

# Eficacia de la reducción de peso en la curación de la esteatohepatitis no alcohólica en un adolescente obeso

E. Cavanilles Walker<sup>a</sup>, A. Solar Boga<sup>a</sup>, L. García Alonso<sup>a</sup> y M.J. Lorenzo Patiño<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital Materno-Infantil. Centro Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

La obesidad infantil es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados, habiendo sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como una epidemia global. En los niños, al igual que ocurre en los adultos, la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, por lo que es probable que se convierta en la enfermedad hepática crónica infantil más frecuente. Sin embargo las publicaciones pediátricas sobre este trastorno, que puede llegar a ocasionar una grave enfermedad hepática con riesgo para la vida, son relativamente poco numerosas, con series pequeñas y con escasos estudios histológicos. El artículo describe a un adolescente obeso en el que se demostró esteatosis grave y esteatohepatitis que respondieron con normalización analítica e histológica a la reducción de peso. Se alerta sobre el incremento de esta comorbilidad de la obesidad en la población pediátrica.

## Palabras clave:

*Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Esteatohepatitis. Obesidad. Niños. Dieta.*

## EFFECTIVENESS OF WEIGHT LOSS IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN AN OBESE ADOLESCENT

Childhood obesity is the most frequent nutritional disorder in developed countries and has been described as a global epidemic by the World Health Organization. In children, as in adults, obesity is the most significant risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, it may become the most frequent chronic liver disease in children. However, pediatric publications on this disorder, which can progress to severe liver disease with risk of mortality, are scarce, with small series and

few histological studies. The present article describes an obese adolescent who presented severe steatosis and steatohepatitis, which responded to weight loss with clinical and histological normalization. The risk of obesity comorbidity is increasing significantly in the pediatric population.

## Key words:

*Non-alcoholic fatty liver disease. Steatohepatitis. Obesity. Children. Diet.*

## INTRODUCCIÓN

El elevado incremento de la prevalencia de obesidad en la población infantil probablemente convertirá a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en la causa más común de enfermedad hepática crónica infantil<sup>1</sup>. La EHGNA es una entidad frecuente y bien conocida en el seguimiento del adulto obeso desde finales de los años 1970. Aunque se ha diagnosticado en niños de tan sólo 4 años de edad, la experiencia con pacientes pediátricos es más limitada, siendo la mayoría de los casos publicados niños mayores y adolescentes obesos<sup>2,3</sup>.

Creemos que el interés de nuestra comunicación reside en alertar sobre la existencia y aumento de esta comorbilidad de la obesidad en la población pediátrica, y la importancia que tiene en este grupo etario el promover de forma precoz hábitos de salud (dieta, ejercicio y estilo de vida). Éstos, en casos como el que presentamos, permiten alcanzar no sólo una normalización de su sobrepeso, sino también la curación de una lesión histológica que en su progresión espontánea puede llegar a comprometer la vida por fracaso hepático tributario de trasplante<sup>4</sup> o por carcinoma hepatocelular<sup>5</sup>.

**Correspondencia:** Dr. A. Solar Boga.  
Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil.  
Centro Hospitalario Universitario Juan Canalejo.  
Jubias, 84. 15006 A Coruña. España.  
Correo electrónico: asolbog@canalejo.org

Recibido en noviembre de 2005.

Aceptado para su publicación en agosto de 2006.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 12 años que es remitido por historia de 2 años de evolución de elevación persistente y asintomática de las aminotransferasas séricas (última determinación: aspartato aminotransferasa [AST] 60 U/l [6-38 U/l] y alanino aminotransferasa [ALT] 143 U/l [0-35 U/l]). En el curso evolutivo de esos 2 años el paciente no refiere incidencias clínicas de interés, manteniéndose con buen estado de salud y sin signos clínicos de hepatopatía.

Sus antecedentes familiares y personales carecían de interés. El interrogatorio sobre la ingesta de fármacos y/o alcohol fue negativo. Describía una conducta sedentaria y un hábito alimentario obesogénico.

El examen físico reveló un paciente con obesidad global, un peso de 80.700 g (> P<sub>97</sub>), una talla de 162,5 cm (> P<sub>97</sub>), un perímetro braquial de 30 cm (P<sub>97</sub>), un pliegue tripital de 21 mm (P<sub>97</sub>), un índice de masa corporal (IMC) de 30,5 (> P<sub>97</sub>), un índice nutricional de 182,5% (90-110%) y una presión arterial de 100/60 mmHg. A nivel cutáneo destacaba la presencia de *acantosis nigricans* en zona posterior del cuello. El resto de la exploración física era normal.

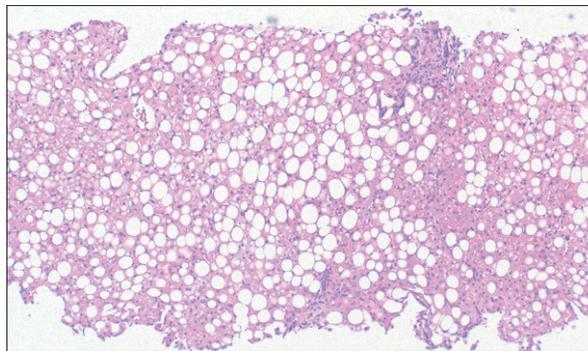
El estudio analítico realizado al ingreso confirmó la alteración de las enzimas hepáticas: AST 45 U/l (6-38 U/l), ALT 129 U/l (0-35 U/l), gammaglutamil transpeptidasa [GGT] 23 U/l. El resto de los estudios analíticos, incluyendo la función de síntesis hepática fueron normales: glucemia, albúmina, perfil lipídico, estudio del hierro, amilasa,  $\alpha_1$ -antitripsina, investigación de la enfermedad de Wilson, estudio de autoinmunidad y hormonas tiroideas. Los niveles séricos de vitamina E fueron normales (6,3  $\mu$ g/ml). La serología de hepatitis B y C, y TORCH fueron negativas. La ecografía hepatobiliar demostró hiperecogenicidad sugestiva de infiltración grasa como único hallazgo.

Con la sospecha diagnóstica de EHGNA se realizó una biopsia hepática que puso de manifiesto una esteatosis macrovacuolar difusa superior al 70%, con discretos cambios inflamatorios en forma de aislados linfocitos y activación de las células del sistema macrofágico, sin datos de necrosis ni de fibrosis (fig. 1).

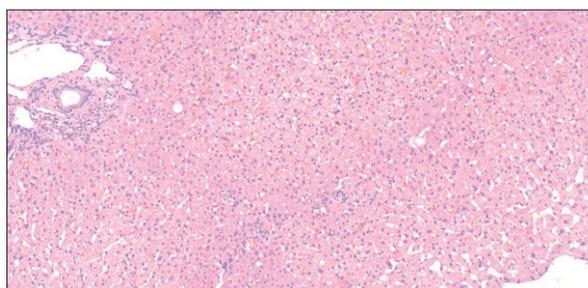
Tras instaurar una dieta de 1.400 kcal/día con bajo perfil glucémico y un programa de ejercicio aeróbico diario la respuesta clínica y analítica fue satisfactoria, rebajando su peso a razón de un kilogramo por mes y normalizando sus enzimas hepáticas (AST 22 U/l, ALT 15 U/l, GGT 8 U/l) en 5 meses. Cuando alcanzó un IMC de 23 (P<sub>75</sub>) y un índice nutricional de 127,1% se realizó una segunda biopsia hepática que confirmó la desaparición de la esteatosis y la normalización de su parénquima hepático (fig. 2).

## DISCUSIÓN

La progresión alarmante de la prevalencia de la obesidad en niños, y la previsión de que continuará aumen-



**Figura 1.** Visión panorámica de varios ácinos hepáticos con esteatosis macrovacuolar difusa y grave. (Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ .)



**Figura 2.** No evidencia de esteatosis. (Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ .)

tando, ha convertido a este trastorno y a sus complicaciones en uno de los problemas de salud pública más importante en países desarrollados, habiendo duplicado en las dos últimas décadas su prevalencia y alcanzado proporciones epidémicas<sup>6</sup>.

La EHGNA forma parte del amplio grupo de comorbilidades de la obesidad y define un amplio espectro de hallazgos histopatológicos<sup>7</sup> que abarcan desde el depósito de grasa macrovacuolar exclusivo, hasta cirrosis, pasando por grados variables de inflamación y lesión celular, que se relacionan con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia<sup>8,9</sup>.

La mayoría de los pacientes con la EHGNA, al igual que el nuestro, son asintomáticos y sólo una minoría describe síntomas abdominales vagos e inespecíficos a nivel del cuadrante superior derecho<sup>3,10</sup>. Esa ausencia de síntomas obliga a incluir la cuantificación de las enzimas hepáticas en el abordaje analítico inicial de la obesidad infantil en atención primaria.

Se desconoce cómo se produce la progresión de la simple esteatosis sin inflamación, cuadro al parecer no progresivo, a formas más graves de enfermedad (esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis)<sup>1</sup>. Por publicaciones referidas a pacientes adultos conocemos que un 27% progresan a fibrosis y un 19% a cirrosis<sup>11</sup>. Su patogénesis es desco-

nocida, aparentemente es una enfermedad poligénica con mecanismo de producción complejo y con importantes variaciones en la respuesta individual que abarcarían desde individuos con obesidad mórbida y con hiperinsulinemia sin enfermedad, hasta pacientes con lesión histológica muy grave, capaz de reproducirse en el hígado trasplantado. Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en su patogénesis:

1. La hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a adiposidad central, se acepta como componente esencial de la patogénesis de la EHGNA<sup>12,13</sup>.

2. El estrés oxidativo, debido a la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático, especialmente de triglicéridos, que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito, causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa<sup>9</sup> (produciría intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y esteatosis por ser antagonista de los receptores de la insulina).

Al igual que ocurre en la mayoría de la población adulta y en los niños, la sospecha diagnóstica en nuestro caso también surgió por una elevación mantenida y asintomática de las enzimas hepáticas. Clásicamente la elevación de las aminotransferasas suele ser moderada, con un cociente ALT/AST > 1<sup>11</sup> y no suele guardar relación con el grado de obesidad, pero sí con la cantidad de grasa acumulada en el hígado<sup>14</sup>. Strauss *et al*<sup>15</sup> en un estudio realizado en 2.450 adolescentes obesos (IMC > P<sub>95</sub>) de edades comprendidas entre 12 y 18 años, detectaron que el 10% tenían elevación de la ALT, oscilando en las distintas series pediátricas entre el 10 y el 25%<sup>16</sup>. Todas las publicaciones coinciden en que la ALT es el mejor marcador de esteatosis grave, con alta especificidad y sensibilidad<sup>17</sup>, hecho que también ocurre en nuestro paciente, aunque con un grado de elevación infrecuente.

Como la EHGNA es un diagnóstico de exclusión<sup>9</sup>, una vez establecido el índice de sospecha, se deben descartar otras causas de enfermedad hepática crónica, fundamentalmente la ingesta de alcohol y/o fármacos (corticoides, salicilatos, metotrexato, amiodarona)<sup>10</sup>, errores innatos del metabolismo, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, hepatitis virales, hepatitis autoinmune y celiaquía<sup>2,3,11,16,18</sup>, por lo que se aconseja que el paciente sea derivado a una unidad de atención especializada que complete los estudios, y establezca su tratamiento y seguimiento.

Los estudios de imagen no invasivos (ecografía, tomografía computarizada, y muy especialmente la resonancia magnética en esteatosis leves) van a permitir detectar de forma fiable el hígado graso<sup>17</sup>. Posteriormente, si no se realizó estudio histológico, el diagnóstico se verá reforzado con la normalización de los estudios analíticos y la

desaparición de la hiperecogenicidad, paralelos al descenso del sobrepeso. Sin embargo ninguna de esas exploraciones radiológicas, ni siquiera la resonancia magnética, nos informará de la existencia de inflamación y/o necrosis, hallazgos que se realizarán exclusivamente por biopsia hepática, cuya interpretación continúa siendo la *prueba oro* para el diagnóstico de la EHGNA<sup>7,9,17</sup>.

A nivel histológico la biopsia de nuestro caso presenta además de una esteatosis macrovacuolar grave (depósito de grasa superior al 66% del parénquima hepático), relativamente común en individuos jóvenes, una esteatohepatitis de grado leve puesta de manifiesto por la presencia exclusiva de macrófagos. No se detectó, como ocurre en estados más avanzados de esteatohepatitis, la presencia de neutrófilos adyacentes a los hepatocitos degenerados<sup>7</sup>. Hallazgos de fibrosis o de necrosis tampoco fueron encontrados, pero cuando surgen es frecuente que se vean a nivel portal. La presencia de hinchazón hepatocelular y de depósitos de colágeno en los espacios perisinusoidales de la zona 3 descritos en la histología de la EHGNA del adulto son infrecuentes en la EHGNA pediátrica, como demuestran Lavine y Schwimmer<sup>1</sup> en su serie de 100 biopsias infantiles. Las publicaciones pediátricas hasta el año 2002 recogen sólo 8 niños con cirrosis<sup>16</sup>, y aunque este dato es posible que infravalore la realidad de la EHGNA, por la poca utilización de la biopsia como forma de establecer un diagnóstico de certeza, sí evidencia lo infrecuente de estos grados severos de evolución en niños<sup>3</sup>.

No existe consenso para el tratamiento de la EHGNA pediátrica pero nuestros esfuerzos deben dirigirse a prevenir su evolución a fibrosis, hipertensión portal y cirrosis. En la actualidad el único tratamiento realmente eficaz parece ser la reducción lenta y progresiva del peso con una dieta hipocalórica y la práctica de ejercicio aeróbico<sup>2,16</sup>. La reducción de los hidratos de carbono simples parece ser más eficaz que la dieta hipocalórica convencional a expensas de restricción de las grasas, ya que evita la hiperinsulinemia posprandial y facilita el descenso del IMC<sup>19</sup>.

La eficacia del tratamiento está en relación con el número y gravedad de los factores de riesgo, y con el grado de lesión histológica. No se ha podido establecer la cantidad de peso que se precisa reducir para alcanzar la normalización bioquímica y limitar los efectos metabólicos adversos<sup>9</sup>. Si extrapolamos hipótesis manejadas con la población adulta, ese descenso representa aproximadamente el 5-10% del peso inicial<sup>16</sup>. Nuestro caso normalizó su ALT en 5 meses, tras la pérdida de 6 kg de peso. La normalización histológica demostrada tras la pérdida de peso, coincide con publicaciones previas en niños y reafirma el papel que la obesidad tiene en el desarrollo de la lesión hepática. Es importante resaltar al paciente y a sus cuidadores que el no seguimiento del tratamiento dietético o la reincidencia en hábitos obesogénicos, tras la recuperación

histológica, perpetuará o hará reaparecer la lesión hepática. La utilización de tratamiento farmacológico en niños con la EHGNA es escasa. Existen publicados resultados favorables con vitamina E (400-1.200 UI/día)<sup>10</sup> y discordantes con el uso de ácido ursodesoxicólico (10-15 mg/kg/día)<sup>9,20</sup>, pero todavía son escasos y referidos a series con pocos pacientes, considerando en el momento actual que el tratamiento de elección es la pérdida reglada de peso con dieta y ejercicio. Nuevos fármacos como las tiazolidinonas y la metformina están empezando a utilizarse en adultos con resultados prometedores<sup>9</sup>.

## CONCLUSIÓN

El incremento de diagnóstico de la EHGNA en la población pediátrica va paralelo al incremento de la prevalencia de la obesidad. Dada la práctica ausencia de sintomatología clínica, sólo la alta sospecha diagnóstica en el estudio de la hipertransaminasemia aislada especialmente en el paciente obeso permitirá establecer su diferenciación de otras hepatopatías crónicas y de la hepatitis criptogénica.

Aunque la mayoría de las publicaciones consideran que la esteatosis aislada tiene un pronóstico benigno, se desconoce el motivo por el que algunos pacientes, incluso de corta edad, evolucionan a grados más graves de lesión hepática, que pueden llegar a comprometer el pronóstico vital.

Se resalta la respuesta histológica que en nuestro paciente produjo la reducción del sobrepeso con dieta y ejercicio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004;8:549-58.
2. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr.* 1994;125:239-41.
3. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:48-53.
4. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:608-14.
5. Shimada M, Hashimoto E, Tani M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2002;37:154-60.
6. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112:424-8.
7. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;21:3-16.
8. Marceau P, Biron S, Hould F-S, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1513-7.
9. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplantation.* 2004;8:613-8.
10. Lavine JE. Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr.* 2000;136:734-8.
11. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Sem Liver Dis.* 2001;21:17-26.
12. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107:450-5.
13. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35:373-9.
14. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children: Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1428-32.
15. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
16. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2002;16:749-65.
17. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:54-61.
18. Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Current Gastroenterology Reports.* 2003;5:253-9.
19. Spieth LE, Harnish JD, Lenders CM, Raezer LB, Pereira MA, Hagen SJ, et al. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:947-51.
20. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr.* 2000;136:739-43.