió a ningún tratamiento, y actualmente se le realiza un seguimiento clínico, analítico y ecográfico en las consultas externas de nuestro hospital cada 6 meses. ■

## Bibliografía

1. Dorman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010; 103: 71-83.
2. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, et al. Non-obese population in a developing country has a high prevalence of non-alcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology*. 2010; 51: 1.593-1.602.
3. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 1.282-1.293.
4. World Health Organization. Immunization monitoring [consultado el 7/6/2010]. Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm)
5. De Bruyne RML, Fitzpatrick E. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatology*. 2010; 4: 375-385.
6. Heshmami A, Kader H. Non-alcoholic fatty liver disease in children living in the obesogenic society. *World J Pediatr*. 2009; 5: 245-254.
7. Chávez-Tapia NBC, Sánchez-Ávila F, Vásquez-Fernández F, Torres-Machorro A, Téllez-Ávila F, Uribe M. Non-alcoholic fatty liver disease in pediatric populations. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2007; 20: 1.059-1.073.
8. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1.388-1.393.
9. Bouskraoui M, Borrou M, Amine M. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children in Marrakech. *Arch Pediatr*. 2009; 16: 132-136.
10. Negro F. Hepatitis C virus-induced steatosis: an overview. *Dig Dis*. 2010; 28: 294-299.
11. Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009; 13: 533-544.
12. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010; 51: 1.820-1.832.
13. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenetic cirrosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002; 123: 134-140.
14. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Garmst AC, Wolfson T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and fat grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR image at 1.5 T. *Radiology*. 2009; 251: 67-76.
15. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Modern Pathol*. 2007; 20: 40-48.
16. Cavanilles Walker E, Solar Boga A, García Alonso L, Lorenzo Patiño MJ. Eficacia de la reducción de peso en la curación de la esteatohepatitis no alcohólica en un adolescente obeso. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 184-187.
17. St George A, Barman A, Johnston A, Farell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 68-76.
18. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murria KF, Abrams SH, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials*. 2010; 31: 62-70.
19. Socha P, Hovath A, Vajro P, Dziechciarz P, Dhawan A, Szajewska H. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 587-596.
20. Fischer R, Schneider B. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children: swim at your own risk. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 1-4.
21. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobelli A, Alterio A, Tiribelli C, Agostoni C. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 801-805.