



Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría

María del Carmen Bojórquez-Ramos^a

Nonalcoholic fatty liver disease in children

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common cause of liver disease in children and adolescents in the United States of America (USA) and probably in the entire western hemisphere, due to the increase in the prevalence of overweight and obesity. Steatosis can progress to inflammation, fibrosis and even cirrhosis, which increases the morbidity and mortality associated to liver disease. In every overweight and obese child a thorough analysis should be performed including liver function tests and liver ultrasound, in order to establish a timely diagnosis. The liver biopsy is the most specific study to rule out other potentially treatable entities. It is necessary to count on non-invasive methods to detect children with NAFLD and identify those in risk of progression. Biomarkers related to inflammation, oxidative stress, apoptosis and fibrosis have been reported. The main goal of the treatment is to modify the life style, starting with a healthy diet and an increase of physical activity. Regarding pharmacological treatment, there is evidence of histological improvement with vitamin E use, as opposed to metformin, but more conclusive studies regarding this subject are needed.

Keywords

Fatty liver
Childhood obesity

Palabras clave

Hígado graso
Obesidad infantil

Definición

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) requiere que exista evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o por histología, y que no haya causas secundarias de acumulación de grasa en el hígado, tales como consumo crónico de alcohol, uso de medicamentos esteatogénicos o enfermedad hereditaria. La EHGNA se identifica por medio de histología en hígado graso no alcohólico, que se define como la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de daño hepatocelular (EH), y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), caracterizada por la presencia de esteatosis hepática e inflamación con o sin fibrosis.¹

Prevalencia y factores de riesgo

El incremento en la incidencia de la obesidad es paralelo al de sus comorbilidades, incluida la EHGNA. Esta es actualmente la primera causa de enfermedad hepática en niños y adolescentes en Estados Unidos de América (EUA) y probablemente en el mundo occidental. Un estudio de prevalencia en niños, realizado en una serie de autopsias en EUA, mostró una frecuencia de 9.6 % en individuos con peso normal y de 38 % en obesos.²

En México, Flores *et al.*³ determinaron la prevalencia de EHGNA en 833 niños de una escuela primaria, con edades entre 5.5 y 12 años, que tenían sobrepeso y obesidad. Concluyeron que fue de 12.6 % y los parámetros metabólicos estudiados fueron similares en todo el grupo.

Una combinación de factores genéticos y ambientales son responsables del desarrollo y la progresión de la EHGNA, de una simple esteatosis a EHNA con fibrosis o incluso de cirrosis. Se ha encontrado que algunos genes involucrados en lipogenesis e inflamación tienen niveles de expresión significativamente alterados en adultos y niños con EHGNA.⁴

La prevalencia de esta enfermedad es mayor en niños peripuberales con sobrepeso (IMC > percentila 85) u obesidad (IMC > percentila 95), o en varones comparados con mujeres pareados en edad y con IMC similar. Ser de origen hispano es un factor de riesgo, mientras que ser de raza negra parece ser un factor protector.^{2,4,5} Grupos de familias con obesidad, resistencia a la insulina, EHGNA o diabetes mellitus tipo 2 son frecuentes y deberá sospecharse de la presencia de esta enfermedad en niños con estos antecedentes.

El bajo peso al nacer combinado con una recuperación temprana está asociado con obesidad y es un factor de riesgo para EHGNA. Por otro lado, se ha visto que la alimentación con leche del seno materno reduce el riesgo.^{6,7} El consumo de refrescos ricos en

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente la primera causa de enfermedad hepática en niños y adolescentes en Estados Unidos de América (EUA) y probablemente en el mundo occidental, dado el incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad. La esteatosis hepática puede progresar a inflamación, fibrosis y cirrosis que incrementa la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad hepática. En todo niño con sobrepeso y obesidad se requiere un escrutinio mediante determinación de transaminasas y ultrasonido hepático para un diagnóstico oportuno. La biopsia hepática es el

estudio con mayor discriminación para descartar otras entidades potencialmente tratables. Es necesario contar con métodos no invasivos para detectar niños con EHGNA e identificar a aquellos con riesgo de progresión. Se han reportado biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo, apoptosis y fibrosis. El tratamiento tiene como objetivo la modificación del estilo de vida con dieta saludable y mayor actividad física. Respecto a tratamiento farmacológico, hay evidencias de mejoría histológica con vitamina E, y no se presenta ningún beneficio con Metformin, pero se requieren más estudios con resultados más sólidos.

Resumen

fructosa se ha asociado con esta enfermedad, independientemente del síndrome metabólico.⁸

Patogénesis

La EHGNA ocurre en niños con sobrepeso y obesidad, y múltiples factores están involucrados en los mecanismos patogénicos. Day refiere dos eventos principales: la acumulación intrahepática de ácidos grasos, lo cual está asociado a resistencia a la insulina, y el incremento en la susceptibilidad de los hepatocitos derivado de daño secundario a estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, sobreproducción y liberación de citosinas proinflamatorias, entre otros.⁹

La EHGNA está considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico, el cual está definido por la presencia de obesidad visceral, hipertensión, resistencia a la insulina o diabetes, dislipidemia e hiperuricemia.¹⁰ Además, se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular.¹¹

Diagnóstico

En relación con las características clínicas, la mayoría de los pacientes con EHGNA no tienen síntomas específicos. Algunos refieren fatiga, malestar general o leve dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho, lo cual se ha asociado con la forma progresiva de EHGNA. La *acantosis nigricans* es un signo de hiperinsulinemia y se ha observado desde un tercio a la mitad de los niños con EHGNA diagnosticada por biopsia hepática. Asimismo, puede detectarse hepatomegalia en más del 50 % de los casos.^{2,12,13}

En cuanto a las características antropométricas, la adiposidad visceral es el mayor contribuyente para hígado graso; representa un componente mayor que el IMC en la predicción de esteatosis hepática. En niños,

la circunferencia de cintura sola representa un parámetro antropométrico práctico para identificar adiposidad central y predecir un incremento en el riesgo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. La importancia de la medición de la circunferencia de cintura en EHGNA en pediatría está bien establecida.¹⁴

Estudios de laboratorio e imagen

En la práctica clínica, el diagnóstico de EHGNA se sugiere al encontrar elevación de alanino-aminotransferasa (ALT) y γ -glutamyl-transpeptidasa, así como evidencia de brillantez hepática en un ultrasonido, más frecuentemente en niños con sobrepeso u obesidad.⁴ La actividad sérica de ALT es un estudio disponible y no costoso para el escrutinio y la evaluación inicial de EHGNA. Los niveles séricos altos de γ -glutamyl transpeptidasa (GGT) representan un factor de riesgo para fibrosis avanzada.¹⁵ La hiperinsulinemia, causada por resistencia a la insulina, es un predictor sensible pero no específico de EHGNA; la hipertrigliceridemia es otro marcador bioquímico frecuentemente reportado en niños obesos con EHGNA.^{4,11}

Es necesario el desarrollo de métodos no invasivos para identificar niños con EHGNA y predecirla en aquellos con mayor riesgo de padecerla. Los marcadores de inflamación, de estrés oxidativo, apoptosis y fibrosis han sido reportados por varios grupos, los cuales tratan de discernir la EHGNA de la esteatosis benigna. Se requiere validar estos métodos diagnósticos antes de su uso en la práctica clínica.^{4,16}

El ultrasonido es el estudio de imagen más comúnmente utilizado para el escrutinio de EHGNA debido a su seguridad, disponibilidad, bajo costo y a que puede detectar evidencia de hipertensión portal. La esteatosis se aprecia como un hígado brillante o hiperecogénico al compararse con el riñón o bazo. Cuando se compara con la biopsia hepática en población adulta,

esta técnica tiene una sensibilidad del 60-96 % y una especificidad de 85-100 %. Otra de sus limitaciones es que es operador dependiente y no es fácil de diferenciar esteatosis hepática de fibrosis.^{17,18}

La tomografía computarizada es una técnica más específica que el ultrasonido por la detección cuantitativa de hígado graso. En un estudio en adultos, se comparó aquella con la biopsia hepática, con una sensibilidad de 82 % y una especificidad de 100 %, pero se concluyó que la determinación cuantitativa de esteatosis macrovesicular no está clínicamente aceptada. Además, la innecesaria exposición a radiación ionizante limita el uso potencial de la tomografía computarizada en estudios longitudinales, especialmente en niños.^{4,19}

Por otro lado, la resonancia magnética no invasiva es de gran interés para su uso en niños, pero hasta este momento las evidencias disponibles son limitadas sobre su utilidad en la cuantificación de la grasa hepática en esta enfermedad.⁴

Biopsia hepática

La biopsia hepática es el estudio con mayor discriminación para excluir otras entidades potencialmente tratables. Asimismo, es el único estudio que puede distinguir entre una simple esteatosis y una esteatohepatitis. Provee de información importante respecto al grado de daño hepático, cambios en la arquitectura y severidad de la actividad inflamatoria y fibrosis.²⁰ Los hallazgos

histopatológicos de EHGNA en los niños difieren de los encontrados en adultos. En un estudio de Schwimmer *et al.*,¹³ 100 biopsias hepáticas consecutivas de niños con EHNA, la mayoría con sobrepeso u obesos, fueron analizadas. Basados en sus hallazgos, se pueden identificar dos subtipos distintos: el tipo 1, que asemeja el patrón del adulto caracterizado por esteatosis con transformación balonzante e inflamación lobular, y el tipo 2, que fue el patrón predominante descrito en 51 % de los niños, caracterizado por esteatosis macrovesicular con inflamación portal.

La biopsia hepática se requiere para un diagnóstico definitivo de EHGNA, pero debido a su naturaleza invasiva y al alto costo, no se propone como un procedimiento de escrutinio. La indicación de biopsia hepática está basada en la opinión de expertos y se toma en consideración el diagnóstico diferencial para excluir enfermedad tratable, en casos en que clínicamente se sospeche de enfermedad hepática avanzada, antes del tratamiento farmacológico o quirúrgico o como parte de un protocolo de intervención estructurado.^{4,16}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EHGNA requiere la exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica, con énfasis en hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, deficiencia de α -1 antitripsina, hepatitis inducida por medicamentos y hepatitis B y C^{4,16,21} (cuadro I).

Cuadro I Causas de esteatosis hepática en niños

Generales o sistémicas	Genéticas o metabólicas	Hepatotoxicidad por medicamentos
Enfermedad sistémica aguda	Fibrosis quística	Etanol
Desnutrición proteica	Enfermedad de Wilson	Cocaína
Nutrición parenteral total	Deficiencia de α -1 antitripsina	Nifedipina
Obesidad/Síndrome metabólico	Galactosemia	Estrógenos
Síndrome de ovarios poliquísticos	Fructosemia	Corticosteroides
Apnea obstructiva del sueño	Enfermedad por esteres de colesterol	Amiodarona
Pérdida rápida de peso	Glucogenosis	Tamoxifen
Anorexia nervosa	Defectos en oxidación de ácidos grasos	Metrotexate
Caquexia	Lipodistrofias	Valproato
Enfermedad inflamatoria intestinal	Abetalipoproteinemia	L-asparaginasa
Hepatitis C	Porfiria cutánea	Solventes
Síndrome nefrótico	Homocistinuria	Pesticidas
Diabetes mellitus tipo 1	Tirosinemia tipo 1	
Enfermedad tiroidea	Síndrome de Turner	
Enfermedad del hipotálamo y la pituitaria	Hemocromatosis	

Adaptado de Vajro P *et al.* (referencia 4)

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y reducir a largo plazo la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y hepática.¹⁶

Modificación en el estilo de vida

Dado que la mayoría de los pacientes pediátricos con EHGNA tienen sobrepeso u obesidad, la primera intervención terapéutica es la pérdida de peso gradual y sostenida a través de una dieta balanceada y calóricamente apropiada, además de un incremento en la actividad física. Dietas con índice glucémico bajo han mostrado ser mejores que las dietas bajas en grasa para lograr pérdida de peso en adolescentes y adultos obesos, pero no se ha probado en pacientes pediátricos con EHGNA.^{16,22,23} No hay evidencia sobre el tipo de dieta o ejercicio recomendado para estos pacientes. Se sugiere consultar un experto en nutrición para evaluar la calidad de la dieta y cuantificar la ingesta calórica, así como realizar ejercicio

aeróbico con dificultad progresiva de acuerdo con la capacidad del paciente.^{1,16,24}

En cuanto a los fármacos, la vitamina E es un antioxidante potencialmente efectivo en la reducción del estrés oxidativo. Dado que el estrés oxidativo es considerado uno de los principales componentes en la patogénesis de EHGNA, un estudio multicéntrico denominado TONIC, realizado en niños con EHGNA demostrada por biopsia, mostró que con 800 UI al día de vitamina E se obtuvo mejoría histológica, pero se requieren más estudios antes de que su uso sea recomendado en la práctica clínica.^{1,25} Este mismo estudio mostró que la metformina, medicamento que mejora la resistencia a la insulina, administrado a dosis de 500 mg dos veces al día, no tiene efectos bioquímicos o histológicos en el hígado de pacientes pediátricos con EHGNA.^{1,25}

Declaración de conflicto de interés: la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aServicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: María del Carmen Bojórquez-Ramos
Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31727
Correo electrónico: mcbojorquez@yahoo.com.mx

Referencias

- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388-93.
- Flores J, Gómez R, Rodríguez G, Morán S. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Mexican Children of An Elementary School. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:S143.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al: Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):e561-e5.
- Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6:241-7.
- Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Alterio A, Tiribelli C, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of NAFLD. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):801-5.
- Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961-71.
- Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):255-60.
- Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:529-35.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118:277-83.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2003;143:500-5.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al: Histopathology of pe-

- diatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-9.
14. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(3):149-54.
 15. Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1433-8.
 16. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2009;50(4):1282-93.
 17. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43(1):26-31.
 18. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51:1061-7.
 19. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12.
 20. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Conatos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
 21. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:413-27. doi: 10.1097/01.mpg.0000239995.58388.56.
 22. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA* 2007;297(19):2092-102.
 23. De Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, et al. Metabolic and Nutritional Profile of Obese Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):446-52.
 24. Alisi A, Nobili V: Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle change and pharmacologic treatments. *Nutrition*. 2012; 28(7-8):722-6.
 25. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al: Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520.