

# Compromiso Hepático en el Paciente Obeso

Jornadas de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición  
Pediátricas

Mendoza, 24 - 26 marzo 2010

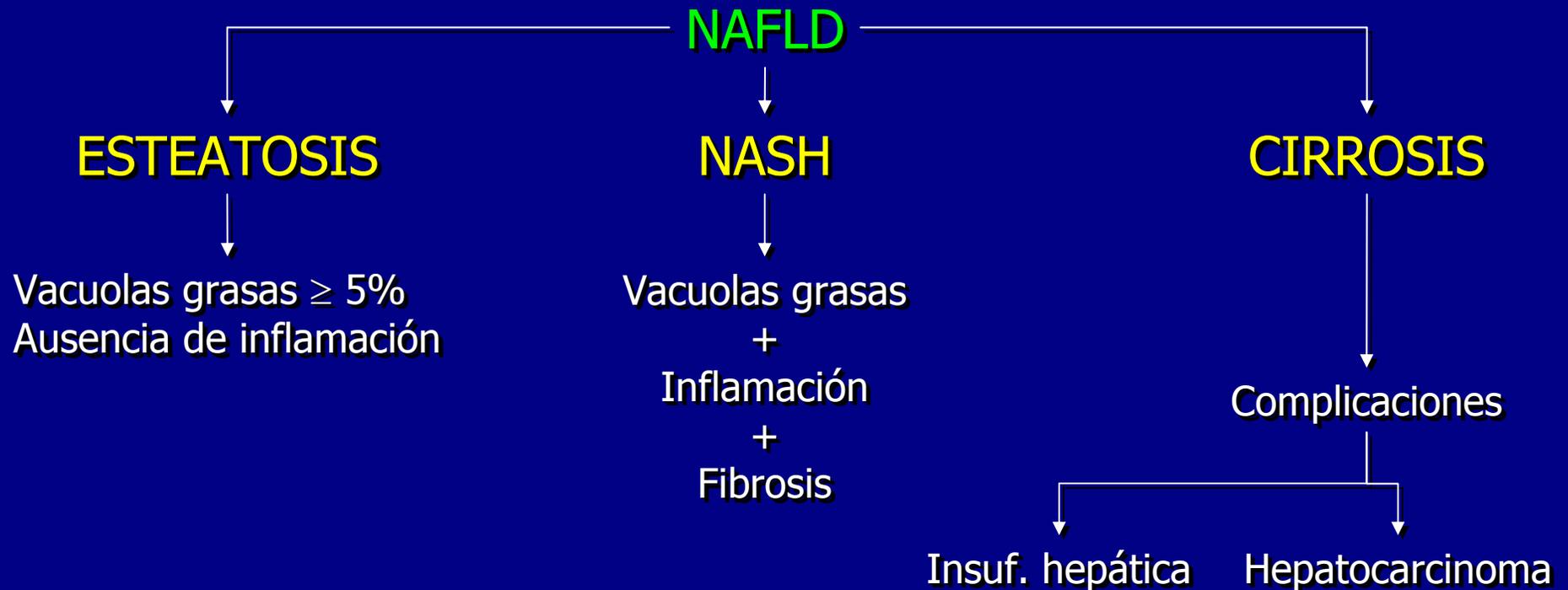
Dra. M. Cristina Galoppo  
Unidad 4 – Hepatología

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"  
Buenos Aires - Argentina



# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

- Espectro de enfermedad hepática que se caracteriza por la presencia de macrovacuolas grasas en al menos el 5% de los hepatocitos, en ausencia de ingesta de alcohol



# Enfermedad Hepática Grasa en Niños

## Clasificación

↑ insulina/ insulinoresistencia (IR)

Poligénica + medioambiente → ■ NAFLD

■ Sme. Bardet – Biedl

Monogénica/ paucigénica → ■ Sme. Prader – Willi

■ Sme. Lipodistrofia

Virus → IR → ■ HCV

Inflamación → IR → ■ Enfermedad de Crohn

# Enfermedad Hepática Grasa en Niños

## Clasificación

- Tóxicos

- Metabólicas

- FQ
- Deficit  $\alpha_1$  antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Enf. depósito ésteres de colesterol
- Tirosinemia

- Medioambiente

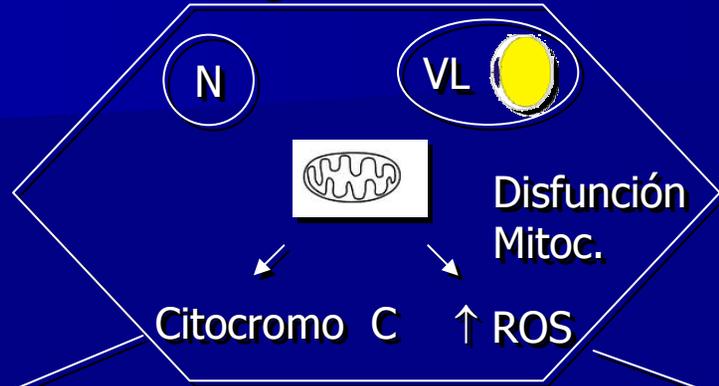
- Malnutrición calórico-proteica
- NPT
- By pass yeyuno ileal

**NASH**  
**Probable Patogenia**

1er Evento  
Lípidos en  
hígado

**1. ESTRES OXIDATIVO**

Peroxidación lipídica



**3. APOPTOSIS**

Caspasa 3 activa  
CQ18 Clivada (M30)  
FAS/ FASL

**2. INFLAMACION**

2do Evento  
Injuria-Inflamación

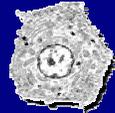
DNA Hepatocitos apoptóticos  
Activación cél. estrelladas

TNF  $\alpha$   
PCR  
IL 6  
CCL2 (quimioquinas)

**4. FIBROGENESIS**

TGF  $\beta$   
AC Hialurónico  
Laminina  
Componentes de matriz extracelular

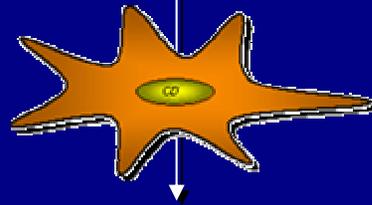
↑ **COLAGENO**  
**FIBROSIS**  
**CIRROSIS**



# Esteatohepatitis No Alcohólica

ESTEATOSIS → FIBROSIS

ESTRES OXIDATIVO



↓ ADIPONECTINA  
(Adipocitoquina)

Apoptosis

ACTIVACION DE  
CELULAS DE ITO

COLAGENO

**FIBROSIS**

**CIRROSIS**

FAVORECE EL  
BALANCE  
PROFIBROGENICO

LEPTINA ↑  
(Adipocitoquina)

ANGIOT. II ↑  
Vasoactiva  
Fibrosis

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

- NAFLD 3 – 9,6 % de los niños y adolescentes  
8 – 81 % niños con sobrepeso y obesos\*
- Mayor frecuencia en varones.
- Preadolescentes – adolescentes (2 – 17 años)
- Mayor frecuencia en hispanos, asiáticos y americanos del norte y del sur. Menor frecuencia en afroamericanos
- Predisposición familiar

\* Dimitrios Papandreou. Clinical Nutrition (2007) 26-409-415

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

- Obesos - Sobrepeso (10% IMC normal)
- Asintomáticos
- Acantosis Nigricans 50%
- Hepatomegalia
- ↑ ALT leve – mod. ↑ TGP/ TGO (10% ALT normal)
- ↑ TG    ↓ HDL    ↑ COL
- HOMA alterado (IR)
- Ecografía con ↑ ecogenicidad

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

DIAGNOSTICO DEFINITIVO



BIOPSIA HEPATICA



ESTEATOSIS ≠ ESTEATOHEPATITIS

OTRAS ENTIDADES

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

ESTEATOSIS

TIEMPO

Esteatohepatitis  
No Alcohólica  
(NASH)



# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Objetivos

Comunicar los datos clínicos, bioquímicos e histológicos en 40 niños con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, atendidos durante un período de 8 años 9 meses, entre marzo 2001 y diciembre 2009, en la Unidad de Hepatología del Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez” de Buenos Aires.

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Pacientes y métodos I

- n: 40 (24 varones- 60%)
- Edad a la 1<sup>o</sup> consulta x: 10 años 2 meses  
(r: 13 m – 18a 7m)
- Motivo de derivación ↑ ALT  
↑ ecogenicidad hepática

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Pacientes y métodos II

- Se descartaron otras causas conocidas de esteatosis hepática.
- Se evaluó el grado de obesidad por IMC.
- Se realizó laboratorio completo.
- Se determinó resistencia a la insulina (HOMA).
- Se realizó ecografía hepática.
- Análisis estadístico: Statistix versión 3.1

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Pacientes y métodos III

Se efectuó biopsia hepática percutánea y se determinó el compromiso histológico según NASH CRN Scoring System 2005, por un sólo observador de reconocida experiencia en patología hepática.

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

Historia Familiar  
Síndrome Metabólico

34/40 (85%)

Obesidad

Dislipidemia

Diabetes

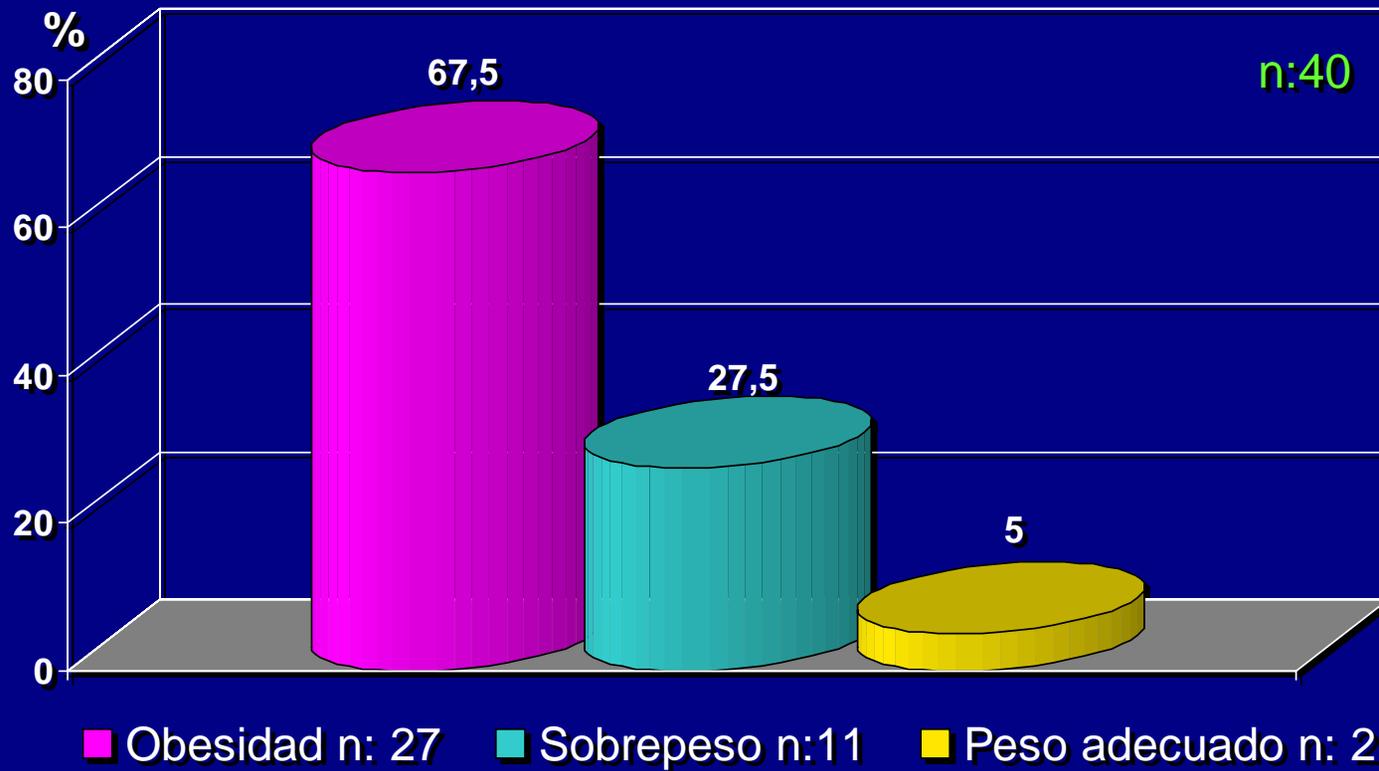
Hipertensión

3 pacientes con familiares de 1<sup>er</sup> Grado con NASH Histológico

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

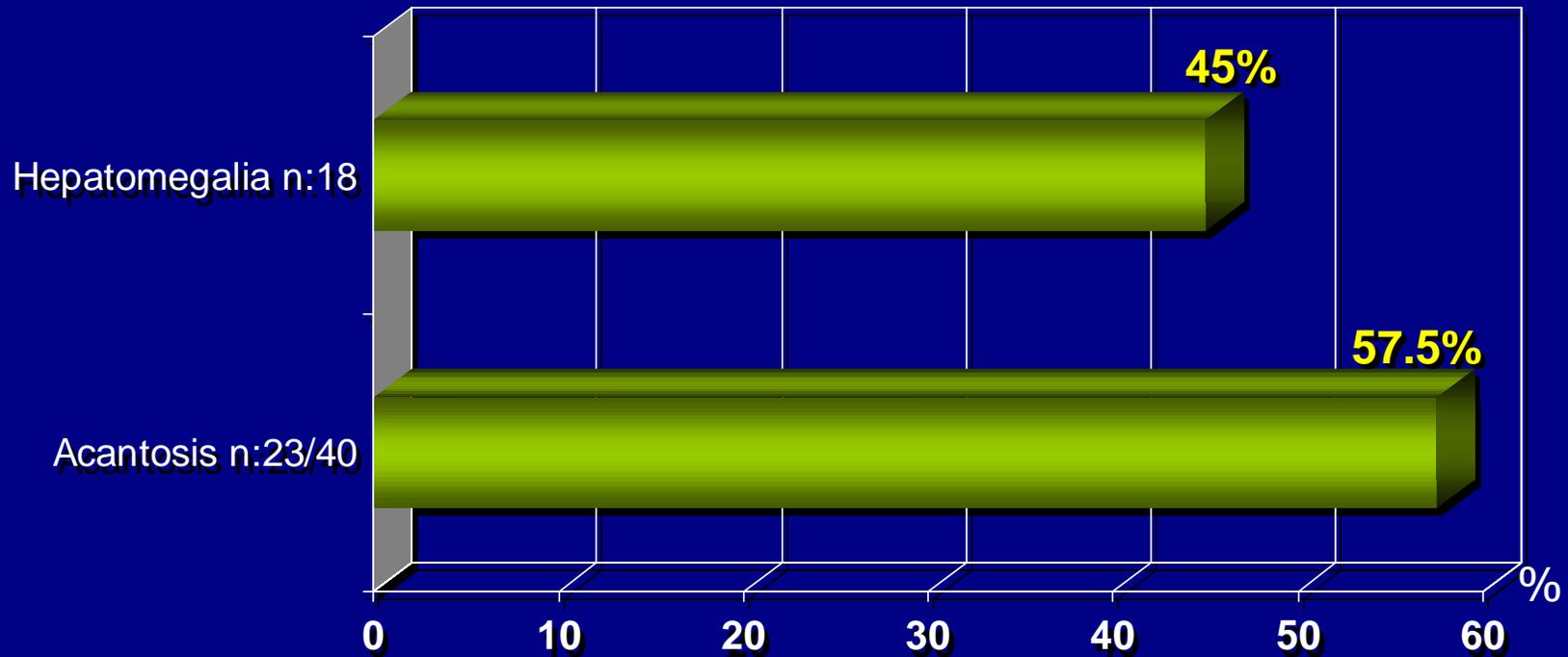
### Indice de masa corporal



# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

Resultados  
n:40

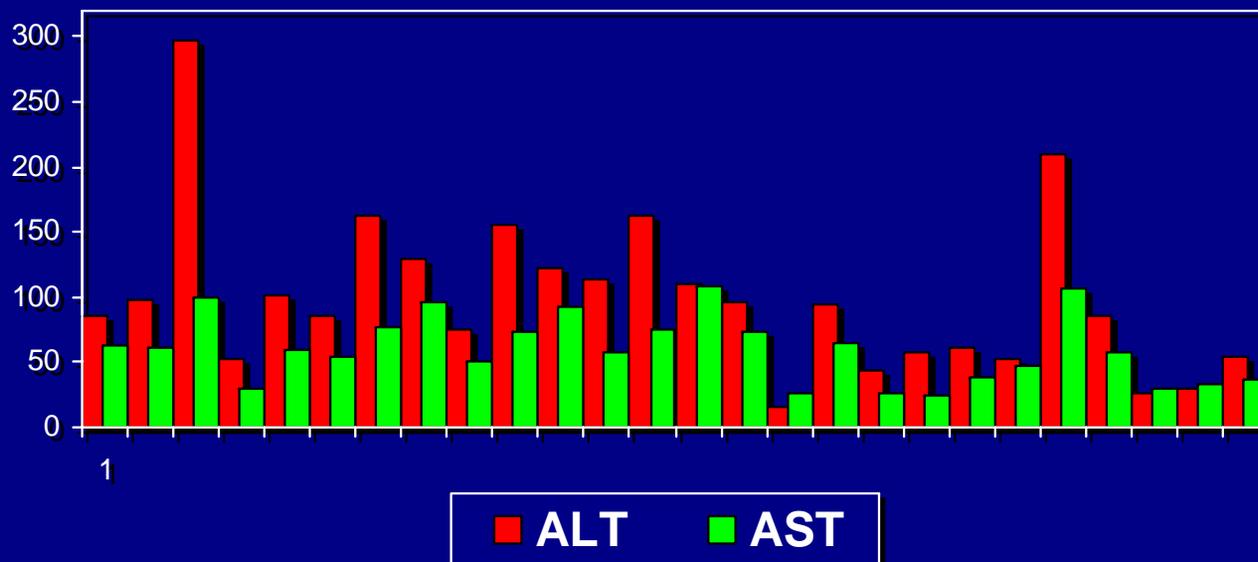
Clínica



# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

Transaminasas Elevadas 85%

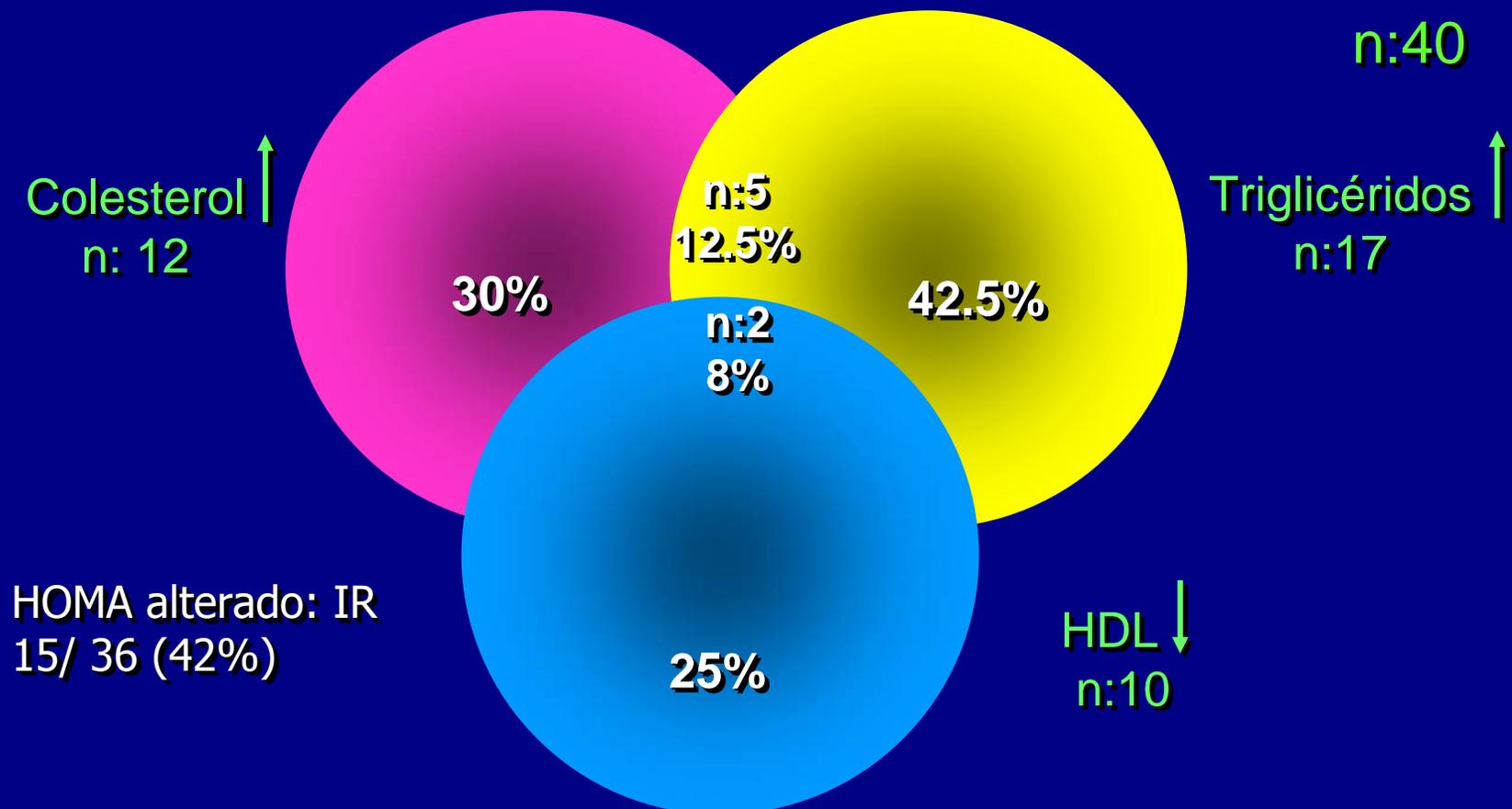


ALT x: 95 UI/l (r: 16 – 297 UI/l)  
AST x: 58 UI/l (r: 21 – 219 UI/l)

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

Lipidograma alterado 27 / 40 = 67.5%



# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

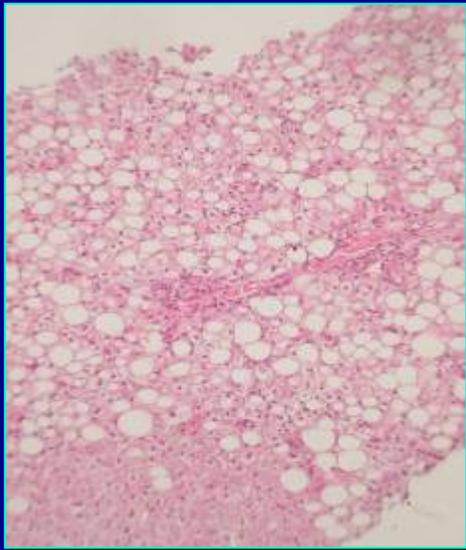
↑Ecogenicidad Hepática

38/40 (95.2%)

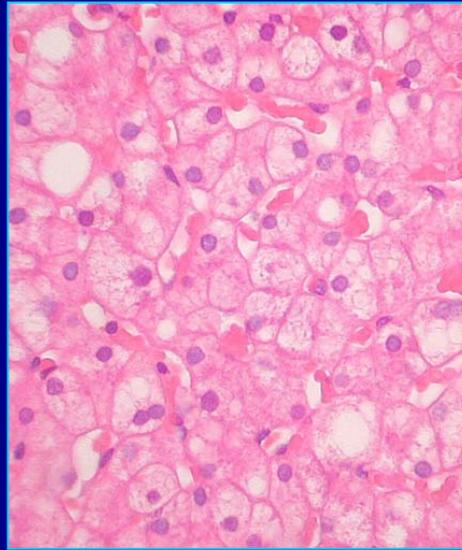


# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

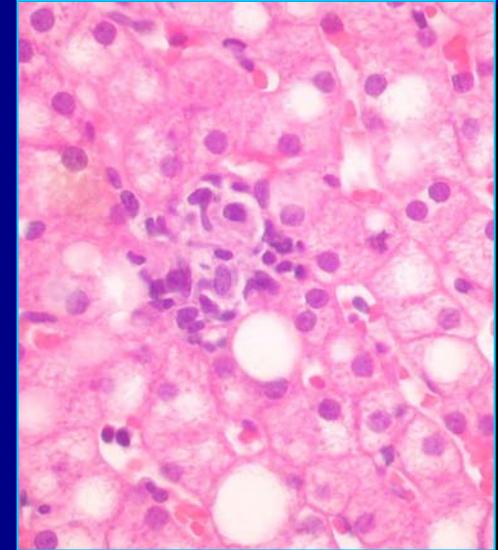
## Histología



**Esteatosis**



**Balonización**

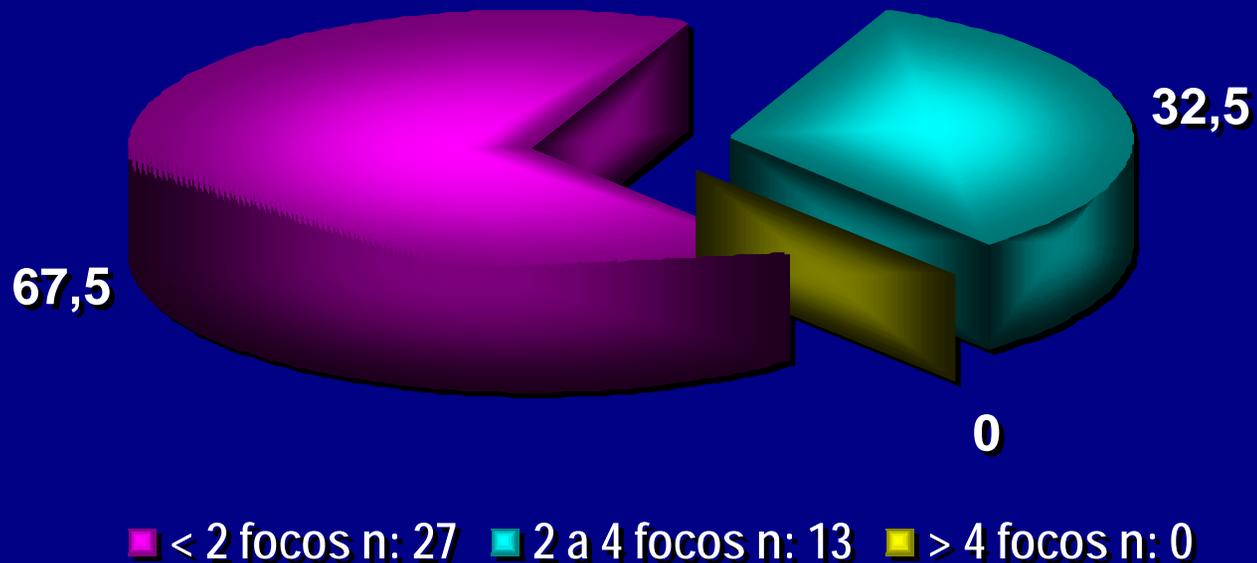


**Inflamación**

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

Histología  
Inflamación Lobular 100% n: 40

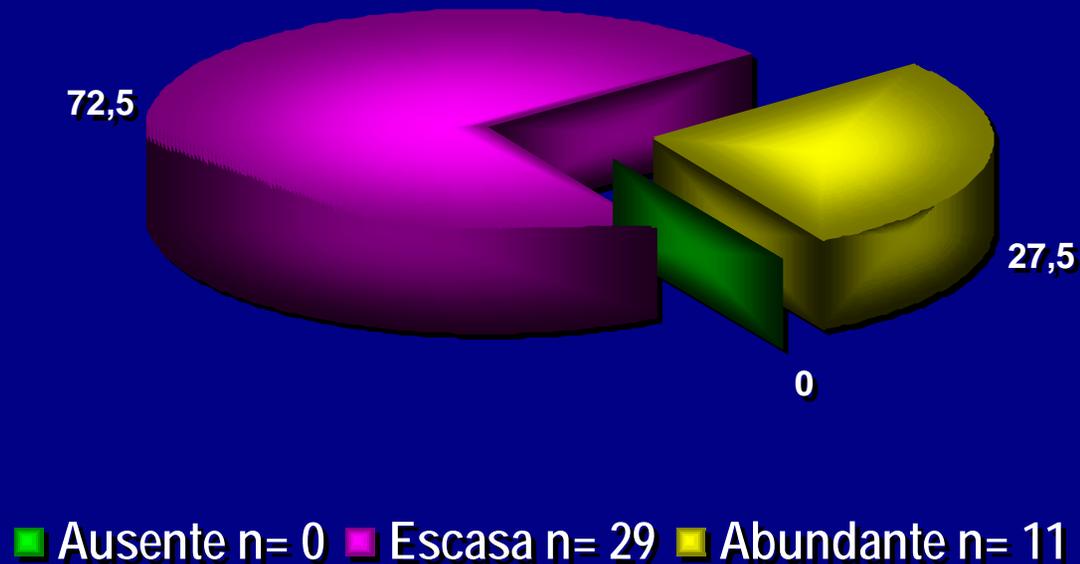


# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

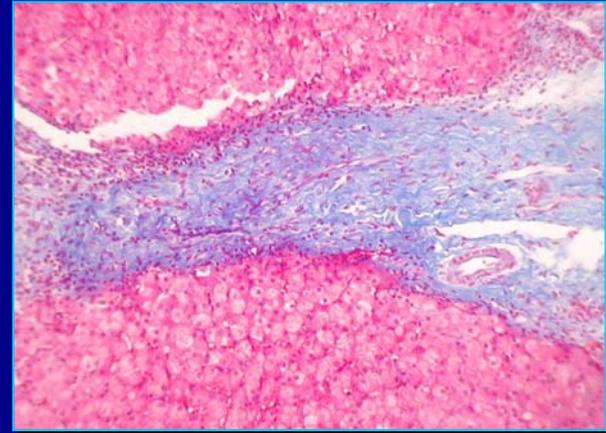
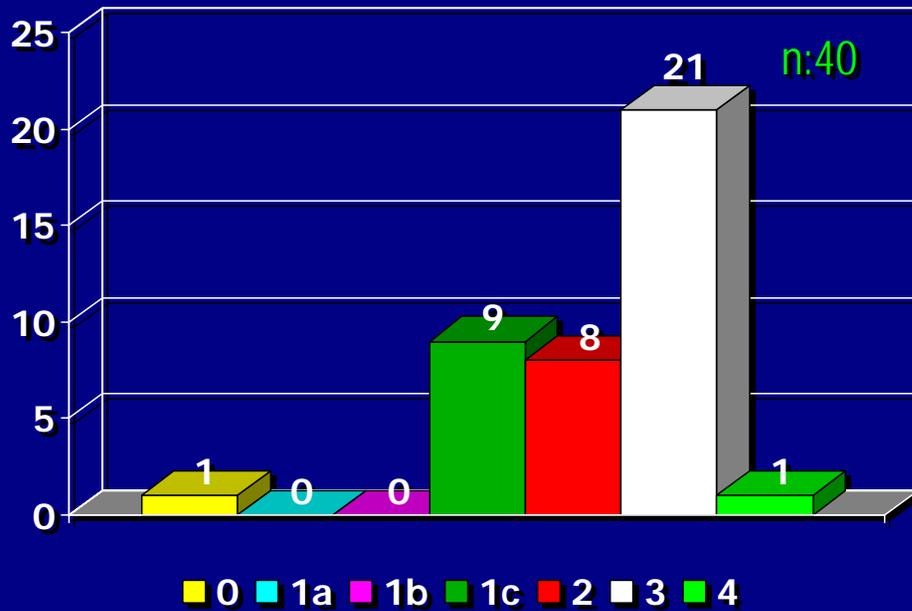
n: 40

Balonización hepatocitaria 100%

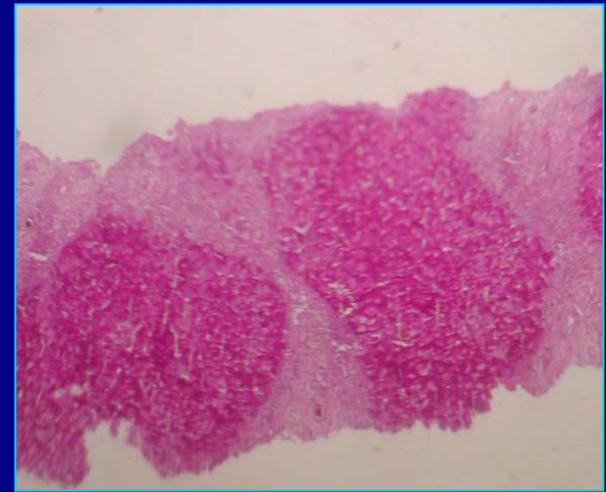


# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados Fibrosis



Fibrosis Porto Portal



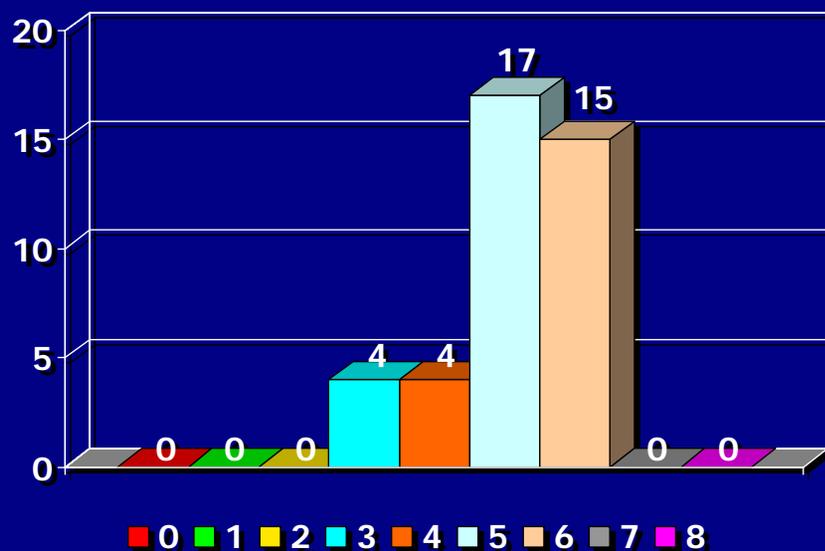
Fibrosis Porto Porto Portal

# NASH SCORE CRN

## Actividad:

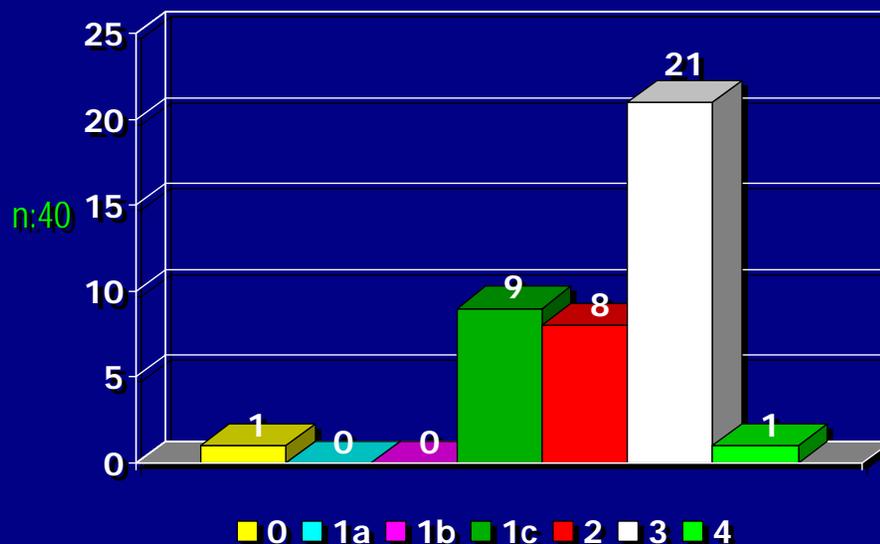
0 - 8

- Esteatosis
- Inflamación lobular
- Balonización



## Fibrosis

0 - 4



32/ 40 (80%) Actividad moderada

21/40 (52,5%) Fibrosis estadio 3

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Resultados

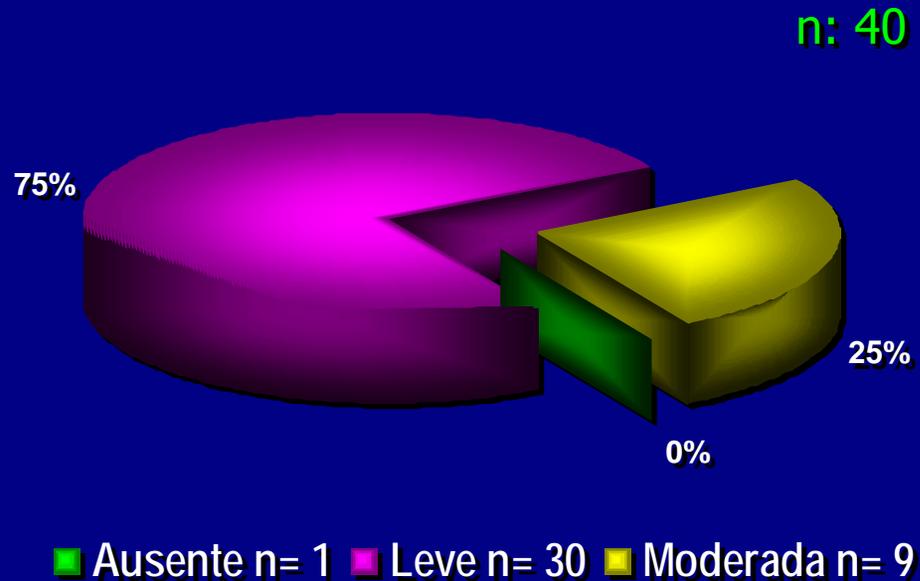
### Subtipos Histológicos de Lavine



**En todos los pacientes hubo una superposición de los subtipos 1 y 2 de Lavine (FORMAS MIXTAS)**

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Inflamación portal



39/40: Inflamación Portal  
37/39: Actividad Interfase

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

- No diferencias estadísticamente significativas entre ALT y HOMA, IMC, insulina basal, glucemia, triglicéridos y colesterol total.
- No asociación estadística entre aspectos histológicos y las variables del síndrome metabólico.
- TGP significativamente mayores en pacientes con 2 a 4 focos de inflamación en relación a los que presentaban menos de 2 focos ( $86 \pm 52$  vs  $136 \pm 76$ ,  $p < 0.05$ )

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## ■ Tratamiento:

- En los ptes. con obesidad (67.5%) o sobrepeso (27.5%)
  - Se indicó dieta y ejercicios aeróbicos de acuerdo a edad y sexo
  - Los niños con hiperlipemia e hipertensión, recibieron tratamiento específico

## ■ Seguimiento de IMC:

- Empeoró: 1/40 (2.5%)
- Mejoró: 16/40 (40%)
- No se modificó: 23/40 (57.5%)

# Esteatohepatitis No Alcohólica en Niños

## Conclusiones

- NASH es una condición emergente en niños
- Historia familiar de síndrome metabólico
- Forma de presentación: obesidad o sobrepeso
  - Asintomáticos
  - Escasas alteraciones bioquímicas
  - Amplio espectro de cambios histológicos
- Biopsia hepática necesaria:
  - Diagnóstico de certeza
  - Grado de lesión hepática
  - Evolución a largo plazo

## Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study

Ariel E. Feldstein<sup>1,2</sup>, Anna Wieckowska<sup>1</sup>, A. Rocio Lopez<sup>3</sup>, Yao-Chang Liu<sup>6</sup>, Nizar N. Zein<sup>4</sup>, and Arthur J. McCullough<sup>4,5</sup> *Hepatology*. 2009 October ; 50(4): 1072–1078. doi:10.1002/hep.23050.

### ■ OBJETIVO:

- Validar la utilidad de CK18 para el diagnóstico de NASH (Clinical Research Network)

### ■ MATERIAL Y METODOS

- n: 139 pacientes con biopsia NASH (8 centros U.S.A.)
- n: 150 controles sanos
- CK18 Determinación por inmuno ELISA específico

# Resultados



Fibrosis ↑↑ Biopsia → ↑ CK18 Plasmática (p: > 0.001)

# Conclusiones

- Determinación de CK18 en sangre predice NASH histológico y severidad de la enfermedad
- Potencial utilidad en la práctica clínica



ELSEVIER

---

---

Human  
PATHOLOGY

---

---

[www.elsevier.com/locate/humpath](http://www.elsevier.com/locate/humpath)

Original contribution

## Apoptosis markers in liver biopsy of nonalcoholic steatohepatitis in pediatric patients<sup>☆</sup>

Pamela Valva<sup>a,\*</sup>, Elena De Matteo MD<sup>a,1</sup>, Marcela Galoppo MD<sup>b</sup>,  
Alejandra Pedreira MD<sup>b</sup>, Gisela Giacove MD<sup>b</sup>, Carol Lezama MD<sup>b</sup>, Irene Marco MD<sup>a</sup>,  
Maria C. Galoppo MD<sup>b</sup>, Maria V. Preciado PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Molecular Biology, Pathology Division, Ricardo Gutiérrez Children Hospital, C1425EFD Buenos Aires, Argentina

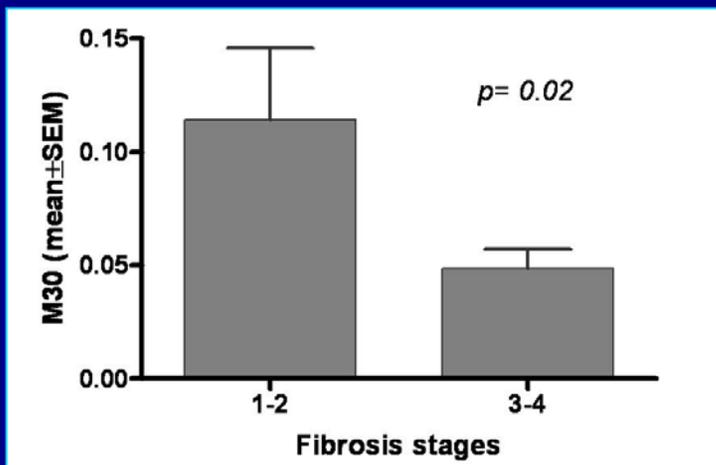
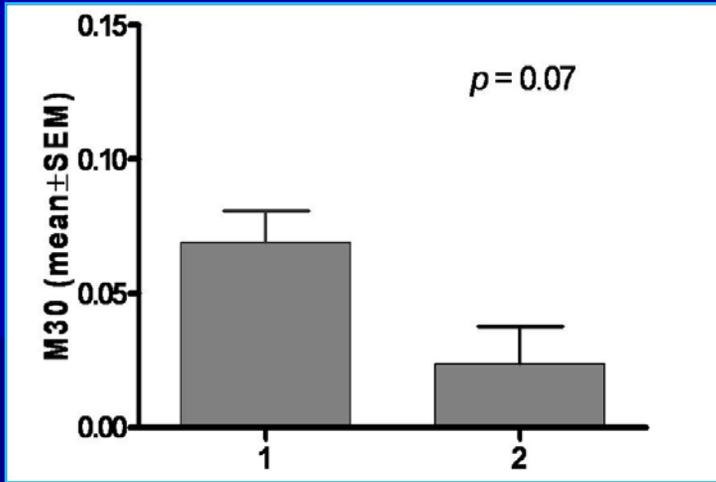
<sup>b</sup>Hepatology Service, Ricardo Gutiérrez Children Hospital, C1425CFD Buenos Aires, Argentina

Received 27 November 2007; revised 8 April 2008; accepted 15 April 2008

## Marcadores de Apoptosis

**M30 inmunohistoquímica**  
[mediana: 0.041 (0.003-0.202 )]

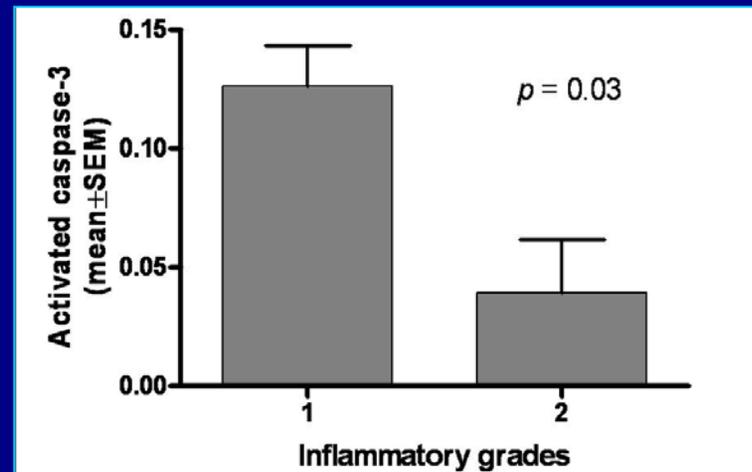
- No asociación entre la detección de M30 y la esteatosis ( $p = 0.28$ ).
- Mayor número de células M30 (+) en biopsias con fibrosis estadio 1 y 2 y bajo grado de inflamación



**Caspasa-3 activada**  
[mediana: 0.011 (0.004- 0.262)]

- Asociada con menor grado de inflamación

n=25



## Apoptosis markers in liver biopsy of nonalcoholic steatohepatitis in pediatric patients<sup>☆</sup>

### Conclusiones

- Tinción con Caspasa 3 activada y M30 aumenta la detección de células apoptóticas comparado con H&E:
  - > sensibilidad para detectar apoptosis
- La asociación de la apoptosis con fibrosis leve e inflamación, pero no con la esteatosis (difiere en adultos) sugeriría que éste es un evento temprano en el curso de la progresión del daño histológico
- Validar estos hallazgos en una cohorte mayor y considerar a los inhibidores de caspasa como estrategia terapéutica para prevenir la progresión del daño hepático

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD)

## Tratamiento

- Plan nutricional individual → ↓ peso progresivo
- Ejercicio aeróbico
- Agentes sensibilizantes a insulina
  - Metformina \*
  - Thiazolidenidione
- Hipolipemiantes
  - Fibratos
  - Omega 3
- Antioxidantes
  - Vitamina E
  - Betaína
- AUCD

\* J.B. Schwimmer et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:871-879

# The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years

A E Feldstein, P Charatcharoenwitthaya, S Treeprasertsuk, et al.

*Gut* 2009 58: 1538-1544

## Objetivo

- Determinar evolución y sobrevida a largo plazo de niños con NAFLD

## Material y métodos

- Estudio retrospectivo
- n: 66 niños NAFLD
- $\bar{x}$  edad: 13.9 años (seguimiento > 20 años)

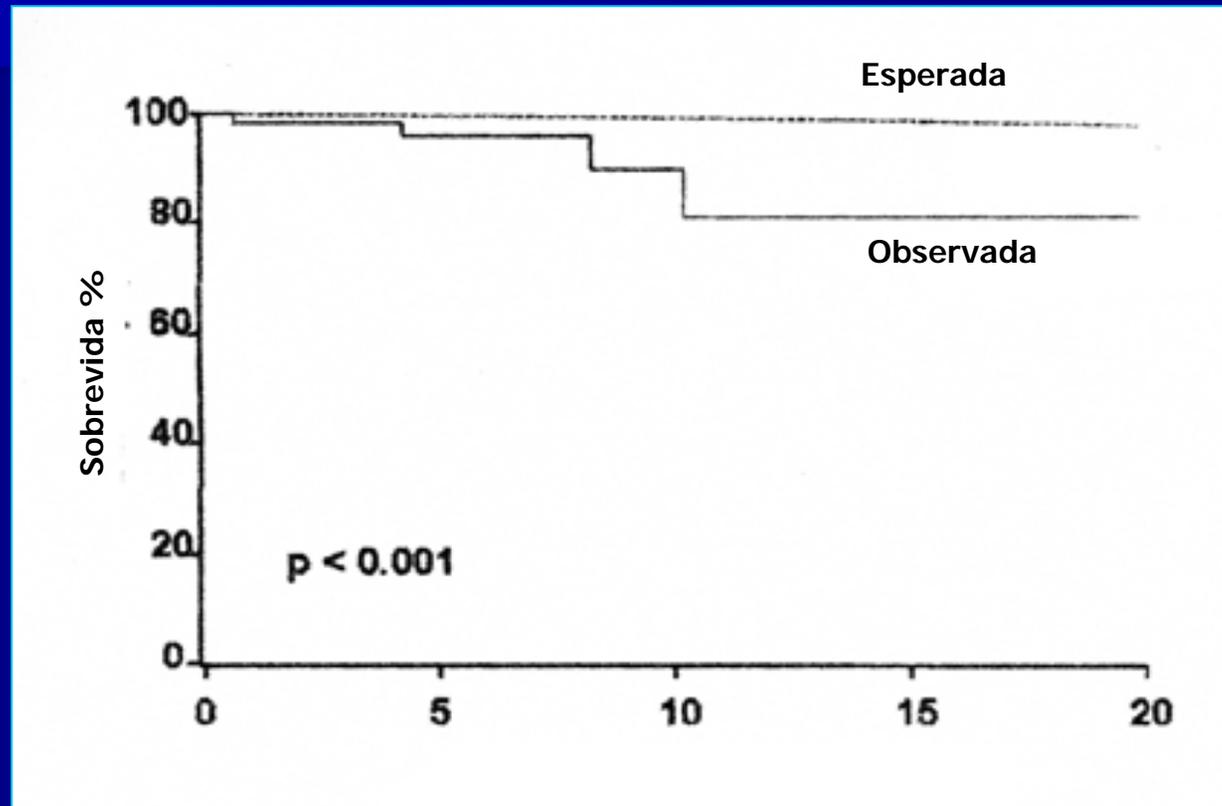
## The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years

### Resultados

- Diagnóstico de NAFLD:
- Síndrome metabólico n: 19 (29%)
- Al menos 1 criterio de SM (obesidad, HTA, dislipidemia y/o hiperglucemia): n: 55 (83%)
- n:4 → Glucemia basal normal → diabetes tipo 2 a los 4 y 11 años del diagnóstico.
- n:5: 13 Biopsias hepáticas. 4/5 progresión de la fibrosis
- Seguimiento:
  - n: 2 fallecieron
  - n: 2 TH (recurrencia en 1, retrasplante)

Cirrosis  
descompensada

## The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years



Curva de sobrevida Kaplan – Meier de niños con NAFLD, comparado con la población general de USA de la misma edad y sexo

## The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years

### Conclusiones

- Niños con NAFLD pueden desarrollar enfermedad hepática terminal con la consecuente necesidad de TH
- Niños con NAFLD tienen una sobrevida significativamente más corta cuando se los compara con la población general de igual edad y sexo

## **Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation**

Herbert Tilg and Alexander Moschen

Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010;13:391-396

## **I148M Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 Gene Variant and Severity of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease**

Luca Valenti,<sup>1</sup> Anna Alisi,<sup>2</sup> Enrico Galmozzi,<sup>1</sup> Andrea Bartuli,<sup>3</sup> Benedetta Del Menico,<sup>1</sup> Arianna Alterio,<sup>2</sup> Paola Dongiovanni,<sup>1</sup> Silvia Fargion,<sup>1</sup> and Valerio Nobili<sup>2</sup>

Hepatology 2010;52:1274-1280

## **A Common Variant in the Patatin-Like Phospholipase 3 Gene (*PNPLA3*) Is Associated with Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents**

Nicola Santoro,<sup>1</sup> Romy Kursawe,<sup>1</sup> Ebe D'Adamo,<sup>1,4</sup> Daniel J. Dykas,<sup>2</sup> Clarence K. Zhang,<sup>5</sup> Allen E. Bale,<sup>2</sup> Anna M. Cali,<sup>1</sup> Deepak Narayan,<sup>3</sup> Melissa M. Shaw,<sup>1</sup> Bridget Pierpont,<sup>1</sup> Mary Savoye,<sup>1</sup> Derek Lartaud,<sup>1</sup> Samuel Eldrich,<sup>1</sup> Samuel W. Cushman,<sup>6</sup> Hongyu Zhao,<sup>5</sup> Gerald I. Shulman,<sup>7</sup> and Sonia Caprio<sup>1</sup>

Hepatology 2010;52:1281-1290

## CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

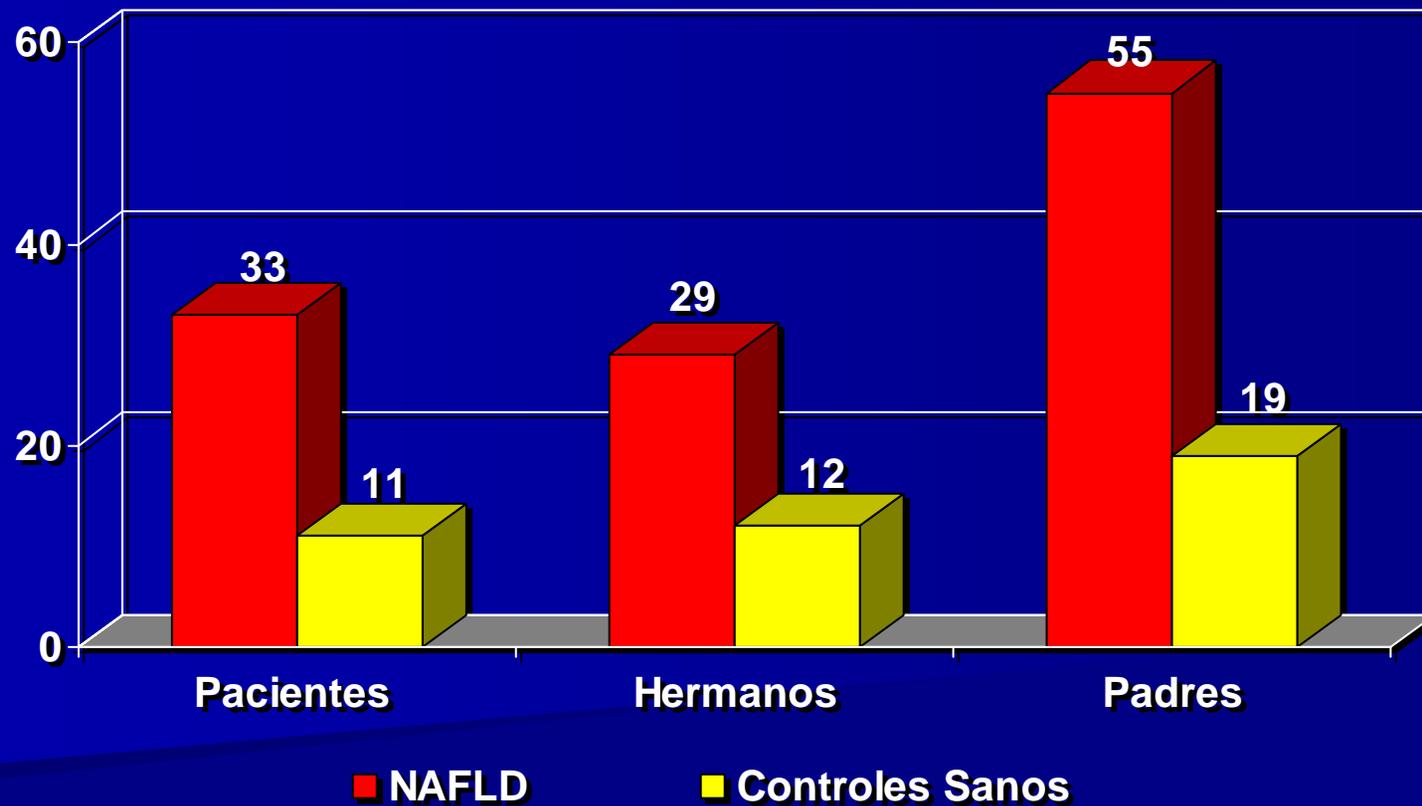
### Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

JEFFREY B. SCHWIMMER,<sup>\*†</sup> MANUEL A. CELEDON,<sup>\*</sup> JOEL E. LAVINE,<sup>\*†</sup> RANY SALEM,<sup>§</sup> NZALI CAMPBELL,<sup>§</sup>  
NICHOLAS J. SCHORK,<sup>§</sup> MASOUD SHIEHMORTEZA,<sup>‡</sup> TAKESHI YOKOO,<sup>‡</sup> ALYSSA CHAVEZ,<sup>‡</sup> MICHAEL S. MIDDLETON,<sup>‡</sup>  
and CLAUDE B. SIRLIN<sup>¶</sup>

### ■ OBJETIVO

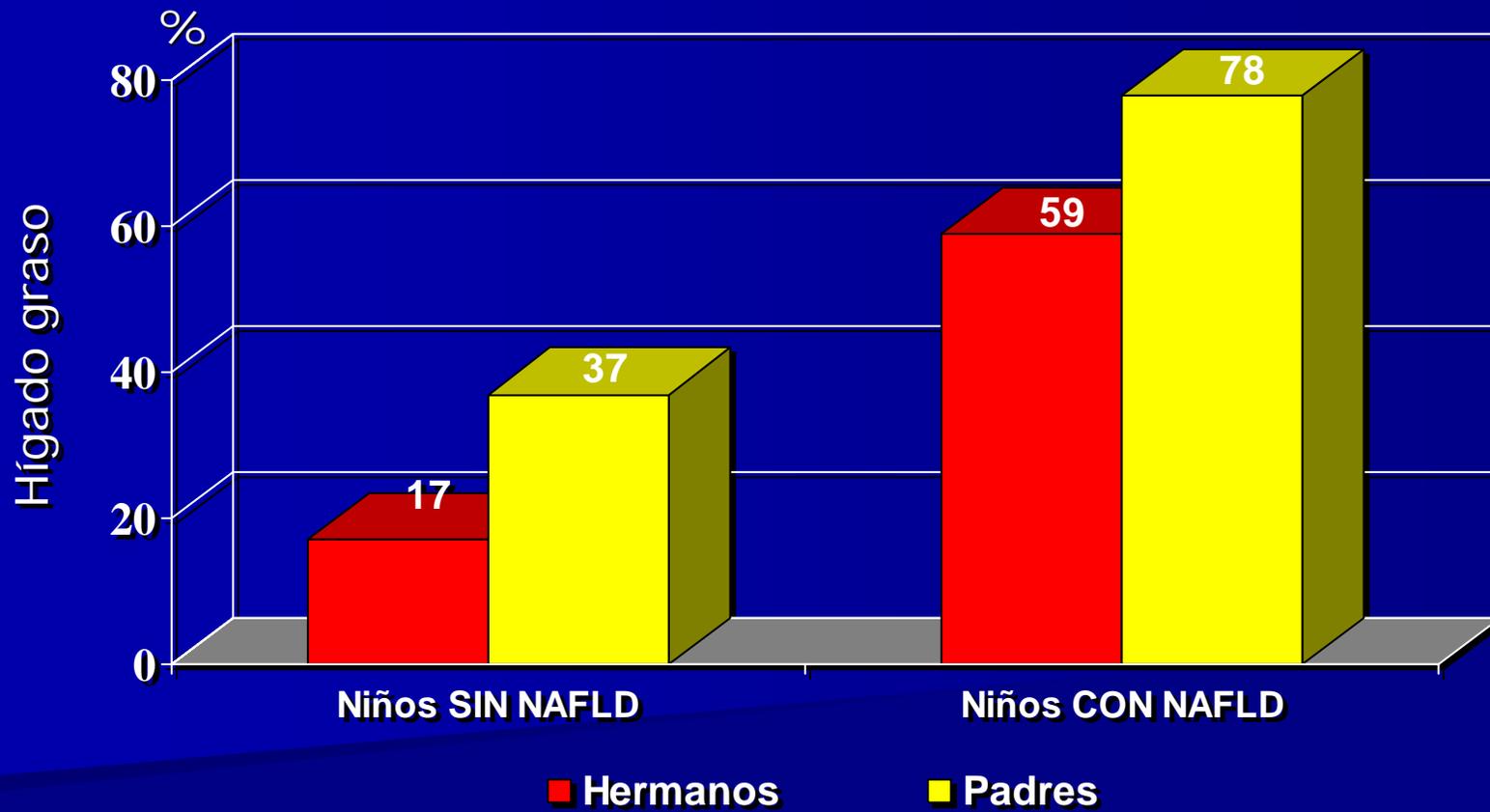
- En los pacientes con sobrepeso, establecer la relación entre el fenotipo y la probabilidad de un determinante genético identificable.
- Estudio de agregación familiar

# Material y Métodos



# Resultados

Niños con sobrepeso



# Conclusiones

- Miembros de la familia de niños con NAFLD deberían ser considerados de alto riesgo para NAFLD
- Factores familiares → determinante mayor → individuo con NAFLD
- Se necesitan estudios para determinar la compleja relación entre los genes y el medio ambiente que intervienen en el desarrollo y la progresión de NAFLD

# NAFLD

## Considerar HOY

- Los genes contribuyen a la expresión fenotípica
- Es probable que el hígado graso en los niños (comienzo temprano) posea un componente genético más marcado en relación al que comienza en la vida adulta.
- NAFLD -1<sup>er</sup> paso- depósito grasa en el hígado
- Patogénesis probablemente multifactorial. Factores genéticos y medio ambiente que regulan el metabolismo lipídico

# NAFLD

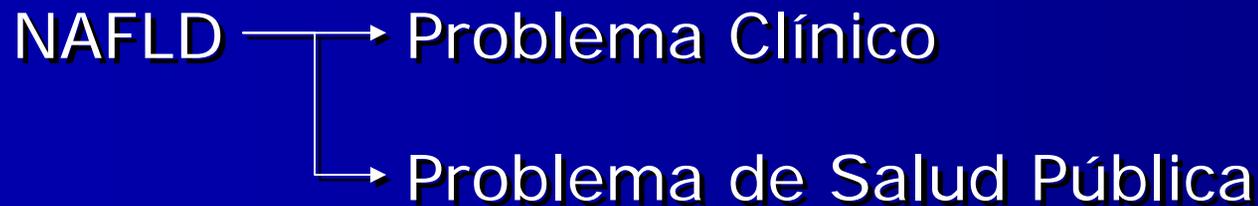
## Considerar HOY

- Poliformismo de nucleótidos son considerados factor de riesgo para NAFLD
- Estudio de genes relacionados con:
  1. Depósito de lípidos → magnitud  
→ tipo
  2. Exportación lípidos hepáticos
  3. Estrés oxidativo e inflamación

# NAFLD

## Considerar HOY

- Establecer la relación entre genética y medio ambiente explicaría la alta prevalencia y severidad de



Miembros de las familias de niños con NAFLD

↑ Riesgo NAFLD aún en ausencia de obesidad  
y ALT ↑

**PREVENCION**

# MUCHAS GRACIAS



**Dra. M. Cristina Galoppo**

**Unidad 4. Hepatología. H.N.R.G.**

e-mail: [hrghepato@intramed.net.ar](mailto:hrghepato@intramed.net.ar) / [unidad4@fibertel.com.ar](mailto:unidad4@fibertel.com.ar)