

Notas clínicas

HEPATIC INVOLVEMENT IN A TEENAGER WITH TYPE 1 DIABETES AND POOR METABOLIC CONTROL

There are several manifestations of hepatic involvement in diabetes but the most frequent is non-alcoholic steatohepatitis. Acquired hepatic glycogenosis is characterized by intrahepatocyte glycogen accumulation in poorly controlled type 1 diabetes under treatment with high doses of insulin. We report the case of a diabetic teenager with progressive elevation of liver enzymes associated with poor metabolic control. After ruling out other causes of hepatic derangement, we made a clinical diagnosis of secondary hepatic glycogenosis without performing liver biopsy, as all parameters improved after better glycemic control was achieved. Secondary hepatic glycogenosis is probably more frequent than previously reported. This process is reversible and has a benign clinical course that depends on good metabolic control. Diagnosis can be made clinically. Liver biopsy should be reserved for patients with no improvement in liver tests after good metabolic control has been achieved.

Key words: Diabetes mellitus. Hepatic glycogenosis. Liver biopsy.

Afección hepática en adolescente con diabetes mellitus tipo 1 y mal control metabólico

ELENA DIOS FUENTES^a, MERCEDES SERRANO ROMERO^b, LOURDES GARCÍA GARCÍA-DONCEL^a Y DANIEL GONZÁLEZ DUARTE^a

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Punta de Europa de Algeciras. Área Sanitaria del Campo de Gibraltar. Algeciras. Cádiz. España.

^bSección de Aparato Digestivo. Hospital Punta de Europa de Algeciras. Área Sanitaria del Campo de Gibraltar. Algeciras. Cádiz. España.

Las alteraciones hepáticas en la diabetes pueden ser muy diversas; la más frecuente es la enfermedad de hígado graso no alcohólico. La glucogenosis hepática adquirida es un cuadro caracterizado por acumulación de glucógeno intrahepatocitaria en la diabetes mellitus tipo 1 mal controlada y en tratamiento con altas dosis de insulina. Se presenta el caso de un adolescente diabético con una elevación progresiva de fermentos hepáticos junto con mal control metabólico. Tras descartar otras causas de hepatopatía, se llegó al diagnóstico clínico de glucogenosis hepática secundaria por la recuperación de los parámetros tras la mejoría del control glucémico sin necesidad de realizar biopsia hepática. La glucogenosis hepática secundaria es un proceso quizá más frecuente de lo publicado, reversible y con buena evolución en función del control metabólico. El diagnóstico puede ser clínico y la biopsia hepática debería reservarse a los pacientes sin mejoría tras alcanzar un mejor control glucémico.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Glucogenosis hepática. Biopsia hepática.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus puede cursar con diversas alteraciones hepáticas; la más frecuente es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)¹⁻³.

La glucogenosis hepática secundaria fue descrita por primera vez⁴ en 1930 dentro de un síndrome que aparecía en niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) mal controlados, que se caracterizaba por retraso en el crecimiento, maduración sexual retardada, facies cushingoide e hiperlipemia. La glucogenosis hepática secundaria, aunque es poco frecuente, parece ser la primera causa de hepatomegalia y alteración de las pruebas de función hepática tanto en niños como adultos con DM1 que presentan hiperglucemia mante-

Correspondencia: Dra. E. Dios Fuentes.
 Hospital Punta de Europa de Algeciras. Área Sanitaria del Campo de Gibraltar.
 Getares, s/n. 11207 Algeciras. Cádiz. España.
 Correo electrónico: elenadios@yahoo.es

Manuscrito recibido el 25-9-2007 y aceptado para su publicación el 17-12-2007.

nida y se encuentran en tratamiento con altas dosis de insulina^{5,6}.

Se presenta el caso de un adolescente con DM1 mal controlada a pesar del tratamiento con elevadas dosis de insulina, por continuadas transgresiones dietéticas e incumplimiento terapéutico habitual. Durante su seguimiento se detectaron cifras muy elevadas de las enzimas hepáticas y una hepatomegalia significativa que hicieron plantear la posibilidad de realizar una biopsia hepática.

CASO CLÍNICO

Varón de 16 años, diagnosticado de DM1 a los 8 años de edad y en tratamiento insulínico multidosis (pauta bolo-basal con insulina NPH y lispro), que en los últimos 3 años ha presentado mal control metabólico habitual, con cifras de HbA_{1c} > 10% en sucesivas ocasiones y varios ingresos por descompensación y cetoacidosis diabética. Hasta la fecha no había presentado complicaciones crónicas y siempre había negado abuso de alcohol u otros tóxicos.

Durante su seguimiento ambulatorio, se decidió ingreso hospitalario por descompensación hiperglucémica no cetósica a pesar del tratamiento con altas dosis de insulina (más de 100 UI/día). En el ingreso se consiguió la optimización de las glucemias capilares, incluso disminuyeron las unidades de insulina pautadas, lo que confirmaba el mal cumplimiento del tratamiento y las transgresiones dietéticas múltiples. Se intensificaron las medidas educativas y lo valoró la unidad de psiquiatría infantil (USMI) del hospital para profundizar en la falta de aceptación de la enfermedad.

En posteriores revisiones en consultas volvió a empeorar el control glucémico, con cifras de glucemia capilar tanto preprandiales como posprandiales > 300 mg/dl y la HbA_{1c} en el 11,4% a pesar del aumento progresivo de dosis de insulina y de reforzar medidas educativas.

En los controles bioquímicos realizados en su seguimiento se observó una elevación progresiva de las enzimas hepáticas junto con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. El paciente negaba dolor abdominal, alteraciones gastrointestinales o fiebre. A la exploración física no había estigmas de hepatopatía; la talla era 162 cm; el peso, 47 kg y el índice de masa corporal, 17,9. El abdomen era blando y deprimible, con hepatomegalia de 3 cm elástica y no dolorosa. Presentaba un desarrollo puberal normal y no había datos de lipodistrofia en las zonas de inyección de la insulina.

En la analítica realizada cabía destacar: glucosa, 582 mg/dl; HbA_{1c}, 10,9% (normal, 3,7-6,3%); ácido úrico, 11,4 mg/dl (normal, 0,1-7 mg/dl); colesterol total, 235 mg/dl y triglicéridos, 850 mg/dl. Con respecto al perfil hepático, aspartatoaminotransferasa (AST), 122 U/l (normal, 5-37 U/l); alaninaminotransferasa (ALT), 118 U/l (normal, 5-31 U/l); gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 86 U/l (normal, 5-45 U/l), y fosfatasa alcalina, 172 U/l (normal, 5-390 U/l). La bilirrubina total y la directa estaban dentro de la normalidad, al igual que la función tiroidea. Mantenía una excreción urinaria de albúmina de 26,2 mg/24 h y en el estudio de fondo de ojo no se evidenciaban datos de retinopatía diabética.

Se derivó a consultas de digestivo para completar el estudio de la alteración de la función hepática. Se realizó serología de virus (virus de hepatitis C, A y B), que fue negativa. Los marcadores tumorales alfafetoproteína, proteinograma,

inmunoglobulinas G, A y M, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina y porfirinas totales se encontraban dentro de la normalidad. Los estudios de inmunidad, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antimitocondriales, antimúsculo liso, ANCA y anti-LKM-1 fueron negativos. En la bioquímica urinaria y la gasometría venosa no se evidenciaron alteraciones. En el estudio con ultrasonografía se objetivó una discreta hepatomegalia con patrón ecográfico homogéneo.

Durante el seguimiento posterior, el paciente fue mejorando el control metabólico. Se intensificaron las medidas higiénico-dietéticas y se modificó la pauta de tratamiento previa sustituyendo las tres dosis de insulina NPH por un análogo de acción prolongada (insulina glargina). Se mantuvo la misma insulina prandial (lispro), pero disminuyeron los requerimientos diarios de insulina al irse reduciendo la glucemia capilar. Esto conllevó la desaparición de la hepatomegalia y la reducción progresiva de las enzimas hepáticas hasta su normalización al cabo de 3 meses, junto con cifras de ácido úrico, colesterol y triglicéridos adecuadas para su edad.

DISCUSIÓN

La afección hepática en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede ir desde mínimos cambios inflamatorios inespecíficos a constituir una enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)¹. Clínicamente, la NAFLD se caracteriza por hepatomegalia y alteración de la bioquímica hepática en forma de citólisis y colestasis leve o moderada. La NAFLD abarca un espectro de enfermedades hepáticas que van desde la esteatosis aislada (infiltración grasa del hígado), hasta la esteatohepatitis no alcohólica o NASH (esteatosis con inflamación y necrosis del hepatocito) y, por último, la progresión a fibrosis hepática y cirrosis³. El hígado graso no alcohólico es una enfermedad muy extendida, y se calcula que, en países con alta prevalencia de obesidad, hasta una cuarta parte de la población podría padecerlo y que hasta es un 20-30% de ellos se desarrollará esteatohepatitis no alcohólica que puede progresar a cirrosis. La concomitancia de NAFLD y resistencia a la insulina es habitual, por lo que los estudios actuales para el manejo de esta enfermedad van encaminados a usar fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina, como la metformina y las glitazonas, aunque la pérdida de peso y las modificaciones en los hábitos de vida son la base del tratamiento^{2,3}.

La glucogenosis hepática primaria es un grupo de enfermedades hereditarias causadas por la ausencia de una o más de las muchas enzimas que intervienen en la síntesis y la degradación del glucógeno, y se caracterizan por el depósito de éste en distintos tejidos, entre los que se incluye el hígado⁵.

La glucogenosis hepática secundaria fue descrita por primera vez en 1930 por Paul Mauriac⁴ como parte de un síndrome que aparecía en niños con DM1 y un pésimo control metabólico. En estos niños observó la concomitancia de hepatomegalia e hipercolesterolemia junto con facies cushingoide y retraso del crecimiento y del desarrollo de la pubertad.

Algunos autores^{5,6} consideran que la glucogenosis hepática secundaria es la primera causa de hepatomegalia y de elevación de las enzimas hepáticas en niños y adolescentes con DM1.

La patogenia de la glucogenosis hepática secundaria en pacientes con DM1 no es bien conocida, pero en la mayoría de los casos descritos el mal control metabólico crónico y una sobredosificación de insulina parecen ser los mecanismos implicados más importantes^{1,5-9}. Es decir, no parece relacionarse con los diabéticos tipo 2, obesos y síndrome metabólico asociado como ocurre en el caso de la NAFLD. En el caso descrito, ambas situaciones para el desarrollo de glucogenosis hepática adquirida estaban presentes tanto el deficitario control metabólico habitual como el tratamiento con altas dosis de insulina, además de ausencia de datos de insulinoresistencia (bajo peso y buena respuesta al tratamiento insulínico en condiciones óptimas durante el ingreso).

Se sabe que la hiperglucemia mantenida favorece la entrada libre de glucosa en los hepatocitos mediante un mecanismo independiente de la presencia de insulina^{1,6,10}. A partir de este punto, todos los pasos metabólicos encaminados a sintetizar glucógeno intrahepático requieren la presencia de insulina y se ven favorecidos por altas concentraciones de glucosa. Además, la glucogenólisis se inhibe en caso de hiperglucemia en la medida en que el glucagón y la adrenalina son fundamentales en la activación de las enzimas que intervienen en la glucogenólisis, sustancias que se secretan como respuesta al estímulo de la hipoglucemia. Por eso en la DM1 en fase de descompensación o en períodos de cetoacidosis se darían las condiciones para el desarrollo de un desequilibrio que favorece el incremento de depósitos de glucógeno en el hígado, al contrario de lo que ocurre en la NAFLD, en la que predominan el hiperinsulinismo, la lipólisis y un aumento de captación de ácidos grasos libres por los hepatocitos^{2,11}. El mismo efecto de acumulación de glucógeno hepático se ha descrito tras grandes ingestas en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria^{10,12}, en pacientes en tratamiento con altas dosis de esteroides durante un corto tiempo^{1,8} o en un sujeto diabético tratado con altas dosis de glucosa vía parenteral tras un episodio de hipoglucemia grave causado por intento de suicidio con dosis masiva de análogos de acción prolongada¹³.

Con respecto a los hallazgos clínicos, el más frecuentemente descrito es la hepatomegalia blanda. Otros síntomas observados son dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. La ascitis y la ictericia significativa son hallazgos excepcionales. En el caso presentado, el único signo clínico fue la hepatomegalia no dolorosa. No se produjo ictericia ni dolor abdominal (éste es un hallazgo frecuente).

En las series publicadas y revisadas por Torberson et al¹, las cifras de glucemia se hallaban siempre muy elevadas, aunque sólo a veces en cetoacidosis diabética. Los valores de HbA_{1c}, cuando se determinaron, estaban siempre por encima del 9% (9,9-16%).

Las alteraciones de la bioquímica hepática se caracterizan por un predominio de la citólisis (elevación de AST y ALT) en grado variable, y a veces con elevaciones tan importantes que podrían plantear el diagnóstico diferencial con hepatitis aguda. Las enzimas de colostasis pueden estar elevadas en ocasiones, de forma moderada. En el paciente se constató una elevación progresiva tanto de AST/ALT como de GGT y fosfatasa alcalina que nos hizo plantear la posibilidad de que fuera una esteatohepatitis aguda. Las importantes hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia observadas en este adolescente diabético se correlacionaban con el aumento de los fermentos hepáticos y el mal control metabólico.

No parece que haya hallazgos característicos por ecografía, por lo que quizá haya infradiagnóstico en esta patología¹ y se catalogue de hígado graso no alcohólico a pacientes con glucogenosis hepática secundaria. En el caso descrito, el estudio de ultrasonografía confirmaba una hepatomegalia homogénea, sin lesiones ocupantes de espacio ni signos de esteatosis.

En las series en las que se realizó biopsia hepática (14 casos revisados por Torberson et al y los posteriores descritos por Rubio-Rivas et al¹⁰ y Couselo et al⁵), el parénquima hepático y su arquitectura estaban preservados. Lo más característico encontrado en los estudios histológicos fue los cambios difusos hepatocelulares, que se caracterizaban por hepatocitos pálidos, y frecuentemente con núcleos glicogenados. Los depósitos de glucógeno citoplásmicos se demostraron con tinción PAS (ácido periódico de Schiff) y desaparecían tras digestión con diastasa. La esteatosis y la inflamación generalmente estaban ausentes o aparecían débilmente. En 2 casos de los publicados se detectó fibrosis, pero fueron pacientes que tenían cierto grado de esteatosis. Los cuerpos acidófilos eran muy raros, y sin embargo era frecuente encontrar mitocondrias gigantes^{1,5,14,15}.

En la mayoría de los casos que se han publicado hasta ahora, y también en el presentado anteriormente, no parece haber progresión a fibrosis hepática, es decir, es un proceso reversible tras mejorar el control metabólico en un tiempo variable^{1,5-7,9,10,15-17}. Y esto parece confirmarse, puesto que en uno de los casos en que se realizó biopsia antes y tras la mejoría de los parámetros hepáticos y del control glucémico, se observó la normalización de la histología hepática¹.

Con respecto a la indicación de realización de biopsia hepática, no está claro. Aunque en algunos casos se la recomienda sistemáticamente para poder llegar a un diagnóstico definitivo¹⁰, otros autores, como Munns et al⁹, dada la buena evolución del proceso, se plantea intentar intensificar y optimizar durante 4 semanas el tratamiento insulínico y nutricional para conseguir un control glucémico adecuado antes de plantear la biopsia^{5,9}.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta, en los pacientes con DM1 mal controlada sin síndrome metabólico asociado, sin datos de resistencia a insulina y en tratamiento con altas dosis de insulina, la posibilidad de una glucogenosis hepática adquirida ante la al-

teración de la función hepática, dado que no parece haber progresión a fibrosis y, por lo tanto, cirrosis y porque la resolución del cuadro está condicionada por control glucémico. En nuestra opinión, las dudas diagnósticas pueden resolverse en principio mediante estudio clínico y observando la evolución del cuadro sin necesidad de biopsia hepática, que se reservará a los pacientes en que no haya mejoría tras conseguir un buen control metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torberson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:508-13.
2. Vargas V. Resistencia a la insulina. Causa o consecuencia de la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:552-7.
3. Caballería J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Medicine*. 2004;9:459-65.
4. Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques traits depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gax Hebd Med Bordeaux*. 1930;26:402-10.
5. Couselo JM, González A, Mata I, Monte R, Monjero I, Gegúndez C, et al. Abdomen agudo en una adolescente diabética. Síndrome de Mauriac. *Cir Esp*. 2004;76:46-7.
6. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:327-33.
7. Carcione L, Lombardo F, Messina MF, Rosano M, De Luca F. Liver glycogenosis as early manifestation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 2003;16:182-4.
8. Iancu TC, Shiloh H, Dembo L. Hepatomegaly following short-term high-dose steroid therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:41-6.
9. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:449-52.
10. Rubio-Rivas M, Montero-Alia P, Ordi-Ros J, Labrador M. Glucogenosis hepática y diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:278-9.
11. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004;24:3-20.
12. Marangiello R, Giorgetti R. A case de glycogenosis in a patient with insuline dependent diabetes. *Minerva Pediatric*. 1996;48:279-81.
13. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, Yoshiji H, Matsumura Y, Kuriyama S, et al. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Intern Med*. 2006;45:469-73.
14. Merino C, Primo J, Fernández J, Ferrando J, Aragón M, García L. Hypertransaminasemia in poorly-controlled type-1 diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2004;96:730-1.
15. Ledesma S, Nubiola A, Tito L, Lopez D, Torres M. Disfunción hepática por acumulación de glucógeno hepatocelular en la diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:456-7.
16. Olsson R, Wesslau C, William-Olsson T, Zettergren L. Elevated aminotransferases and alkaline phosphatases in unstable diabetes mellitus without ketoacidosis or hypoglycemia. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:541-5.
17. Tomihira M, Kawasaki E, Nakajima H, Imamura Y, Sato Y, Sata M, et al. Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in a patient with type 1 diabetes: genetic analysis of the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL). *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:175-8.