

Enfermedad hepática grasa no alcohólica en niños sin síndrome metabólico

(Non alcoholic fatty liver disease in children)

Araceli Flores García,* Graciela Torres Mendoza,** Marisol Valdéz Alarcón,*** Verónica Hernández Cervantes****

RESUMEN

Objetivo. Estudiar las características clínicas de la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) en niños con síndrome metabólico.

Material y métodos. Se estudiaron 52 niños de 5 a 17 años con síndrome metabólico a quienes se les midió alaninotransferasa (ALT) y aspartatotransferasa (AST) y se les hizo ultrasonografía (USG) para visualizar grasa en el hígado.

Resultados. Los niños fueron divididos según su concentración de ALT tomando como punto de corte una concentración de 40 U/L; en 22 (42.3%) de ALT fue igual o mayor de 40 U/L. En cuanto a la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia, no hubo diferencias entre los dos grupos, excepto en el metabolismo de la glucosa en los niños con concentración alta de ALT. Las imágenes de grasa por ultrasonido correlacionaron con la elevación de la ALT.

Conclusiones. No hubo relación entre el síndrome metabólico y la presentación de EHGNA, no existen diferencias entre las alteraciones metabólicas y los grupos con y sin incremento de ALT. La USG puede ser una alternativa de diagnóstico en el estudio de EHGNA.

Palabras clave: Alanino-transferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), razón AST/ALT, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

SUMMARY

Objective. To study the clinical characteristics related to the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with metabolic syndrome.

Material and methods. Fifty two patients with high ALT and fatty liver were studied for metabolic syndrome. The criterion for the metabolic syndrome was: high concentration of ALT and AST and a ratio AST/ALT higher than 1. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was done by one ultrasound study.

Results. Fifty two patients were divided in two groups taking as a cut point 40 U/L of ALT. So 22 (42.3%) of the patients were up of this cut and 30 (57.3%) were below that. The elevation of insulin in blood, the resistance to insulin and the hypertriglycerides in blood does not show differences among groups. The alterations of glucose metabolism were statistically significant in the group with high ALT. The ultrasound results correlate with elevation of the ALT.

Conclusions. There was not relation between the number of criteria found in the children for metabolic syndrome and presentation of NAFLD. There were not differences among the groups with and without increase of ALT; the USG should be used in the early diagnoses of NAFLD.

Key words: Alanine-aminotransferase (ALT), aspartate-aminotransferase (AST), ratio AST/ALT, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

www.medigraphic.com

* Pediatra responsable de la Clínica de Obesidad.

** Médico Gastroenterólogo.

*** Pediatra.

**** Médico Radiólogo.

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) es reconocida como la causa más común de enfermedad hepática pediátrica.^{1,2} EHGNA en niños, está asociada con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.³ Y el amplio espectro de EHGNA es comúnmente asociado con el síndrome metabólico.⁴ La prevalencia de EHGNA determinada por elevación de alaninotrans-

ferasa (ALT) en niños obesos ha sido reportada de 9.5 a 25.5%.⁵ Aunque en muchos casos la grasa en el hígado no progresa a una enfermedad hepática más severa, 20-30% de los pacientes tienen signos histológicos de fibrosis y necroinflamación, la cual indica la presencia de esteatohepatitis no alcohólica y estos pacientes están en un gran riesgo de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular.⁶ Los pacientes con EHGNA generalmente están asintomáticos, aumentos en ALT > 40 y el ratio AST/ALT > 1 están predominantemente alterados.⁷ Las técnicas de imagen han sido usadas para evaluar la enfermedad por hígado graso no alcohólico y ayudan para la identificación de esteatosis, pero se carece de habilidad para evaluar fibrosis.⁷ El estándar de oro para el diagnóstico y estadio de EHGNA es la biopsia hepática,⁸ este procedimiento es efectivo como indicador pronóstico. El diagnóstico temprano, especialmente en pacientes en riesgo de esteatohepatitis, podría ayudar a prevenir complicaciones tardías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 52 niños, 26 del sexo masculino y 26 del sexo femenino, de 133 pacientes que fueron atendidos en la Clínica de Obesidad de esta institución. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 5 y menor de 18 años, diagnóstico de síndrome metabólico y firma de consentimiento para entrar al estudio. Los criterios de exclusión fueron pacientes con hepatopatías de origen infeccioso, farmacológico o de otra etiología, así como pacientes que no cumplieran criterios de síndrome metabólico; se eliminaron los que abandonaron el estudio parcial o totalmente y los que no aceptaron ingresar al mismo.

El síndrome metabólico se valoró según criterios propuestos por la OMS; la tensión arterial que ajustada a la edad de los niños mediante las gráficas percentilares de la fuerza de tarea (Task Force) publicadas en el Cuarto Informe sobre Hipertensión en Niños y Adolescentes; los Criterios de Clasificación y Diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes [ADA] en lo concerniente a la resistencia a la insulina (empleando el modelo matemático *homeostasis model assessment* [HOMA-R]) conforme a los criterios del Programa Nacional de Educación de Colesterol en Niños y Adolescentes de EUA.

El hígado graso se calificó como leve, moderado o severo, según las imágenes del ultrasonido. La enfermedad por hígado graso no alcohólica, se definió por la mayor concentración de alanotransaminasa (ALT) > 40 U/L o una relación AST/ALT mayor o igual a 1, más la presencia de hígado graso por el estudio ultrasonográfico.

A todos los niños se les hizo su historia clínica, se les

pesó y midió empleando una báscula con estadímetro (BAME AUT modelo OCN 5282); la presión arterial se tomó en el brazo izquierdo con el paciente sentado, empleando un esfigmomanómetro de mercurio (ADEX MI 300). Los análisis de laboratorio se hicieron estando los niños en ayuno por 9-11 h, tomando una muestra de sangre que fue procesada en un equipo automatizado (CXS-CE Synchron Clinical System Beckman). A todos los pacientes con transaminasemia se les hizo un análisis serológico para hepatitis B y C. El ultrasonograma hepático fue hecho por un médico radiólogo que desconocía los datos clínicos y de laboratorio empleando un transductor convexo, con multifrecuencia de 3.5 Hz (Acuson tipo CV 70, SIEMENS) con impresora de papel térmico marca Mitsubishi.

Los resultados se resumen en términos de media aritmética $\pm$ desviación estándar (s). Para el análisis de la información se empleó el paquete SPSS versión 15 para Windows.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes, 26 del sexo femenino y 26 del sexo masculino. El total se dividió en dos grupos según la concentración de ALT fuese < 40 o igual o > 40 U/L. En 22 (42.3%) de los pacientes la concentración de ALT fue > 40 U/L y en 18 (34.6%) la razón AST/ALT fue mayor a 1. De los 22 con ALT > 40, 4 (18.1%) tuvieron entre 40-60 U/L; 11 (50%) tuvieron entre 60-80 U/L y en 7 (31.8%) la concentración de ALT fue cinco veces más alta que la cifra considerada como normal.

La media de edad de los pacientes fue de 11.3 ± 3.1 años, el IMC fue de 30.1 ± 3.5 en el grupo de ALT > 40 U/L y de 28.8 ± 3.6 en el < de 40 U/L. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con la circunferencia abdominal, sexo y presión arterial (Cuadro 1). Todos los pacientes tuvieron más de dos antece-

Cuadro 1. Mediciones somatométricas de los 52 niños con síndrome metabólico según la concentración de ALT en sangre.

Variables	ALT > 40 U/L N = 22	ALT < 40 U/L N = 30
Edad	11.3 ± 2.1	11.6 ± 3.1
Sexo (niños/niñas)	14/8	12/18
Peso (kg)	69.3 ± 13.7	67.3 ± 16.5
Talla (cm)	151.0 ± 10.1	151.5 ± 15.2
IMC (kg/m ²)	30.1 ± 3.5	28.8 ± 3.6
Circunferencia abdominal (cm)	94.8 ± 9.1	91.2 ± 9.5

Medias y desviación estándar

Cuadro 2. Indicadores metabólicos de los 52 niños con el síndrome metabólico.

Parámetro	ALT > 40 U/L N = 22	ALT < 40 U/L N = 30
Insulina (mU/dL)	22.8 ± 11.8	21.6 ± 10.7
Glucosa (mg/dL)*	110.0 ± 66.6	119.4 ± 121.9
HOMA-IR	5.4 ± 2.7	4.8 ± 2.7
Colesterol (mg/dL)	165.1 ± 35.2	178.0 ± 42.9
Triglicéridos (mg/dL)	248.4 ± 150.3	265.5 ± 200.2
AST (U/L)	60.3 ± 54.1	22.3 ± 6.6
ALT (U/L)*	107.3 ± 112	22.9 ± 8.0
Relación AST/ALT > 1*		

Los resultados son procesados con la media más desviación estándar.

* La correlación de Pearson fue significativa ($p < 0.01$).

Cuadro 3. Hallazgos ultrasonográficos y concentración de alaninotransferasa.

Ultrasonido hepático	ALT > 40 U/L N = 22	ALT < 40 U/L N = 30
Normal	1 (4.5%)	22 (73.3%)
Con esteatosis leve	14 (63.6%)*	4 (13.3%)
Esteatosis moderada	7 (31.8%)*	4 (13.3%)

* Correlación de Pearson positiva a nivel 0.01.

Cuadro 4. Número de criterios del síndrome metabólico y concentración de alaninotransferasa en los 52 niños de acuerdo a la concentración de ALT.

Número de criterios	ALT > 40 (n = 22)	ALT < 40 (n = 30)
Tres	4 (18.2%)	4 (13.3%)
Cuatro	4 (18.2%)	7 (23.3%)
Cinco	5 (22.7%)	8 (26.7%)
Seis	7 (31.8%)	9 (30.0%)
Siete	2 (9.1%)	2 (6.7%)

dentes familiares de riesgo cardiovascular y 48 (92.3%) de ellos refirieron antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y más de 3 criterios de síndrome metabólico. En todos se encontró *Acantosis nigricans*, a la exploración física. Y la determinación de anti-HCV y anti-HBV fueron negativas. En el grupo con ALT > 40 en 15 (68.1%) mostraron alteraciones en el metabolismo de la glucosa, de los cuales en 8 (36.3%) la glucosa estuvo alterada en ayuno; en 6 (27.2%) se identificó intolerancia a la glucosa: por alteraciones en la curva de tolerancia, y en 1 (4.5%) se hizo el diagnóstico de diabetes tipo 2. El

hiperinsulinismo (> 15 mU/mL) y HOMA-R elevado (> 3.16) se encontró en 19 (86.3%). Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se encontraron en 11 (50%) y 17 (77.2%) respectivamente (Cuadros 2 y 3).

La media del número de criterios que constituyeron el síndrome metabólico en el grupo de estudio fue de 4 en el sexo femenino y 5 en el masculino. En 29 (55.7%) de ambos grupos se reportó el USG hígado graso, con esteatosis leve en 18 (34.6%) y moderada 11 (21.1%) (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

En este trabajo se encontró una frecuencia de 42.3% de niños con aminotransaminasas elevadas, lo que es similar a lo reportado en otro estudio hecho en niños mexicanos.⁵ En estudios hechos en niños obesos en China, Italia, Japón y Estados Unidos, se informa que entre 10-70%, de estos casos se podría atribuir al uso de diversos criterios y a la dificultad para determinar la presencia o ausencia de hígado graso con exámenes no invasivos.^{8,9}

En los niños la razón AST/ALT > 1 se ha reportado en 30% de los casos, en los que se indica daño severo. En este estudio la razón AST/ALT fue < 1 en el 65.3% y > 1 en el 34.6%, lo que traduce, probablemente, un menor grado de inflamación hepática en este grupo de estudio.^{3,5} Sin embargo, 18 (22%) de los pacientes de este estudio tuvieron una concentración de ALT mayor a 60 U/L y se reporta que con cifras dos veces mayores de lo normal son compatibles con mayor daño hepático.⁵

En cuanto a la ultrasonografía la sensibilidad y especificidad como indicador de hígado graso es de 82-90% para la primera y de 97% para la segunda¹⁰ para la detección de hígado graso moderado o grave, no así cuando éste es leve. En 18 (34.6%) de los niños de este estudio se reportó esteatosis leve y en 11 (21.1%) esteatosis moderada. En cambio el USG reportó en 21 (95.4%) una correlación positiva de hígado graso con la elevación de ALT > 40 U/L. Los resultados mostraron, como en otros estudios, que el ultrasonido es capaz de identificar el hígado graso con mayor sensibilidad que las transaminasas, pero no puede cuantificar el contenido de la grasa. Es por eso que la comparación entre esteatosis hepática leve y la esteatohepatitis no factible.^{3,7} Cabe hacer mención que la concentración alta de ALT en 14 (63.3%) predominó en los varones, como ya se ha informado por otros.¹¹ Por otro lado, la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y EHGNA se ha reportado en 0-11% y en el presente informe fue de 4.5%¹² y no se encontró una relación directa entre el número de criterios considerados para el diagnóstico del síndrome metabólico y la EHGNA, como lo describe Soon Park et al.⁶

Como conclusión, la EHGNA es una enfermedad asintomática, por lo que los indicadores bioquímicos con aumento en la concentración de ALT y la razón AST/ALT > 1 además del ultrasonido hepático deben ser incluidos en el estudio de pacientes con síndrome metabólico, con objeto de dar seguimiento a la evolución clínica y seguir los lineamientos para el estudio de posibles depósitos de grasa y/o necrosis debidos al hígado graso no alcohólico, teniendo como propósito disminuir el peso, pero debe evitarse que esto no ocurra de manera rápida, pues la movilización de ácidos grasos libres y el aumento de la peroxidación de los lípidos incrementa el estrés oxidativo, lo que incrementaría la EHGNA.³ Cabe agregar que la presencia de esteatosis parece ser de mejor pronóstico a diferencia de los casos que manifiestan fibrosis aunque ésta ocurra en la etapa inicial y reiterar que el ultrasonido permite identificar esteatosis hepática con razonable seguridad.¹⁰

Referencias

1. Barshop NJ, Sirlin CB, Shwimmer JB, Lavine TE. Epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatrics non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 13-24.
2. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Shwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(4): 413-27.
3. Mathur P, Manoj KD, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian Journal of Pediatrics* 2007; 74: 401-407.
4. Bugiasesi E, Bellentani S, Bedogni G, Tiribelli C. Clinical update on non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 2008; 7(2): 157-160.
5. Flores-Calderón J, Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Gómez G, Morán-Villota S. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Annals of Hepatology* 2005; 4(4): 279-283.
6. Hye SP, Jee HH, Kyung MC et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferases and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1046-1051.
7. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD. Non-invasive means of measuring hepatic fatty content. *World J Gastroenterol* 2008; 14(22): 3476-3483.
8. Nanda K. Non alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6): 613-618.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Tanaz K, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1388-1393.
10. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1682-1698.
11. Schwimmer JB, Mc Greal N, Deutsch R et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 561-565.
12. Rashid MREA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.

Correspondencia:

Dra. Araceli Flores García
Águila 127-201 A. Bellavista
Álvaro Obregón 01140
Tel. celular: 044-55-18-00-06-04
E-mail: chelyflores_7@hotmail.com