

Autofagia hepática secundaria a restricción dietética grave en pacientes con anorexia nerviosa

Hepatic autophagy secondary to severe dietary restriction in patients with anorexia nervosa

Abel GONZÁLEZ GONZÁLEZ^{1,2}, Nieves DUEÑAS SÁNCHEZ-VALDEMORO², Francisco PÉREZ ROLDÁN³

1 Unidad de Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Ciudad Real. España.

2 Centro de Adscripción, Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM). Ciudad Real, España.

3 Servicio de Aparato digestivo. Hospital General Mancha-Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España.

Recibido: 17/febrero/2022. Aceptado: 1/abril/2022.

RESUMEN

Introducción: La anorexia nerviosa cursa, excepcionalmente, con un fallo hepático grave debido a una activación excesiva de un proceso de autofagia.

Objetivo: Describir los hallazgos clínicos y los resultados de las exploraciones complementarias más característicos en esta complicación hepática.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, de diversas variables clínicas y de exploraciones complementarias, de una serie de pacientes con anorexia nerviosa que desarrollaron una hepatopatía aguda asociada a una restricción dietética intensa.

Resultados: Se evaluaron 11 episodios de hepatopatía aguda que sufrieron 8 pacientes de 31,75±7,83 años (una paciente sufrió 4). El índice de masa corporal en el momento de la complicación hepática fue de 12,60± 2,08 kg/m². Las concentraciones elevadas de AST y ALT fue el rasgo más característico (AST 780,77 ± 553,47 UI/L; ALT 659,2 ± 558,64 UI/L). En algunos casos, además, se asociaron hipoglucemia, coagulopatía y/o trombopenia. Se produjo una recuperación *ad integrum* de todas las pacientes, en 43,28 ± 15,93 días, tras recibir un tratamiento dietético adecuado (una dieta ini-

cial de 650 ± 154,11 kcal/día, con incremento progresivo de aporte calórico).

Discusión: La serie de casos de hepatopatía aguda en pacientes con anorexia nerviosa que se describen, presentaban características clínicas comunes a otras similares en las que el diagnóstico final fue el de autofagia hepática.

Conclusión: La autofagia hepática actúa como el mecanismo patogénico de una hepatitis severa reversible en pacientes con anorexia nerviosa grave cronificada.

PALABRAS CLAVE

Anorexia Nerviosa; Autofagia; Fallo Hepático Agudo.

ABSTRACT

Introduction: Exceptionally, anorexia nervosa causes severe liver failure due to excessive activation of autophagy.

Objective: To describe the clinical findings and the results of the most characteristic complementary examinations in this hepatic complication.

Material and methods: Retrospective study of several clinical variables and complementary tests of a series of patients with anorexia nervosa who developed acute hepatopathy associated with severe dietary restriction.

Results: We evaluated 11 episodes of acute liver disease suffered by 8 patients aged 31.75±7.83 years (one patient suffered 4), The body mass index at the time of the liver complication was 12.60±2.08 kg/m². Elevated AST and ALT con-

Correspondencia:
Abel González González
abelgg196@gmail.com

centrations was the most characteristic feature (AST 780.77 ± 553.47 IU/L; ALT 659.2 ± 558.64 IU/L). In some cases, also hypoglycaemia, coagulopathy and/or thrombopenia were associated. All patients recovered ad integrum in 43.28 ± 15.93 days after receiving adequate dietary treatment (an initial diet of 650 ± 154.11 kcal/day, with a progressive increase in caloric intake).

Discussion: The series of cases of acute liver disease in patients with anorexia nervosa that are described, presented clinical characteristics common to other similar ones in which the final diagnosis was hepatic autophagy.

Conclusion: Liver autophagy is the main pathogenic mechanism of severe reversible hepatitis in patients with chronic severe anorexia nervosa.

KEYWORDS

Anorexia Nervosa; Autophagy; Acute Liver Failure.

LISTA DE ABREVIATURAS

AN: anorexia nerviosa.

AST: aspartato aminotransferasa.

ALT: alanina aminotransferasa.

GGT: gamma glutamil tranferasa.

FA: fosfatasa alcalina.

LSN: límite superior de la normalidad.

IMC: índice de masa corporal.

INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es una enfermedad grave con una alta morbimortalidad¹ que requiere en gran parte de los casos, hospitalización². Se caracteriza por restricción en la ingesta, pérdida de peso, miedo a la ganancia ponderal y distorsión de la imagen corporal³. Por este motivo resulta esencial intervenir a tiempo en la población de riesgo para reducir las posibilidades de que desarrollen un trastorno de la conducta alimentaria⁴.

Los pacientes con AN pueden sufrir complicaciones orgánicas como osteoporosis, amenorrea, trastornos electrolíticos, enfermedades cardiovasculares, etc. Las hepáticas son muy frecuentes: hasta en un 50% de casos se han detectado concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) durante un periodo de inanición⁵. No obstante, esta disfunción hepática suele ser moderada, resultando muy infrecuente el fallo hepático severo⁶. Aunque se desconocen exactamente los mecanismos que provocan este daño hepático, numerosos casos se han atribuido a un proceso de muerte celular, autofagia, que se origina en respuesta a la inanición⁷. La autofagia es una vía ca-

tabólica lisosomal para proteínas de larga vida y orgánulos dañados, crucial para mantener la homeostasis celular y la supervivencia en condiciones estresantes; pero la activación excesiva de esta vía a nivel hepático conduce a la muerte celular provocando insuficiencia hepática⁸. Habitualmente el pronóstico es bueno si los pacientes son realimentados de forma prudente.

OBJETIVO

Desde la hipótesis de que los análisis bioquímicos complejos y la biopsia hepática son innecesarios para diagnosticar una hepatopatía aguda grave secundaria a autofagia hepática en pacientes con AN restrictiva, el objetivo de este estudio es valorar la semiología, clínica y analítica, presente en las pacientes sospechosas de padecer esta entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de una serie de pacientes, mayores de 18 años, con AN que, entre octubre de 2014 y diciembre de 2021, fueron diagnosticadas de hepatitis aguda asociada a restricción dietética grave en una Unidad de trastornos alimentarios. Se establecieron como criterios de inclusión la elevación del nivel de al menos una de las transaminasas citolíticas (AST o ALT) 8 veces por encima del límite superior de la normalidad ($8 \times$ LSN) y su corrección, ambas transaminasas $< 2 \times$ LSN, tras un periodo de realimentación adecuada. Fueron evaluadas variables antropométricas, bioquímicas (bilirrubina, transaminasas, estudio de coagulación, hemograma, glucemia, serología de infecciones con potencialidad hepatotóxica y estudios de inmunidad), ecográficas e histológicas.

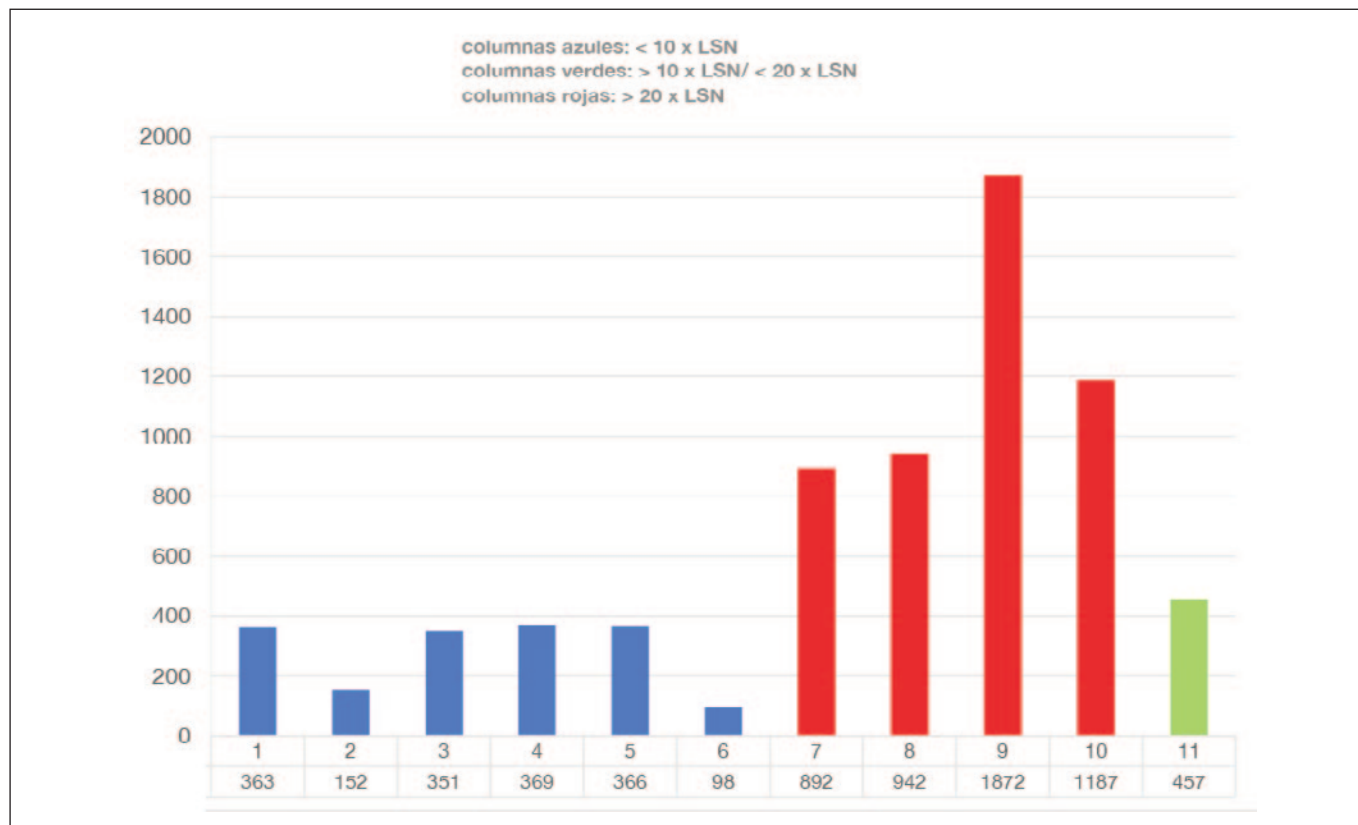
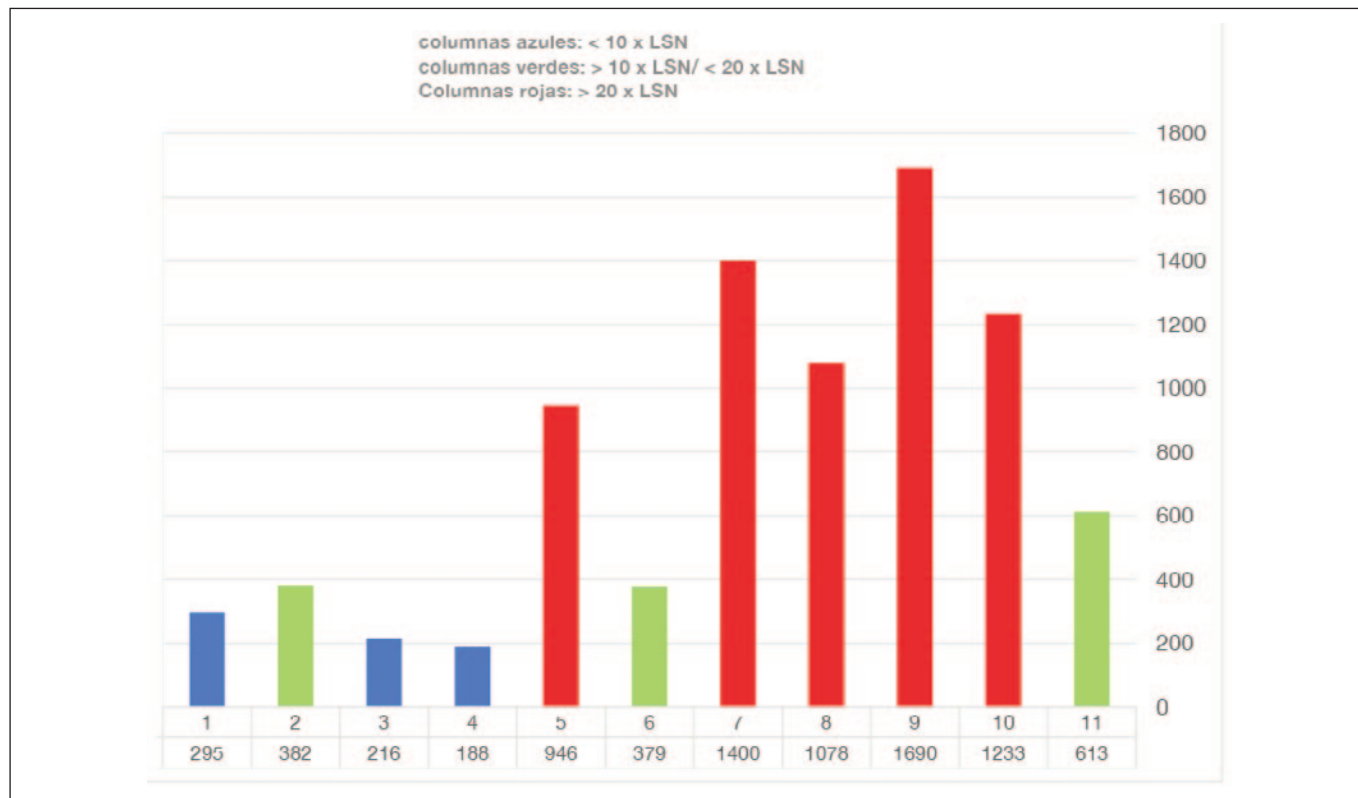
Las variables se resumieron mediante medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). El estudio fue aprobado, el 28/09/2021, por el Comité de Ética.

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 8 mujeres de $31,75 \pm 7,83$ años, diagnosticadas de AN a los $16,50 \pm 8$ años. El tiempo de evolución hasta la hipertransaminasemia fue de $11,73 \pm 8,71$ años (en la única paciente con varios episodios se tomó la fecha del primero).

Se analizaron los 11 episodios de hipertransaminasemia detectados (la paciente nº 7 tuvo 4 episodios en un periodo de 6 años). Las concentraciones medias de los parámetros de función hepática fueron: AST $765,45 \pm 527,50$ UI/L; ALT $640,82 \pm 533,47$ UI/L; GGT $85,67 \pm 36,84$ UI/L; FA $128,38 \pm 73,00$ UI/L y Bilirrubina total $0,97 \pm 0,30$ mg/dL. El cociente AST/ALT fue de 1,19; de forma individual se vio que la concentración de AST fue superior a la de ALT en 7 de los 11 episodios. En 8 ocasiones el valor máximo de AST fue $> 10 \times$ LSN ($5 > 20 \times$ LSN), frente a las sólo 5 de la ALT ($4 > 20 \times$ LSN) (fig 1a y 1b) en los 10 episodios evaluados. En 6 de los epi-

Figura 1 (a y b): Valores máximos de enzimas de citólisis hepática (AST y ALT) en los 10 episodios evaluados



LSN: Límite superior de la normalidad. *Valores de normalidad de AST (6-31) UI/L y de ALT (7-40) UI/L.

sodios la hipertransaminasemia coincidió con hipoglucemia, en 4 con trombopenia y en 3 se detectó coagulopatía. Solo en 3 casos no se asoció a ninguno de estos tres signos frecuentes en la insuficiencia hepática aguda grave (tabla 1).

La media del índice de masa corporal (IMC) en el momento de la hipertransaminasemia fue de $12,60 \pm 2,08$ kg/m². El tiempo de resolución tras el inicio del tratamiento nutricional fue de $40,00 \pm 17,43$ días. Las pacientes recibieron una dieta inicial de $666,66 \pm 143,75$ kcal/día con incremento progresivo de los aportes de nutrientes para evitar un síndrome de realimentación.

sivo de los aportes de nutrientes para evitar un síndrome de realimentación.

En todas las pacientes se realizó un diagnóstico diferencial de hipertransaminasemia, basado en una investigación de antecedentes personales y familiares de hepatopatía, identificación del consumo de sustancias hepatotóxicas y, en muchos de los episodios, exploraciones complementarias dirigidas a descartar las causas de hipertransaminasemia más frecuentes, que fueron negativas en todas ellas (tabla 2). En la única

Tabla 1. Alteraciones asociadas a la hepatopatía

Episodios de hipertransaminasemia	Paciente	Hipoglucemia	Trombopenia	Coagulopatía
1	1	SI	SI	No realizada
2	2	NO	NO	NO
3	3	NO	NO	NO
4	4	NO	NO	NO
5	5	SI	NO	SI
6	6	NO	SI	NO
7	7	SI	NO	SI
8	7	NO	SI	NO
9	7	SI	SI	NO
10	7	SI	NO	NO
11	8	SI	NO	SI

Tabla 2. Exploraciones complementarias realizadas para la valoración de la hipertransaminasemia

Episodios de hipertransaminasemia	Paciente	Serología de hepatitis	Estudio de hepatopatía autoinmune	Ecografía hepática	Biopsia hepática
1	1	SI	NO	SI	NO
2	2	NO	SI	SI	NO
3	3	SI	NO	NO	NO
4	4	SI	SI	SI	NO
5	5	SI	SI	SI	NO
6	6	SI	NO	NO	NO
7	7	NO	NO	NO	NO
8	7	NO	NO	NO	NO
9	7	SI	SI	SI	NO
10	7	SI	SI	SI	SI
11	8	SI	NO	SI	NO

ocasión en la que se realizó una biopsia hepática no se observó "lesiones hepáticas relevantes que permitan correlacionar alteración histológica y disfunción bioquímica".

DISCUSIÓN

Hasta en un 60% de pacientes con AN se detecta un daño hepático leve, sin embargo, niveles marcadamente elevados de las transaminasas son muy poco comunes⁶ y es excepcional la descripción, en un mismo paciente, de episodios repetitivos, como ocurrió en una de las pacientes presentadas; con hasta 4 episodios. Esta serie de casos ilustra las posibles consecuencias sobre la función hepática de una restricción dietética grave.

La edad media para la aparición de esta complicación en esta serie fue de 32 años, tras 12 años desde el diagnóstico de la AN, cifras que coinciden con la literatura revisada⁹ y que sugieren que, en la mayoría de los casos, estos episodios de restricción dietética grave que desencadenan la hepatopatía ocurren en pacientes con AN cronicada.

A pesar de que valores de transaminasas superiores a 200 UI/L son poco comunes, prácticamente todas las pacientes llegaron a presentarlos para ambas enzimas (AST y ALT) de forma conjunta, 7. Respecto a la relación AST/ALT, aunque en la AN la ALT tiende a estar más elevada, como ocurre en la esteatohepatitis no alcohólica, en la serie aquí estudiada la AST prevalecía en 7 de los 11 episodios⁵. De todos los episodios, sólo 3 tuvieron un fallo hepático agudo, que fueron aquellos a los que se asoció coagulopatía.

Estos episodios sucedieron, al igual que en otros casos descritos, en pacientes con un IMC muy bajo (<13 Kg/m²)^{5,9}. La suposición de que el mecanismo patogénico desencadenante del daño hepático es la desnutrición grave se apoya en la observación de que este se ha correlacionado inversamente con el IMC en la literatura¹⁰. Además, complicaciones como la hipoglucemia, trombopenia, alteraciones electrolíticas o de la coagulación son infrecuentes en la AN, salvo en el contexto de una restricción dietética grave⁹.

La autofagia es el mecanismo patogénico que mejor explica los datos obtenidos, aunque no se pudieron demostrar las alteraciones citoestructurales patognomónicas de esta entidad⁸. Que el daño hepático no pudiera ser atribuido a un tóxico, fármaco, enfermedad autoinmunitaria o agente infeccioso, descartados durante el estudio, añadido a la recuperación *ad integrum* tras un periodo progresivo de realimentación, apoyan este diagnóstico. Además, con valores de IMC <13 kg/m² se ha observado una activación excesiva de la autofagia hepática, lo que reafirma que este sea el mecanismo desencadenante⁷.

La rehabilitación nutricional se ha considerado como el primer paso en el tratamiento de los pacientes con AN grave,

porque las complicaciones medicas pueden revertir tras la reposición de nutrientes. Se recomienda según diversos ensayos, iniciar el aporte calórico con 30 a 40 kcal/kg/día¹¹.

Resulta de vital importancia establecer un manejo multidisciplinar implicando a diversos especialistas como intensivistas, gastroenterólogos, endocrinólogos y psiquiatras⁹, puesto que el objetivo fundamental debe ser garantizar una mejoría en el estado nutricional y de salud, precaviendo potenciales complicaciones como el síndrome de realimentación, y asegurando la normalización de la función hepática⁶.

CONCLUSIÓN

La citólisis a expensas de AST/ALT (cociente de 1.19) es el componente principal de la hepatopatía aguda por inanición, que ocasionalmente puede originar un fallo hepático grave, en los pacientes con AN. Aquellos con un IMC<13 kg/m² parecen tener mayor riesgo de hepatitis aguda. Esta situación, potencialmente peligrosa, puede ser revertida con una cuidadosa realimentación¹². Deberían hacerse estudios prospectivos para analizar si hay algún factor que permita establecer un diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of Anorexia Nervosa-New Evidence-Based Guidelines.pdf. *J Clin Med*. 2019;388:1–16.
2. Mehler P. Anorexia nervosa in adults and adolescents: medical complications and their management. *UpToDate* [Internet]. 2016;1–21. Available from: www.uptodate.com
3. WHO. World Health Organization (WHO) ICD 11 International Classification of Diseases 11th Revision. 2019.
4. Escandón-Nagel N, Apablaza-Salazar J, Novoa-Seguel M, Osorio-Troncoso B, Barrera-Herrera A. Factores predictores asociados a conductas alimentarias de riesgo en universitarios chilenos. *Nutr Clin y Diet Hosp*. 2021;41(2):45–52.
5. Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci*. 2017;62(11):2977–81.
6. Voltas-Arribas B, Artero-Fullana A, Ferrer-García JC, Sánchez-Juan C, Marco-Alacid C, Sanz-Revert P, et al. Anorexia nervosa como causa de fallo hepático agudo. A propósito de un caso. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):245–7.
7. Kheloufi M, Boulanger CM, Durand F, Rautou P-E. Liver Autophagy in Anorexia Nervosa and Acute Liver Injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–10.
8. Imaeda M, Tanaka S, Fujishiro H, Kato S, Ishigami M, Kawano N, et al. Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders: A retrospective cohort study. *J Eat Disord* [Internet]. 2016;4(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40337-016-0127-x>

9. Bridet L, Beitia Martin JJ, Cabriada Nuno JL. Acute liver damage and anorexia nervosa: A case report. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25:205–8.
10. Restellini S, Spahr L, Brandt LR. Severe Starvation-Induced Hepatocyte Autophagy as a Cause of Acute Liver Injury in Anorexia Nervosa: A Case Report. *Case Reports Hepatol*. 2013; 2013:36–9.
11. Steinglass J. Anorexia nervosa in adults and adolescents: Nutritional rehabilitation (nutritional support). *UpToDate* [Internet]. 2019;1–21. Available from: <https://www.healthdirect.gov.au/diagnosis-of-anorexia-nervosa>
12. Deegan S, Saveljeva, S. G, Al. AM et. Stress-induced self-cannibalism: on the regulation of autophagy by endoplasmic reticulum stress. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2013;70:2425–2441. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1173-4>