

Esteatosis y cirrosis hepática asociada a resistencia insulínica. Posibles mecanismos fisiopatológicos

B. Bonet Serra^{a,b}, A. Barrio Merino^a, A. Quintanar Rioja^a,
M.^a Alavés Bufo^{rn}c y M. Nevado Santos^d

^aÁreas de Pediatría y Neonatología y ^dLaboratorio. Fundación Hospital Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos.

^bFacultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU.

^cCentro de Salud María Auxiliadora. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 353-356)

Se describen los casos de 2 niñas con rasgos físicos y bioquímicos de resistencia a la insulina y esteatohepatitis, y se comentan los mecanismos fisiopatológicos que podrían originar hígado graso y hepatotoxicidad.

Palabras clave:

Esteatohepatitis. Hígado graso. Hepatotoxicidad. Resistencia a la insulina.

STEATOSIS AND CIRRHOSIS SECONDARY TO INSULIN RESISTANCE. POSSIBLE PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS

We describe two girls who showed physical and biochemical features of insulin resistance and steatohepatitis. The possible pathophysiological mechanisms involved in fatty liver and hepatotoxicity are discussed.

Key words:

Steatohepatitis. Fatty liver. Hepatotoxicity. Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La esteatohepatitis es una alteración poco frecuente en la edad pediátrica, y los pocos casos descritos, en su inmensa mayoría se han asociado a adolescentes con obesidad¹⁻³. En adultos, con relativa frecuencia la esteatohepatitis constituye un paso previo al desarrollo de la cirrosis e insuficiencia hepática⁴. A pesar de la gran trascendencia que puede tener el cuadro clínico, es poco conocida la evolución de dicho cuadro en la infancia y adolescencia.

En la presente nota clínica se describen 2 pacientes con marcada resistencia a la insulina, uno de ellos con esteatohepatitis y el otro con esteatohepatitis y cirrosis hepática. Se describen los posibles mecanismos que podrían explicar, el porqué algunos niños con resistencia a la insulina desarrollan un cuadro de esteatohepatitis.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niña de 7 años y 10 meses, referida a la consulta de endocrinología pediátrica por obesidad y elevación de las transaminasas. Destacaban en sus antecedentes familiares una madre con diabetes mellitus tipo II diagnosticada a los 25 años y un abuelo que falleció de cirrosis, de etiología desconocida a los 55 años. Las exploraciones físicas mostraban una talla de 136,5 (P > 97), peso, 48,8 kg (P > 97), y un índice de masa corporal (IMC) de 26,2, así como la presencia de acantosis *nigricans* en la nuca, axila y cara interior de los muslos. En las tablas 1 y 2 se mues-

TABLA 1. Test de sobrecarga oral a la glucosa

	Caso 1		Caso 2	
	Glucosa	Insulina	Glucosa	Insulina
Basal	91	26	107	14,5
Tiempos (min)				
60	183	> 200	207	75
90	173	133	243	92
120	151	54	244	76

La glucosa en plasma viene expresada en mg/dl y la insulina en μ U/ml.

Correspondencia: Dr. B. Bonet Serra.
Unidad de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón.
Avda. Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: bbjbonet@fhalcorcon.es

Recibido en junio de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

TABLA 2. Parámetros metabólicos y enzimáticos

	Caso 1	Caso 2
Colesterol (mg/dl)	173	163
	215	211
Triglicéridos (mg/dl)	137	283
	195	525
Colesterol en LDL (mg/dl)	109	
	144	
Colesterol en HDL (mg/dl)	36	
	32	
GOT (U/I) (valores normales [VN], 0-31)	50	105
	68	135
	106	164
GPT (U/I) (VN, 0-41)	87	152
	124	236
	236	226
GGT (U/I) (VN, 7-32)	37	126

Cada dato mostrado es una valoración llevada a cabo en diferentes determinaciones.

tran las determinaciones bioquímicas llevadas a cabo, en las que se observa la elevación de los triglicéridos, y las transaminasas, la disminución de las HDL, y un test de tolerancia oral a la glucosa donde se pone de manifiesto una clara intolerancia a ésta, a pesar de unos niveles de insulina muy elevados. Se descartaron formas virales de hepatitis y la enfermedad de Wilson. La ecografía hepática mostró la presencia de un hígado graso, que posteriormente fue confirmado por la biopsia hepática, donde se observó una marcada acumulación de lípidos en los hepatocitos (fig. 1).

Caso 2

Paciente que en el momento de su primera visita tenía 12 años (edad actual, 22 años) y fue referida a la consulta de endocrinología pediátrica por presentar un cuadro de lipodistrofia congénita. Carecía de antecedentes familiares de interés. En el examen físico presentaba una talla de 175,2 (P > 97), peso de 60,5 kg (P₉₀₋₉₇) e IMC de 19,8; marcados rasgos acromegálicos (mandíbula inferior prominente y manos y pies grandes); carecía de tejido adiposo subcutáneo y presentaba una hepatomegalia de 17 cm por debajo del margen costal, así como zonas de marcada acantosis *nigricans* en la nuca, axilas, región antecubital y cara interior de los muslos. Como se muestra en las tablas 1 y 2 en su primera evaluación se observa una clara dislipemia, con niveles elevados de colesterol y triglicéridos (éstos han sido especialmente elevados en situaciones de descompensación metabólica, alcanzando valores de hasta 2.000-5.000 mg/dl); un test de tolerancia oral a la glucosa patológico (posteriormente desarrollo una diabetes mellitus tipo II y en la actualidad para el control de la misma requiere dosis de insulina de 800 U/día). En repetidas ocasiones se observó una elevación de las transaminasas. En el despistaje de causas vi-

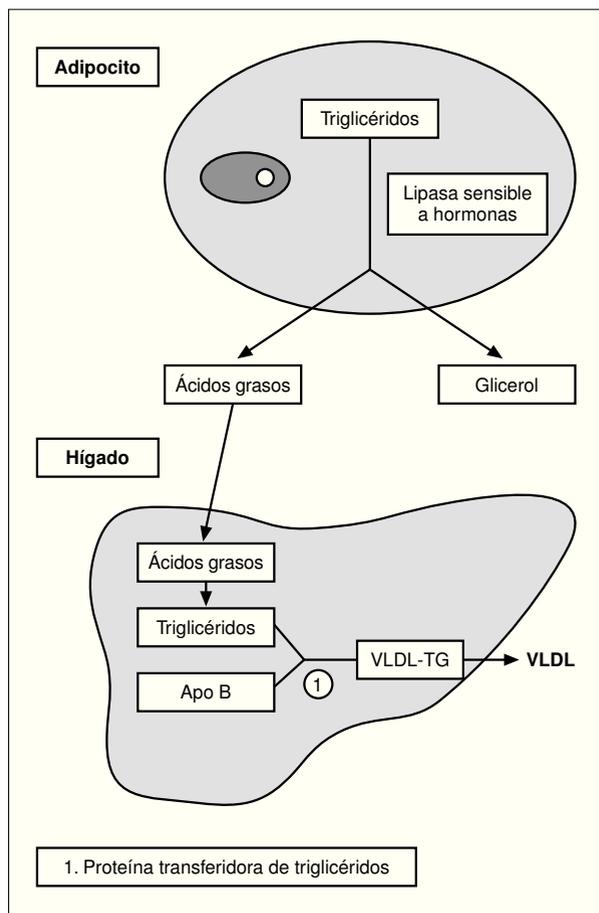


Figura 1. Mecanismo de síntesis y excreción de lipoproteínas en el hígado. En la figura se muestra cómo la proteína transferidora de triglicéridos constituye un paso fundamental en el ensamblaje de las VLDL al facilitar la unión de la Apo B-100 con los triglicéridos, y por consiguiente en su posterior excreción. Alteraciones en la función de dicha proteína provocarían la acumulación de lípidos en el hígado y la esteatohepatitis.

rales de hepatitis se halló una elevación del antígeno de superficie para la hepatitis B, que se interpretó como secundario a un proceso previo, pero que no permitía explicar el cuadro actual. La ecografía hepática era compatible con un hígado graso y no mostró signos de hipertensión portal. En la biopsia hepática se observaron signos de esteatosis y cirrosis hepática.

DISCUSIÓN

En la infancia la presencia de esteatohepatitis es infrecuente, y la mayoría de los casos descritos se han asociado a obesidad y/o resistencia a la insulina¹⁻³. En la presente nota clínica se presentan 2 pacientes con esteatohepatitis y marcada resistencia a la insulina. Ambos casos presentaban estigmas físicos de resistencia a la insulina, como son zonas de acantosis *nigricans* en nuca, axila

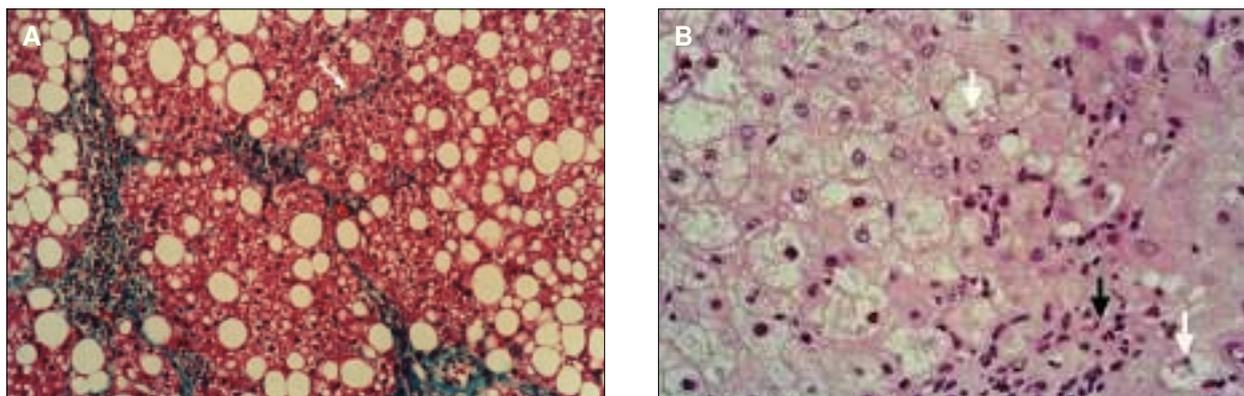


Figura 2. Biopsia hepática del paciente 1. **A)** Muestra una extensa esteatosis de predominio macrovacuolar que afecta aproximadamente al 70% de los hepatocitos, con escasa fibrosis acompañante (flecha blanca). Tinción Mason, $\times 100$. **B)** Misma biopsia que en A, en la que se ponen de manifiesto la degeneración hidrópica con cuerpos bialinos (flecha blanca), así como el infiltrado inflamatorio (flecha negra). (Hematoxilina-eosina, $\times 400$.)

y cara interior de los muslos (ambos pacientes) y en región antecubital (paciente 2); lipodistrofia (paciente 2) y marcada obesidad (paciente 1).

Los mecanismos que conducen al desarrollo de la esteatohepatitis son desconocidos en el momento actual, pero posiblemente influyan varias alteraciones, algunas de ellas relacionadas con la resistencia a la insulina, situación en la que a pesar de encontrar unos niveles plasmáticos de insulina muy elevados, se produce un incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo, al disminuir el efecto inhibitor de la insulina sobre la lipasa sensible a las hormonas⁵ (fig. 2), enzima que se localiza en el tejido adiposo y es responsable de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en el mismo. En esta situación se favorece un aumento en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, que serían captado mayoritariamente por el hígado. En dicho órgano, los ácidos grasos son derivados hacia la betaoxidación y producción de energía, o son reesterificados en forma de triglicéridos y secretados en forma de VLDL⁶.

Se desconocen los mecanismos a través de los cuales en algunos pacientes se produce la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, aunque indudablemente ello estaría relacionado con que la capacidad del hígado para sintetizar triglicéridos exceda su capacidad de eliminación de los mismos en forma de VLDL. Sabemos que para la secreción de VLDL es necesario el ensamblaje de las vesículas de lípidos procedentes del retículo endoplasmático con las apoproteínas, concretamente la apo B, proceso que es mediado por la proteína transferidora de triglicéridos^{7,8}. En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II, la esteatosis hepática se ha asociado a polimorfismos del gen codificador de esta proteína que presumiblemente disminuirían la eficacia de la unión de las vesículas de triglicéridos con la apo B, lo que podría limitar la capacidad de secreción de VLDL y provocar una acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos, es

decir, produciendo esteatosis hepática⁹. Es atractivo especular que los 2 pacientes descritos tuvieran alteraciones en la proteína transferidora de triglicéridos, lo que daría lugar a la esteatohepatitis que ambas presentan, mientras que otros niños que también tienen resistencia a la insulina, aumento en los niveles de ácidos grasos y de los triglicéridos plasmáticos y, sin embargo, no presentan alteraciones hepáticas secundarias a la acumulación de lípidos (en nuestra consulta en más de 30 niños con sobrepeso y resistencia a la insulina sólo en dos se han observado alteraciones en las transaminasas).

Las causas de muerte celular asociada a la esteatohepatitis, puesta de manifiesto por la elevación de las transaminasas, no están bien establecidas. Ello podría deberse a que la acumulación de lípidos podría favorecer un incremento en el estrés oxidativo, con el consiguiente aumento en la peroxidación de lípidos, productos que pueden ser citotóxicos y conducir a la muerte celular^{10,11}. Ello explicaría los datos presentados por algunos autores, donde la administración de vitamina E, un potente antioxidante de los lípidos, disminuya los niveles plasmáticos de transaminasas en pacientes con esteatohepatitis¹². Ello, presumiblemente sería debido a una disminución en la peroxidación de los lípidos hepáticos y al daño producido por los productos derivados de ésta.

En resumen, se propone que en los niños con resistencia a la insulina y esteatohepatitis se producirían dos alteraciones, en primer lugar un incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo, con el consiguiente aumento en la captación de ácidos grasos por los hepatocitos; y en segundo lugar una menor actividad de la proteína transferidora de triglicéridos. La combinación de ambos fenómenos produciría una acumulación de triglicéridos en el hígado y muerte celular. Por ello, se considera que en aquellos niños con manifestaciones clínicas y analíticas de resistencia a la insulina (obesidad, presencia de acantosis *nigricans*, niveles elevados de triglicéridos

dos, y baja concentración de colesterol en HDL) es conveniente descartar la presencia de alteraciones hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldrige AD, Perz-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-704.
2. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136: 727-733.
3. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic Steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
4. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
5. Frayn KN. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 197-204.
6. Shulman GI, Barret EJ, Sherwin RS. Integrated fuel metabolism. En: Porte D, Shewin RS, eds. *Diabetes mellitus*, 5.^a ed. Appleton&Lange, 1997; 1-18.
7. Vance JE, Vance DE. Lipoprotein assembly and secretion by hepatocytes. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 337-356.
8. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 1993; 365 (6441): 65-69.
9. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon PJ, Berthezene F, Moulin P. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 995-999.
10. Bonet Serra B, Viana Arribas M, Otero Gómez P. Estrés oxidativo y nutrientes antioxidantes. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A, eds. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, 1999; 317-326.
11. Comporti M. Lipid peroxidation and biogenic aldehydes: From the identification of 4-Hydroxynonenal to further achievements in biopathology. *Free Radical Research* 1998; 28: 623-635.
12. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.