

Esteatosis y cirrosis hepática asociadas a resistencia insulínica en un Bull terrier (Cirrhosis and fatty liver disease associated with insulin resistance in a Bull Terrier)

Ortemberg, Leonardo: U. gastroenterología, Hosp. Escuela Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Av. Chorroarin 280 (1424) Bs. As, Argentina | **Castillo, Víctor Alejandro:** U. Endocrinología, Hosp. Escuela Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Av. Chorroarin 280 (1424) Bs. As, Argentina | **Duchene, Adriana:** U. Patología Clínica, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Av. Chorroarin 280 (1424) Bs. As, Argentina | **Cabrera Blatter, María Fernanda:** U. Endocrinología, Hosp. Escuela Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Av. Chorroarin 280 (1424) Bs. As, Argentina Email: mfcblatter@fvvet.uba.ar

RESUMEN

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una de las causas de hepatopatía en humanos y está fuertemente vinculada con la obesidad, resistencia insulínica y enfermedad cardiovascular. En el perro la cirrosis hepática es una entidad frecuente, si bien no se la ha relacionado con obesidad y resistencia insulínica. La presente comunicación trata de un bull terrier, macho que presentó el cuadro descrito de EHNA: obesidad, hepatomegalia, dislipidemia e insulinoresistencia. El estudio histopatológico informó de lipidosis hepática. El tratamiento indicado (colchicina, vitamina E y ácido ursodesoxicólico) mejoró durante un tiempo los signos clínicos y los valores del hepatograma, mejorando la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Si bien se trata de un caso, sería importante evaluar en un futuro, la presencia o no de resistencia insulínica en aquellos pacientes con sospecha de esteatosis hepática con el propósito de indicar una terapéutica adecuada.

Palabras clave: perros | cirrosis | esteatosis hepática | resistencia insulínica

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver (NASH) is one of the causes of liver disease in humans and is strongly linked to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. In dogs liver cirrhosis is a common disease, although it has not been associated with obesity and insulin resistance. A Bull terrier

male that presented the NASH diagram: obesity, hepatomegaly, dyslipidemia and insulin resistance was studied. Hepatic lipidosiis by histopathological study was reported. The treatment (colchicine, vitamin E and ursodeoxycholic acid) improved for a while the clinical symptoms and liver function values, improving the sensitivity of tissues to insulin. Although it is only one case, it would be important to assess in a future, the presence or absence of insulin resistance in those patients with suspected fatty liver in order to indicate an appropriate remedy.

Key words: dogs | cirrhosis | fatty liver disease | insulin resistance

Introducción

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una alteración conocida en el humano y puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida causada por el depósito exagerado de ácidos grasos libres (AGL) dentro de los hepatocitos. Esta acumulación de lípidos puede llevar a inflamación hepática con la posibilidad de desarrollar fibrosis y finalmente terminar en daño hepático crónico (Piñol y col., 2000).

Se ha descrito que la EHNA se asocia a dislipemia y resistencia a la insulina (RI) (Browning y col., 2004; Vegiopoulos y Herzig, 2007). La enfermedad de hígado graso no alcohólico es cada vez más frecuente y es reconocido como parte del síndrome metabólico (Liu y col., 2010).

Es conocido que la RI provoca incremento de AGL circulantes, ya que no se inhibe la lipasa hormona sensible en el adipocito (Castellano, 1999), provocando la hidrólisis de los triglicéridos (Tg) almacenados y la posterior liberación de los AGL al torrente sanguíneo. Estos llegan al hígado para ser metabolizados y reutilizados como Tg, saliendo a la circulación transportados por la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Como consecuencia del aumento en su síntesis por efecto de la RI, su concentración en sangre se verá incrementada (Harrison y col., 2003; Vegiopoulos y Herzig, 2007). El exceso de AGL que llega al hígado se va acumulando en el hepatocito, provocando su deterioro al afectarse las defensas antioxidantes del mismo, resultando en la presencia de radicales libres (Harrison y col., 2003; Vegiopoulos y Herzig, 2007) y posterior injuria celular colestática (Castellano, 1999; James y Day, 1998; Piñol y col., 2000). El daño oxidativo inicia y perpetúa el daño de la célula hepática, lo cual puede llevar al depósito exagerado de colágeno (daño colagenogénico) y fibrosis (Castellano, 1999; Schuppan y Addha, 2008).

En el tejido adiposo y, en menor cantidad, en los hepatocitos se reconoce la existencia en el núcleo de receptores gama para el peroxisoma proliferador (PPR γ) (Haukeland, 2005). Estos ejercen variados efectos sobre la biología de los adipocitos, lo cual clínicamente se traduce en favorecer la acción de la insulina en el tejido adiposo, acción que está afectada en los pacientes con esteatosis hepática (Sheth y col.1996; Rafeeq y Kenneth, 2009).

La cirrosis es la fase terminal de la enfermedad hepática crónica del perro y el humano. Su fisiopatología involucra la acción de toxinas, agentes infecciosos y radicales libres (Schuppan y Addha, 2008)

Signos inespecíficos de insuficiencia hepática pueden presentarse con el desarrollo de la enfermedad, y la terapéutica dependerá del avance de la misma y la posibilidad de llegar a un diagnóstico etiológico. Debido a que es muy poco lo que se sabe sobre la presencia de esta entidad en los perros el objetivo del presente trabajo es describir la presentación clínica, el diagnóstico y la terapéutica en un caso de lipidosis hepática, cirrosis y resistencia insulínica en un Bull terrier.

Descripción del caso clínico

Examen clínico, de laboratorio y ultrasonográficos

Se refirió para su atención a la Unidad de Gastroenterología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, un Bull terrier macho de 5 años de edad y 25 kg de peso.

El propietario describió presencia de vómitos biliosos y alimenticios, anorexia, diarrea, decaimiento y polidipsia-poliuria de un mes de evolución, además de la presencia de suero lipémico. Al examen clínico no se encontró ninguna particularidad.

En base a los datos aportados por el propietario se solicitan estudios de laboratorio consistentes en hemograma completo, urianálisis y bioquímica sanguínea por métodos automatizado de laboratorio (Autoanalyzer, Merk) y usando kit comerciales según la indicación del fabricante. Estos arrojaron como dato llamativo la dislipemia (Tabla 1), por lo que se decidió solicitar evaluación de la tirotrófina (TSH) y tiroxina libre (T4L), insulinemia y glucemia. Las hormonas se evaluaron por radioinmunoanálisis (RIA) y la glucemia por el mismo método que las otras determinaciones bioquímicas. Además, con el propósito de evaluar la presencia de resistencia insulínica periférica, se calculó el índice HOMA-ir (homeostasis model assessment HOMA-ir) utilizando la siguiente fórmula: $\text{In } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{G } (\text{mmol/L}) / 22.5$ (Matthews y Col., 1985) siendo los valores de referencia para nuestro laboratorio $\text{HOMA} < 2.5$. Con la relación insulina/glucosa -30×100 (RI/G), se determinó si el perro presentaba hiperinsulinismo. Los estudios bioquímicos, tanto de rutina como endócrinos, se repitieron a los 60 días de tratamiento.

La ultrasonografía se realizó por medio de un equipo Honda HS – 1500 VET con transductor convexo de 5 MHz, describe cambios patológicos (ver resultados), por estos hallazgos más las anormalidades en la bioquímica del hígado (ver FAL tabla 1) se decide la toma de muestras para biopsia hepática por medio de una aguja Tru cut n° 12, la cual fue remitida para su estudio histopatológico en formol bufferado al 10%. Se realizó tinción con Hematoxilina eosina, PAS para determinar presencia de glucógeno y Sudán para lípidos.

Resultados

Se observó incremento de las enzimas hepáticas y colesterol a expensas de la elevación de la fracción lipoproteica de baja densidad (LDL) transportadora del colesterol. La TSH y T4L no estuvieron alteradas, habiendo hiperinsulinismo (RI/G 74,3) e insulinoresistencia (HOMA = 9,36). A los 60 días del tratamiento se observó descenso en los valores de los parámetros basales alterados. (Tabla 1)

Tabla I. Valores de laboratorio hallados pre y postratamiento

	BASAL	60 DÍAS	REFERENCIAS
AST (UI/L)	16	17	(Hasta 80 UI / l)
FAL (UI/L)	2834	1405	(Hasta 300 UI / l)
GGT (UI/L)	18	9	(Hasta 10 UI / l)
Col. total(mg/dl)	409	317	(Hasta 250)
HDL-c (mg/dL)	160	231	(Mayor a 100)
LDL-c (mg/dL)	225	74	(Menor a 70)
Triglicéridos(mg/dL)	118	60	(Hasta 130)
Glucemia (mg/dL)	88	95	(60-110 mg/dl)
Insulinemia(mU/mL)	43,1	14,9	(Hasta 20
Rel. ins. /glucosa	74,3	22,9	mU/dl)
HOMA	9,36	3,5	(Menor de 20)
TSH (ng/ml)	0,2	0,15	(Menor a 2,5)
T4 libre (ng/dl)	0,9	1,2	(hasta 0,35) (0,7-2,5)

La ultrasonografía abdominal evidenció marcada hepatomegalia con aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático y con estructura granular difusa, siendo compatible con infiltración metabólica e inflamación.

El resultado del estudio histopatológico mostró presencia de lipidosis hepática severa asociado a cambios inflamatorios linfoplasmocíticos en las tríadas portales, fibrosis severa e hipertrofia de conductos biliares (cirrosis). (Figura 1).

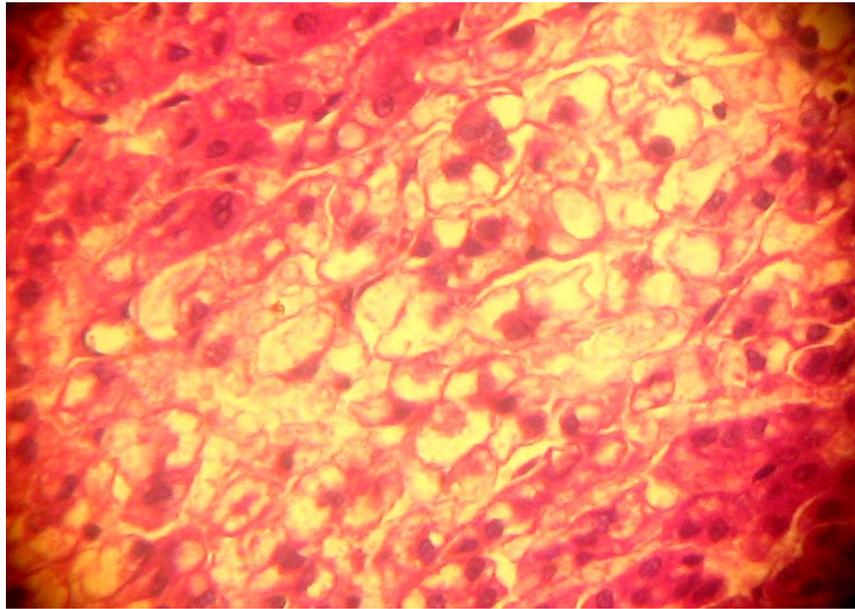


Figura 1. Lipidosis y fibrosis hepática .Nótese la acumulación de lípidos intrahepatocito. 40 X (hematoxilina-eosina)

Tratamiento indicado

Se indicó Colchicina 0,03 mg/kg oral/día dado sus propiedades antifibróticas (Center, 2006; Nikolaidis y col, 2006), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/oral/día) por ser inmunomodulador, antifibrótico y colerético (Center, 2006; Konstantinos y col 2001) y vitamina E 400 mg/totales oral día por sus propiedades antifibróticas y antioxidantes (Center, 2006; James y Day, 1998).

Además de la medicación, se indicó una dieta comercial especialmente formulada para pacientes con disfunción hepática, que contiene baja concentración de lípidos y elevada cantidad de fibras.

Discusión

En el humano la EHNA es una entidad caracterizada por cambios histológicos en el hígado debido al depósito de grasa, no asociados al consumo de alcohol y que puede progresar a la cirrosis (Harrison y col, 2003; Liu y col, 2010). La enfermedad se asocia con dislipemia y resistencia insulínica. Es una entidad silenciosa que no presenta signos clínicos o es muy inespecífica lo cual permite su avance sostenido.

La lipidosis hepática es común en el perro, pero no lo es su asociación con dislipemia y cirrosis (Center, 2006). Se describe que en los estadios de RI la llegada de AGL al hígado está incrementada (Haukeland y col, 2005) siendo la

causa del desarrollo de la esteatosis hepática en los individuos con IR. Por otra parte los AGL son metabolizados en el hepatocito y dan origen a los triglicéridos (Vegiopoulos y Herzig, 2007) y su proteína de transporte (VLDL).

El mayor aporte de AGL redundará en el incremento de Tg en circulación, característico de la IR (Rafeeq y Kenneth, 2009). La esteatosis hepática provocada por el estado de IR sería la causa del daño oxidativo y apoptosis del hepatocito terminando el proceso en fibrosis y cambios cirróticos.

Es factible que en el caso analizado, se haya instalado primeramente la RI, provocando de este modo la llegada de más AGL al hígado y el consiguiente desarrollo de la esteatosis hepática. Posteriormente, y por efectos de las citoquinas proinflamatorias y del estrés oxidativo, se desarrolló el proceso de fibrosis hepática y los cambios cirróticos observados.

No existe una terapéutica universalmente aceptada, pero se considera importante tratar los factores de riesgo como la obesidad, la diabetes tipo II, y la dislipemia aunque esta última no muestra mejoría con el uso de hipolipemiantes (Castellano, 1999). Choi y Diehl (2008) utilizando un modelo de ratón con enfermedad de hígado graso no alcohólico observaron que al suministrar fibratos e inhibir la acil-coenzima A diacilglicerol aciltransferasa (enzima que cataliza el paso final en la síntesis de triglicéridos) se producía una mejora en la esteatosis hepática y sensibilidad a la insulina. En el caso descrito el tratamiento dietético-medicamentoso indicado mejoró el cuadro clínico inicial y los parámetros de laboratorio que se hallaban alterados excepto la FAS, posiblemente por el fenómeno colestásico. Queda pendiente evaluar el uso de fibratos en próximos casos.

Acorde a estos hallazgos, sería indicado evaluar el perfil lipídico, insulinemia y cálculo del índice HOMA en los perros con esteatosis hepática o sospecha de cirrosis. Es probable que la presencia de EHNA esté subdiagnosticada, deteniéndose en el diagnóstico de cirrosis. La importancia de establecer un diagnóstico certero redundará en una indicación terapéutica certera (uso de fibratos, por ejemplo) y la profundización del estudio y comprensión de esta enfermedad en el perro.

Referencias

- 1) Browning, J.D; Horton, J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest. 2004; 114:147-152.
- 2) Castellano, G. Esteatohepatitis no alcohólica. Gastroenterol Hepatol. 1999; 22 (supl 1):13-19.
- 3) Center, Sh. 2006. North American Veterinary Conference (Eds). Publisher: NAVC . Disponible en: www.tnavc.org. Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org)
- 4) Choi, S.S; Diehl, A.M. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. Curr. Opin. Lipidol. 2008; 19:295-300.

- 6) Harrison, S.A; Torgerson, S; Hayashi, P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. Am J Gastroenterol. 2003; 98:2042-2047.
- 7) Haukeland, J.W; Konopski, Z; Linnestad, P; Azimy, S; Marit Loberg, E; Haaland T. Abnormal Glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2005; 40:1469-1477.
- 8) James, O; Day, C.P. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging entity and importance. J Hepatol. 1998; 29:495-501.
- 9) Konstantinos, N.L; Gores, J.G; Lindor, K.D. Ursodeoxycholic acid: mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J Hepat. 2001; 35:134-146.
- 10) Liu, Q; Bengmark, S; Qu, S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Lipids Health Dis. 2010; 28;9 (1):42.
- 11) Matthews, D.R; Hosker, J.P; Rudenski, A.S; Naylor, B.A; Treacher, D.F; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28:412-419
- 12) Nikolaidis, N; Kountouras, J; Gioulme, O; Tzarou, V; Chatzizisi, O; Patsiaoura, K; Papageorgiou, A; Leontsini, m, Eugenidis, N; Zamboulis, C.. Colchicine treatment of liver fibrosis. Hepatogastroenterol. 2006; 53:281-285.
- 13) Piñol, V; Besse, X; Bruguera, M. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo. Gastroenterol Hepatol. 2000; 23: 57-61.
- 14) Rafeeq, A; Kenneth, C New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Ann Med. 2009; 1-14
- 15) Sheth, S.G; Gordon, F.D; Chopra, S.. Nonalcoholic steatohepatitis. Rev Ann Intern Med. 1996; 126:137-145.
- 16) Schuppan, D; Afdhal, N. Liver Cirrosis. T. Lancet. 2008; 371: 838-851
- 17) Vegiopoulos, A; Herzig, S Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Mol Cell End. 2007; 275, 43-61.

REDVET: 2011, Vol. 12 Nº 9

Recibido 07.06.2010 / Ref. prov. JUN1029B_RED VET / Revisado 16.04.20011 / Aceptado 28.07.2011
 Ref. def. 090905_RED VET / Publicado: 01.09.2011

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090911.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090911/091105.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET® - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>