



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Esteatosis hepática, resistencia insulínica e hipobetalipoproteinemia

### Liver steatosis, insulin resistance and hypobetalipoproteinemia

Sr. Director:

La enfermedad hepática por depósito graso (EHDG) engloba el espectro de las lesiones asociadas al hígado graso, desde la esteatosis hepática a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y, finalmente, hasta la cirrosis hepática, en pacientes en los que se ha descartado consumo alcohólico significativo y otras causas de enfermedad hepática. Su prevalencia en el mundo occidental es relevante y se asocia a otros trastornos metabólicos como diabetes mellitus, dislipidemias y obesidad, con una base patogénica asentada sobre la existencia de resistencia a la insulina<sup>1,2</sup>. A continuación describimos el caso de una EHDG que además asociaba una causa poco frecuente de esteatosis hepática como la hipobetalipoproteinemia con posterior discusión de la interacción entre ambos procesos.

Paciente varón de 28 años natural de Perú que es remitido a consulta por hipertransaminasemia. Se realiza estudio analítico observando hemograma y estudio de coagulación sin alteraciones, y en la bioquímica: glucosa 106 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, colesterol total 103 mg/dl, colesterol HDL 37 mg/dl, colesterol LDL 40 mg/dl, triglicéridos 128 mg/dl, albúmina 4,5 g/dl, sodio 137 mmol/l, hierro 117 µg/dl, ferritina 69 ng/ml, transferrina 344 mg/dl, bilirrubina total 0,6 mg/dl, GPT 294 U/l, GOT 106 U/l, FA 125 U/l, GGT 70 U/l y alfafetoproteína 1,7 ng/ml. Las serologías de VHB y VHC y las determinaciones de autoanticuerpos (ANA, AML, AMA y anti-LKM) fueron negativas y los niveles de inmunoglobulinas en suero (IgG, IgA e IgM) dentro de la normalidad; TSH normal, niveles de alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina sin alteración y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA negativos. Se realizó ecografía abdominal observando un marcado aumento de la ecogenicidad hepática de forma difusa sin otras alteraciones añadidas. Se amplió estudio con determinación de porfirinas en orina que fue negativa. El paciente presentaba un peso de 84 kg, una talla de 173 cm, con IMC de 28,1 (sobrepeso grado 2).

Del estudio realizado se llegó al diagnóstico de EHDG en el contexto de las alteraciones metabólicas detectadas (sobrepeso y glucemia basal alterada), pero se observaba

una marcada hipコレsterolemia. Se recomendó dieta equilibrada y se incidió en llevar una vida menos sedentaria y realizar ejercicio físico habitual. Se amplió estudio confirmando las alteraciones del perfil lipídico, las determinaciones de CPK y mioglobina fueron normales, prealbúmina normal, y en el estudio de las lipoproteínas se observó: apolipoproteinemia A1 124 mg/dl, apolipoproteinemia B 41 mg/dl (normal entre 55 y 135 mg/dl), y lipoproteína A < 2,34 mg/dl. Se confirmó la presencia de glucemia en ayunas de 110 mg/dl asociada a resistencia insulínica (insulina 41,1 µU/ml, HOMA 5,3) pero con hemoglobina glicosilada no elevada (4,9%) y glucemia tras sobrecarga oral de glucosa de 116 mg/dl. Además existía déficit de vitaminas liposolubles (vitamina D 14,9 ng/ml, vitamina E < 3 µg/ml), con vitamina A normal y sin esteatorrea en el estudio de heces. Todo ello compatible con una hipobetalipoproteinemia asociada a una EHDG con sobrepeso y trastorno del metabolismo glucídico, asociados a resistencia insulínica.

Se realizó biopsia hepática ante sospecha de EHDG con marcadores de probable presencia de EHNA, describiéndose cilindro hepático con arquitectura conservada con espacios porta sin infiltrados inflamatorios ni expansión fibrosa. Presencia de moderada esteatosis macrovesicular distribuida de forma difusa por todo el lobulillo no asociada a depósito férrico ni signos inflamatorios. Con el diagnóstico de esteatosis sin signos de EHNA asociada, se informó del buen pronóstico desde el punto de vista hepático, pero con la necesidad de controlar los factores metabólicos detectados y de persistir en las medidas tomadas, además se añadieron suplementos de las vitaminas liposolubles con deficiencia detectada. Durante el año de seguimiento tras la biopsia el paciente ha cambiado su estilo de vida con pérdida de unos 9 kg de peso y disminución progresiva de las transaminasas hasta su normalización al igual que la glucemia en ayunas (96 mg/dl) y los niveles de insulina en suero (12,7 µU/ml). En la ecografía de control no existía un claro aumento de la ecogenicidad hepática. El paciente no tiene familiares de primer grado en España para evaluar el trastorno en el perfil lipídico, que persistió sin modificación (colesterol 91 mg/dl, colesterol HDL 42 mg/dl, colesterol LDL 35 mg/dl y triglicéridos 70 mg/dl).

La hipobetalipoproteinemia es un trastorno del metabolismo de los lípidos donde la alteración se localiza en la apolipoproteína B (apoB), componente estructural clave de las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos. Existe una gran variabilidad en su expresión clínica como en la genética<sup>3,4</sup>. Existen descritas al menos 3 formas genéticas:

mutaciones del gen APOB (cromosoma 2), locus de susceptibilidad 3p2 y no asociado a los previos, siendo en general de transmisión autosómica dominante<sup>5</sup>. La gran mayoría de los sujetos afectados son heterocigotos con escasa o nula sintomatología asociada, dado que la forma homocigota cursa con un cuadro similar a la abetalipoproteinemia con alteraciones graves desde la infancia. Su diagnóstico se caracteriza por la detección de concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL y apoB por debajo del percentil (P) 5 de la distribución en la población general, habitualmente un colesterol LDL inferior a 45-50 mg/dl, y una expresión típica de la enfermedad es la esteatosis hepática<sup>3,4</sup>. Si bien existe depósito de triglicéridos en el hepatocito, este es debido a que la proteína apoB truncada impide la salida de las VLDL y por tanto causa su acumulación. Varios trabajos han estudiado y descrito que no está asociado a la presencia de resistencia a la insulina<sup>6,7</sup>, pero que estos pacientes pueden ser genéticamente más susceptibles ante factores de riesgo añadidos para sufrir una EHDG<sup>5</sup>. Esta hipótesis se ve apoyada por el presente caso, dado que presentaba un depósito graso hepático atribuible a estos 2 motivos, pero la corrección de su estilo de vida y el sobrepeso conllevó una mayor sensibilidad a la insulina, corrección de los niveles de glucemia basal y normalización del perfil hepático con práctica desaparición de la hiperecogenicidad hepática como signo clínico de la esteatosis hepática.

## Bibliografía

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. AASLD Practice Guideline: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23.
  2. Terán A, Menéndez S, Crespo J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. Etiopatogenia, historia natural y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:1-11 (Esp. Congreso 1).
  3. Alapont Puchalt B, Prósper Sierra M, Ricart Álvarez E, Navarro Hervás M. Esteatosis hepática asociada a hipobetalipoproteinemia familiar heterocigótica. Presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:256-9.
  4. Pocovi M, Civeira F. Heterogeneidad clínica y genética de la hipobetalipoproteinemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;133: 61-2.
  5. Yue P, Tanoli T, Wilhelm O, Patterson B, Yablonskiy D, Schonfeld G. Absence of fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia linked to chromosome 3p21. *Metab Clin Exp*. 2005;54:682-8.
  6. Amaro A, Fabbrini E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology*. 2010;139:149-53.
  7. Viser ME, Lammers NM, Nederveen AJ, van der Graaf M, Heerschap A, Ackermans MT, et al. Hepatic steatosis does not cause insulin resistance in people with familial hypobetalipoproteinemia. *Diabetologia*. 2011;54:2113-21.
- Oscar Núñez Martínez<sup>a,\*</sup>, Ramón Pajares Villarroya<sup>a</sup>,  
Juana Olivar Roldán<sup>b</sup>, Noemí Manceñido Marcos<sup>a</sup>  
y José Carlos Erdozaín Sosa<sup>a</sup>
- <sup>a</sup> Unidad de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España  
<sup>b</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [onumar@gmail.com](mailto:onumar@gmail.com)  
 (O. Núñez Martínez).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.003>

## Diarrea crónica asociada a un proceso linfoproliferativo

### Chronic diarrhea associated with a lymphoproliferative process

La diarrea crónica puede ser una manifestación de enfermedades extradigestivas, lo cual dificulta su diagnóstico y posterior tratamiento. Las enfermedades linfoproliferativas pueden ser causa de diarrea debido a la producción de distintas citocinas que estimulan la secreción intestinal, la infiltración tumoral o amiloide intestinal o la compresión extrínseca del tubo digestivo<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con diarrea crónica secundaria finalmente a una enfermedad de Castleman.

Mujer de 34 años sin antecedentes personales de interés, pero dentro de los antecedentes familiares destaca el fallecimiento de padre por un linfoma de Hodgkin. Comenzó bruscamente con diarrea de 2-3 deposiciones al día de 3 meses de evolución sin productos patológicos, acompañado de

dolor abdominal cólico y pérdida de peso. Presentaba hormonas tiroideas, cromogranina, VIP, gastrina, marcadores tumorales y resto de determinaciones analíticas dentro de los límites de la normalidad. En la gastroscopia con biopsias duodenales no tenía alteraciones. La colonoscopia detectó pequeñas lesiones petequiales en todo el recorrido de aspecto inespecífico que fueron biopsiadas, informadas de colitis activa inespecífica negativa para colitis microscópica. La ecografía abdominal advirtió una lesión redondeada anecogénica de 5,2 × 2,3 cm anterior a la cava y posterior a la porta. La TC abdominal confirma la lesión retroperitoneal de 5 cm acompañada de adenopatías retroperitoneales altas que apenas superan 1 cm. Tras la realización de PAAF de la lesión obteniendo una muestra con abundantes linfocitos y células linfoplasmocíticas sin detectar malignidad, la paciente fue enviada a cirugía donde realizaron exéresis quirúrgica de la lesión que histológicamente correspondía una enfermedad de Castleman de tipo hialino vascular localizada (fig. 1).

Tras la cirugía desapareció toda la sintomatología, sin presentar complicaciones. En los controles posteriores la paciente no ha presentado nuevas recidivas.