

Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children

Dr.Shiva Mohammadi

Fellowship of Pediatric Gastroenterology



Mofid Children's Hospital
Shahid Beheshti University of Medical Sciences



Dr.Shiva Mohamadi

Subspeciality Resident Of Gastroenterology And Hepatology

Mofid Hospital

کبد چرب غیر الکلی یعنی چه؟

Walker:

- در بیوپسی کبد ارتشاح چربی در $< 5\%$ هپاتوسیتها گزارش شود.
- در کسی که مصرف مفرط الکل نداشته است (یعنی بیشتر از ۲۰ گرم در روز الکل نمی خورده) و شواهدی هم به نفع هپاتیت ویروسی، اتوایمیون یا دارویی ندارد.
- کبد چرب الکلی، یک طیف است: از تجمع چربی داخل کبد (کبد چرب) تا التهاب و در نهایت فیبروز (استئاتو هپاتیت غیر الکلی).
- بروز رو به افزایش آن، انعکاسی از افزایش بروز چاقی است.
- کبد چرب غیر الکلی، حتی در کودکان با سندرم متابولیک و بیماری های قلبی - عروقی مرتبط است.
- کبد چرب غیر الکلی، می تواند به سمت سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما برود. (استئاتو هپاتیت غیر الکلی، ۲۰-۱۵٪ منتهی به سیروز شده)

SUCHY:

- بوضوح با ادیپوسیتی مفرط در ارتباط است به خصوص سنترال ادیپوسیتی.
- در غیاب مصرف قابل توجه الکل ایجاد می شود.
- در افراد لاغر نیز در صورت وجود ادیپوسیتی قابل توجه احشایی یا سندرمهای شدید مقاومت به انسولین مانند لیپودیستروپی، ممکن است کبد چرب ببینیم.

NAFLD

75% → bland steatosis

25% → NASH → (10-20%) → severe fibrosis and cirrhosis

NAFLD -----→ Cirrhosis

2-5%

NASPEGHAN

NAFLD:

ارتشاح چربی در کبد (استئاتوزیس)، در غیاب مصرف قابل توجه الکل، بیماری ژنتیکی یا داروی متهم به استئاتوزیس
(ارتشاح چربی در بیش از ۵٪ بافت کبد در تصویر برداری یا کوانتیفیکیشن مستقیم یا بیوپسی)

NAFL:

استئاتوزیس داریم اما استئاتوهپاتیت (دژنریشن بالونی، آپوپتوزیس--< التهاب لوبولار/پورتال) نداریم.
فیروز +/-

Pediatric NASH:

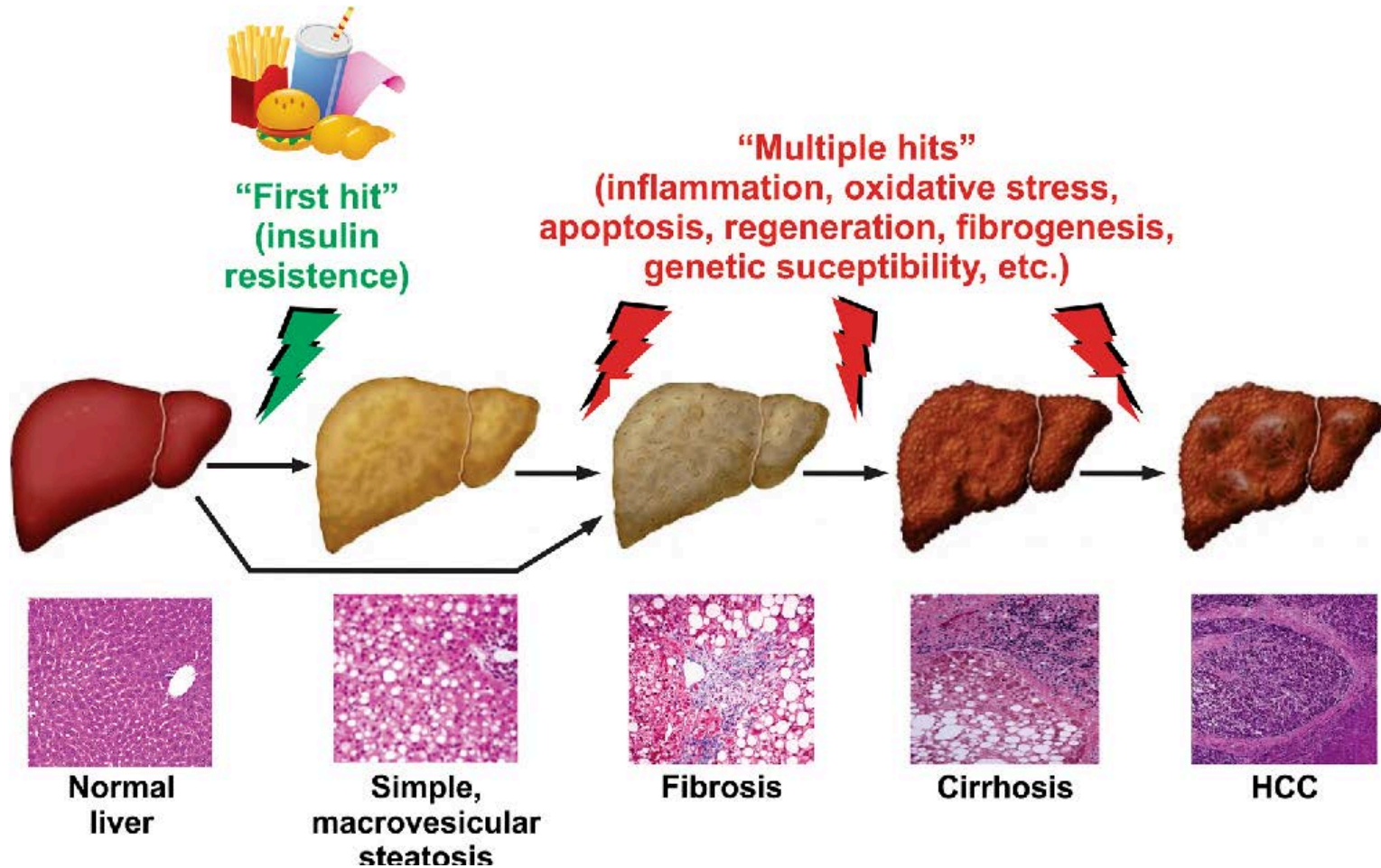
استئاتوزیس + التهاب + بالونینگ +/- فیروز +/-

NAFLD with fibrosis:

NAFL or NASH with fibrosis (periportal/ portal/ sinusoidal/ bridging)

NAFLD with cirrhosis

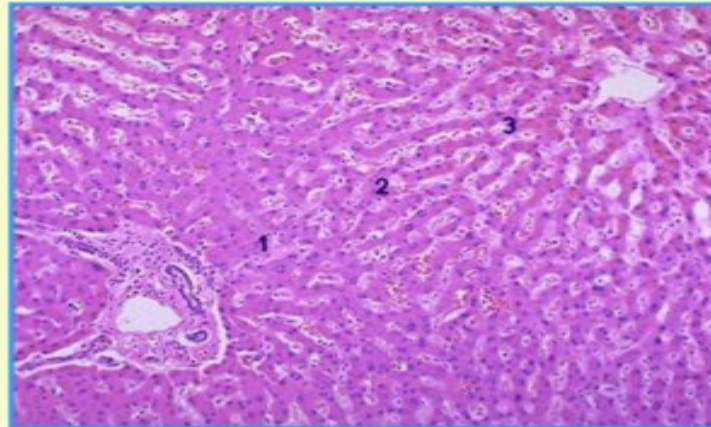
histology



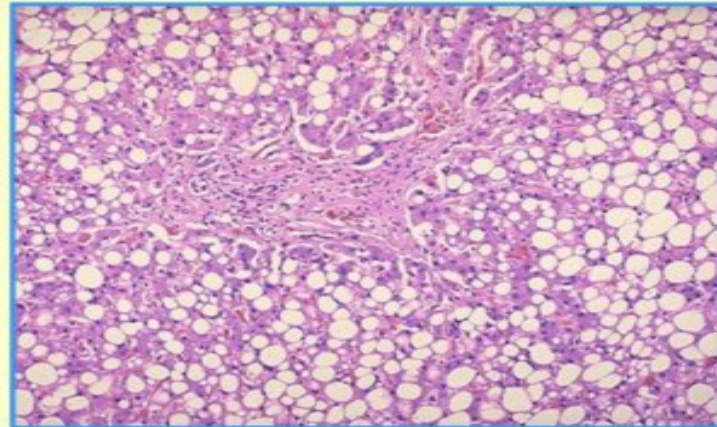
Steatosis in NAFLD

Hepatic Steatosis

Normal

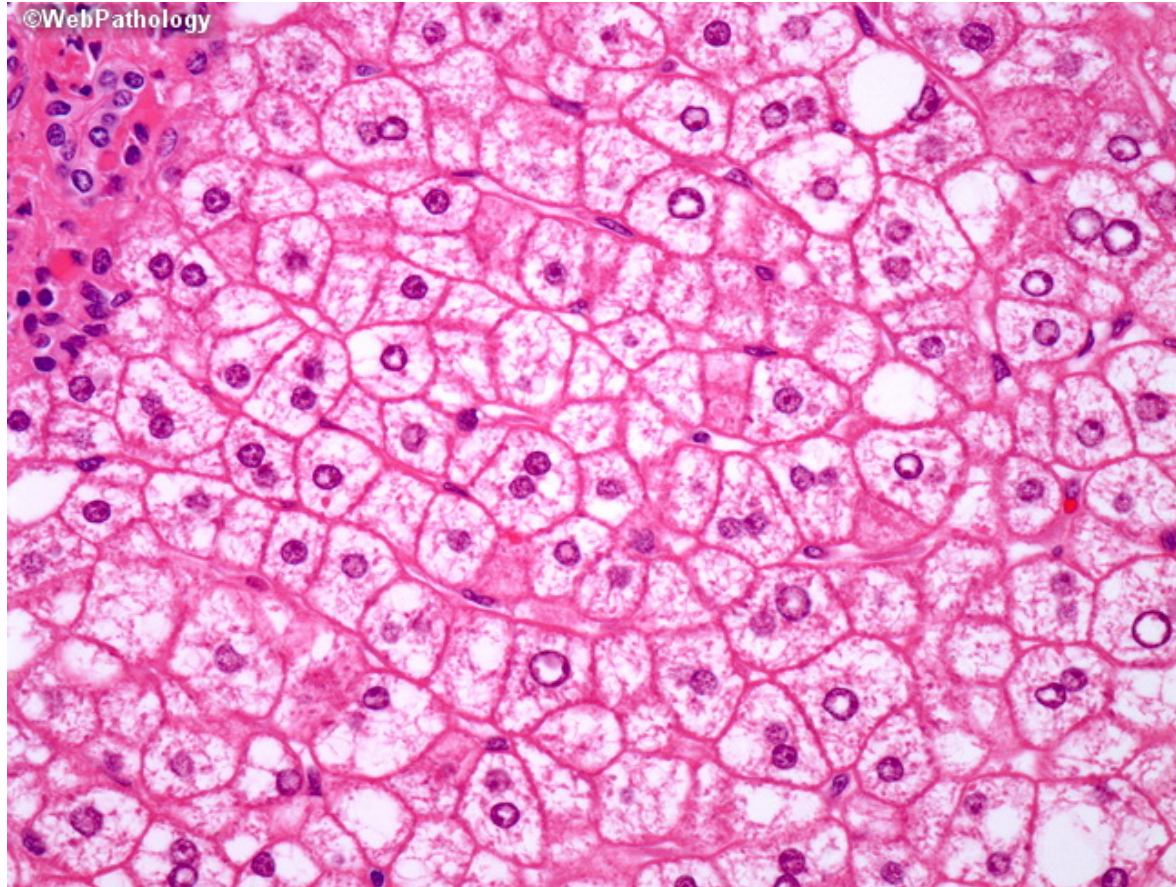


Hepatic Steatosis



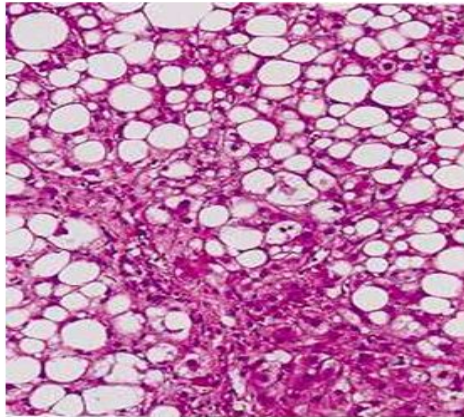
- Obesity
- Type 2 diabetes
- Ethanol
- Hepatitis C

Ballooning degeneration in NASH

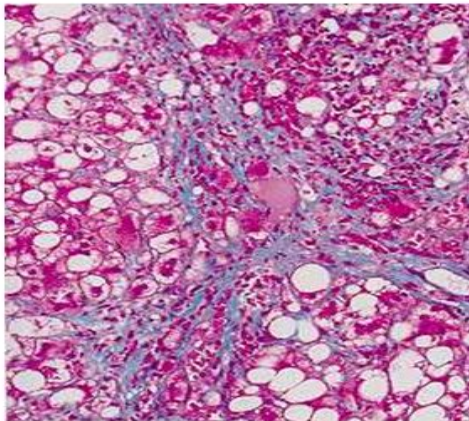


NASH

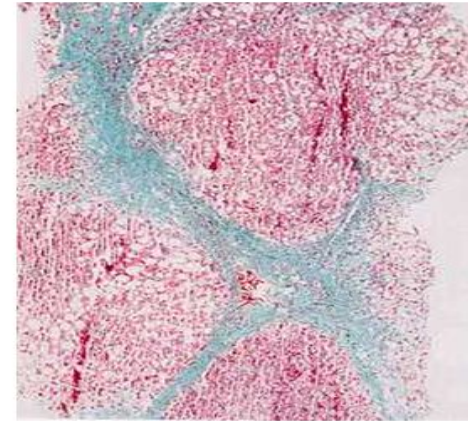
NASH HISTOLOGY



NASH: H and E stain, steatosis, swollen hepatocytes, inflammation, bridging fibrosis



NASH: Trichrome stain: pericellular fibrosis and bridging fibrosis



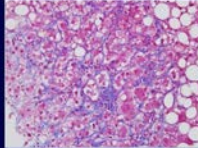
Cirrhosis: wide fibrous bands and nodularity



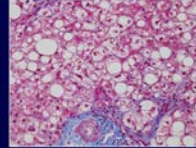
Mofid Children's Hospital
Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Fibrosis Staging in NASH

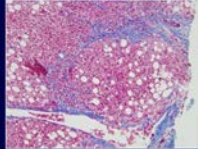
F1: Perisinusoidal



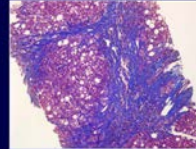
F2: Perisinusoidal + Portal



F3: Bridging Fibrosis



F4: Cirrhosis



Side credit: clinicaloptions.com



چه جمعیتی را غربالگری کنیم؟

Age 9-11 yr

+

BMI ≥ 85 and $<95^{\text{th}}$ percentile (overweight)

BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile (obese)

+

Additional risk factors: Central or generalized adiposity/ Insulin resistance/Pre diabetes or diabetes/ Dyslipidemia (high TG- low HDL)/ Sleep apnea/ FH of NAFLD or NASH



	HgbA1c	Fasting glucose	2-hr OGTT	Random glucose
Prediabetes	5.7%-6.4%	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl	
Diabetes	$\geq 6.5\%$	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl



چه کسانی باید قبل از ۹ سال غربالگری شوند؟

- 1. Severe obesity (BMI \geq 120% 95th percentile or \geq 35 kg/m²)**
- 2. FH of NAFLD or NASH**
- 3. Panhypopituitarism (Micropenis, midline defects, optic atrophy, hypoglycemia, poor weight gain,**



غربالگری خانواده یک کودک مبتلا به کبد چرب چگونه است؟

اگر خواهر/ برادر یا والدین یک کودک مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ،
یکی از شرایط زیر را دارد باید او هم غربالگری شود:

Obesity.خ

Hispanic ethnicity.ق

Insulin resistance.ط

Prediabetes/ Diabetes.ل

Dyslipidemia.ه



بهترین ابزار غربالگری چیست؟

The best screening test for NAFLD is:

ALT

ULN= **22**(♀) and **26**(♂) U/L

Persistently elevated ALT should be evaluated for NAFLD or other

(>3mo) (>2×ULN)

Chronic liver disease.

ALT > 80 U/L = significant liver disease is likelihood

آیا سونوگرافی برای غربالگری توصیه شده؟

خیر چون نه حساس است نه اختصاصی.

☀ پس جایگاه سونوگرافی در کبد چرب کجاست؟

در رد سایر بیماری کبدی مانند توده های کبدی، بیماری های کیسه صفرا، تغییرات همراه با افزایش فشار ورید پورت.

If ALT was normal?

- **Repeating ALT Q2-3 yr (if risk factors remain unchanged)**
- **Repeating sooner (if clinical risk factors increase in number or severity)**



If ALT was elevated

Are there **red flags**?

1. Chronic fatigue
2. GIB
3. Jaundice
4. Splenomegaly
5. Firm liver in P/Ex
6. Enlarged left lobe of liver
7. Low Plt/ Low WBC/ High Bil/ High INR
8. Long Hx of elevated liver enzyme (>2 yr)

Red flags+

Further testing

- CBC-diff-AST-Bil(T & D)-Alp-GGT-INR-Alb-T.Pr-HgbA1c ➤**
- Anti HAV IgM-HBS Ag-anti HCV and other chronic viral ➤**
infections.
- TSH-FT4 ➤**
- IgA total-IgG total-anti TTG-ANA-ASMA-anti LKM ➤**
- Ceruloplasmin-24hr-urine copper ➤**
- Lysosomal acid lipase ➤**



➤ **1 antitrypsin phenotype**

➤ **Abdominal US and MRI for spectroscopy to measure hepatic fat.**

➤ **Liver Bx for:**

- **Histology**
- **Copper**
- **Stein for microvesicular fat**
- **Fibrosis**

Red flags-

Magnitude of ALT:

≥ 80 → Further testing

< 80 → Diet and exercise → Repeat liver Lab. In the 1-6 mo later
→

1. $> 2 \times \text{ULN}$ → Further testing

2. $> \text{ULN}$ but $< 2 \times \text{ULN}$ → Sign/Symptoms of liver disease:

- + → Further testing
- - → F/U per clinical judgement



Liver Bx

Indications for liver Bx in NAFLD:

1. ALT > 80
2. Splenomegaly
3. AST/ALT > 1
4. Panhypopituitarism
5. T2DM

(Increased risk of NASH and/or advanced fibrosis)

CT in NAFLD

- **CT is not recommended** for determination or quantification of steatosis. (Due to radiation risk)
- **More accurate biomarker = Sustained decrease in ALT** from base line = **Response to Tx** (particularly for duration of **≤ 1 yr**)
- **If Tx outcome over longer time period ($\Rightarrow 2$ yr) ; we must think about “change in fibrosis” and **liver Bx.****

Treatment

- 1. Life style modifications (Diet/ ↑Physical activity)**
 - Avoidance of **sugar-sweetened beverages** (To decrease adiposity)
 - ↑ Mod-to high- intensity **physical activity**
 - Limiting **screen time** activities <2hr/d
- 2. No medication, no supplements are recommended**
- 3. Bariatric surgery is not recommended as a specific therapy for NAFLD(unless in selected adolescents)**



Indications for bariatric surgery in NAFLD

BMI \geq 35 kg/m² who:

Have noncirrhotic NAFLD and other serious morbidities (T2DM, severe sleep apnea, idiopathic IC.HTN)

4. Children with NAFLD should be screen for dyslipidemia

- **At diagnosis**
- **Periodically**

5. Monitor BP

6. Screen for DM

- **At diagnosis**
- **Anually (Or sooner if clinical suspicion arises)**

(With FBS and HgbA1C +/- 2hr OGTT)

7. F/U of children with NAFLD on a **yearly basis at a minimum to monitor for :**

- Progression of disease
- Provide Tx

8. Repeat liver Bx (2-3yr after 1st Bx) to assess:

- Progression of disease
- Guide Tx

Specially in patients with **new or ongoing risk factors (T2DM, NASH, Fibrosis at diagnosis)**



9. Families should be counseled about risks of secondhand smoke exposure.

10. Adolescents with NAFLD should be counseled against smoking and use of electronic nicotine delivery devices.

11. Children with NAFLD should be vaccinated routinely against HAV and should have prior receipt of HBV vaccine verified and be immunized if no prior vaccination was received.



12. Before starting any medication known to be hepatotoxic, baseline liver enzyme levels should be obtained in children with NAFLD.



DDx of ped. Liver steatosis

- 1. Genetic/ Metabolic**
- 2. Medications**
- 3. Dietary causes**
- 4. Infections**



وقتی تعهد ایجاد می کنی، امید می سازی.
وقتی پای تعهدت می مانی، اعتماد می سازی.