

Mari Lehtimäki*, Linnea Äärelä*, Pauliina Hiltunen, Arja Lassila, Nina Vuorela,
Laura Merras-Salmio ja Kalle Kurppa

Lasten ja nuorten rasvamaksatauti

Rasvamaksatauti on nykyisin lapsuusiän yleisin maksasairaus, joka hoitamattomana voi edetä kirroosiin saakka. Sekä kliininen kokemus että tutkimusnäyttö viittaavat sairauden merkittävään lisääntymiseen. Lapsilla esiintyy harvoin oireita. Tavallisin löydös ylipainon ohella on plasman suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -pitoisuus, jonka yleisesti käytetyn viiterajan 40 U/l tilalle on esitetty selvästi pienempiä seulontaraja-arvoja. Tilan seulonta ja alkuvaiheen tutkimukset voidaan yleensä toteuttaa perusterveydenhuollossa. Olennaista on varhainen epäily ja tilanteen kokonaisarvio sekä muiden sairauksien sulkeminen pois esitietojen, statuksen ja suunnattujen lisätutkimusten avulla. Erikoissairaanhoidossa tehdään mahdolliset jatkotutkimukset ja hoidetaan komplisoituneet tapaukset. Maksabiopsia on harvoin aiheellinen. Lasten rasvamaksataudin hoidossa korostuvat elintapamuutokset.

Rasvamaksatauti (alkoholiin liittymätön rasvamaksatauti, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) kattaa laajan tautikirjon lievästä yli 5 %:n maksasolurasvoittumisesta kirroosiin. ”Ylipainoepidemian” seurauksena taudista näyttää tulleen lasten yleisin maksasairaus (1,2). Vaikka rasvamaksataudin lisääntymisestä on näyttöä lähinnä Yhdysvalloista, on kliininen kokemus myös Suomessa samansuuntainen (3–5). Taustalla on monimutkainen perimän ja ympäristötekijöiden määrittämä kokonaisuus (1,6,7). Etenkin rasvamaksataudin esiintymisen suvussa on raportoitu olevan merkittävä altiste, joskin yhteisten perintötekijöiden ja elintapojen osuutta on vaikea erottaa toisistaan (8).

Hoidossa korostuvat elintapamuutokset, mutta myös lääke- ja kirurgista hoitoa tarvitaan (1,7). Lapsilla esiintyy aikuisia vähemmän oheissairauksia, ja sairauden toteaminen varhaisemmassa vaiheessa parantaa intervention onnistumismahdollisuuksia. Toisaalta perintötekijöiden osuus on korostunut ja taudin eteneminen usein nopeampaa (1,7,9).

Perusterveydenhuolto on pääosassa lasten lihavuuteen liittyvien komplikaatioiden tunnis-

tamisessa ja seurannassa. Erikoissairaanhoidon tehtävänä on hoitaa komplisoituneet tilanteet ja koordinoita hoitoketjuja. Molemmissa organisaatioissa toimivien ammattilaisten tulee saada ajankohtaista tietoa näistä yleistyvistä ongelmista. Lihavuudesta on julkaistu uusi Käypä hoito -suositus, ja myös rasvamaksataudista on tullut vastaava, joskin aikuispainotteinen suositus (10,11). Kokemuksemme perusteella tarvitaan myös syvällisempää tietoa lasten rasvamaksataudista.

Epidemiologiaa

Esiintyvyyden arviointia vaikeuttaa rasvamaksataudin epäselvä määritelmä ja rajanveto sen ja lievän tai palautuvan maksasolurasvoittumisen välillä. Asiaa voidaan kuitenkin arvioida epäsuorasti plasman pitkäaikaisesti suurentuneiden ALAT-arvojen avulla (3,12,13). Raja-arvoa 30 U/l suurempien pitoisuuksien esiintyvyys lisääntyy ainakin Yhdysvalloissa, missä se oli 12–18-vuotiaiden joukossa 3,2 % vuosina 1988–1994 ja 8,3 % vuosina 1999–2004 (3,4). Vastaavien arvojen esiintyvyys 6–8-vuotiailla

TAULUKKO 1. Lasten ja nuorten rasvamaksataudin merkittävimpiä riskitekijöitä (1,6–8,13,15,18–23).

Tekijä	Kommenteja
Ikä	Yleistyy iän myötä, etenkin murrosiässä
Sukupuoli	Pojat
Etninen tausta	Latino- ja aasialaistaustaiset
Perimä	Sukuriskin ¹ lisäksi <i>MBOAT7</i> -geenivariantti (maksan rasvoittuminen) <i>PNPLA3</i> ja <i>TM6SF2</i> (rasvamaksatulehdus, maksafibroosi)
Ravitsemus, liikunta	Runsas energian ja proteiinin saanti varhaislapsuudessa, nopeasti imeytyvät hiilihydraatit, tyydyttyneet tai kovat rasvat, liikunnan vähäisyys
Elinympäristö	Perheen tai kavereiden epäterveelliset elintavat, äidin raskaudenaikainen lihavuus, perheen mielenterveysongelmat ja alempi sosioekonominen asema, puutteellinen varhaiskasvatus ja tv-ohjelmien epäterveellinen ruokamainonta
Tyypin 2 diabetes tai heikentynyt glukoosinsieto	Noin puolella rasvamaksatauti, myös rasvamaksatulehduksen ja kirroosin esiintyvyys suurentunut
Oireyhtymät	Downin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä ja Prader–Willin oireyhtymä
Syömishäiriöt	Ahmimishäiriö ja anoreksia
Muuta	Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt, epädullinen lipidiprofiili, uniapnea, polykystiset munasarjat, hypertensio ja keskivartalolihavuus riskitekijöitä jopa normaali-painoisten osalta

¹Etenkin rasvamaksatauti

suomalaislapsilla oli 3,6 % vuosina 2007–2009 (14,15).

Väestötutkimuksissa suurentuneiden arvojen esiintyvyydeksi on raportoitu 1–30 % ja ylipainoisilla lapsilla tehdyissä tutkimuksissa 10–70 %. Huomattavan suuret vaihteluvälit selittynevät tutkimuspopulaatioiden ja viiterajojen eroilla (13). Maksa-arvojen poikkeavuudet ja lihavuus yleistyvät samaa tahtia. Yhdysvaltalaislasten lihavuus kaksinkertaistui 1990-luvun alusta vuoteen 2013, jolloin kolmannes 2–19-vuotiaista yhdysvaltalaisista oli ylipainoisia (16). Vastaavasti vuonna 2018 suomalaisista 2–16-vuotiaista tytöistä 18 % ja pojista 27 % oli ylipainoisia (17).

Laboratorioarvojen poikkeavuuksien normaalijakaumaan perustuva määritelmä johtaa tiettyyn suurentuneiden maksa-arvojen osuuteen normaaliväestössäkin. Luotettava esiintymisarvio voitaisiin saada vain maksabiopsioilla. Ruumiinavausdataan perustuvan yhdysvaltalaislastutkimuksen mukaan rasvamaksatauti esiintyy 10 %:lla kaikista ja 40 %:lla ylipainoisista lapsista, jolloin kyseessä olisi lasten yleisin maksasairaus (18). Vastaavia esiintyvyyksilukuja on saatu käytettäessä kuvantamistutkimuksia

(13). Ylipainon ohella monet perintö- ja ympäristötekijät vaikuttavat sairastumisriskiin (**TAULUKKO 1**) (19–23). Rasvamaksataudin yleisyyttä suomalaislapsilla ei tiedetä.

Hoitamattomana rasvamaksatauti voi edetä rasvamaksatulehdukseen (steatohepatiitti) ja kirroosiin (9,22). Edenneidenkin muotojen esiintyvyys lapsilla tunnetaan huonosti. Maksabiopsiaan perustuvassa yhdysvaltalaislastutkimuksessa saatiin rasvamaksatautidiagnoosin saaneiden lasten osalta rasvamaksatulehduksen esiintyvyydeksi 28 % ja vaikean maksafibroosin tai kirroosin esiintyvyydeksi 15 %. Vain kolmanneksella ei esiintynyt lainkaan fibroosia (24). Vastaavia tuloksia on julkaistu Italiasta (21). Edenneiden tautimuotojen esiintyvyys suomalaisilla aikuisilla on Yhdysvaltoja vastaava (25). Maksasairauteen liittyvän maksasolusyövän riski on kuitenkin pieni lapsuudessa (9).

Patogeneesi

Rasvamaksataudin syntymekanismit ovat samankaltaiset lapsilla ja aikuisilla (7). Patogeneesissä on yhtenevyyksiä metabolisen oireyhtymän kanssa (6,7). Veren suurentuneen rasva-

happopitoisuuden yhdessä insuliiniresistenssin ja muiden rasva-aineenvaihdunnan säätelyhäiriöiden kanssa uskotaan lisäävän triglyseridien kertymistä maksasoluihin. Rasvakudoksen hapenpuute ja tulehdustila lisäävät rasvoittumista entisestään ja pahentavat insuliiniresistenssiä (6,7).

Rasvamaksatulehdukseen liittyy maksasolujen paisuminen, paikallinen tulehdus ja kudonekroosi. Tila voi edetä fibroosiin myös ilman rasvamaksatulehdusta (1,6,7,19). Fibroosi etenee asteittain maksan vajaatoimintaan. Etenemisriski riippuu huomattavasti yksilöllisistä riskitekijöistä (1,6,7,22).

Kliiniset löydökset

Rasvamaksa on useimmiten oireeton. Mahdollisista oireista tavallisimpia ovat väsymys ja vatsakivut (9,24). Murrosiän jälkeen tytöillä esiintyy munasarjojen monirakkulaoireyhtymään liittyviä kuukautishäiriöitä ja hirsutismia. Mahdollinen uniapnea voi myös oireilla (9,24). Ylipainon ohella rasvamaksatautiin liittyy harvoin statuslöydöksiä, mutta näitä voi kehittyä sairauden komplisoituessa. Vyötärön ympäräksen suureneminen on tärkeä löydös, joskin lasten viitearvot on määritelty huonosti (10,26). Lisäksi voi esiintyä insuliiniresistenssiin viittaavaa taivetummuutta ja kohonnuttua verenpainetta (9,24). Edenneen maksasairauden löydökset vaativat kiireellisesti lisätutkimuksia (1,9,26).

Tavallisin laboratoriolöydös on plasman suurentunut ALAT-pitoisuus, joka on lapsilla jokseenkin maksaspesifinen löydös. Myös plasman aspartaattiaminotrasferaasi (ASAT)- ja glutamyyli transferaasi (GT) -pitoisuudet voivat suureta, mutta harvoin, jos ALAT-pitoisuus on normaali (1,26). Maksan toimintaa kuvastavat laboratoriarvot ovat poikkeavia vasta kun tauti on komplisoitunut (1,26). Osana metabolista häiriötä esiintyy usein epäedullinen glukoosi- ja lipidiprofiili (7,9,20,21).

Kaikukuvauksella voidaan havaita rasvoittumiseen sopiva runsaskaikuisuus, mutta menetelmän herkkyys on vaatimaton eikä se sovellu vaikeusasteen arviointiin. Tutkimusta voidaan kuitenkin käyttää erotusdiagnoosikas- sa (1,7,26). Tietokonetomografia ei kuulu ras-

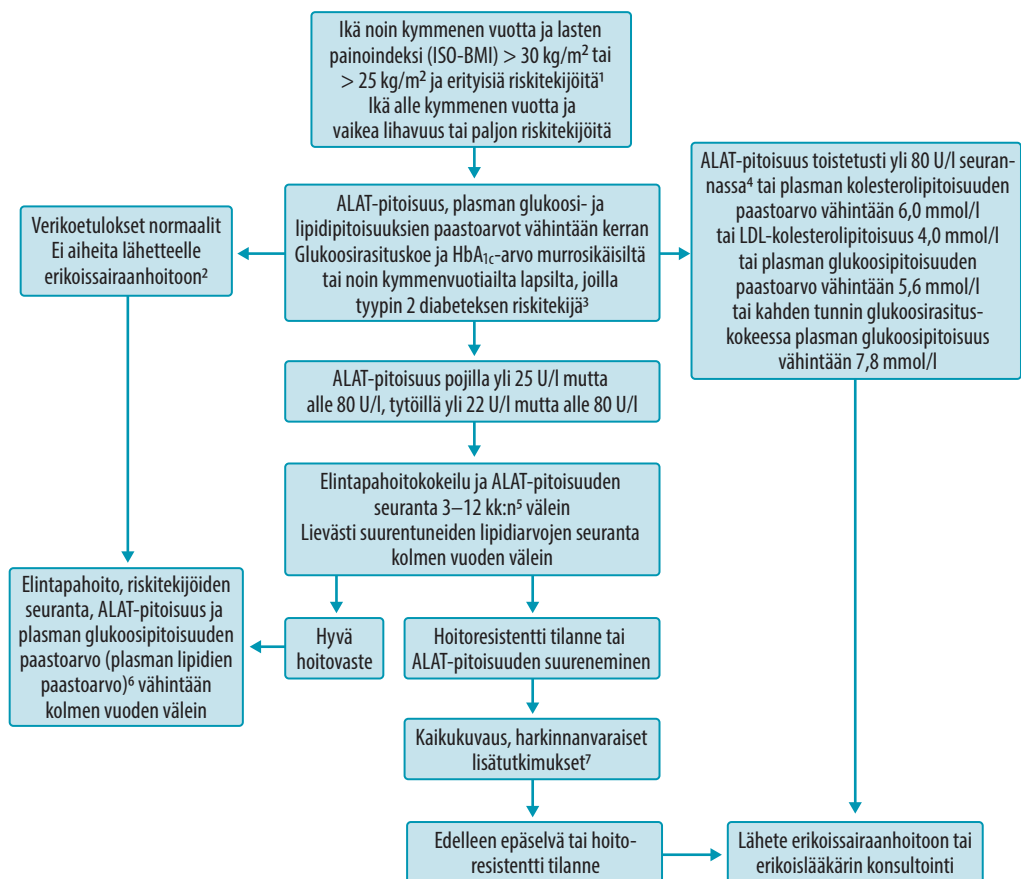
vamaksataudin perustutkimuksiin lasten osalta. Magneettikuvaus soveltuu erotusdiagnoositiikan lisäksi parhaiten kirroosin arvioimiseen (1,26). Tutkimuskäytössä olevat magneettispektroskopia ja protonitiheyden rasvafraktion mitta- us ovat tarkimpia menetelmiä rasvoittumisen tunnistamiseen. Käytännöllinen lisätutkimus on kajoamaton transientti elastografia, joka mahdollistaa fibroosin vaikeuden arvioinnin melko luotettavasti (1,7,26).

Diagnostiikka ja läheteindikaatit

Lasten rasvamaksataudin diagnoosi perustuu tyypilliseen taudinkuvaan ja harkinnan mukaan muiden sairauksien poissulkuun, joskin rasvamaksa voidaan todeta myös muiden maksasairauksien ohella (1,7,26). Perusterveydenhuollossa olennaista on tilanteen kokonaisarvio riskitekijöiden ja tutkimustulosten perusteella sekä jatkotutkimuksia tarvitsevien lasten tunnistaminen ja taudinkulkuun vaikuttaminen. Selvittely alkaa usein kouluterveydenhuollossa osana ylipainon perustutkimuksia. Toistaiseksi klinikoille on ollut tarjolla niukasti ohjeita lasten rasvamaksataudin diagnosointiin, mikä on saattanut johtaa läheteindikaatioiden epäselvyyteen ja alueellisiin eroihin hoitokäytännössä. Valitettavasti nykyiset suositukset esimerkiksi viiterajojen osalta ovat ristiriitaisia (1,10,11,26).

Tutkimukset perusterveydenhuollossa. Merkittävä rasvamaksatauti on harvinainen alle kymmenvuotiailla ja poikkeuksellinen alle kolmevuotiailla (1,7,26). Tilaa tulisi epäillä noin kymmenestä ikävuodesta alkaen, jos lapsi on ylipainoinen ja hänellä on riskitekijöitä, joskin seulontaa kannattaa aikaistaa vaikean lihavuuden tai merkittävien riskitekijöiden yhteydessä (**TAULUKKO 1** ja **KUVA**). Lasten kasvun seulontasäännöt tulee tuntea (10). Mittaustulosten ohella huomioidaan muutosten nopeus, murrosiän aste ja – vihjeenä endokriinisestä taudista – kasvukäyrien ”risteäminen”. Mittasuhteiden, poikkeavien piirteiden ja kehityksen arviointi auttavat oireyhtymiä epäiltäessä (10).

Seulontaverikokeeksi suositellaan plasman ALAT-pitoisuuden määrittämistä. Sen yleisen



KUVA. Lasten rasvamaksataudin diagnosointi ja seuranta.

¹Rasvamaksatauti tai metabolinen oireyhtymä suvussa, keskivartalolihavuus, taivetummuus, glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, dyslipidemia, kohonnut verenpaine, uniapnea

²Katso **TAULUKKO 3**.

³Katso **TAULUKKO 2**, altistavat tekijät tyyppin 2 diabetekselle.

⁴Seurantakäynti lähiviikkoina eikä muuta selittävää tekijää kuten ohimenevää infektiota

⁵Kokonaisarvion perusteella

⁶Jos suvussa dyslipidemiaa

⁷Katso **TAULUKKO 2**.

Plasman glukoosi- ja lipidiarvot on esitetty paastoarvoina mmol/l, P-ALAT U/l

ISO-BMI = lasten painoindeksi (kg/m²)

viitearvon ylärajan 40 U/l herkkyys on kuitenkin huono (19,26). Tilalle on esitetty pienempiä seulontaraja-arvoja, joita mukaillen tuoreen Käypä hoito -suosituksen viiterajat ovat poikien osalta 25 U/l ja tyttöjen osalta 22 U/l (1,10,12,19,26). Yhdysvaltalaisutkimuksen perusteella näitä rajoja käyttämällä päästään 80–90 %:n herkkyyteen ja tarkkuuteen (19). Suomalaislapsilla vastaavaa tutkimusta ei kuitenkaan ole tehty.

Viiterajojen pienentäminen johtaa suurentuneiden arvojen osuuden lisääntymiseen, jolloin tilanteen kokonaisarvion merkitys perusterveydenhuollossa korostuu entisestään. Rasvamaksatauti tai fibroosi on todennäköisempi, kun arvot ovat suurempia kuin 80 U/l, mutta korrelaatio vaikeusasteeseen on edelleen huono (1,26). Lihavan lapsen tai ylipainoisen lapsen, jolla on riskitekijöitä, normaaliarvo on hyvä kontrolloida 2–3 vuoden välein (1).

TAULUKKO 2. Perusterveydenhuollon harkinnanvaraisia tutkimuksia lasten suurentuneiden maksa-arvojen erotusdiagnostiikassa ja rasvamaksatauti epäilyn jatkoarviossa (1,26,27).

Peruserinäytteet	Verenkuva, lasko tai CRP-pitoisuus, TSH-pitoisuus
Maksavaurio, sappitiet	ALAT-, ASAT- ja GT-pitoisuus, bilirubiiniin (myös konjugoituneen) pitoisuus
Maksan toiminta	INR-arvo, albumiinipitoisuus
Metaboliset tutkimukset ¹	Glukoosipitoisuus, kolesterolipitoisuus (myös HDL- ja LDL-pitoisuudet), triglyseridiarvot, glukoosirasituskoe ²
Kuvantaminen	Vatsan kaikukuvaus
Muuta	tTG-AbA ³ , S-IgA, CK, F-Kalpro ⁴ , infektio tutkimukset ⁵

¹Rasvamaksataudin jatkotutkimuksina, paastoarvot

²Murrosiän käynnistyttyä tai viimeistään noin kymmenvuotiaita ylipainoisilta lapsilta, joilla tyyppin 2 diabeteksen sukuriski tai taudille altistava etninen tausta, äidin raskausdiabetes, acanthosis nigricans, kohonnut verenpaine, dyslipidemia, monirakku-laiset munasarjat tai pieni syntymäpaino tai muita merkkejä insuliiniresistenssistä (27)

³Kudostransglutaminaasivasta-aineet (keliakia)

⁴Kalprotektiinipitoisuus, jos tulehdukselliseen suolistosairauteen viittaavia oireita tai löydöksiä

⁵Tilanteen mukaan Epstein–Barrin virus ja sytomegalovirus sekä virushepatiitit

Suurentuva plasman ALAT-pitoisuus madaltaa kynnystä aloittaa elintapainterventio, vaikka arvot olisivat normaalirajoissa.

Maltillisesti suurentuneiden maksa-arvojen yhteydessä suunnitellaan erotusdiagnostiikka esitietojen ja löydösten mukaan (**KUVA**). Muuten normaalisti kehittyvän lapsen tilanne voidaan useimmiten arvioida uudestaan seurannan ja elintapahoitokokeilun jälkeen. Epäiltäessä tilapäistä syytä voidaan ALAT-arvoa kontrolloida esimerkiksi 3–4 kuukauden kuluttua.

Anamneesissa tärkeää riskitekijöiden ohella ovat kasvu ja murrosikäkehitys, muut sairaudet, matkustusanamneesi, suolisto-, infektio- ja neurologiset oireet sekä lääkkeiden, luontaistuotteiden, alkoholin ja huumeiden käyttö (**TAULUKKO 1**). Mahdolliset jatkotutkimukset tehdään kokonaisarvion perusteella (**TAULUKKO 2**). Merkittävät peruseriarvojen (peruserenkuva, lasko, CRP- ja TSH-pitoisuudet) ja muiden maksa-arvojen poikkeavuudet viittaavat muihin syihin kuin rasvamaksatautiin, mutta suurentuneet GT- ja ASAT-pitoisuudet voivat viitata rasvamaksatulehdukseen tai fibroosiin (1,22,26).

Rasvamaksataudin pysyessä työdiagnoosina glukoosi- ja lipidiarvot kannattaa tarkistaa (**TAULUKKO 2**). Maksan kaikukuvaus voi myös teettää perusterveydenhuollossa. Vaikkei se ole luotettava lievän rasvoittumisen tunnistamisessa, sitä voidaan käyttää etenkin lapsuusiässä harvinaisten kasvainten ja sappitiesairauksien poissulkuaan (1,7,26).

Aiheet erikoislääkärin konsultaatioon ja jatkoselvittelyjen kiireellisyys riippuvat kokonaistilanteesta (**TAULUKKO 3**). Lievästi suurentuneita ALAT-arvoja voidaan yleensä seurata perusterveydenhuollossa. Seurantatiheys määräytyy yksilöllisesti ylipainon vaikeuden, ALAT-arvojen ja riskitekijöiden perusteella. Potilaat, joiden maksa-arvot ovat toistuvasti huomattavasti suurentuneet tai joilla ilmenee muita merkkejä rasvamaksatulehdus- tai fibroosiriskistä, tulee lähettää erikoissairaanhoidon. Tutkimusnäyttö hoitoyksikön merkityksestä kuitenkin puuttuu, ja läheteindikaatiot perustuvat kliiniseen kokemukseen. Lieviä tilapäisiä syitä lukuun ottamatta useimmat erotusdiagnoosiset sairaudet kuuluvat erikoissairaanhoidon hoitoon. Mikäli diagnosointi ja hoito toteutetaan perusterveydenhuollossa, tulee lähete ajankohtaiseksi huonon hoitovasteen tai komplikaatioepäilyn yhteydessä (**TAULUKKO 3**).

Erikoissairaanhoidon tutkimukset. Erikoissairaanhoidon tehtävänä on tarkempi erotusdiagnostiikka ja komplisoituneiden tilanteiden hoito. Erilaiset ulkoiset tekijät sekä geneettiset, endokriiniset, gastrointestinaaliset ja metaboliset sairaudet voivat suurentaa maksa-arvoja (**TAULUKKO 4**). Rasvamaksatauti voi esiintyä myös samanaikaisesti toisen maksasairauden kanssa.

Maksan kaikukuvaus voidaan tehdä, jos sitä ei ole tehty. Magneettikuvaus on luotettavampi menetelmä rasvoittumisen tunnistamiseen, kun taas fibroosin arvioimiseksi voidaan käyt-

TAULUKKO 3. Lähteindikaatioita erikoissairaanhoidon tai erikoislääkärin konsultaatioon lasten suurentuneiden maksa-arvojen ja rasvamaksatauti epäilyn yhteydessä.

Anamneesi	Alle kymmenen vuoden ikä, maksasairauksia suvussa, akuutin maksasairauden kuva, jatkuva väsymys, vuototaipumus, motorisen tai henkisen kehityksen viive, unenaikaiset hengityshäiriöt sekä poikkeavat kuukautiset, vaikea akne ja hirsutismi tytöillä
Statuslöydökset	Ikterus, poikkeavat mustelmat, hämähäkkiuomet, askites, palpoitaessa poikkeava maksa tai perna, vatsan oikean yläneljänneksen kipu, ISO-BMI ≥ 35 kg/m ² , kohonnut verenpaine, lihasheikkous tai muu merkittävä neurologinen poikkeavuus
Laboratoriotutkimuslöydökset	ALAT-pitoisuus toistetusti > 80 U/l ¹ , trombosytopenia, leukopenia, INR $> 1,2$, hyperbilirubinemia, glukoosipitoisuus $\geq 5,6$ mmol/l, glukoosirasituksen kahden tunnin arvo $\geq 7,8$ mmol/l, kolesterolipitoisuus $\geq 6,0$ mmol/l tai LDL-pitoisuus $\geq 4,0$ mmol/l (paasto-arvot), suurentunut TSH- tai CK-arvo
Kuvantamislöydökset	Epäily muusta maksasairaudesta tai komplisoituneesta rasvamaksataudista tai muu merkittävä löydös kuten splenomegalia
Hoitovaste	Ei hoitovastetta (pituuspainon väheneminen tai ainakin lisääntymisen pysähtyminen, maksa-arvojen pieneneminen) 3–12 kuukauden kuluessa ² tai vaikea lihavuus ja nopea lihominen
Muuta	Heikentynyt glukoosinsieto, epäily keliakiasta, tulehduksellisesta suolistosairaudesta tai oireyhtymästä, poikkeava murrosikäkehitys

¹Komplisoitunut rasvamaksatauti voi esiintyä jopa normaalien ALAT-arvojen yhteydessä, joten rajaa tulee pitää vain suuntaa antavana.

²American Diabetes Association 2019 (1,10,27)

³Kokonaisarvion perusteella

ISO-BMI = lasten painoindeksi

TAULUKKO 4. Rasvamaksataudin erotusdiagnostiikkaa ja erikoissairaanhoidon lisätutkimuksia.

Primaariset maksasairaudet	Autoimmuunihapatiitti, Budd–Chiariin oireyhtymä, maksakasvaimet, sappitietaudit, synnynnäiset rakenneviat, trauma, vaskuliitit
Suolistosairaudet	Keliakia, tulehdukselliset suolistosairaudet
Aineenvaihduntasairaudet	Alfa ₁ -antitrypsiinin puutos, glykosylaatiohäiriöt, fruktoosi-intoleranssi, kystinen fibroosi, mitokondrio- ja kertymäsairaudet, tyrosinemia, ureakierron häiriöt, Wilsonin tauti
Endokriiniset sairaudet	Diabetes, hypotalamuksen sairaudet ja kilpirauhasen vajaatoiminta
Pitkäkestoiset infektiot	Epstein–Barrin virus ja sytomegalovirus, virushepatiitit, maksan loiset
Toksiinit	Alkoholi, A-vitamiinin yliannos, maksatoksiset lääkkeet ja luontaistuotteet
Muut	Aliravitsemus, immuunipuutokset, lihassairaudet
Lisätutkimuksia ¹	Seerumin alfa ₁ -antitrypsiini ja -genotyyppi ja keruloplasmiini Plasman aminohappopitoisuudet, immunoglobuliini-, NH ₄ ⁻ , ferritiini-, kupari-, laktaatti- ja ureapitoisuudet, vapaiden rasvahappojen pitoisuus, veren pyruvaattipitoisuus Maksa- ja tumavasta-ainepitoisuudet, hikikoe, virtsan orgaanisten happojen pitoisuudet Geneettiset tutkimukset, magneettikuvaus, maksabiopsia

¹Harkinnan mukaan, **TAULUKOSSA 2** esitettävien tutkimusten lisäksi

tää elastografiaa. Nämä eivät kuitenkaan erota rasvamaksatulehdusta pelkästä rasvamaksasta (1,7,26,28). Lisäksi elastografian saatavuus on vielä rajallinen. Maksabiopsiaa tarvitaan joskus erotusdiagnostisesti taikka rasvamaksatulehduksen tai fibroosin toteamiseksi (1,7,26). Viimeksi mainittuihin viittaavia riskitekijöitä ovat suuri ALAT-pitoisuus, ASAT/ALAT-suhde yli 1, suurentunut perna, tyypin 2 diabetes ja

tietty geenivariantit (**TAULUKKO 1**) (1,26). Riskilaskureita käytetään lähinnä aikuisten tutkimiseen (7).

Hoito

Komplisoitumattoman rasvamaksataudin tai maksasolujen lievän rasvoittumisen hoito onnistuu perusterveydenhuollossa. Tavoitteena

Ydinasiat

- ▶ Lasten ja nuorten ylipainoon liittyvä rasvamaksatauti näyttää yleistyvän.
- ▶ Rasvamaksataudin varhainen diagnoosi saattaa mahdollistaa liitännäisongelmien tehokkaan sekundaariprevention.
- ▶ Perusterveydenhuollon osa sairauden ehkäisyssä ja tunnistamisessa on ratkaiseva, ja etenkin kiireellistä selvittelyä vaativat maksa-arvopoikkeavuudet tulisi erottaa kiireettömistä tilanteista.
- ▶ Lievien tautimuotojen hoidossa elintapainterventiot ja seuranta perusterveydenhuollossa voivat riittää.
- ▶ Erikoissairaanhoidon tulee hoitaa komplisoituneet tilanteet ja koordinoida alueellista toimintaa.

on etenemisen ja liitännäissairauksien ehkäisy eli sekundaaripreventio. Tutkimusnäyttö sekundaariprevention tehokkuudesta on vielä vähäistä. Hoito myötäilee lihavuuden elintapahoitoa, johon kuuluvat ruokavaliomuutokset, fyysisen aktiivisuuden lisääminen ja riittävä uni (1,7,10). Hoitovasteen arviointia vaikeuttavat seuranta-merkkiaineiden vähäisyys ja tavoitteiden epäselvyys. Kuitenkin jo painon 5 %:n väheneminen tai ALAT-arvon pieneneminen 10 U/l saattavat lieventää maksamuutoksia (1,7,29).

Ruokavaliossa vähennetään energiansaantia ja turvataan samalla riittävä ravintoaineiden saanti. Ravitsemusterapeutti on tärkeässä roolissa. Tutkimusnäyttö erityisten ruokavalioiden tehosta on puutteellista, mutta aikuistutkimukset puoltavat tyydyttyneen rasvan vähentämistä (1,30,31). Lisäksi sokerin ja erityisesti fruktoosin välttäminen vähentää maksan rasvoittumista (32,33).

Alle kouluikäisten tulisi liikkua vähintään kolme tuntia ja vanhempien lasten vähintään 1–2 tuntia päivässä. Jo kolme tuntia reipasta liikuntaa viikossa voi vähentää rasvoittumista ja ehkäistä liitännäissairauksia (34). Hyvä kunto on ylipäätään yhteydessä pienempään sairastumisriskiin (1,34,35). Ruutuajan rajaamista

on myös suosittu, mutta termin määrittelemisen on vaativaa ja tutkimusnäyttö ristiriitaista (1,2,10).

Komplisoitunut rasvamaksatauti hoidetaan erikoissairaanhoidossa. Elintapamuutokset muodostavat edelleen hoidon rungon. Metformiinilääkitys parantaa insuliiniherkyyttä mutta ei vähennä maksan rasvoittumista (7,36). E-vitamiinia voidaan harkita rasvamaksatulehduksen hoidossa, joskin hyöty-haittasuhde on epäselvä (1,7,36). Rasvamaksatautiin liittyy suoliston mikrobiomin poikkeavuuksia, mutta probioottien merkitys on epäselvä (7,33). Laihdutuslääkkeet ja lihavuuskirurgia saattavat tulla kyseeseen vaikeasti ylipainoisten hoidossa (1,2,7,37).

Liitännäissairaudet, kuten heikentynyt gluukoosinsieto tai diabetes, dyslipidemia, hypertensio, gynekologiset ongelmat ja uniapnea, tulee hoitaa tehokkaasti. Ylipainon vähentäminen on pääroolissa myös liitännäissairauksien hoidossa, ja muita hoitomuotoja harkitaan yksilöllisesti (2). Kansainväliset hoitosuosituksen puoltavat hepatiittirokotusten antamista (1).

Ennuste ja pitkäaikaisseuranta

Lasten rasvamaksatauti voi edetä aggressiivisemmin kuin aikuisten (1,9,22). Vaikka komplikaatiot ovat harvinaisia lapsuusiässä, osalla tila voi edetä jopa kirroosiin (9). Yhdysvalloissa rasvamaksatauti on nopeimmin yleistyvä syy nuorten aikuisten maksansiirtoihin, ja maksansiirrot yleistyvät myös Pohjoismaissa (38,39). Nopeaa etenemistä ennustavat runsaan ylipainon ohella **TAULUKOSSA 1** esitetyt riskitekijät (22).

Komplisoitumatonta tilaa voidaan yleensä seurata perusterveydenhuollossa. Optimaalista seurantaajautta ei tiedetä, joskin tiiviimpi käyntitiheys parantane hoitotuloksia (1). Käytännössä seuranta kannattaa yksilöllistää iän, ylipainon vaikeuden, riskitekijöiden ja hoitovasteen mukaan. Käynneillä tulee huomioida hoitovasteen ohella etenkin komplisoitumiseen tai liitännäissairauksiin viittaavat löydökset. Kasvu, vyötärön ympäryys, murrosikästatus ja verenpaine tulee kirjata.

Rajoituksistaan huolimatta ALAT-pitoisuus-

den mittausta voidaan käyttää laboratorioseurannassa (1,22,29,40). Poikkeava tulos kannattaa kontrolloida jokaisella käynnillä. Arvon normaalistuttua seurantataajuutta voidaan harventaa, jos pituuspaino vähenee eikä uusia riskitekijöitä ilmene. Perusverikokeiden ja muiden maksa-arvojen säännöllinen seuranta ei yleensä ole tarpeen (1).

Lievästi poikkeavat lipidiarvot ja plasman glukoosin normaalit paastoarvot voidaan (riskitekijöiden mukaan) kontrolloida noin kolmen vuoden välein (**TAULUKKO 3**) (10). Jos arvot suurentuvat, jatkokonsultaatio on aiheellinen (**KUVA**). Kuvantamisseuranta ei yleensä tarvita (1). Elastografiaa voidaan hyödyntää erikoissairaanhoidossa, joskin tutkimusnäyttö tästä puuttuu (28).

Lasten rasvamaksataudin pitkäaikaishoito on moniammatillista tiimityötä, jossa kannattaa hyödyntää erityisesti kouluterveydenhuoltoa sekä tilanteen mukaan esimerkiksi ravitsemusterapeutteja, fysioterapeutteja ja psykologia (10). Perheen sitoutuminen on välttämätöntä. Tärkeä vaihe on siirtymävaihe aikuisuuteen, jolloin potilaan oma vastuunkanto muodostuu pitkäaikaisennusteen kannalta ratkaisevaksi. Nuorta kannattaa tällöin ohjeistaa terveelliseen elämäntyyliin, jossa tärkeää on laadukkaan ruo-

kavalion ja fyysisen aktiivisuuden ohella mahdollisimman vähäinen alkoholin käyttö.

Lopuksi

Rasvamaksatauti on kansanterveydellinen haaste, jota tavataan yhä enemmän lapsillakin (3–5). Hoidon päätavoite on komplikaatioiden ja liitännäissairauksien ehkäisy varhaisen puuttumisen avulla (1). Tämä on oletettavasti myös huomattavan kustannustehokasta (5,38). Sairaus voi komplisoitua jo lapsuusiässä, jolloin varhaisen tunnistamisen ja seurannan merkitys entisestään korostuu (9,22).

Saumaton yhteistyö perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon välillä on välttämätöntä. Tärkeää on erottaa kiireellistä hoitoa vaativat tilanteet lievästä tai ohimenevästä maksa-arvojen suurentumisesta. Selvää konsensusta rasvamaksataudin määritelmästä tai diagnostisista kriteereistä ei vielä ole, ja läheteindikaatiot perustuvat enimmäkseen kliiniseen kokemukseen. Hoitotulosten parantamiseksi tulee pyrkiä yksilölliseen ja kasvuikäisten erityispiirteet huomioivaan lähestymistapaan (2). Lisäksi tarvitaan rohkeita yhteiskunnallisia avauksia terveellisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden edistämiseksi. ■

MARI LEHTIMÄKI*, LL
SEKS, lastenkliniikka

LINNEA ÄÄRELÄ*, LL
SEKS, lastenkliniikka ja lasten terveyden tutkimuskeskus,
Tampereen yliopisto

PAULIINA HILTUNEN, LT, lastengastroenterologi
TAYS, lastenkliniikka

**ARJA LASSILA, Yleislääketieteen erikoislääkäri,
lastenneurologi**
Terveyskeskus, lasten ja perheiden palvelut, Seinäjoen
kaupunki

NINA VUORELA, LT, lastenendokrinologi
Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja
TAYS, lastenkliniikka

**LAURA MERRAS-SALMIO, dosentti,
lastengastroenterologi**
HUS, lastenkliniikka

KALLE KURPPA, professori
Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto;
TAYS, lastenkliniikka
Seinäjoen korkeakoulukeskus ja SEKS, lastenkliniikka

*samanarvoinen osuus

VASTUUTOIMITTAJA
Pekka Lahdenne

SIDONNAISUUDET

Mari Lehtimäki: Ei sidonnaisuuksia

Linnea Äärelä: Apuraha (Orion, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Mary ja Georg C. Ehrnroothin säätiö, Suomalais-Norjalainen Lääketieteen Säätiö, Vatsatautien tutkimussäätiö)

Pauliina Hiltunen: Luentopalkkio (Abbvie, Tillots, Nutricia, Shire)

Arja Lassila: Ei sidonnaisuuksia

Nina Vuorela: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Genzyme, Shire)

Laura Merras-Salmio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Tillots, Baxter, Shire, Takeda)

Kalle Kurppa: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Keliakialiitto asiantuntijaneuvosto, Thermofisher), hankkeet (STM Valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmä), apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Valtion tutkimusrahoitus, Seinäjoen korkeakoulukeskus, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö)

KIRJALLISUUTTA

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, ym. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319–34.
2. Cardel MI, Atkinson MA, Taveras EM, ym. Obesity treatment among adolescents: a review of current evidence and future directions. *JAMA Pediatr* 2020;174:609–17.
3. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814–20.
4. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727–33.
5. Allen AM, Therneay TM, Larson JJ, ym. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology* 2018;67:1726–36.
6. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–10.
7. Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn DM. Update on pathogenesis, diagnostics and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clinical and Experimental Hepatology* 2019;5:11–21.
8. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des* 2013;19:5219–38.
9. Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, ym. 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.
10. Lihavuus (lapsset, nuoret ja aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lihavuustutkijat ry:n ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 3.3.2020]. www.kaypahoito.fi.
11. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 8.1.2020]. www.kaypahoito.fi.
12. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, ym. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, c-glutamyltransferase): effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology* 2018;68:1319–30.
13. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, ym. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0140908.
14. Ärelä L, Nurminen S, Kivelä L, ym. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:1023–9.
15. Viitasalo A, Eloranta AM, Atalay M, ym. association of MBOAT7 gene variant with plasma alt levels in children: the Panic study. *Pediatr Res* 2016;80:651–5.
16. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, ym. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA* 2016;315:2292–9.
17. Lundqvist A, Jääskeläinen S. Lasten ja nuorten ylipaino ja lihavuus. FinLapset -tilastoraportti. Helsinki: Terveystien ja hyvinvoinnin laitos 2019.
18. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, ym. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–93.
19. Schwimmer JB, Dunn W, Norman G, ym. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:1357–64.
20. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, ym. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277–83.
21. Nobili V, Mantovani A, Cianfarani S, ym. Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:802–10.
22. Xanthakos SA, Lavine JE, Yates KP, ym. Progression of fatty liver disease in children receiving standard of care lifestyle advice. *Gastroenterology* 2020;159:1731–51.e10.
23. Goldner D, Lavine J. Nonalcoholic fatty liver disease in children: unique considerations and challenges. *Gastroenterology* 2020;158:1967–83.
24. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, ym. Longitudinal assessment of high blood pressure. *PLoS One* 2014;9:e112569.
25. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, ym. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014;60:839–46.
26. Vajro P, Lenta S, Socha P, ym. 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.
27. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13–28.
28. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:128–41.
29. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, ym. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2121–30.
30. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, ym. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Childhood Obesity* 2013;9:252–60.
31. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, ym. Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. *Diabetes Care* 2018;41:1732–9.
32. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, ym. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:1063–75.
33. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, ym. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;157:1109–22.
34. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Álvarez-Bueno C, ym. Evidence-based exercise recommendations to reduce hepatic fat content in youth- a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:222–31.
35. Ruiz JR, Labayan I, Ortega FB, ym. Physical activity, sedentary time, and liver enzymes in adolescents: the HELENA study. *Pediatr Res* 2014;75:798–802.
36. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, ym. 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.
37. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, ym. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:550–61.
38. Alkhouli N, Ibrahim AH, Nizar NZ, ym. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transplant International* 2016;29:418–24.
39. Holmer M, Melum E, Isoniemi H, ym. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver Int* 2018;38:2082–90.
40. Newton KP, Lavine JE, Wilson L, ym. Alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase predict histologic improvement in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2021;73:937–51.