

НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ ПРИ СЛАБИ ИЛИ ДРУГА РЯДКА ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Павлина Бойкова-Вълчева, Диана Ганчева, Антония Атанасова

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет – Варна

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN LEAN INDIVIDUALS OR ANOTHER RARE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS – A CLINICAL CASE

Pavlina Boykova-Valcheva, Diana Gancheva, Antonia Atanasova

Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ е основно свързана със затлъстяването и свързаните му коморбидности, но също така би могла да се наблюдава и при индивиди с нормален или граничен BMI. Това е т. нар. НАМЧБ при слаби и представлява субфенотипна изява на неалкохолната мастна чернодробна болест. Слабите индивиди с НАМЧБ показват по-леки признаци на метаболитния синдром, в сравнение с тези със затлъстяване, но са с по-висока честота на метаболитни промени, като дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност и диабет, в сравнение със здрави контроли. Поставянето на диагнозата на НАМЧБ изисква изключване на вторични причини за чернодробна стеатоза, както и изключване на дневна алкохолна консумация ≥ 30 гр. абсолютен алкохол за мъже и ≥ 20 гр. абсолютен алкохол за жени.

Клиничен случай: Представяме клиничен случай на мъж на 29 години, постъпил в клиниката с оглед диагностично уточняване във връзка с ехографски данни за изразена чернодробна стеатоза, съпроводена с лекостепенна хепатоспленомегалия. Липсват данни за известен захарен ди-

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a socially significant health problem and it affects around a billion people on a global scale. NAFLD is the most common reason for liver damage worldwide and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Non-alcoholic fatty liver disease is generally associated with obesity and the related comorbidities, but it can also develop in subjects with a normal body mass index (BMI). This sub-phenotype of NAFLD is called lean NAFLD. Lean subjects with NAFLD have milder features of the metabolic syndrome when compared with obese patients. Nonetheless, they have a higher prevalence of metabolic alterations (e.g., dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, and diabetes) compared with healthy controls. The diagnosis of NAFLD requires the exclusion of both secondary causes and of a daily alcohol consumption ≥ 30 g for men and ≥ 20 g for women.

Clinical Case: We present the clinical case of a 29-year-old man, who was admitted to the hospital because of diagnostic evaluation of ultrasound findings of severe liver steatosis accompanied with mild hepatosplenomegaly. There was no evidence of diabetes mellitus, hypertensive disease or obesity. The patient was overweight but without obesity: height – 187 cm., weight – 108 kg, BMI – 30, waist circumference – 111 cm. Laboratory examination revealed: normal blood count, normal level of CRP, AST, ALT, AF, total bilirubin, mild elevation of GGT and normal synthetic liver function tests. The lipid profile showed el-

абет, ХБ или затлъстяване. Пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване: ръст 187 см, телесно тегло 108 кг, BMI – 30, коремна обиколка 111 см. От лабораторните изследвания нормална ПКК, CRP, нормални АСАТ, АЛАТ, АФ и билирубин, леко повишен ГГТ, нормална синтетична чернодробна функция. Изследването на липидната обмяна показва повишени нива на LDL холестерол и ниско ниво на HDL холестерол. Проведен е лабораторен хепатологичен скрининг, при който са изключени хронични вирусни хепатити, болест на Уилсън и хемохроматоза, аутоимунна чернодробна болест. Неинвазивните скорове за доказване наличие на стеатоза показва високи стойности. NAFLD fibrosis score: -3.35 и FIB-4 index: 0.52 отхвърлят наличието на значима фиброза. При ехографското изследване данни за изразена чернодробна стеатоза – 3 ст., горнограничен размер на черния дроб и лекостепенна спленомегалия. Фиброскан еластографията показва нормална плътност на черния дроб – 4.8 кПа, при CAP – 304 db/m, което доказва наличие на високостепенна стеатоза. Имайки предвид физикалните данни, категоричните резултати от неинвазивните скорове за стеатоза, ехографското изследване, данните от фиброскан еластографията и след изключване на алкохолна консумация и на други по-чести причини за стеатоза, се прие диагноза НАМЧБ при слаби. Направи се и изследване на суха капка кръв за лизозомални ензими, при което се изключи болест на Гоше. Установи се ниско ниво на кисела сфингомиелиназа, което е индикация за Niemann Pick A/B болест, която представлява рядка наследствена аутозомно-рецесивна болест, засягаща липидния метаболизъм.

Заклучение: Клиничният случай представя пациент без затлъстяване, с категорични лабораторни, ехографски и фиброскан данни за НАМЧБ. В диференциално диагностичен план установихме данни за рядка наследствена болест – болестта на Niemann Pick, протичаща с нарушение в обмяната на мазнините. Клиничният случай доказва широкия спектър от диференциални диагнози при слаби пациенти с НАМЧБ.

evated level for LDL cholesterol and low HDL cholesterol. Underlying chronic viral hepatitis, autoimmune liver diseases, Wilson's disease and hemochromatosis were ruled out. The calculated non-invasive scores for steatosis were high. The NAFLD fibrosis score: -3.35 and FIB-4 index: 0.52, ruled out presence of significant fibrosis. Abdominal ultrasound examination showed liver steatosis grade 3, upper limit of normal size, mild splenomegaly. Liver transient elastography (TE) with fibroscan revealed normal liver stiffness – 4.8 kPa and CAP – 304 db/m that proved the presence of severe steatosis. Based on physical examination data, definite results of non-invasive scores for steatosis, ultrasound examination and fibroscan elastography, and after excluding alcohol consumption and other common causes for steatosis, we established the diagnosis lean non-alcoholic fatty liver disease. We performed an examination for lysosomal enzymes from dried blood that ruled out classic Gaucher disease. Low activity of acid sphingomyelinase was found, which was indicative of Niemann-Pick disease A/B – rare inherited autosomal recessive condition involving lipid metabolism.

Conclusion: The clinical case presents a patient without obesity, with definite laboratory, ultrasound and fibroscan data for non-alcoholic fatty liver disease. As a differential diagnosis we found a rare inherited condition – Niemann-Pick disease, characterized by impaired lipid metabolism. Our clinical case proves the broad spectrum of differential diagnoses of patients with NAFLD.

Ключови думи: неалкохолна мастна чернодробна болест, слаби пациенти, без затлъстяване, BMI

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, lean patients, non-obese, BMI

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягаща близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: Неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолна стеатозен хепатит (НАСХ). НАСЧ се счита, че е непрогресивната форма на НАМЧБ, при която има минимална до липсваща прогресия до цироза и липса на чернодробно-свързана смъртност, докато НАСХ е прогресивната форма, водеща до развитие на фиброза, цироза, хепатоцелуларен карцином и повишена чернодроб-

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на мъж на 29 години, постъпил в клиниката с оглед диагностично уточняване във връзка с ехографски данни за изразена чернодробна стеатоза, съпроводена с лекостепенна хепатоспленомегалия. При пациента липсват данни за известен захарен диабет, ХБ или затлъстяване. Антропометричните измервания са: ръст 187 см, телесно тегло 108 кг, ВМІ – 30, коремна обиколка 111 см, според които пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване. От лабораторните изследвания нормален НВ, левкоцити, Тр, СРР, нормални АСАТ, АЛАТ, АФ и билирубин, леко повишен ГГТ, нормална синтетична чернодробна функция (Табл 1).

Табл. 1. Лабораторни резултати – ПКК, биохимия

Нв	Leu	Tr	CRP	АСАТ	АЛАТ	ГГТ	АФ	Общ билир.	Албумин	ПИИ%	ХЕ
161	5,63	248	1,39	25	31	70	74	17	49	101%	10894

но-свързана смъртност. НАМЧБ е основно свързана със затлъстяването и свързаните му коморбидности, но също така би могла да се наблюдава и при индивиди с нормален или граничен ВМІ. Това е т.н. НАМЧБ при слаби и представлява субфенотипна изява на неалкохолната мастна чернодробна болест. Слабите индивиди с НАМЧБ показват по-леки признаци на метаболитния синдром, в сравнение с тези със затлъстяване, но показват по-висока честота на метаболитни промени, като дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност и диабет, в сравнение със здрави контроли. НАМЧБ при слаби е много добре проучена сред азиатската раса, но съществуват значително по-малко литературни данни за европейската раса. Поставянето на диагнозата на НАМЧБ изисква изключване на вторични причини за чернодробна стеатоза, както и изключване на дневна алкохолна консумация ≥ 30 гр. абсолютен алкохол за мъже и ≥ 20 гр. абсолютен алкохол за жени.

При пациента е проведен лабораторен хепатологичен скрининг, при който са изключени други възможни причини за чернодробна стеатоза – хронични вирусни хепатити, болест на Уилсън и хемохроматоза, автоимунна чернодробна болест. Изчислен е НОМА index – 2.2, който показва горногранична стойност. Изследването на липидната обмяна показва повишени нива на LDL холестерол и ниско ниво на HDL холестерол (Табл. 2). Изчислени са следните скорове за доказване наличие на стеатоза: FLI: 91 и Hepatic steatosis index: 42.8, като и двата сора са с високи стойности и показват много висока вероятност за наличие на стеатоза. Изчисли се и Lipid accumulation product, който е със стойност 80.5. Този скор оценява вероятността за наличие на стеатоза, метаболитен синдром и кардиоваскуларния риск и показва много висока стойност. С оглед оценка на степента на фиброзата са изчислени и следните скорове: NAFLD fibrosis score: -3.35 и FIB-4 index: 0.52, отхвърлящи наличието на фиброза.

Табл. 2. Лабораторни резултати – липиден профил

Холестерол	Триглицериди	LDL холестерол	HDL холестерол
5.02	1.75	3.34	0.88

При ехографското изследване има данни за изразена чернодробна стеатоза – 3 ст., горнограничен размер на черния дроб (143 мм по ДМКЛ) и лекостепенна спленомегалия (слезка с размер 145/68 см, обем 98,57 см³). Извършена е фиброскан еластография, която показва нормална плътност на черния дроб – 4.8 кПа, IQR – 0.9, 20% варибилност, доказваща липсва на напреднала фиброза. Измерването на стеатозата показва CAP – 304 db/m, IQR – 57, 19% варибилност, което доказва наличие на стеатоза. Въз основа на този показател, според последни литературни данни за корелацията между стойността на CAP и степента на стеатозата, при нашия пациент стеатозата се оценява като тежка (Фиг. 1). Предложено е провеждане на чернодробна биопсия, която пациента отказва.



Фиг. 1. Фиброскан еластография

Имайки предвид физикалните данни, категоричните резултати от неинвазивните скорове за стеатоза, ехографското изследване, данните от фиброскан еластографията и след изключване на алкохолна консумация и на други по-чести причини за стеатоза, се прие диагноза неалкохолна мастна чернодробна болест. При ВМІ със стойност 30, при ръст 187 см и телесно те-

гло 108 кг, пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване, поради което се прие диагноза неалкохолна мастна чернодробна болест при слаби, но се направи и изследване на суха капка кръв за лизозомални ензими, което доказва нормално ниво на бета-глюкозидаза, изключващо болест на Гоше. Установи се ниско ниво на кисела сфингомиелиназа, което е индикация за Niemann-Pick A/B болест, която представлява рядка наследствена автозомно-рецесивна болест, засягаща липидния метаболизъм. Наблюдава се натрупване на липиди в слезката, черния дроб, белите дробове, костен мозък или мозък. Болестта на Niemann-Pick тип В се асоциира с мутация на SMPD 1 гена, отговарящ за продукцията на ензима кисела сфингомиелиназа.

ДИСКУСИЯ

НАМЧБ е обществен здравен проблем с глобално значение, засягащ приблизително един милиард индивиди по света. НАМЧБ се определя с наличие на чернодробна стеатоза в над 5% от хепатоцитите, установена чрез образни изследвания или хистологично изследване при индивиди, употребяващи малко количество или никакъв алкохол, и при които е изключено наличие на вторична причина за стеатоза. Неалкохолната мастна чернодробна болест е най-честата чернодробна увреда в Западните страни, засягаща 17-46% от възрастните (1,2). Честотата на НАМЧБ е паралелна с честотата на разпространение на метаболитния синдром и неговите компоненти, които увеличават риска от развитие на по-напреднала болест (3). В световен мащаб се наблюдава нарастване на честотата на метаболитния синдром, както и епидемия от затлъстяване, което предполага тенденция за увеличаване на честотата и на НАМЧБ. Обичайният фенотип, който се асоциира с НАМЧБ, е затлъстяването, което е свързано с метаболитния синдром и свър-

заните с него ЗД тип 2, хипертонична болест и дислипидемия. Не всички пациенти със затлъстяване развиват НАМЧБ, но и НАМЧБ може да се установи при пациенти без затлъстяване. НАМЧБ се открива и при хората с нормално телесно тегло (слаби), по-често при жени в млада възраст и при пациенти с нормални чернодробни ензими. Въпреки това, чернодробната болест при тях може да е напреднала (4). За наличието на НАМЧБ при пациенти без затлъстяване се съобщава при деца и възрастни с различна етническа принадлежност, но по-често сред азиатците. Съществуват голям брой проучвания при пациенти с НАМЧБ при слаби сред азиатската популация и по-малък брой сред останалата популация. Глобално съобщаваната честота на НАМЧБ при слаби варира между 3% и 30%. НАМЧБ без затлъстяване се дефинира, като наличие на НАМЧБ при пациенти с ВМІ по-нисък от 25 кг/м² за азиатската популация, цитирано в източни проучвания, и по-нисък от 30 кг/м² за европейската раса цитирано от западни проучвания. Сред пациентите с НАМЧБ без затлъстяване, тези с НАМЧБ при слаби (lean NAFLD) се дефинират като пациенти с ВМІ по-нисък от 23 кг/м² за азиатската популация и по-нисък от 25 кг/м² за европейската раса (5).

Съществуват малко проучвания и данни за хистологията при НАМЧБ без затлъстяване. Повечето проучвания, базирани на чернодробни биопсии, предполагат, че наличието на неалкохолен стеатопатит и фиброза при пациенти с НАМЧБ със и без затлъстяване не се различават. Предполага се, че висцералният тип затлъстяване, обратно на общото затлъстяване, високият холестеролов и фруктозен прием и генетични рискови фактори са свързани с появата на НАМЧБ при слаби (5,6). Патолофизиологичните механизми при тези пациенти включват дисфункция на мастната тъкан (висцерално затлъстяване, промени в адипоцитната диференциация и нарушен липиден търноувър), промени в телесната композиция (намалена мускулна маса), генетична предиспозиция и епи-

генетични промени, явяващи се рано през живота, промени в чревния микробиом (7). В клиничен аспект пациентите с НАМЧБ без затлъстяване се представят с нормален ВМІ, но с налични метаболитни промени, подобни на тези, свързани със затлъстяването. Това е т.нар. подтип пациенти „метаболитно със затлъстяване, но с нормално тегло“, чийто метаболитен профил показва характеристики на инсулинова резистентност. ВМІ не презентира разпределението на мазнините по тялото. Доказва се, че при пациенти с еднакъв ВМІ натрупването на мазнините в абдоминалната област има важни метаболитни последствия. Счита се, че висцералната мастна тъкан, асоциирана с метаболитния синдром, води до НАМЧБ. При пациентите с НАМЧБ без затлъстяване се установява по-висока честота на компонентите на метаболитния синдром – високо ниво на триглицериди и при двата пола, високо кръвно налягане, нарушена гликемия на гладно, нисък HDL холестерол при жените, в сравнение със здрави индивиди. Също така слабите пациенти с НАМЧБ имат по-добър и по-благоприятен метаболитен и възпалителен профил, в сравнение с пациентите с НАМЧБ и затлъстяване (8).

Наличието на НАМЧБ не трябва да се negliжира при пациенти с нормално телесно тегло. НАМЧБ при тези пациенти е индикатор за по-голям риск от наличие на метаболитни нарушения и сърдечно-съдова заболеваемост. В същото време, при тези пациенти с НАМЧБ и липса на затлъстяване се налага провеждане на по-обстойна диференциална диагноза за изключване на други вторични причини за чернодробна стеатоза, като висок фруктозен прием, вродена и придобита липодистрофия (вкл. при антиретровирусна терапия за HIV), малнутриция, ендокринни нарушения (поликистичен овариален синдром, хипотиреоидизъм или дефицит на растежен хормон), лекарствено свързани (амиодарон, метотрексат, тамоксифен), йеюнален байпас, гладуване, тотално парентерално хранене. Съществена група заболявания в диференциално диагностичен план са и ред-

ките вродените метаболитни дефекти – фамилна хипобеталипопротеинемия (FHBL) и лизозомната кисела липазна недостатъчност (LAL-D) (7). Към тези заболявания може да се добави и болестта на Niemann-Pick, при която се наблюдава натрупване на липиди в черния дроб, както е описаният клиничен случай.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничният случай представя пациент без затлъстяване, с категорични лабораторни, ехографски и фиброскан данни за неалкохолна мастна чернодробна болест. В диференциално-диагностичен план установихме данни за рядка наследствена болест – болестта на Niemann-Pick, протичаща с нарушение в обмяната на мазнините. Клиничният случай доказва широкия спектър от диференциални диагнози при слаби пациенти с НАМЧБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
4. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008;48(3):792-8. doi: 10.1002/hep.22429.
5. Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):474-485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
6. Verdelho Machado M, Cortez-Pinto H. Fatty liver in lean patients: is it a different disease? *Ann Gastroenterol.* 2012;25(1):1-2.
7. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis.* 2019;39(1):86-95. doi: 10.1055/s-0038-1677517.
8. Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, et al. Prevalence and profile of nonalcoholic fatty liver disease in lean adults: Systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2020;4(7):953-972. doi: 10.1002/hep4.1519.

Адрес за кореспонденция:

Павлина Бойкова
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: pavlina_gbv@abv.bg