

Esteatohepatitis no alcohólica



XXVIII Congreso Nacional SEMI
Sitges, 21 de Noviembre de 2007

José V. Fernández Montero
Dpto. Medicina Interna
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Caso 1

- Mujer de 48 años
- No alergias medicamentosas. No fumadora ni ingesta etílica. Transfusión de sangre en 1977 y 1987.
- Obesidad grado I (IMC 31,4 kg/m²)
- Anomalía de glucemia en ayunas.
- Estado depresivo reactivo.
- Quistes parapiélicos renales izquierdos. Quiste en lóbulo izquierdo hepático.

- No tratamiento médico regular
- Acude por hipertransaminasemia en analítica de rutina
- Asintomática
- Ganancia de 3-5 kg en los últimos 4 años
- Exploración física normal
- BMI 31,4 kg/m²

Caso 1

- Glucosa: 105 mg/dL; Triglicéridos: 120 mg/dL (<170); s-Colesterol: 239 mg/dL (<240); LDL-Colesterol 174 mg/dL (<160); HDL-colesterol 41 mg/dL.
- s-Bilirrubina: Total: 0,64 mg/dL (<1); Directa: 0,19 mg/dL (N); Indirecta: 0,45 mg/dL (N).
- GOT: 32 UI/L (<21); (GPT): 40 UI/L (<22); Fosfatasa alcalina: 101 (<207) UI/L; g-Glutamiltranspeptidasa (GGTP): 15 UI/L (<25).
- Proteinograma: normal, alfa-1 AT, ceruloplasmina: normales
- TSH basal: 1,97 μ U/ml (N).
- Velocidad de sedimentación: 5/14.
- Serologías virus B y C normales.
- ANA: Ac antinucleares: Homogéneo Título 1/320.

- Ecografía abdominal
 - Aumento difuso de ecogenicidad en relación con esteatosis
 - Quiste simple de unos 10 mm en el segmento lateral del lóbulo izquierdo.
 - Vesícula y vía biliar normales.
 - Area pancreática y retroperitoneo no valorables.
 - Bazo y riñones ecográficamente normales.

- Mujer de 77 años
- Alérgica a cloranfenicol y ampicilina. No ingesta etílica. No fumadora.
- Hepatitis, probablemente A, en 1951.
- Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 1992, controlada con dieta.
- Hipertensión arterial de larga evolución.
- Hipertiroidismo
- Degeneración macular

- Tto. habitual con Enalapril/Tiazida
- Niveles fluctuantes de transaminasas desde 1996
- Buen control metabólico
- Asintomática
- Exploración física normal
- PA: 180/100 mmHg
- BMI 27,9 kg/m²

Caso 2

	Dic'97	Sept'00	Oct'01	Sept'02	Oct'03
GOT	19	28	22	25	22
GPT	25	35	28	30	26
FA	168	211	227	194	183
GGTP	31	20	27	25	27
BiIT		0,91	1,01	0,91	1,05

- Bilirrubina Total: 1,05 mg/dL; Indirecta: 0,70 mg/dL.
- GOT: 22 UI/L; GPT: 26 UI/L; Fosfatasa alcalina: 183 UI/L; GGTP: 27 UI/L
- Hierro, ferritina, IST normales.
- Alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina: normales
- Alfa-fetoproteína: normal.
- Proteinograma: Albúmina: 4,01 g/dL. Resto, normal.
- Coagulación normal
- Serologías de virus B y C negativas
- ANA Positivo 1/80. Patrón homogéneo y granular.
- AMAy ASMA: negativos.

- Ecografía abdominal (Oct'01)
 - Mala transmisión de ultrasonido.
 - Hígado con hiperecogenicidad difusa del parénquima en probable relación con esteatosis.
 - No se observan lesiones focales hepáticas.
 - Vesícula, vía biliar, páncreas, bazo y riñones normales

Caso 3

- Varón de 67 años
- No alergias medicamentosas conocidas. Ex fumador desde 1984 de 2 paquetes/día. No antecedentes transfusionales. No ingesta etílica
- Hipertensión arterial diagnosticada en 1998. Cardiopatía hipertensiva.
- Hiperuricemia asintomática.
- Obesidad grado II (IMC 39,9 kg/m²).

- Tto. habitual con Enalapril/Tiazida y Alopurinol
- Hipertransaminasemia de larga evolución, atribuída a obesidad
- Asintomático
- 5 años sin revisiones
- Hipertransaminasemia y aumento de GGTP
- Ecografía compatible con colelitiasis

Caso 3

	Nov'95	Dic'96	Mar'98	Ago'03	Sep'03
GOT	36	49	62	146	104
GPT	80	99	111	208	153
GGTP	151	187	70	708	494
FA	66	62	217		105
BiT	0,9	1,09			1,61

- Exploración física
 - Abdomen globuloso. BMI 39,9 kg/m²
- Ecografía abdominal
 - Alteración de la morfología y estructura hepática en relación con cirrosis.
 - No se observan lesiones focales hepáticas.
 - Esplenomegalia de 15 cm.
 - Vesícula biliar, páncreas, aorta y riñones normales.

- **Biopsia**

- Cambio graso hepatocitario de gota gruesa, que afecta aproximadamente al 70% de los hepatocitos, con una distribución focal
- Ligero infiltrado inflamatorio de tipo crónico en algunos espacios porta. Fenómeno de balonización en algunos hepatocitos
- No alteración de la arquitectura portal ni procesos de fibrosis.
- No hay depósitos de hierro. Tinción de orceína negativa.
- NASH leve

- Ecografía abdominal
 - Hígado con parénquima heterogéneo e hiperecogénico, con aumento del lóbulo izquierdo
 - Nódulo sólido de 3 cm, bien delimitado y discretamente hipoecoico en región posterior del lóbulo derecho
- Resonancia magnética abdominal
 - Signos evidentes de hepatopatía crónica
 - Nódulo de 3,5 cm de diámetro entre los segmentos VI y VII sugestivo de hepatocarcinoma

- Biopsia hepática
 - Parénquima hepático parcialmente ocupado por una neoformación epitelial atípica en forma de pequeños nidos y áreas trabeculadas, separadas y delimitadas por tejido conectivo.
 - El parénquima no neoplásico muestra infiltrado inflamatorio crónico en espacios porta.
 - Expansión fibrosa. Cambio graso hepatocitario de gota gruesa leve, de distribución panlobulillar.

- Hepatocarcinoma bien diferenciado
- Esteatohepatitis con expansión fibrosa portal (Estadio 4, grado 2)

Hepatocellular Carcinoma Arising from Nonalcoholic Steatohepatitis: Report of Two Cases

SEIKAN HAI¹, SHOJI KUBO¹, TAICHI SHUTO¹, HIROMU TANAKA¹, SHIGEKAZU TAKEMURA¹, TAKATSUGU YAMAMOTO¹, AKISHIGE KANAZAWA¹, MASAO OGAWA¹, KAZUHIRO HIROHASHI¹, and KENICHI WAKASA²

¹Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

²Department of Clinical Pathology, Osaka City University Hospital, Osaka, Japan

Surg Today (2006) 36:390–394
DOI 10.1007/s00595-005-3167-4

- Analítica
 - Hierro, ferritina e IST normales
 - Alfa-1 AT y alfafetoproteína normales
 - Serologías virus B y C negativas
 - ANA (+) 1/320
 - ASMA (+) 1/160
 - Anti LKM (-)

- Biopsia
 - Infiltrado inflamatorio portal de células linfoides y plasmáticas, con formación de tabiques
 - Conductos biliares ocasionalmente están permeados por células inflamatorias con alguna imagen aislada de necrosis.
 - Hepatitis crónica activa con evolución a cirrosis, de origen autoinmune

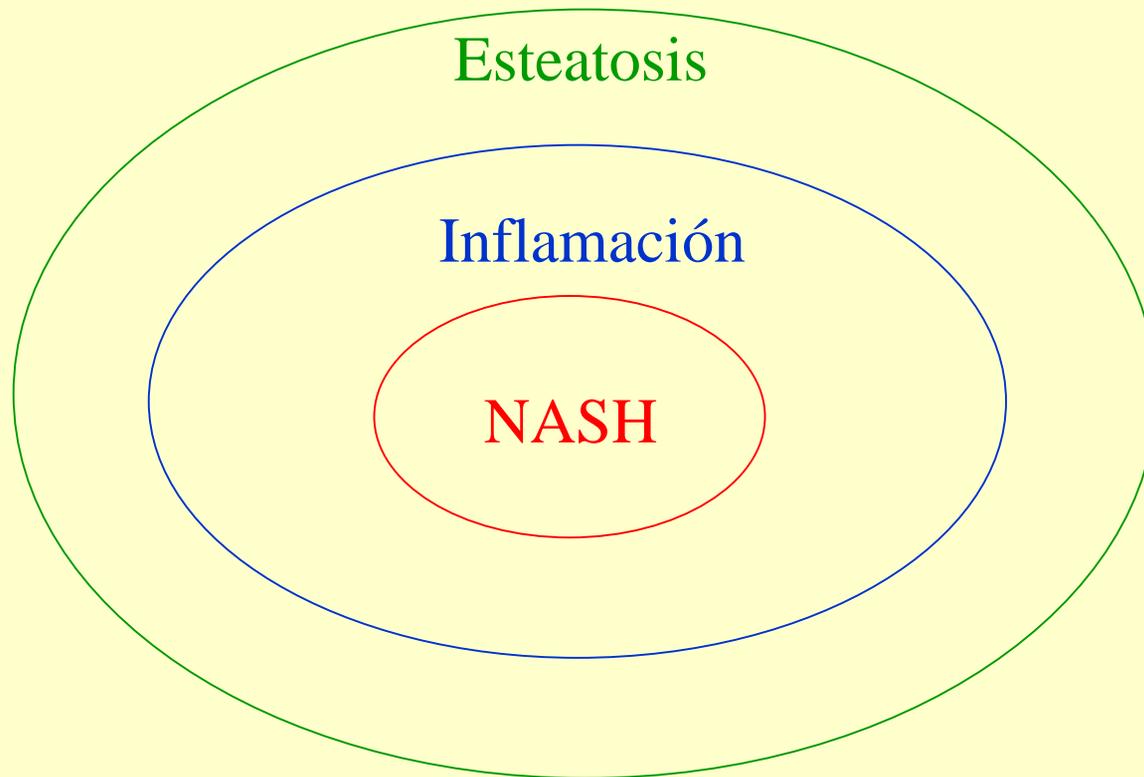
Definiciones

- EHGNA (NAFLD): grasa >5-10% masa hepática
 - Porcentaje de hepatocitos afectados en microscopio
- EHNA (NASH): Acúmulo de grasa + inflamación + balonización ± fibrosis ± hialina de Mallory
- “No alcohólica”: <20 g/día.

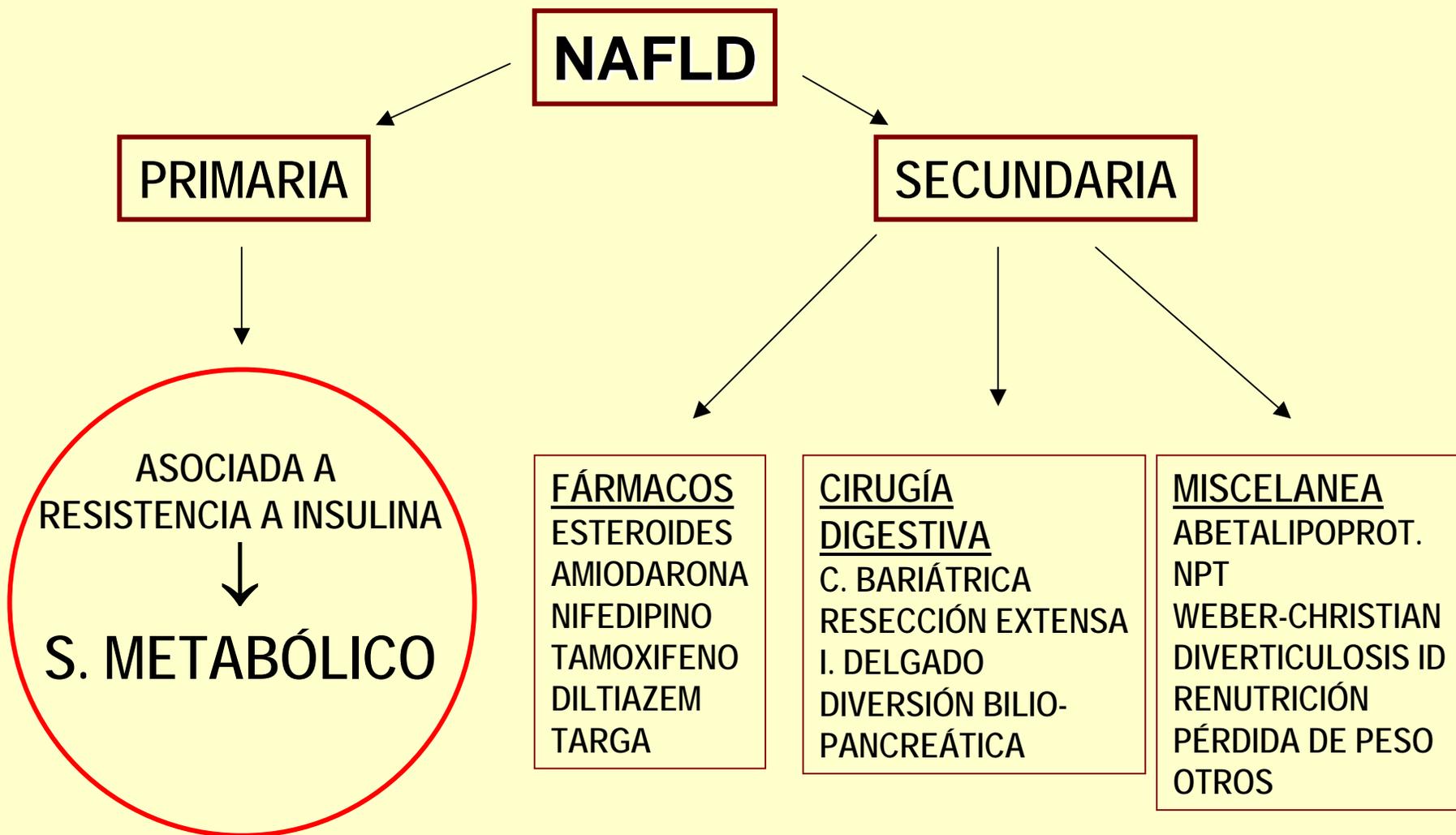
- Grados (esteatosis, inflamación y lesión hepática)
 - 1: Leve
 - Esteatosis 33-66% hepatocitos
 - 2: Moderada:
 - Esteatosis+ inflamación lobulillar
 - 3: Severa
 - Esteatosis >66% +inflamación + balonización hepatocitaria
 - 4: Fibrosis
 - Esteatosis+ inflamación+ balonización+ fibrosis
- } **NASH**

- Estadiaje (fibrosis)
 - Grados 3 y 4 NAFLD
 1. Afectación zona 3 perivenular, perisinusoidal o pericelular focal o difusa
 2. Estadio 1 + fibrosis portal focal o difusa
 3. Puentes de fibrosis focal o difusa
 4. Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual

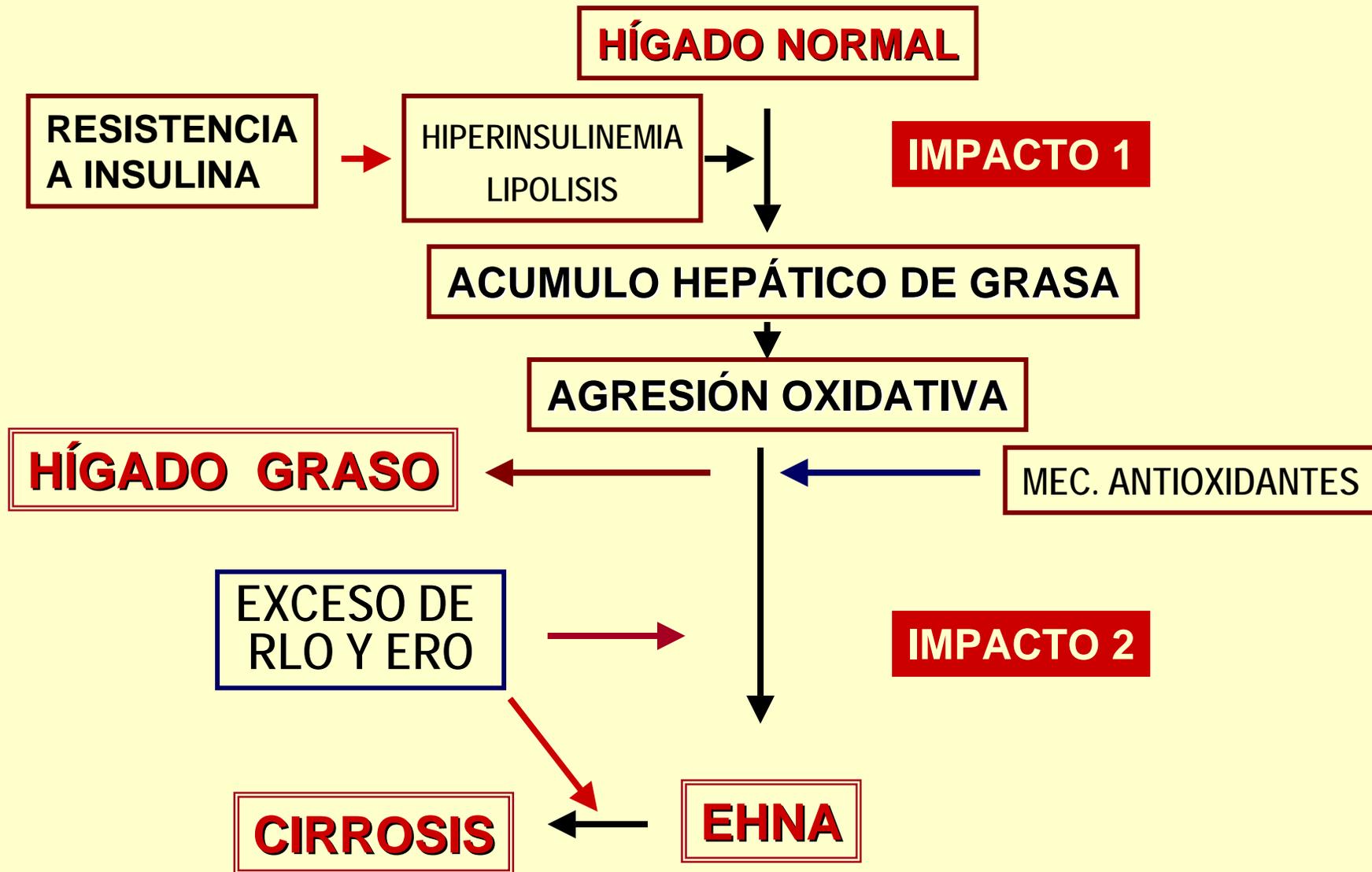
Espectro de NAFLD



Etiología



Patogenia



- Mayor prevalencia entre los 40-49 años¹
 - Puede aparecer en todos los grupos de edad
- Prevalencia semejante en ambos sexos¹
- Estimaciones España
 - Esteatosis: 3,5- 4,5 millones
 - Esteatohepatitis: 0,8-1,2 millones
 - Hepatitis C: 0,8-1,2 millones²
 - Alcohol >80 g/día: 0,8-1,5 millones²

1 Neuschwander-Tetri BA. Hepatology 2003 May;37(5):1202-19

2 Estadísticas sanitarias España 1991-2000. Ministerio de Sanidad y Consumo

- Habitualmente asintomáticos
- Molestias en hipocondrio derecho
- Astenia
- Hepatomegalia
- Alteraciones en motilidad intestinal

- Hipertransaminasemia
 - GPT > GOT
 - < 1,5 veces LSN
 - Rara vez >5-10 veces LSN
- Elevación de GGTP y FA
- Hiperglucemia (33%)
- Dislipemia (20-25%)
- ANA+ (33%)

Diagnóstico

- Ninguna técnica de imagen diferencia esteatosis de esteatohepatitis
- TAC y RM permiten estimación semicuantitativa de acúmulo de grasa
- Ecografía más sensible que TAC para cambio de grasa homogénea
- RM y TAC más sensibles en patrón parcheado o focal

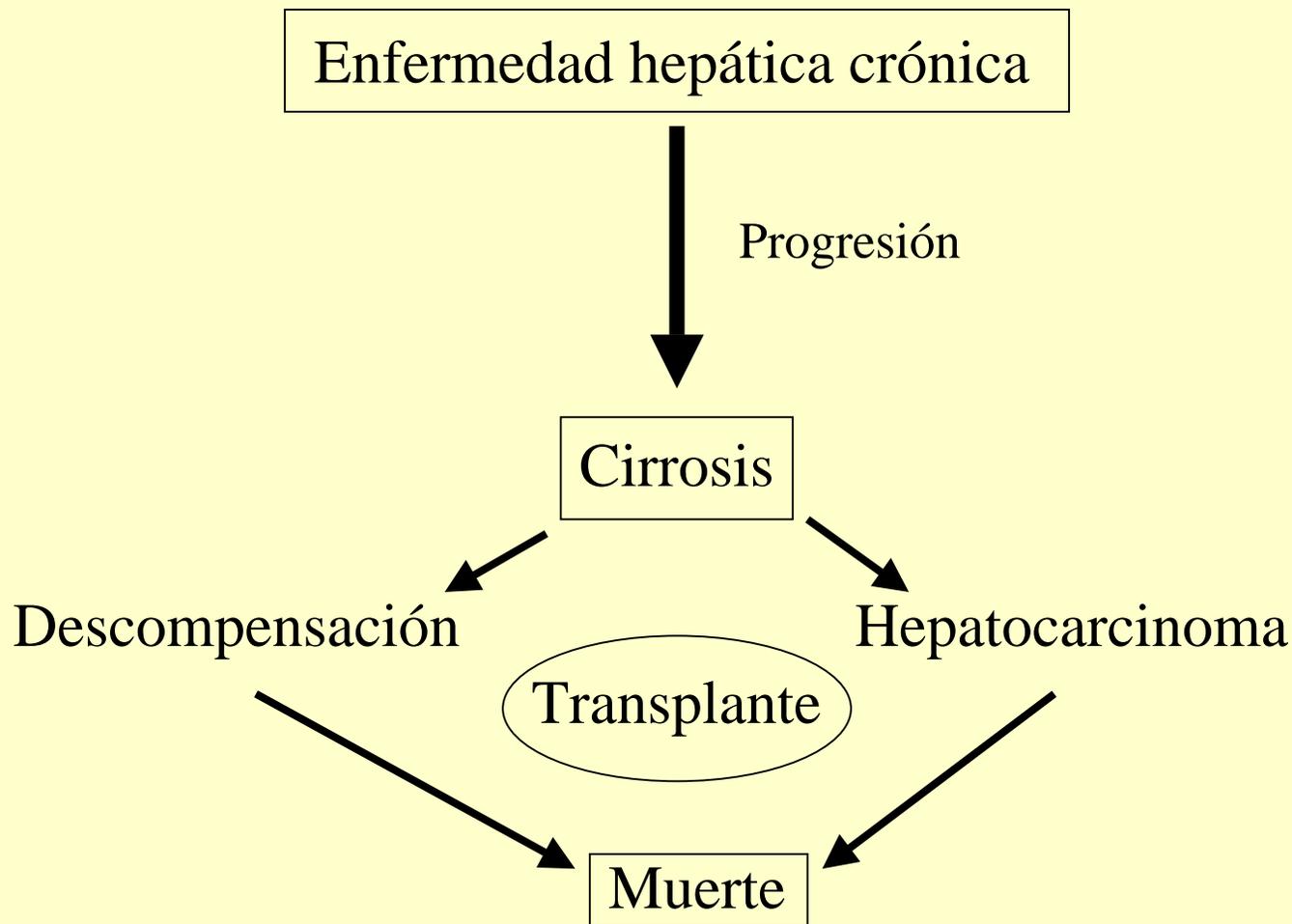
- Biopsia
 - Gold standard en diagnóstico
 - No existen protocolos establecidos para realización rutinaria
 - Indicaciones estrictas
 - Ensayos clínicos
 - Sospecha de fibrosis
 - Pragmáticamente en pacientes con hipertransaminasemia persistente y falta de respuesta a dieta y ejercicio

- Ya existentes
 - GOT, GPT
 - Rara vez >5 veces LSN
 - Fluctuantes
 - $S = 0,4$
 - GGTP, FA
 - Baja sensibilidad y VPN

- Stress oxidativo
 - Respuesta antioxidativa total y niveles peróxidos lípidos
 - Sustancia reactiva a ácido tiobarbitúrico (TBARS), ox-LDL, Glutation peroxidasa
- Inflamación
 - CC-quimioquina-ligando 2 (CCL2)
 - Proteína de unión de retinol-4 (RBP4)
 - » Insulinorresistencia

- Apoptosis hepatocitaria
 - Citoqueratina 18
- Fibrosis
 - Ácido hialurónico
 - Menor rendimiento en F0-F1
 - Elastografía

Pronóstico



Pronóstico

Seguimiento medio: 10 años

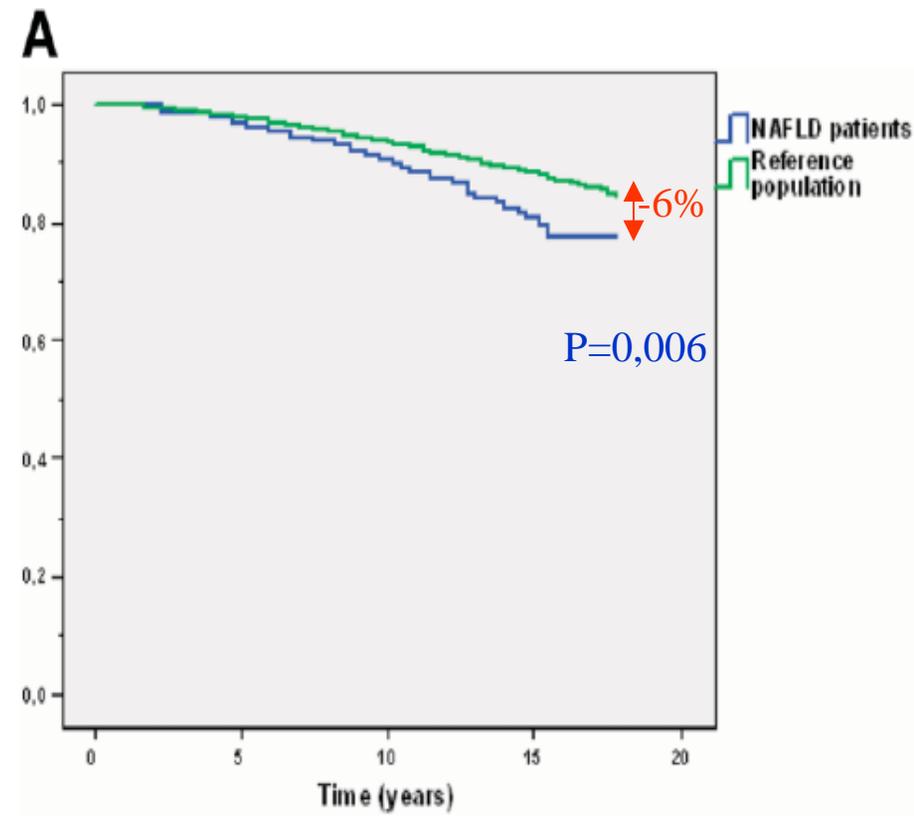
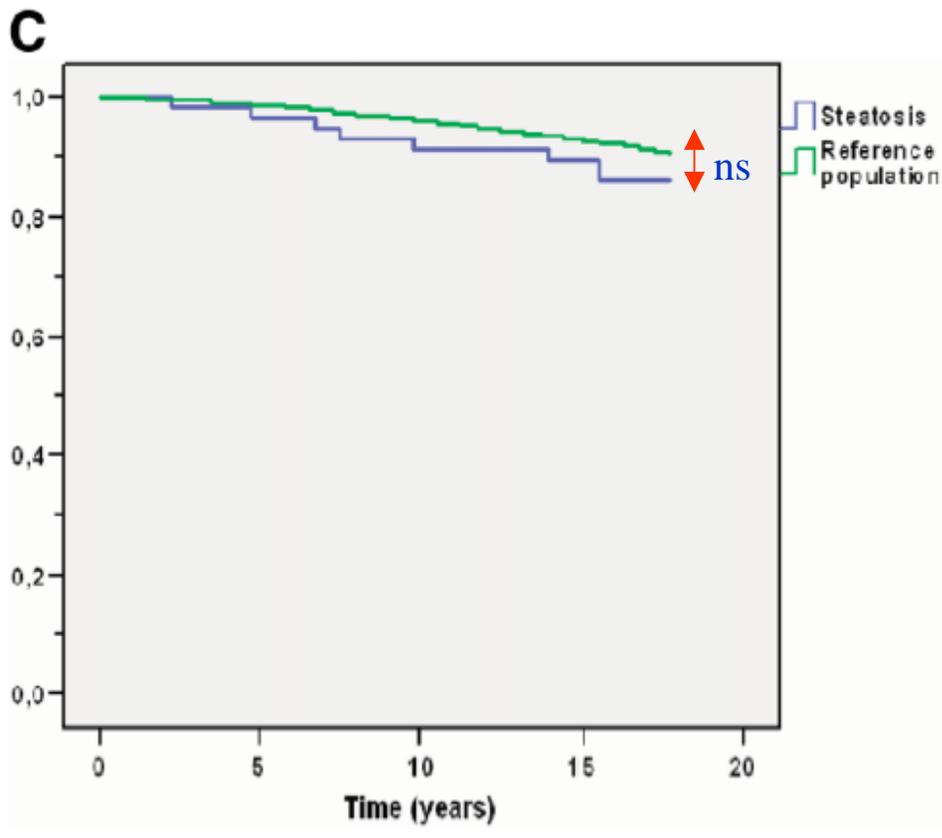
Clase AP	Cirrosis	Mortalidad	Mortalidad hepática
Clase 1 (N=49)	4%	33%	2%
Clase 2 (N=10)	0%	30%	0%
Clase 3 (N=19)	21%	26%	5%
Clase 4 (N=54)	26%	44%	13%

Ekstedt et al. Hepatology 2006; 44:865-873

- 212 pacientes con hipertransaminasemia >6m
- 71 NASH
 - Seguimiento medio 13,7±1,3 años (1202 personas-año)
- 19 fallecidos en momento de seguimiento
 - Enfermedad CV 15,5% (p=0,04)
 - Enfermedad hepática 2,8% (p=0,04)
 - Neoplasia no hepática 5,6% (ns)

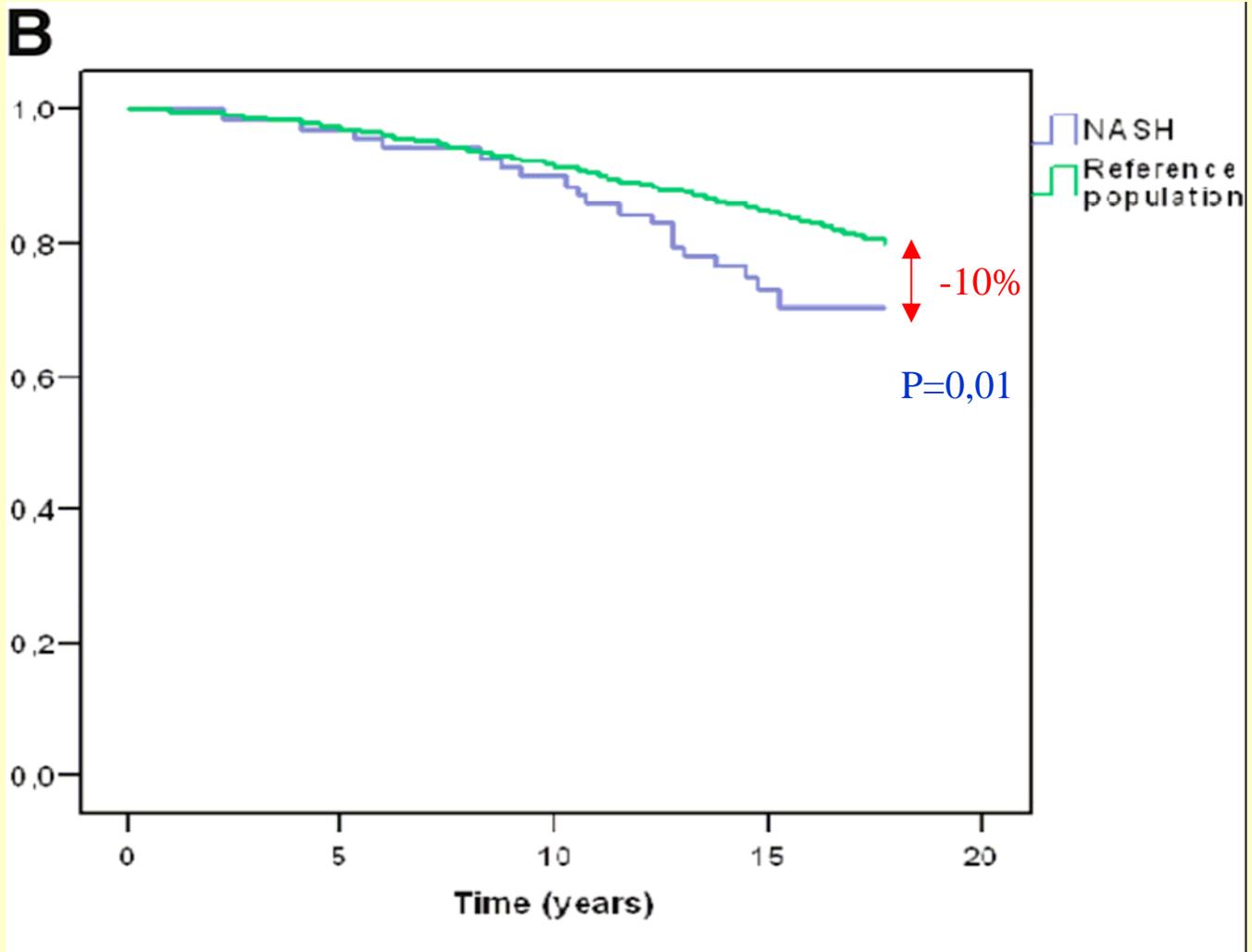


Progresión





Progresión



EHNA HAIR score

2-3 factores: EHNA

- Hipertensión
- ALT > 40 U/L
- Resistencia insulina
HOMA > 5

FIBROSIS BAAT score

0 -1 factor: No fibrosis

- IMC ≥ 28 Kg/m²
- Edad ≥ 50 años
- ALT $\geq 2 \times N$
- TG ≥ 1.7 mmol/L

- NAFLD fibrosis score
 - N=733
 - $NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{Edad} + 0,094 \times \text{BMI} + 1,13 \times \text{AGA/DM} + 0,99 \times \text{ratio GOT/GPT} - 0,013 \times \text{Plq (x10}^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{Alb (mg/dL)}$
 - NFS < -1,455: baja probabilidad de fibrosis significativa
 - NFS > 0,676: alta probabilidad de fibrosis significativa
 - VPN 0,88 y VPP 0,82

Tratamiento

- Pérdida de peso < 1 kg/semana
 - Resistencia a cambios metabólicos en 1/3 de pacientes obesos
 - Empeoramiento histológico con pérdidas $> 1,6$ kg/semana
- Ingesta grasa $< 30\%$ energía ingesta
- Empleo de grasas insaturadas
- Empleo de hidratos de carbono complejos con 15 g fibra/día
- Dieta rica en frutas y verduras
- > 140 minutos ejercicio/semana
- Evitar fármacos desencadenantes
- Abstinencia alcohol

Cirugía bariátrica

Estudio	N	T (m)	<u>Resultados</u>			
			Trans	Est	Infl	Fib
Dixon	36	26	↓	↓	↓	↓
Luyckx	69	27	↓	↓	↑	=
Silverman	91	2-61	=	↓	=	↓
Kral	104	6-111	↓	↓	=	↑

Dixon et al. Gastroenterology 2001; 121: 91-100

Luyckx et al. Int J. Obes Relat. Metab. Disord 1998;
22: 222-226

Silverman et al. Pathol Annu 1989; 24:275-302

Kral et al. Surgery 2004; 135: 48-58

- Estudios disponibles
 - Estudios piloto
 - Escaso tamaño muestral
 - Pocos datos histológicos
 - Seguimiento breve o muy variable

Agentes hepatoprotectores

Estudio	Tto	N	T (m)	Resultados			
				Trans	Est	Infl	Fib
<i>Lindor</i> ¹	UDCA	66	24	=	=	=	=
Laurin ²	UDCA	40	12	↓	↓	=	=
<i>Santos</i> ¹	UDCA	30	3	↓			
Abdelmalek ²	Betaína	10	12	↓	↓	↓	↓
Adams ³	Pentoxif.	20	12	↓			

Insulinosensibilizadores

Estudio	Tto	N	T (m)	Resultados			
				Trans	Est	Infl	Fib
<i>Uygun</i> ¹	<i>Metform.</i>	36	6	↓	↓	=	=
Bugianesi ²	Met/VE/Dt	110	12	↓	↓	↓	↓
Marchesini ³	Metform.	20	4	↓			
Neuschwander ³	Rosigl.	30	12	↓	↓	↓	↓
<i>Sanyal</i> ¹	<i>PiogI</i>	20	6	↓	↓	↓	↓
Promrat ³	PiogI	18	12	↓	↓	↓	
<i>Belfort</i> ¹	<i>PiogI</i>	55	6	↓	↓	↓	=
<i>Serfaty</i> ¹	<i>PiogI</i>	55	6	↓	↓	↓	↓

1: Ensayo aleatorizado 2: Ensayo aleatorizado controlado 3: Estudio abierto

Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

A Meta-analysis of Randomized Trials

Conclusions Pioglitazone is associated with a significantly lower risk of death, myocardial infarction, or stroke among a diverse population of patients with diabetes. Serious heart failure is increased by pioglitazone, although without an associated increase in mortality.

JAMA. 2007;298(10):1180-1188

www.jama.com

Otros tratamientos

Estudio	Tto	N	T (m)	Resultados			
				Trans	Est	Infl	Fib
<i>Harrison¹</i>	<i>VitE+C</i>	45	6	=	=	=	↓
<i>Zelber-Sagi¹</i>	<i>Orlistat</i>	52	6	↓	↓		
Hussein ²	Orlistat	14	6	↓	↓	↓	↓
Gómez ³	Atorv	25	12	↓			

1: Ensayo clínico aleatorizado

2: Serie de casos

3: Estudio piloto

Conclusiones

- Entidad altamente prevalente
 - Aumento de prevalencia de factores desencadenantes
 - Mayor incidencia en el futuro
- Asociación con síndrome metabólico
 - Daño hepático por stress oxidativo
 - Papel crucial de insulinoresistencia
- Espectro clínico amplio
 - Esteatosis simple- cirrosis

Conclusiones

- No tratamiento médico definido
 - Medidas higiénico- dietéticas
 - Tratamiento de condiciones asociadas
- Diagnóstico de certeza mediante biopsia
 - Dudas diagnósticas
 - Progresión enfermedad
 - Ensayos clínicos
 - Individualizar

