

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
"JOSÉ LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHÓLICA
HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Por:

Dr. Manuel Lara Martín¹, Dr. Rodolfo Valdés Landaburo², Dr. Juan Mario Reyes Vera³, Dra. Julieta García Sáez⁴, Dra. Alina Margarita Torres Clúa⁵ y Dra. Omaidá J. López Bernal⁶

1. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC. e-mail: mlara@capiro.vcl.sld.cu
2. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Máster en Atención Integral al Niño. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: gastinf@capiro.vcl.sld.cu
3. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Máster en Atención Integral al Niño. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: william.hernandez@vcl.ismet.cu
4. Especialista de Primer Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: endocrino@hped.vcl.sld.cu
5. Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: alinat@capiro.vcl.sld.cu
6. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: morenom@cvc.sld.cu

Resumen

Con el objetivo de caracterizar la enfermedad grasa no alcohólica hepática, se realizó un estudio descriptivo y transversal en 86 niños atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda", de Santa Clara, desde octubre de 2007 hasta enero de 2009. El grupo de edad más afectado fue el de 10 a 14 años (44,2 %). Entre los antecedentes familiares, el 30,2 % refirió diabetes mellitus tipo 2; la hipertensión arterial y la obesidad estuvieron presentes en el 27,9 %. El bajo peso al nacer y el crecimiento intrauterino retardado fueron los antecedentes patológicos personales más frecuentes (9,3 % y 7,0 % respectivamente). Predominaron los asintomáticos (58 enfermos: 67,4 %). En el examen físico prevaleció el aumento del índice cintura-cadera (97,7 %), la obesidad (76,7 %) y la *acantosis nigricans* (48,8 %). El parámetro hemoquímico más alterado fue la elevación de la alanina aminotransferasa (27,9 %). En el diagnóstico histopatológico, predominó la esteatosis sin inflamación (42,1 %).

Descriptor DeCS:
HIGADO GRASO

Subject headings:
FATTY LIVER

Introducción

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado (EGNAH) es la hepatopatía más prevalente entre los niños de América, y representa también un problema de salud para aquellos que viven en otras latitudes. En los últimos años, es reconocida como una entidad que abarca un espectro que va desde la acumulación grasa en el hígado (esteatosis) y la inflamación hepática (esteatohepatitis), hasta la fibrosis, e incluso la cirrosis, con todas sus complicaciones, incluidos el carcinoma hepatocelular y la hipertensión portal^{1,2}.

Es una enfermedad clínica e histológica de origen multifactorial, cuya patogénesis aún no se conoce en su totalidad. La resistencia a la insulina es, probablemente, la primera alteración que ocurre, caracterizada por hiperinsulinemia e hiperglucemia, que une diferentes hechos biológicos con una fisiopatología común asociada a condiciones clínicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial esencial, la EGNAH, entre otras³.

La prevalencia varía según la zona geográfica de que se trate. Se describe como la causa más frecuente de elevación de las enzimas hepáticas y de cirrosis criptogenética entre los adultos de los Estados Unidos de Norteamérica⁴.

En Cuba, se han realizado algunos estudios al respecto, aunque en la base de datos bibliográfica de CUMED no aparecen artículos que traten el tema de la EGNAH en el ámbito pediátrico.

Con el objetivo de caracterizar la enfermedad en niños y adolescentes, se realiza esta investigación.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con un universo constituido por 86 pacientes menores de 19 años que padecen de EGNAH, atendidos en las consultas de Gastroenterología y Endocrinología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara, en el período comprendido entre octubre de 2007 y enero de 2009. A todos los pacientes se les realizó un examen físico exhaustivo y se les llenó un formulario que contenía las variables objeto de estudio.

Se les realizó ecografía abdominal y exámenes hemoquímicos: hemograma, glucemia en ayunas, lipidograma, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), coagulograma completo, ácido úrico, creatinina, bilirrubinas y proteinograma. Además, se pesquisaron los marcadores virales disponibles: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (Anti VHC). Finalmente, se les practicó, previo consentimiento informado a los padres, la biopsia hepática a 38 enfermos, los que después de un período de seis meses posterior al diagnóstico, mantuvieron cifras elevadas de enzimas hepáticas.

Los datos obtenidos en las fichas y las historias clínicas individuales fueron procesados en una base de datos SPSS 11.0 para Windows. Los resultados fueron analizados mediante frecuencias absolutas y relativas, así como valores mínimos, máximos, la mediana y el espacio intercuartílico; estas dos últimas, como medidas que mejor caracterizan una serie que no se distribuye normalmente. Para el análisis de las medianas en los niveles de aminotransferasas, entre los diferentes grados de daño histopatológico, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y se comprobó ajuste a la normalidad.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes según edad y sexo. Se observó predominio del sexo masculino (62,8 %) y del grupo de edad de 10 a 14 años (44,2 %). Le siguieron, en orden de frecuencia decreciente, los grupos de 5-9 años y de 15 a 18 con 32 (37,2 %) y 14 (16,3 %) enfermos respectivamente. Solo dos niños estaban en el grupo menor de 2 años (2,3 %).

Tabla 1 Distribución de los pacientes según edad y sexo.

Grupos de edades	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-4	2	2,3	0	0	2	2,3
5-9	16	18,6	16	18,6	32	37,2
10-14	6	7,0	32	37,2	38	44,2
15-18	8	9,3	6	7,0	14	16,3
TOTAL	32	37,2	54	62,8	86	100

Fuente: Cuestionario aplicado e Historias Clínicas.

En la tabla 2 se relacionan los antecedentes patológicos familiares y personales; entre los primeros, existió un predominio de la diabetes mellitus tipo 2 en 26 pacientes (30,2 %), hipertensión arterial y obesidad, ambas en 24 pacientes (27,9 %); las hepatopatías en 13 enfermos (15,1 %) y la dislipidemia en 12 (13,9 %). Entre los segundos, predominó el bajo peso al nacer en 8 pacientes (9,3 %), seguido por el crecimiento intrauterino retardado (CIUR) en 6 (7,0 %) y la diabetes mellitus tipo 1 y síndrome de Prader Willi, ambos en un enfermo (1,2 %). En 22 pacientes se evidenció la ingestión de fármacos (25,6 %), en la que predominó la prednisona (16,3 %).

Tabla 2 Distribución de los antecedentes patológicos familiares y personales.

Antecedentes patológicos familiares	No.	%	Antecedentes patológicos personales	No.	%
Hipertensión arterial	24	27,9	CIUR	6	7,0
Obesidad	24	27,9	Bajo peso al nacer	8	9,3
Diabetes mellitus	26	30,2	Diabetes mellitus	1	1,2
Hepatopatías	13	15,1	Síndrome de Prader-Willi	1	1,2
Dislipidemia	12	13,9	Ingestión de fármacos	22	25,6

Fuente: Cuestionario e Historias Clínicas
 CIUR: Crecimiento intrauterino retardado

La mayoría de los pacientes (96,5 %) no presentaron síntomas. De los enfermos sintomáticos (solo tres pacientes), dos padecieron de dolor o molestias en el hipocondrio derecho y uno de astenia (1,2 %). Los signos encontrados, en orden decreciente de frecuencia, fueron el índice cintura-cadera elevado en 84 enfermos (97,7 %), la *acantosis nigricans* en 42 (48,8 %), adipomastia en 8 (9,3 %) y hepatomegalia en 4 (4,7 %) (Fig 1).

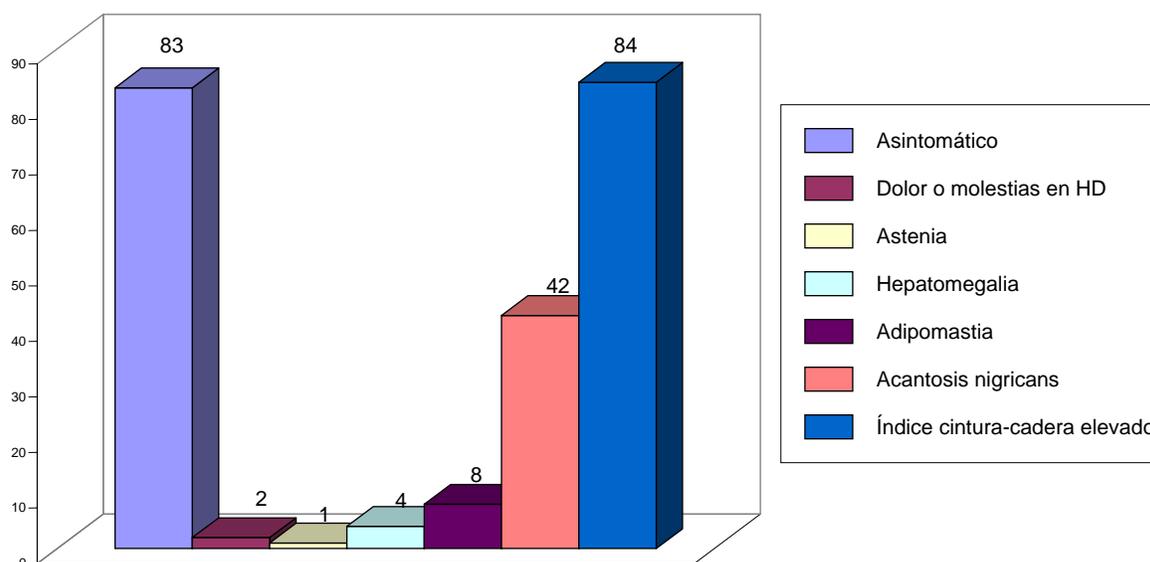


Fig 1 Distribución según cuadro clínico.
Fuente: Cuestionario e Historias clínicas.

En la tabla 3, se resumen los hallazgos hemoquímicos más importantes obtenidos en la totalidad de los pacientes estudiados. En ninguna de las variables se comprobó ajuste a la normalidad, por lo que se utilizó la mediana para caracterizar la distribución de los datos como medida de tendencia central, y como medida de dispersión, el rango intercuartílico. El análisis de las medianas de los niveles de aminotransferasas entre los diferentes grados de daño histopatológico permite afirmar que existen diferencias muy significativas ($p < 0,01$) entre ellos, ya que los mayores valores se encontraron en el grupo de esteatohepatitis con fibrosis.

Tabla 3 Resultados de los exámenes hemoquímicos de los pacientes estudiados.

Complementarios	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango Intercuartílico	p
Glucemia en ayunas mmol/l	3,1	7,2	4,5	0,5	0,189***
Colesterol mmol/l	2,20	6,70	3,9	0,52	0,352***
Triglicéridos mmol/l	0,50	4,80	1,3	0,37	0,128***
Colesterol LDL mmol/l	0,07	8,40	0,7	0,21	0,541***
Alaninoamino transferasa	7	231	53	33	0,004*
Aspartatoamino transferasa	6	192	39	17	0,005*
Gammaglutamil transpeptidasa	7	261	21	8	0,004*

* $p < 0,01$
** $p < 0,005$
*** $p > 0,005$

Los resultados del estudio histopatológico del hígado (Fig 2) confirmaron la presencia de EGNAH en la totalidad de los pacientes a quienes se les practicó el procedimiento. En 16 enfermos se evidenció esteatosis sin inflamación (42,1 %), en 14 (36,8 %) esteatohepatitis sin fibrosis, y en 8 (21,1 %) esteatohepatitis con fibrosis.

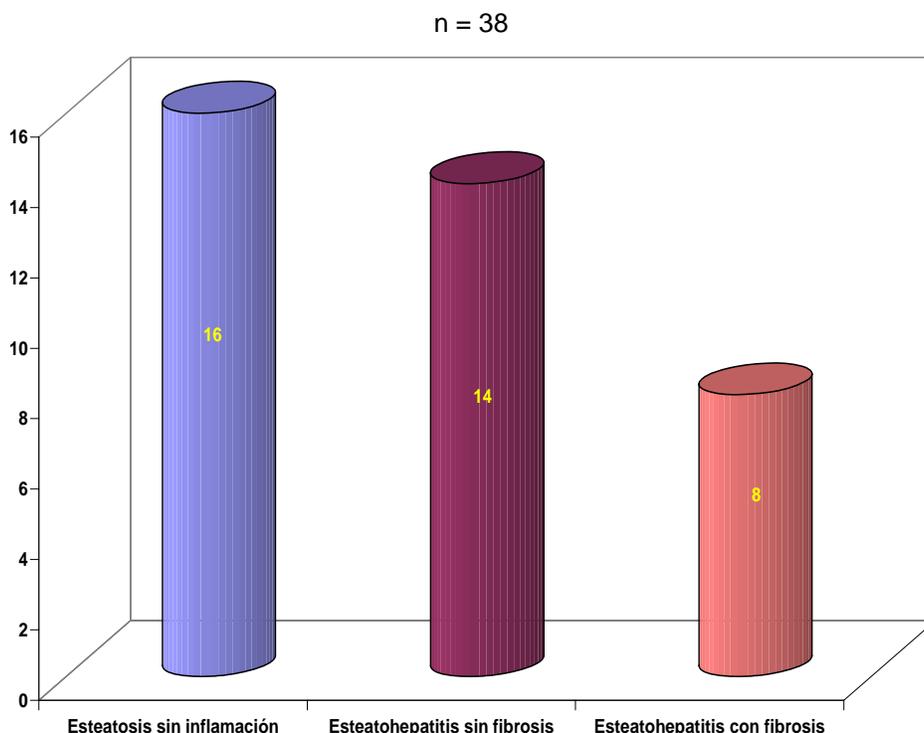


Fig 2 Resultados del estudio histopatológico.
Fuente: Historias clínicas.

Discusión

En diversas investigaciones pediátricas, algunos autores coinciden al plantear que no existe relación entre la edad y el sexo de los pacientes con esta enfermedad^{2,5-8}. El hecho de que predominaran los pacientes entre 10 y 14 años pudiera estar influenciado porque en este período de la vida se produce un rápido crecimiento y desarrollo, consecuente con la gran producción de diferentes hormonas, algunas con acción antiinsulínica; aparece la insulinoresistencia de la adolescencia, con la hiperinsulinemia compensadora, y ello favorece el aumento de peso y la producción de triglicéridos^{9,10}.

Los antecedentes patológicos se han considerado factores de riesgo para desarrollar la EGNAH¹¹. Esto se debe a que el origen de la resistencia a la insulina tiene un componente genético y otro adquirido. Entre los factores genéticos se destaca un grupo de anomalías, generalmente mutaciones en una o más de las proteínas en la cascada de acción de la insulina, que determinan una alteración en la transducción o generación de la señal^{12,13}.

La asociación de la EGNAH con el CIUR ha quedado demostrada en otras investigaciones¹⁴⁻¹⁶ y se justifica porque es una de las causas de resistencia a la insulina de tipo adquirida; pueden estar presentes además, en este grupo, otros factores de riesgo: el embarazo, el envejecimiento, la inactividad física, el consumo excesivo de alimentos de alta densidad energética y con escaso contenido en fibra dietética, el hábito de fumar, así como el consumo de algunos fármacos (corticoides, andrógenos, betabloqueadores, diuréticos tiazidas, ácido nicotínico, entre otros), o el aumento de hormonas contrarreguladoras y la glucotoxicidad provocada por la hiperglucemia crónica^{2,17}.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición de la EGNAH, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad, aunque no se ha establecido el tiempo ni la dosis capaz de ocasionar esteatosis².

El cuadro clínico de la EGNAH depende del grado de infiltración por grasa, de la velocidad con que esta se acumula y de la causa subyacente. Se conoce que no es posible identificar los síntomas en el 50 al 100 % de los pacientes, aproximadamente^{5,18}. Cerca del 20-40 % de los enfermos refieren síntomas inespecíficos, como astenia, malestar, mialgias y molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen, hasta el dolor propiamente dicho¹¹.

La astenia o fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la enfermedad hepática; se describe de forma variable: como letargo, debilidad o malestar general, entre otras; con frecuencia, es intermitente y variable en su intensidad; aparece generalmente después de alguna actividad o ejercicio físico.

Los resultados de los exámenes hemoquímicos en esta serie coinciden con lo comunicado en otras investigaciones, donde se ha señalado que las elevaciones más frecuentes en la EGNAH corresponden a la ALT, seguido de la AST. Otros complementarios reflejan el estado de descontrol metabólico y de resistencia a la insulina, como la hipertrigliceridemia, ocasionalmente hipercolesterolemia y elevación mantenida de los niveles de insulinemia¹¹.

Los valores de la actividad transaminásica del suero reflejan el escape a la sangre del contenido enzimático intracelular, a consecuencia de necrosis celular, o de alteraciones en la permeabilidad de la membrana citoplasmática. La interpretación de su elevación está condicionada por su inespecificidad, pues puede tener lugar en gran número de situaciones patológicas, tanto hepáticas como no hepáticas; tienen gran sensibilidad como indicador de daño celular, pero con escaso valor pronóstico, pues no existe correlación exacta entre el grado de hipertransaminasemia y la gravedad de las lesiones¹³.

Algunos de los investigadores coinciden en que el examen histológico resulta definitivo para ofrecer información sobre el grado de daño hepático^{2,4,14-18}.

Los hechos fisiopatológicos que hasta la fecha se conocen en relación con la EGNAH explican el daño progresivo que se puede observar en el examen histopatológico. Se ha demostrado que los pacientes con hígado graso presentan menor actividad antioxidante en hígado y plasma, lo que trae consigo la oxidación de proteínas mediadas por el aumento de los radicales libres y el incremento de la susceptibilidad a la proteólisis. Este fenómeno podría tener un comportamiento bifásico¹⁶. El desarrollo de estrés oxidativo en el hígado de pacientes con esteatosis puede activar, en las células de Küpffer y células estrelladas, factores de transcripción, los que a su vez inducen la síntesis de mediadores proinflamatorios y fibrogénicos, y favorecen la progresión de la EGNAH hacia la fibrosis¹⁷.

Como resultado de todos estos fenómenos, se evidencia en los estudios hísticos, de forma característica, la presencia de esteatosis macrovesicular, definida por grandes vacuolas de grasa citoplasmáticas que pueden provocar desplazamiento excéntrico de los núcleos hepatocitarios. Otros hallazgos incluyen: balonamiento, degeneración de hepatocitos, fibrosis perisinusoidal, inflamación portal y, finalmente, fibrosis¹⁸.

Summary

To characterize the non-alcoholic fatty liver disease was the objective of a descriptive and transversal study carried out with 86 children treated in the "José Luis Miranda" University Pediatric Hospital of Santa Clara from October 2007 to January 2009. The age range most affected was from 10 to 14 years (44,2 %). Among the family histories, diabetes mellitus type 2 represented the 30,2 % and high blood pressure and obesity made up the 27,9 % of the total. The most frequent personal pathological histories were underweight at birth and intrauterine growth retardation (9, 3% and 7, 0 % respectively). Asymptomatic children represented the higher percentage (58 patients: 67, 4%). Once physical examination was conducted the hip-girdle index prevailed over obesity (76, 7%) and over acanthosis nigricans (48, 8%). The alanine aminotransferase level increase (27, 9%) was the hemochemical parameter significantly altered. In the histopathological diagnosis prevailed the steatosis without inflammation (42, 1%).

Referencias bibliográficas

1. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1961-71.
2. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):993-1002.
3. Poniachik J. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. *Gastr Latinoam*. 2006;13(12):55-8.
4. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician*. 2006;73(11):1961-8.
5. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England J Med*. 2002;346(16):1221-31.
6. Ma X, Li Z. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(1):57-69.
7. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-112.
8. Schwimmer J. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388.
9. Kimm SY, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics*. 2006;5:1003-7.
10. Beward S, Tonzet S, Personne I, Lapras V. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetology*. 2004;43:995-9.
11. Adams LA, Lymp JF, St Sauver SJ, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol*. 2005;129(1):113-21.
12. Nobili V, Pastore AN, Gaeta LM. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;355(1-2):105-11.
13. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr*. 2005;147(1):62-6.
14. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40(4):578-84.
15. Bahcecioglu IH, Koruk M, Yilmaz O, Bolukbas C, Bolukbas F, Tuncer I, et al. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the east-southeastern Anatolia regions in Turkey. *Med Princ Pract*. 2006;15(1):62-8.
16. Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med*. 2005;9:315-25.
17. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med*. 2005;343:1467-76.
18. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-9.

Recibido: 7 de septiembre de 2009.

Aprobado: 21 de octubre de 2009.