Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Kindes- und Jugendalter

Alexandra Tsouka, Valérie McLin und Pascal Müller für die SGPGHE
Übersetzung: A. Corboz, La Chaux-de-Fonds

Übersicht

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) ist inzwischen die häufigste Ursache für eine chronische Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen in industrialisierten Nationen geworden. Das Spektrum dieser chronischen Hepatopathie erstreckt sich von einer einfachen hepatozytären Akkumulation von Fett (einfache Lebersteatose) bis zu einem inflammatorischen Zustand, welcher sich weiter zu einer Fibrose entwickeln kann (non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Die Differenzierung der verschiedenen Ausprägungen der Fettlebererkrankung hat eine prognostische Bedeutung.

Die NAFLD wird als Lebermanifestation des metabolischen Syndroms verstanden und zeigt eine starke Assoziation zur Adipositas. Epidemiologische Daten, welche auf nichtinvasiven Tests basieren, zeigen, dass ca. 3–10 % aller Kinder und Jugendlichen in industrialisierten Ländern von einer NAFLD betroffen sind. Bei adipösen Kindern kann diese Prävalenz deutlich höher liegen (bis zu 80 % in gewissen Ethnien).

Wann muss eine NAFLD vermutet werden?

Aufgrund der starken Assoziation von Adipositas und Fettlebererkrankung muss bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem BMI (P > 90 %) immer an eine NAFLD gedacht und entsprechend gesucht werden. Die Adipositas-Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie empfiehlt als Basisdiagnostik die Bestimmung der Alanin Aminotransferase (ALT) und die Abdomensonographie nur bei zusätzlichem Verdacht auf eine NAFLD. Grundsätzlich gehört die NAFLD in die Differentialdiagnose jeder chronischen Transaminasenerhöhung bzw. sonographisch festgestellten Hyperechogenität der Leber, da ca. 10–20 % der Patienten mit einer NAFLD normalgewichtig sind. Umgekehrt ist darauf hinzuweisen, dass normale Transaminasen eine NAFLD nicht ausschliessen!

Anamnese, klinischer Status und Basislabor

Die meisten Kinder mit einer NAFLD sind beschwerdefrei. Einige Patienten erwähnen Müdigkeit, Unwohlsein oder unspezifische Bauchschmerzen (z. T. im rechten Oberbauch), Symptome, die unspezifisch sind und häufig bei Jugendlichen vorkommen. Eine Hepatomegalie wird bei fast der Hälfte der Patienten beschrieben, lässt sich beim adipösen Kind aber schlecht palpieren. In der klinischen Untersuchung deutet eine Acanthosis nigricans auf eine Hyperinsulinämie und wird bei ca. 30–50 % der Kinder mit Biopsie-gesicherter NAFLD gefunden. Die viszerale Adipositas korreliert stark mit dem Grad der Insulinresistenz und als indirekter Marker besteht eine Zunahme des Taillenumfangs, welcher einfach zu erheben ist. Hierzu existieren altersentsprechende Perzentilen. Hingegen wird die Messung des Verhältnisses von Taillen- zum Hüftumfang (Waist-to-Hip-Ratio) bei Kindern nicht empfohlen, da sich eine schlechte Korrelation mit Körperfettmessungen mittels DEXA gezeigt hat.

Im klinischen Alltag wird die Diagnose der NAFLD in der Regel bei leicht erhöhte «Leberenzyme» (v. a. Transaminasen) und/oder bei einer Hyperechogenität des Lebergewebes im Ultraschall vermutet. Die Sensitivität der ALT ist tief; in verschiedenen Studien wurde eine Sensitivität von nur etwa 50 % beschrieben. Ebenso korreliert die Höhe der Transaminasen schlecht mit der Schwere der histologischen Veränderungen (einfache Steatose bzw. Hepatitis/Fibrose). Eine Erhöhung der Glutamyltransferase (GGT) gilt als Risikofaktor für eine fortgeschrittene Fibrose der NAFLD oder eine andere Ätiologie der Lebersteatose (Cholangiopathie).

Der Hyperinsulinismus als Folge der Insulinresistenz gilt als wichtigster pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer NAFLD und dementsprechend findet sich häufig eine Erhöhung des Nüchterninsulins bzw. eine gestörte Glukosetoleranz. Beim adipösen Jugendlichen lässt sich häufig eine Dyslipidämie mit einer Hypertriglyceridämie als Teil des metabolischen Syndroms nachweisen. In ei-

Metabolische Funktion und Leberwerte	Blutbild, ALT, AST, GGT, Bilirubin total und direkt, alkalische Phosphatase, nüchtern Glucose und Insulin, Harnstoff, Elektrolyte, Gerinnung, Lipidstatus, oraler Glukosetoleranztest, HbA1c, TSH
Ausschluss von Differentialdiagnosen der NAFLD	CK, Harnsäure, Ferritin, Transferrinsättigung, Caeruloplasmin, Serum-Kupfer, Kupfer im 24-Std.-Urin, Autoimmunhepatitis-Antikörper, α1-Antitrypsin und Phaenotyp, Anti-Transglutaminase IgA, total IgA, Screening Hepatitis B und C Bei Indikation: Schweisstest, Acyl Carnitin Profil, Amino- und organische Säuren, Laktat, Pyruvat

Tabelle 1: Laboruntersuchungen bei Kindern mit Verdacht auf eine NAFLD

Systemische Erkrankungen	(Akute) Unterernährung, parenterale Ernährung, chronische Alkoholkrankheit, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Zöliakie, Hepatitis C, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen u. a.
Genetisch/Metabolisch	M. Wilson, Cystische Fibrose, α1-Antitrypsinmangel, hereditäre Fruktoseintoleranz, Glykogenosen, Mitochondriopathien, Turner Syndrom, Hämochromatose, Prader-Willi Syndrom u. a.
Medikamente/Toxisch	Methotrexat, Corticosteroide, Valproat, Zidovudin, Vitamin A, Amiodaron, Östrogene, Nifedipine, Ecstasy, Kokain u. a.

Tabelle 2: Differentialdiagnose der Lebersteatose (Auswahl)

nigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Dyslipidämie mit der Erhöhung der ALT und des Schweregrads des Leberschadens korreliert.

Da kein klinischer oder biochemischer Routinemarker eine genügende Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer NAFLD/NASH aufweist, handelt es sich bei der Diagnose NAFLD im klinischen Alltag um eine Ausschlussdiagnose *(Tabelle 2)*. Sie wird aufgrund von demographischen, anthropometrischen, klinischen und Laborparametern nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen der Lebersteatose gestellt *(Tabelle 2, Differentialdiagnose der Lebersteatose)*.

Diagnostische Zusatzuntersuchungen

Stellenwert der Leberbiopsie: Die Leberbiopsie ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung einer Steatohepatitis. Sie identifiziert zudem koexistierende oder assoziierte, potentiell behandelbare Krankheiten. Die Histologie ist derzeit die einzige Methode, welche die benigne NAFLD von einer NASH abgrenzen kann.

Zur Steatohepatitis (NASH) gehören folgende histologische Merkmale: Makrovesikuläre Steatose, lobuläre Entzündung, hepatozelluläre Ballonierung sowie, in fortgeschrittenen Fällen, Fibrose.

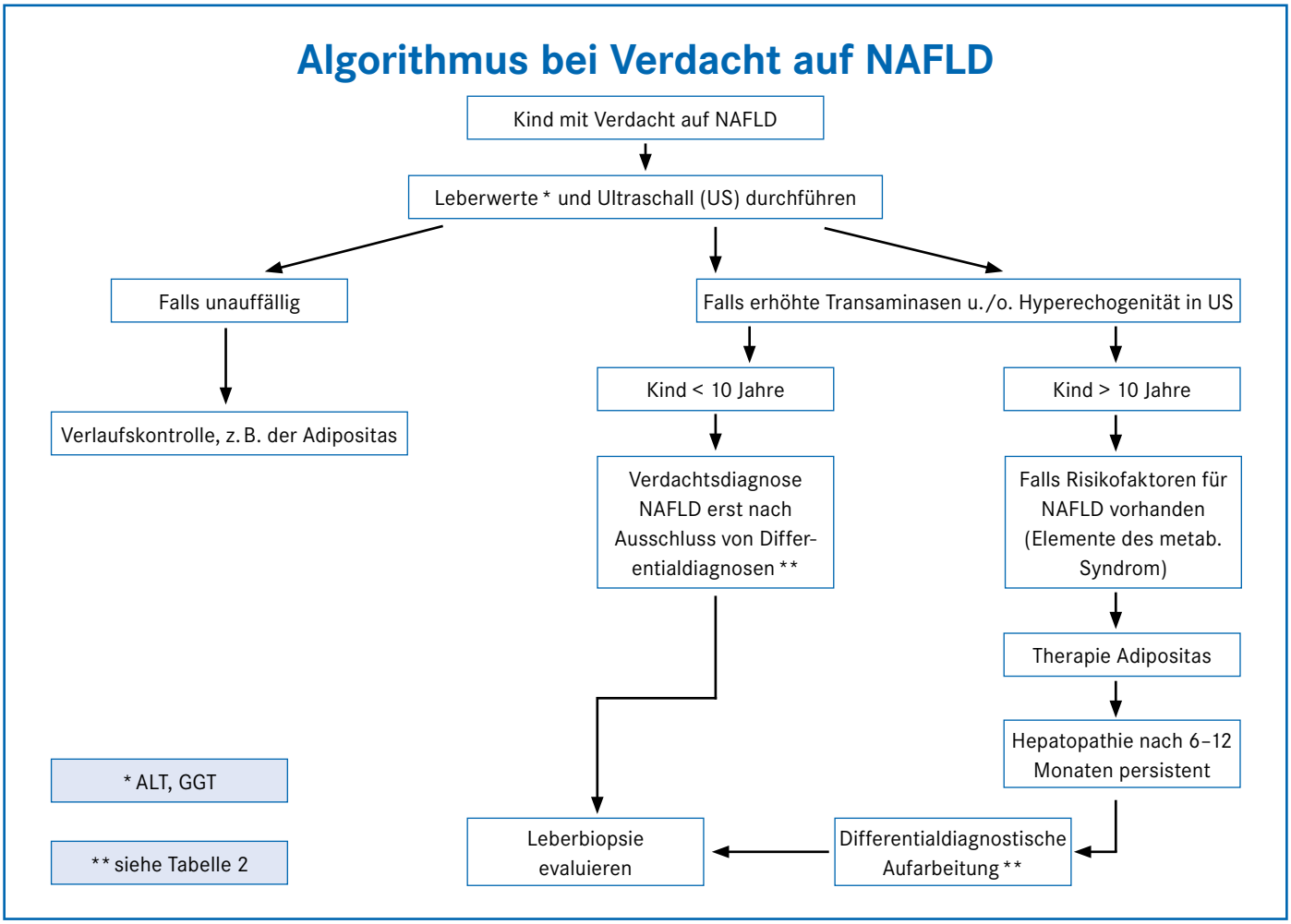
Die Leberbiopsie wird als Screening-Methode nicht empfohlen, da es sich um eine invasive Methode mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen handelt. Ebenfalls kann die Aussagekraft durch einen «sampling error» bei der Entnahme eingeschränkt sein.

Aktuell besteht weder ein Konsens zur Indikation der Leberbiopsie, noch zur Notwendigkeit und zum Intervall allfälliger histologischer Nachkontrollen. Eine Leberbiopsie wird aber in folgenden Situationen empfohlen: Zum Ausschluss anderer behandelbarer Krankheiten, bei Zweifel an der klinischen Diagnose einer NAFLD, bei erheblichem Verdacht auf eine schwere Lebererkrankung, sowie im Rahmen klinischer Studien.

Wann soll ein Patient konsiliarisch zur Beurteilung oder Leberbiopsie zugewiesen werden?

Bei Verdacht auf eine NAFLD oder NASH soll der Patient primär anthropometrisch, metabolisch und mittels eines Basislabors und einem Leberultraschall abgeklärt werden. Falls nach 6–12 Monaten Therapiebemühungen zur Gewichtsreduktion (Ernährung, Bewegung etc.) keine Verbesserung der Laborwerte oder des Ultraschallbefundes erreicht wird, erscheint die Zuweisung des Kindes zur spezialärztlichen Abklärung und allenfalls Leberbiopsie empfehlenswert.

Stellenwert bildgebender Verfahren: Mehrheitlich wurden die Daten zum Nutzen bildgebender Verfahren bei der Evaluation der NAFLD oder NASH aus Studien zur Erwachsenenmedizin abgeleitet.



- Die Ultraschalluntersuchung (US) erlaubt die Identifizierung einer Steatose mit derselben Sensitivität und Spezifizität einer Biopsie. Die Ultraschalluntersuchung erlaubt aber weder die Quantifizierung der Steatose, noch die Abgrenzung der Steatose von einer Fibrose und einer NASH.
- Die Computertomographie (CT) ermöglicht die Quantifizierung der Steatose, wird aber im Kindesalter wegen der Strahlenbelastung nicht empfohlen.
- Die Magnetresonanzuntersuchung (MRI) erbringt gleichwertige, vom Untersucher unabhängige Resultate und kann zur Verlaufskontrolle nützlich sein. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis ist jedoch ungünstig und schränkt die Verwendung ein.
- Die transiente Elastographie (Fibroscan), eine Methode zur Messung der Lebersteifigkeit mittels spezieller Ultraschallköpfe, ist eine vielversprechende Methode, die jedoch noch nicht flächendeckend zur Verfügung steht.
- Eine weitere neuere ultraschallbasierte Methode, die ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging) stellt dem Arzt einen virtuellen «Finger» zur Verfügung, mit welchem die Elastizität innerer Organe ertastet werden kann. Die vorübergehende Auslenkung des Lebergewebes um einige Mikrometer, hervorgerufen durch die Schallwellen, bewirkt Scherskräfte, welche zur Messung der Elastizität und somit der Fibrose verwendet werden. Diese Technik steht nur in hochspezialisierten Zentren zur Verfügung.

Welches bildgebende Verfahren empfiehlt sich als Erstes vor einer konsiliarischen Zuweisung?

Eine US der Leber mit der Frage nach Hyperechogenität, vereinbar mit einer Steatose.

Neuere Laboruntersuchungen: Wegen des potentiell progressiven Verlaufes der NASH und der Risiken der Leberbiopsie ist die Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur Abgrenzung der NASH von der nicht-alkoholischen Lebersteatose unerlässlich. Unter den laborchemischen Kandidaten finden sich Moleküle, welche bei folgenden Stoffwechselprozessen involviert sind: Entzündung, oxidativer Stress, Apoptose bzw. Fibrose. Derzeit ist jedoch für keinen der bisher untersuchten Biomarker ein Nutzen schlüssig nachgewiesen, weder beim Erwachsenen noch beim Kind.

Behandlung

Derzeit gibt es keine spezifisch krankheitsbezogene Behandlung, weder für die NAFLD noch für die NASH. Die Prävention hat einen zentralen Stellenwert. Übergewichtige Patienten sollen in spezifische Behandlungsprogramme zur Gewichtsreduktion aufgenommen werden (www.akj-ch.ch/fachpersonen/angebote.html).

Einzelne Studien weisen auf die günstigen Effekte von Probiotika oder mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren hin. Als mögliche weitere Therapieoptionen werden Insulinsensibilisierende, zellschützende Wirkstoffe sowie Antioxidantien diskutiert. Beim Kind wurde bislang nur für das Vitamin E eine Verbesserung der Leberwerte und des Kohlehydratstoffwechsels gefunden. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen ist nicht etabliert und es sind weitere Studien notwendig.

Natürlicher Verlauf

Der natürliche Krankheitsverlauf ist weder beim Kind noch beim Erwachsenen genügend bekannt. Bei einzelnen Patienten kann die Fibrose in eine Zirrhose übergehen und sich sekundär ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln, sodass eine Lebertransplantation notwendig wird. Die Risikofaktoren für eine solche Entwicklung sind unbekannt. Die einzige Studie mit einer grösseren Zahl von Erwachsenen mit NAFLD hat eine, im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung, verminderte Lebenserwartung gezeigt. Zirrhose, Glucoseintoleranz und das Alter wurden als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert.

Referenzen

- Vajro, P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 54, 700–713 (2012).
- Chalasani, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 142, 1592–1609 (2012).
- Nobili, V. et al. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. J. Hepatol. 58, 1218–1229 (2013).
- Alisi, A., Carpino, G. & Nobili, V. Paediatric nonalcoholic fatty liver disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 29, 279–284 (2013).
- Giorgio, V., Prono, F., Graziano, F. & Nobili, V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatr. 13, 40 (2013).
- Adams, L. A. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 129, 113–121 (2005).
- L'Allemand, et al. Definition, diagnostisches Vorgehen und Therapie-Indikationen bei Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. Paediatrica 17, 13–18 (2006).
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? Eur J Pediatr 2005; 164 (4): 216–222.

Korrespondenzadressen

Dr. med. Pascal Müller
Pädiatrische Gastroenterologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
pascal.mueller@kispisg.ch

PD Dr. med. Valérie McLin
Unité de gastroentérologie
Dpt Enfant et Adolescents
HUG
1211 Genève
valerie.mclin@hcuge.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.