

Pregledni članek / Review article

PATOLOŠKI JETRNI TESTI IN NEALKOHOLNA MAŠČOBNA SPREMENJENOST JETER

PATHOLOGICAL LIVER TESTS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

E. Rudež¹, J. Breclj²

(1) Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka,
Škofja Loka, Slovenija

(2) Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in
nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Najpogostejši vzrok povišanih vrednosti jetrnih aminotransferaz pri asimptomatskem otroku je nealkoholna maščobna spremenjenost jeter (angl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Pri otroku s povišanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz moramo po dveh do treh tednih preiskave ponoviti in izključiti mišično bolezen, ob vztrajanju patoloških jetrnih testov pa opraviti nadaljnje preiskave. Specifičnega testa za postavitev diagnoze NAFLD ni, zato moramo izključiti druge vzroke zamaščenosti jeter, posebej virusni hepatitis, avtoimunski hepatitis, toksično okvaro jeter, Wilsonovo bolezen in pomanjkanje alfa1-antitripsina. Stopnjo fibroze jeter lahko določimo z ultrazvočno in magnetnoresonančno elastografijo, nejasni primeri pa za postavitev diagnoze zahtevajo tudi biopsijo jeter.

Ključne besede: jetrne aminotransferaze, otrok, nealkoholna maščobna spremenjenost jeter, nealkoholni steatohepatitis, biopsija jeter.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of elevated liver aminotransferases in an asymptomatic child. In children with elevated liver aminotransferases, tests need to be repeated in two to three weeks and muscular disease should be excluded. If liver tests are persistently pathological, further diagnostic tests should be performed. There is no specific diagnostic test for NAFLD, so other causes of liver fatty disease should be excluded, especially viral hepatitis, autoimmune liver disease, toxic

causes, Wilson's disease and alpha1-antitrypsin deficiency. The level of hepatic fibrosis can be determined by ultrasound and magnetic resonance elastography. In unclear cases, a liver biopsy is required to establish the diagnosis.

Key words: aminotransferase, children, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver biopsy.

UVOD

Aspartat aminotransferaza (AST) in alanin aminotransferaza (ALT) sta znotrajcelična encima, ki se v večini nahajata v hepatocitih. V krvni obtok se sproščata ob poškodbi hepatocitov. AST se nahaja tudi v srčnih in skeletnih mišičnih celicah, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih in eritrocitih. ALT se nahaja tudi v skeletnih mišicah in ledvicah, a v manjših koncentracijah, zato je bolj specifičen kazalnik poškodbe hepatocitov kot AST (1, 2). Normalna vrednost ALT ne izključuje bolezni jeter (2).

Glavne vzroke povišanih vrednosti jetrnih aminotranferaz pri asimptomatskem otroku prikazujemo v Tabeli 1. Najpogostejši vzrok je nealkoholna maščobna spremenjenost jeter (angl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Pri otrocih so redke genetske ali presnovne bolezni vzrok kar 20–30 %

jetrnih bolezni, zato moramo ob odkritju patoloških vrednosti jetrnih encimov pri vsakem otroku preiskave ponoviti po dveh do treh tednih, ob vztrajanju težav pa so potrebne še dodatne preiskave (1, 3).

PRISTOP K OTROKU S POVIŠANIMI VREDNOSTMI JETRNH AMINOTRANFERAZ

Pri povišanih vrednostih jetrnih aminotranferaz opravimo natančno anamnezo in klinični pregled ter opredelimo, ali so vrednosti jetrnih aminotranferaz blago, zmerno ali močno povišane (manj kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti, 5- do 10-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti, več kot 10-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti)

Tabela 1. Najpogostejši vzroki povišanih vrednosti jetrnih aminotranferaz (prirejeno po (1)).

Table 1. The most common causes of elevated liver aminotranferases (adapted from (1)).

Vzrok v jetrih	Vzrok zunaj jeter
debelost (nealkoholna maščobna spremenjenost jeter)	Duchennova/Beckerjeva mišična distrofija
virusna okužba s hepatotropnimi virusi	druge miopatije
avtoimunski hepatitis	miokardiopatije
celiakija in kronična vnetna črevesna bolezen	nefropatije
Wilsonova bolezen	hemolitične bolezni
cistična fibroza in Shwachman-Diamondov sindrom	makro-AST (30 % otrok z izolirano povišano vrednostjo AST)
pomanjkanje alfa1-antitripsina	
ostale genetske in presnovne bolezni	
toksični vzrok (zdravila, alkohol)	
kriptogena hipertransaminazemija	

in ali ima otrok simptome ali ne (1). Po dveh do treh tednih moramo ponovno določiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in dodatno še vrednosti alkalne fosfataze (AF), gama glutamiltransferaze (GGT) in kreatin kinaze (CK). AF se nahaja na kanalikularni membrani hepatocitov, v kosteh, posteljici, črevesu in ledvicah, medtem ko je v žolčnih vodih ni. GGT se nahaja v hepatocitih in žolčnih epitelnih celicah, ledvicah, semenskih mešičkih, trebušni slinavki, vranici, srčnomišičnih celicah in možganih. Če potrdimo povišane vrednosti jetrnih aminotransferaz in kreatin kinaze, moramo izključiti mišično distrofijo, poškodbo miocitov, nekrozo, povzročeno z zdravili ali toksini, prekomerno telesno vadbo, mitohondrijsko, endokrino in presnovno miopatijo ter glutensko enteropatijo (1). Športniki in osebe, ki opravljajo težko fizično delo, vsaj en teden pred ponovitvijo jetrnih testov ne smejo telovaditi oziroma opravljati težkega fizičnega dela (1, 4).

Neporocionalen porast vrednosti aminotransferaz v serumu v primerjavi z AF in GGT kaže na jetrno-celično okvaro, medtem ko neporocionalen porast vrednosti AF in GGT v primerjavi z vrednostjo aminotransferaz v serumu kaže na holestatsko okvaro (2).

Na področjih z visoko pojavnostjo okužb z virusom hepatitisa B in virusom hepatitisa C poleg omenjenih preiskav svetujejo tudi serološke preiskave za potrditev virusnih hepatitisov.

Če potrdimo povišane vrednosti jetrnih aminotransferaz, opravimo nadaljnje preiskave (preiskave prvega reda): bilirubin (celokupni, direktni), elektroforezo proteinov, serumski albumin, protrombinski čas, diferencialno krvno sliko, ultrazvočno preiskavo trebuha ter preiskave glede na etiologijo (serološke preiskave na virusne hepatitise in druge hepatotropne viruse, ceruloplazmin, serumski baker; protitelesa proti sestavinam celičnega jedra (ANA), protitelesa proti gladkim mišicam (SMA), protitelesa proti mikrosomalnemu antigenu jeter (LKM), protitelesa proti citosolu jeter (LCI), topna

jetrna antigenska protitelesa (anti-SLA), celokupni IgG, serumski alfa1-antitripsin, serološke preiskave za celiakijo). Če na osnovi anamneze in kliničnega pregleda posumimo na določeno bolezen, preiskave opravimo hkrati s ponovitvijo jetrnih testov. Preiskave drugega in tretjega reda so baker v urinu, razširjene molekularnogenetske preiskave, iontoforeza, elastaza v blatu, magnetnoresonančno slikanje, endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija, računalniška tomografija in biopsija jeter (1).

Ker so v Sloveniji nedavno objavili prispevek o patoloških jetrnih testih (3), se v nadaljevanju omejujemo na diagnostični pristop k otroku z najpogostejšim vzrokom povišanih vrednosti jetrnih aminotransferaz – nealkoholno maščobno spremenjenost jeter.

NEALKOHOLNA MAŠČOBNA SPREMENJENOST JETER

Nealkoholna maščobna spremenjenost jeter (NAFLD) je kronična bolezen jeter, ki se kaže s kopičenjem maščob v mehurčkih v hepatocitih in ni posledica genetske ali presnovne motnje, okužbe, uživanja zdravil, ki povzročajo zamaščenost jeter, prekomernega uživanja alkohola ali nezadostne prehranjenosti. Sprememba je značilna za otroke s čezmerno telesno težo, a se pojavlja tudi pri otrocih z normalno telesno težo. Pogosto jo ugotavljamo v sklopu presnovnega sindroma (povišana koncentracija maščob in holesterola v krvi, arterijska hipertenzija, neodzivnost na inzulin, sladkorna bolezen tipa 2) (5, 6).

Če kopičenje maščob v hepatocitih spremljata vnetni infiltrat in celo razrast veziva, govorimo o steatohepatitisu (angl. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), ki lahko vodi v cirozo jeter in končno jetrno odpoved (6, 7).

Otroci z NAFLD pogosto nimajo nikakršnih simptomov. Na bolezen navadno posumimo šele ob na-

ključnem odkritju patoloških vrednosti jetrnih encimov ali ob naključni najdbi povečane ehogenosti jeter z ultrazvočno preiskavo trebuha (8, 9).

Glede na izsledke severnoameriških raziskav je razširjenost NAFLD pri otrocih v starosti 2–4 leta 0,7 %, pri otrocih s čezmerno telesno težo pa 29–38 %. Razširjenost NAFLD se zaradi vse večjega števila otrok s čezmerno telesno težo povečuje (5).

DIAGNOSTICIRANJE NAFLD PRI OTROCIH

Specifičnega testa za postavitev diagnoze NAFLD trenutno ni, zato diagnosticiranje temelji na izključitvi drugih vzrokov zamaščenosti jeter (Tabela 2), posebej virusnega hepatitisa, avtoimunskega hepatitisa, toksične okvare jeter, Wilsonove bolezni in pomanjkanja alfa1-antitripsina (5, 7).

Da preprečimo razvoj nepovratne, končne odpovedi jeter, je pomembno zgodnje odkrivanje bolezni (7). Na NAFLD pomislimo pri otroku s čezmerno telesno težo, družinsko anamnezo NAFLD/NASH ali ob prisotnosti znakov presnovnega sindroma. Otroke z normalno telesno težo in znaki presnovnega sindroma prav tako uvrščamo v ogroženo skupino za razvoj NAFLD. Ker ni na voljo dovolj raziskav o pojavnosti in naravnem poteku bolezni pri otrocih (5), zaenkrat optimalne starosti za presejalno testiranje na NAFLD ne poznamo.

Trenutno je najboljši presejalni test za odkrivanje NAFLD več kot dvakrat višja vrednost ALT za spol in starost, ki vztraja več kot tri mesece. V tem primeru moramo aktivno iskati nealkoholno maščobno spremenjenost jeter ali druge vzroke kroničnega hepatitisa (5). Vrednost ALT ni dovolj občutljiva za določitev fenotipa in stopnje NAFLD, ugotovili pa so, da se NASH pogosteje pojavlja pri otrocih z vrednostjo ALT > 1,36 μ kat/l v primerjavi z otroki z vrednostjo ALT < 1,36 μ kat/l (5, 7).

Čeprav z določitvijo serumskih vrednosti jetrnih aminotransferaz ne moremo določiti stopnje NAFLD, je določitev vrednosti ALT pomemben in neinvaziven test za odkrivanje in spremljanje poteka NAFLD pri otrocih (10).

Povišano razmerje AST/ALT kaže na napredujočo obliko bolezni – NASH (5).

Ultrazvočna preiskava trebuha za postavitev diagnoze ni dovolj specifična in občutljiva (5, 11).

Računalniška tomografija (CT) je visoko občutljiva in specifična preiskava za zaznavanje zamaščenosti jeter, a je v rutinskem diagnosticiranju NAFLD zaradi visokih odmerkov sevanja ne uporabljamo (5).

Z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) in spektroskopijo lahko natančno opredelimo stopnjo zamaščenosti jeter, a sta preiskavi dragi in težko dostopni, zato ju rutinsko ne uporabljamo (5, 12).

Ultrazvočna elastografija je zanesljiva preiskava za razlikovanje med različnimi stopnjami jetrne fibroze pri otrocih (13). Magnetnoresonančna elastografija prikaže kvantitativna področja povečane trdote jetrnega parenhima, ki so neposredna posledica jetrne fibroze (14).

Preiskava za potrditev NAFLD je biopsija jeter (5, 7, 15–17) in je edina preiskava, ki razlikuje med NAFLD in NASH (7, 16, 18). Biopsija jeter je invazivna in draga, razširjenost NASH pri otrocih pa nizka, zato se številni avtorji sprašujejo, kdaj so pri otroku s čezmerno telesno težo neinvazivne metode za oceno zamaščenosti jeter sploh smiselne (7, 16). Z rutinsko uporabo neinvazivne ultrazvočne in magnetnoresonančne elastografije pomembno zmanjšamo število jetrnih biopsij ter spremljamo napredovanje jetrne bolezni in odgovor na zdravljenje (13, 14). Indikacije za biopsijo jeter pri sumu na NAFLD so izključitev drugih jetrnih bolezni, ki jih lahko zdravimo, sum na napredovalo jetrno

Tabela 2. Vzroki zamaščenosti jeter pri otrocih (prirejeno po (1)).

Table 2. Aetiology of liver steatosis in children (adapted from (1)).

Splošni ali sistemski	Genetski/presnovni	Ostali redki dedni genetski	Hepatotoksična zdravila
akutna sistemska bolezen	cistična fibroza in Shwachman-Diamondov sindrom	Alströmov sindrom	etanol
akutno stradanje	Wilsonova bolezen	Bardot-Biedlov sindrom	ekstazi, kokain
popolna parenteralna prehrana	pomanjkanje alfa1-antitripsina	Prader-Willijev sindrom	nifedipin
debelost/presnovni sindrom	galaktozemija	Cohenov sindrom	diltiazem
sindrom policističnih jajčnikov	fruktozemija	Cantujev sindrom	estrogeni
sindrom obstruktivne apneje v spanju	glikogenoza tipa I in glikogenoza tipa IV	Weber-Christianova bolezen	kortikosteroidi
hitra izguba telesne teže	mitohondrijski in peroksisomski vzroki motnje v oksidaciji maščobnih kislin		amiodaron
anoreksija nervoza	Madelungova deformacija, lipomatoza-lipodistrofije		tamoksifen
kaheksija	Dorfman-Chanarinov sindrom		metotreksat
kronična vnetna črevesna bolezen	abetalipoproteinemija in hipobetalipoproteinemija		prednizolon
celiakija	motnje v oksidaciji alfa in beta		valproat
hepatitis C	porfirija		zidovudin
nefrotski sindrom	homocistinurija		pesticidi
sladkorna bolezen tipa 1	familiarna hiperlipoproteinemija		
motnje v delovanju ščitnice	tirozinemija tipa I		
motnje v delovanju osi hipotalamus-hipofiza	motnje v sintezi žolčnih kislin		
	prirojene motnje glikozilacije		
	Turnerjev sindrom		
	organska acidoza		
	pomanjkanje citrina		
	hemokromatoza		

bolezen, stanje pred uvedbo zdravljenja z zdravili ali pred kirurškim zdravljenjem ter nespremenjene vrednosti jetrnih testov. Biopsijo jeter opravimo tudi pri bolnikih s steatohepatitisom, pri katerih se ultrazvočni izgled jeter in vrednosti jetrnih encimov tudi po hujšanju ne popravijo (7).

ZAKLJUČEK

Najpogostejši vzrok povišanih vrednosti jetrnih aminotransferaz pri otroku brez simptomov je nealkoholna maščobna spremenjenost jeter. Specifičnega testa za postavitev diagnoze NAFLD trenutno ni, zato postavitev diagnoze temelji na izključitvi drugih vzrokov zamaščenosti jeter, zlasti virusnega hepatitisa, avtoimunskega hepatitisa, toksične okvare jeter, Wilsonove bolezni in pomanjkanja alfa1-antitripsina. Določitev vrednosti ALT je pomemben in neinvaziven, a slabo občutljiv presejalni test za odkrivanje in spremljanje poteka NAFLD pri otrocih. NAFLD dokončno potrdimo z biopsijo jeter, ki pa je ni potrebno opraviti v vsakem primeru. Z neinvazivnima preiskavama (ultrazvočno elastografijo in magnetnoresonančno elastografijo), s katerima določimo stopnjo jetrne fibroze, lahko pomembno zmanjšamo število jetrnih biopsij ter spremljamo napredovanje jetrne bolezni in odgovor na zdravljenje.

LITERATURA

1. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013; 19(18): 2740–51.
2. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. Am College Gastroenterol 2016; 112: 18–35.
3. Jadrešin O. Obravnava otroka s patološkimi jetrnimi testi. In: Dolinšek J, ed. Zbornik 28. srečanja pediatrov in 15. srečanja medicinskih sester v pediatriji. Maribor: Univerzitetni klinični center 2018: 137–43.
4. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(2): 253–9.
5. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(2): 319–34.
6. Kržišnik C. in sodelavci. *Pediatrija*. 1st edition. Ljubljana: DZS 2014; 337–44.
7. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U 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(5): 700–13.
8. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2014; 349(7969): 24–8.
9. Cheung CR, Kelly DA. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Br Med J* 2011; 343: d4460.
10. Rodriguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp* 2010; 25(5): 712–7.
11. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(5): 765–73.
12. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN et al. Magne-

- tic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61(6): 1887–95.
13. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(1): 72–6.
 14. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37(3): 544–55.
 15. Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 408–20.
 16. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21): 6444–50.
 17. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014; 173(2): 131–9.
 18. Alkhoury N, Carter–Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(2): 150–5.

Kontaktna oseba / Contact person:

Eva Rudež, dr. med.

Osnovno zdravstvo Gorenjske

Zdravstveni dom Škofja Loka

Stara cesta 10

SI-4220 Škofja Loka

Slovenija

E-pošta: eva.rudez@gmail.com

Prispelo/Received: 8. 5. 2018

Sprejeto/Accepted: 19. 8. 2018