

# Nonalkoholisk fedtleversygdom hos børn og unge

Jessica Björklund<sup>1</sup>, Tea Lund Laursen<sup>1</sup>, Konstantin Kazankov<sup>1</sup>, Karen Louise Thomsen<sup>1</sup>, Stephen Hamilton-Dutoit<sup>2</sup>, Elisabeth Stenbøg<sup>3\*</sup> & Henning Grønbaek<sup>1\*</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling, Aarhus

Universitetshospital 2) Patologisk Institut, Aarhus

Universitetshospital 3) Pædiatrisk Afdeling, Aalborg

Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V11160796

Nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er den hyppigste kroniske leversygdom blandt børn og voksne i den vestlige verden og forekommer med stigende hyppighed pga. tæt sammenhæng med fedme og det metaboliske syndrom. NAFLD omfatter simpel steatose (NAFL) med ophobning af fedt i leveren og nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) med inflammation med eller uden fibrose. NAFL er ikke forbundet med væsentlig øget leverrelateret dødelighed, mens NASH, især med fibrose, er af prognostisk betydning hos voksne [1] og giver øget risiko for udvikling af cirrose og primær leverkræft. Symptomerne er oftest sparsomme, og diagnosen stilles ved påvisning af forhøjede levertal og/eller steatose ved ultralydskanning hos et barn med overvægt, hvor man har mistanke om metabolisk syndrom, og anden leversygdom er udelukket [2].

Der findes kun sparsomme prospektive data om børn og unge, men disse tyder på, at også hos børn kan NAFLD være forbundet med et progressivt forløb [3]. Farmakologisk behandling af NAFLD og særligt NASH hos børn og unge er ikke sikkert valideret. Pædiatrisk NAFLD/NASH er derfor et potentielt alvorligt klinisk problem, som forventes at vokse i de kommende år.

I denne artikel beskriver vi epidemiologi, patofysiologi, diagnostik, screening og behandling af pædiatrisk NAFLD og NASH.

## EPIDEMIOLOGI

Overvægt er den væsentligste risikofaktor for NAFLD, og især abdominalfedme og nedsat insulinfølsomhed

som led i metabolisk syndrom er forbundet med øget risiko for NASH hos børn (og voksne) [4]. I de seneste 30 år er andelen af overvægtige børn blevet næsten tredoblet, og der er p.t. en prævalens af overvægt blandt danske børn på ca. 12%. I takt med denne fedmeepidemi er der observeret stigende incidens og prævalens af NASH, som forventes at stige yderligere [2]. Estimering af den præcise prævalens er dog forbundet med usikkerhed, da der ikke eksisterer en enkel, noninvasiv metode til at stille diagnosen med, og den rapporterede prævalens varierer, afhængigt af den undersøgte population og de anvendte diagnostiske metoder. De etiske overvejelser ved at tage leverbiopsi hos børn bidrager til udfordringen, og i praksis stilles diagnosen NAFLD hos børn og unge ved påvisning af steatose ved ultralydskanning af leveren med/uden fund af forhøjede levertal.

I et amerikansk autopsistudie fandt man en prævalens af NAFLD hos børn på 10% og op til 38% hos overvægtige børn; og 23% med fedtlever havde NASH [5]. I et dansk studie med svært overvægtige børn på Julemærkehjem påviste man steatose ved ultralydskanning hos 43% og forhøjede levertal hos 50% [6].

## PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien for NAFLD og NASH er multifaktoriel og omfatter fedtophobning i leveren via øget tilførsel af frie fedtsyrer fra kosten eller ved frigivelse fra fedtvævet, forstyrret fedtmetabolisme i hepatocytterne eller en øget produktion af fedtsyrer i leveren via de novolipogenese. Fedtophobningen skyldes ofte en kombination af disse faktorer [4]. Livsstilsfaktorer spiller en væsentlig rolle hos børn, og leversteatose er associeret med indtagelse af energirige måltider og drikkevarer med højt sukkerindhold. Børn med biopsiverificeret NASH har generelt spist en mere fedtholdig diæt, specielt mættet fedt, og en mere kulhydratholdig diæt end både over- og normalvægtige børn uden leversygdom [7]. For udvikling af inflammation og dermed transition fra steatose til steatohepatitis spiller oxidativt stress formentlig en rolle gennem cellebeskadigelse og hermed stimulering af inflammatoriske celler, der producerer proinflammatoriske cytokiner og stimulerer fibrosedannelse via hepatiske stellate celler [4].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nonalkoholisk fedtleversygdom er velbeskrevet hos voksne med betegnelserne simpel steatose og nonalkoholisk steatohepatitis, men lidelsen er mindre indgående belyst hos børn og unge, hvor incidens og prævalens forventes at stige pga. tæt relation til fedme og det metaboliske syndrom.
- ▶ Leverbiopsi er guldstandard for at stille diagnosen, men noninvasive metoder heriblandt elastografi (fibroskanning) og biomarkører er under udvikling og validering.
- ▶ Behandlingen omfatter livsstilsændring for at opnå vægttab og bedring af metabolisk syndrom via ændret kost og øget fysisk aktivitet, mens farmakologisk intervention indtil videre ikke har vist overbevisende effekt og stadig er under afprøvning.

## SCREENING OG DIAGNOSTIK

NAFLD/NASH er hos børn og voksne oftest asymptomatisk og kan være et tilfældigt fund [2] af leversteatose ved ultralydskanning og forhøjet levertal [4]. Ultralydskanning har lav sensitivitet, og steatose detekteres først ved > 20% fedt i leveren; der er desuden interobservervariation, og graden af fibrose er vanskelig at afgøre [4]. De hyppigste kliniske symptomer er uspecifikke i form af almen sygdomsfølelse, træthed, svimmelhed, ubehag eller smerter i øvre abdomen. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition anbefaler, at man screener overvægtige børn med måling af levertal og ultralydskanning, især børn med familiær forekomst af NAFLD, abdominal fedme eller insulinresistens [8]. I **Figur 1** angives en algoritme for udredning af overvægtige børn, hos hvem man har mistanke om NAFLD. Risikoen for avanceret leversygdom stiger med alderen [9]. Udredningsstrategien hos små og mindre børn er anderledes end hos større børn, idet genetisk og/eller metabolisk sygdom er mere sandsynlig hos dem. Den viste algoritme er primært relevant for større børn. Man bør i første omgang kontrollere alaninaminotransferase (ALAT)-niveauet og foretage ultralydskanning af leveren med henblik på undersøgelse for leversteatose. Den endelige diagnose stilles ved leverbiopsi, hvor andre behandlingskrævende leversygdomme, som autoimmun hepatitis og mb. Wilson kan afkræftes.

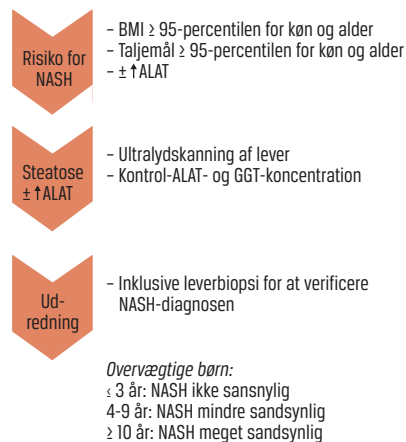
Konventionelle leverparametre i form af ALAT-måling kan anvendes, og et højt ALAT-niveau har vist sammenhæng med fedtinfiltration og inflammation, men ikke nødvendigvis fibrose [10]. Efter at have vurderet specificiteten og sensitiviteten for ALAT-niveau hos børn med NAFLD, hepatitis B og hepatitis C anbefaler en amerikansk ekspertgruppe en øvre grænse for ALAT-niveau på 22 E/l og 26 E/l for henholdsvis piger og drenge [11]. Grænsen for forhøjet ALAT-niveau hos børn i Danmark er sat til 35-45 E/l [12], hvilket formentlig er for højt.

Ved steatose påvist med ultralydskanning med eller uden forhøjet ALAT-niveau er udredning nødvendig for at verificere NASH-diagnosen. Steatose ses ved mange pædiatriske leversygdomme, f.eks. autoimmun hepatitis og mb. Wilson, hvor det har direkte behandlingsmæssig og prognostisk betydning. Niveauet af immunoglobulin G, autoantistoffer og feroxidase kan være vejledende, men diagnosen kan kun stilles med leverbiopsi.

Leverbiopsi er den eneste sikre metode at stille diagnosen NAFLD på for at skelne NAFL fra NASH og afgøre graden af fibrose. Med biopsi kan man også sammen med specifikke blodprøver udelukke andre årsager til leverpatologi. Ultralydvejledt biopsi hos børn foretages i generel anæstesi og er i relevant regi en procedure med meget lav risiko [13]. Kun i få større patologiske

 **FIGUR 1**

Algoritme for udredning af nonalkoholisk fedtleversygdom og nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) hos børn og unge. Ved yderligere udredning herunder leverbiopsi henvises til en relevant pædiatrisk afdeling.



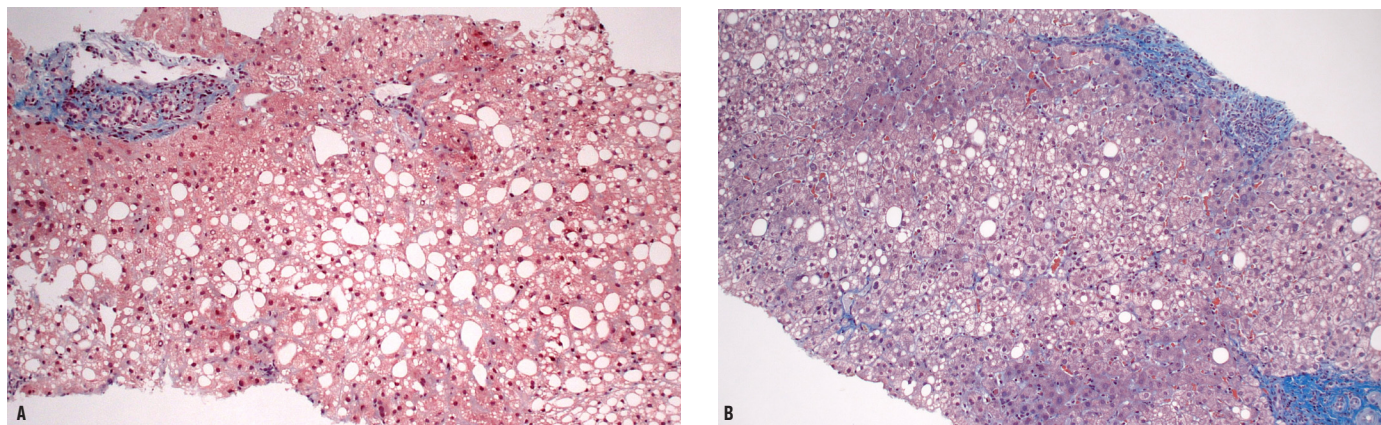
ALAT = alaninaminotransferase; GGT = gamma-glutamyltransferase.

studier har man systematisk beskrevet leverbiopsiforandringer ved NAFLD hos børn. Histopatologien afviger fra voksne, og *Schwimmer et al* beskrev to hovedformer for pædiatrisk NAFLD (type 1 og type 2) [5]. Af 100 patienter havde 17% forandringer som dem, man typisk ser hos voksne med steatose, *ballooning* og perisinusoidal fibrose, men uden portale forandringer (type 1). Type 2 fandtes hos 51% med steatose i zone 1 og portalinflammation, men uden ballooning eller perisinusoidal fibrose (type 2) [5]. Resultaterne af andre studier har bekræftet denne portale/periportale form for NASH, der særligt ses hos præpubertale børn [14, 15]. Der er konsensus om, at leverbiopsier fra børn med NAFLD viser makrovesikulær steatose (**Figur 2A**) og portal mononuklear inflammation, mens hepatocytballooning ses sjældnere [5]. Det kan hos børn gøre det vanskeligt dels at skelne NAFL fra NASH, dels at anvende gængse NAFLD-histopatologiske scoringssystemer. Ligeledes er det velbeskrevet, at der hos børn med steatose uden *ballooning* kan udvikles væsentlig (peri-)portal fibrose (**Figur 2B**) [5].

Udvikling af fibrose er en væsentlig risikofaktor for børn med NASH, og der forskes intensivt efter noninvasive metoder til afklaring af graden af fibrose. Elastografi/fibroskanning er en veletableret, noninvasiv metode til vurdering af leverfibrose, og den har hos børn vist sig at være mulig at benytte [16]. En begrænsning er dog den nedsatte succesrate ved svær overvægt med op til 20% ikkevalide målinger [17]. Et alternativ til fibroskanning er MR-elastografi, en dyr og tidskrævende metode, der endnu ikke er valideret hos børn med NAFLD [10]. Scoringssystemer, der er baseret på

 FIGUR 2

**A.** Histopatologien ved pædiatrisk nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) type 1 hos en 15-årig dreng. Der ses svær panakinær makrovesikulær steatose. Øverst til venstre ses et portalrum (blå) uden fibrose eller væsentlig inflammation. Der er let lobulær inflammation, men ingen hepatocyt-*ballooning* eller perisinusoidal fibrose (Masson-trichrom  $\times 200$ ). **B.** Histopatologien ved pædiatrisk NASH type 2 fra en 14-årig dreng. Der ses moderat azonal makrovesikulær steatose. Til højre ses to portalrum (blå) med op til moderat fibrose med korte septa samt let mononuklear inflammation. Der er let lobulær inflammation, men ingen hepatocyt-*ballooning* eller perisinusoidal fibrose (Masson-trichrom  $\times 200$ ).



de gængse kliniske og biokemiske variabler (AST/ALT, APRI, FIB-4 og NAFLD Fibrosis Score) har vist sig ikke at være præcise nok i pædiatriske populationer og kan ikke anbefales [8, 18]. Den mere avancerede Enhanced Liver Fibrosis Score er undersøgt i et enkelt studie med 112 børn med NAFLD og viste høj sensitivitet og specificitet for de forskellige fibrosegrader [19]. Cytokeratin-18 (CK18), en markør for apoptose af hepatocytter, er undersøgt hos børn og har høj prædiktiv værdi for NASH med *area under receiver operating characteristic* (AUROC 0,93)-kurve [20]. Ulempen ved CK18 er, at der endnu ikke er defineret en grænseværdi, og at der mangler validerede analysemetoder og normalområder.

### BEHANDLING

Da fedme og metabolisk syndrom er de væsentligste risikofaktorer for NASH, stræber man i behandlingen efter at mindske forekomsten af disse faktorer [21]. Hjørnestenene i behandlingen af børn er således livsstilsændringer med øget mængde motion og reduktion af kalorieindtaget med henblik på at opnå vægttab og bedret insulinfølsomhed. Vægttab hos børn med NASH skal ske kontrolleret, og 500 g/uge anses for at være passende, da et hurtigere vægttab kan udløse andre metaboliske sygdomme og yderligere leverskade [22]. En reduktion i BMI hos børn med NAFLD har medført forbedring af niveauerne af fasteplasmaglukose, -insulin og lipid samt bedre resultater af AST/ALT og steatose undersøgt med ultralydskanning [6, 9]. Udfordringen ligger i at opnå vedvarende livsstilsændringer og vægttab. I et dansk studie med børn med ultralydskanningsverificeret og biokemisk verificeret NAFLD, hvor

deltagerne i gennemsnit tabte ca. 7 kg over ti uger, formåede kun 24% af deltagerne at holde vægten 12 måneder [6]. Et andet studie har vist, at kostregulering med et lavere indtag af fruktose hos børn med NAFLD førte til et fald i ALAT-niveau, systolisk blodtryk og kolesterolniveau samt en reduktion i kropsfedt og forbedret insulinresistens. Disse ændringer var uafhængige af vægttabets størrelse, hvilket kunne tyde på, at et nedsat indtag af fruktose bør efterstræbes [23].

Farmakologisk behandling af NAFLD/NASH er forsøgt hos børn. Orlistat, der nedsætter fedtabsorptionen ved at hæmme pancreaslipasen, medfører vægttab og forbedrer insulinfølsomheden. Der er ved orlistatbehandling fundet reduktion af steatose og inflammation i leveren samt fald i levertal [24]. Præparatet er godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder, men frarådes i Danmark til børn og unge under 18 år, bl.a. fordi orlistat nedsætter optagelsen af fedtopløselige vitaminer. Metformin og pioglitazon, som forbedrer insulinfølsomheden, har ikke vist sikre effekter og anbefales derfor ikke [21, 25]. Behandling med omega-3-fedtsyren docosahexaensyre hos børn er påvist at reducere steatose, *ballooning* og inflammation i leveren samt forbedre insulinsensitiviteten uden at påvirke BMI [26]. E-vitamin har i en metaanalyse ikke vist bedre effekt end placebo med hensyn til normalisering af ALAT-niveau [27]. I de to studier med leverbiopsi fandt man en forbedring af leverhistologien i det ene studie, mens der ikke var effekt i det andet studie. Overordnet har E-vitaminbehandling ikke vist større effekt end livsstilsændringer, hvorfor livsstilsændringer er førstevalg. Inden for de seneste år har der været en øget interesse for probiotika og tarmmikrobiomet, der er påvist at på-

virke insulinfølsomhed og fedtdeponeringen i leveren [28, 29]. I et pædiatrisk randomiseret kontrolstudie har man set lovende resultater med probiotikabehandling [30], men der mangler flere kontrollerede studier vedrørende dette.

## KONKLUSION

Prævalensen af NAFLD/NASH hos børn er stigende i takt med øget forekomst af overvægt. Sygdommen giver sparsomme symptomer, og det er derfor vigtigt at være opmærksom på børn med risikofaktorer for NASH i form af fedme og metabolisk syndrom.

Den primære behandling er livsstilsændringer via kost og motion, som fører til et vedvarende vægttab. Farmakologisk behandling er endnu ikke endeligt valideret, og yderligere forskning er derfor nødvendig for sikkert at kunne behandle børn med NASH i fremtiden.

## SUMMARY

Jessica Bjørklund, Tea Lund Laursen, Konstantin Kazankov, Karen Louise Thomsen, Stephen Hamilton-Dutoit, Elisabeth Stenbøg & Henning Grønnebæk:

Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents  
Ugeskr Læger 2017;179:V11160796

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by liver fat accumulation and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with inflammation and fibrosis, which may lead to cirrhosis also in childhood. NAFLD/NASH in children are related to obesity and the metabolic syndrome, and incidence and prevalence are expected to increase. Children having liver steatosis and elevated liver enzymes are most often asymptomatic, and a liver biopsy is necessary for correct diagnosis and staging. The treatment should focus on lifestyle changes, as pharmacological therapy needs further evaluation.

**KORRESPONDANCE:** Henning Grønnebæk. E-mail: henngrøe@rm.dk

**ANTAGET:** 21. april 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. juli 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** \*) Delt sidsteforfatterskab

## LITTERATUR

- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-97.
- Nobili V, Alkhoufi N, Alisi A et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015;169:170-6.
- Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
- Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:13-24.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-9.
- Grønnebæk H, Lange A, Birkebæk NH et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:223-8.
- Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P et al. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol* 2013;108:778-85.
- Vajro P, Lenta S, Socha P et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-13.
- Nobili V, Marcellini M, Devito R et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
- Mansoor S, Collyer E, Alkhoufi N. A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:23.
- Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:1357-64.
- Christiansen LB. P-alanintransaminase [ALAT], analysefortegnelsen for blodprøver og biokemi, NBG, 2016. [www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprøver-og-biokemi/analysefortegnelse/nbg/](http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprøver-og-biokemi/analysefortegnelse/nbg/) (15.maj 2017).
- Short SS, Papillon S, Hunter CJ et al. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:644-8.
- Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009; 50:1113-20.
- Suzuki A, Abdelmalek MF, Schwimmer JB et al. Association between puberty and features of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:786-94.
- Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD et al. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience. *J Pediatr* 2013;163:1058-64.
- Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-35.
- Yang HR, Kim HR, Kim MJ et al. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:1525-30.
- Nobili V, Parkes J, Bottazzo G et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:160-7.
- Feldstein AE, Alkhoufi N, De Vito R et al. Serum cyokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1526-31.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. 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. *Am J Gastroenterol* 2012;107:811-26.
- Vajro P, Fontanella A, Perna C et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
- Mager DR, Iniguez IR, Gilmour S et al. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:73-84.
- Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40: 1155-70.
- Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-68.
- Nobili V, Carpino G, Alisi A et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e88005.
- Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? *Saudi J Gastroenterol* 2014;20:143-53.
- Nardone G, Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(suppl 6):S121-S122.
- Ma YY, Li L, Yu CH et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6911-8.
- Alisi A, Bedogni G, Baviera G et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85.