Diagnosticul creşterii cronice a transaminazelor, de cauză obscură

D. Olteanu, Cristina Olariu
Spitalul Universitar de Urgență Bucureşti

Abstract

An elevated value of aminotransferase at two different determinations is considered abnormal and request several investigations for diagnosis. The persistence of elevated aminotransferase for at least 6 months is considered chronic. The main causes for chronic elevated aminotransferase are: chronic viral liver diseases, alcoholic liver diseases, non-alcoholic steatohepatitis, venous stasis (cardiac failure); the unusual causes are: Wilson disease, haemochromatosis, alpha1-antytripsin deficiency, sclerosing colangitis, extrahepatic disorders. An algorithm for investigation of this biochemical abnormalities is presented in this article.

Creşterea transaminazelor se afirmă atunci când valorile acestora depaşesc normalul la cel puțin două determinări. Dacă la a doua determinare valorile sunt normale, atunci nu sunt necesare alte investigații. Creşterea transaminazelor este semnificativă când depăşeşte de două ori valoarea normală. La valori mai mici de 2xN, dacă se exclud afecțiunile hepatice din **Tabelul I**, creşterea cronică a transaminazelor la asimptomatici nu are mare importanță clinică (1), deşi fibroza se poate instala (2).

Creşterea transaminazelor se defineşte ca fiind cronică atunci când persistă mai mult de 6 luni. Anamneza, examenul clinic şi examenele curente de laborator ale bolnavului cu suferință hepatică permit de obicei fără dificultate diagnosticul. Cel mai frecvent, cauzele sunt (vezi **Tabelul II**): hepatita cronică şi ciroza virală, boala hepatică alcoolică, steatohepatita nonalcoolică, hepatita toxică, ficatul de stază. Cauze mai rare sunt: hepatita autoimună, hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de alfa$_1$ antitripsină (α_1ATT), colangita sclerozantă. Până la 25% dintre adulții asimptomatici pot avea creşteri uşoare-moderate ale transaminazelor (3). Circa 33% din aceştia prezintă valori normale la retestare.

---

* **Abrevieri:**
α_1ATT = alfa 1 antitripsina
ASAT = aspartataminotransferaza (GOT = glutamic oxalacetic transaminaza)
ALAT = alaninaminotransferaza (GPT = glutamic piruvic transaminaza)
IMC = indice de masă corporală
ANA = antinuclear antibodies (anticorpi antinucleari)
ASMA = anti smooth muscles antibodies (anticorpi antimuşchi neted)
LKM_1 = anti liver-kidney microsomes type1 (anticorpi antimicrosomali din rinichi şi ficat tip1)
PBH = puncție biopsie hepatică (transcutanată)
PCR = polymerase chain reaction
γGT = gama glutamil transpeptidaza
ASGPR = asialoglicoproteinreceptor
LC1 = liver citosol type 1
ANCA = antineutrophil citoplasmic antibodies
LP = liver pancreas
SLA = soluble liver antigen
HDL colesterol = high-density lipoprotein cholesterol
VLDL = very-low-density lipoproteins

Tabelul I. ***Cauze hepatice ale creşterii transaminazelor cu evoluţie ocultă***

- Hepatita cronică B şi C, ciroza virală cu markeri virali obişnuiţi negativi
- Boala hepatică alcoolică (la doze mici de alcool)
- Hepatita medicamentoasă
- Steatoza şi steatohepatita nonalcoolică
- Hepatita (şi ciroza) autoimună negativă pentru ANA, ASMA şi LKM_1
- Ficatul de stază
- Boala Wilson
- Hemocromatoza
- Deficitul de alfa 1 antitripsină
- Colangita sclerozantă

Tabelul II. ***Cauze extrahepatice ale creşterii transaminazelor***

- Hemoliza
- Afectarea musculaturii striate - erori metabolice înnăscute
- Polimiozita
- Efortul prelungit regulat
- Afecţiuni tiroidiene (hipo, hipertiroidie)
- Enteropatia glutenică (Sprue celiac)
- Macro-ASAT
- Insuficienţa suprarenală
- Anorexia psihogena, bulimia
- Alimentaţia parenterală
- Creşterea transaminazelor la omul sănătos

Unii dintre cei rămaşi cu ALT ↑ la resetare au boală acută de ficat. Restul sunt incluşi în categoria creşterii cronice a transaminazelor.

Prevalenţa creşterii cronice a transaminazelor este de 7,9% (4). În 90% din cazuri etiologia poate fi elucidată prin explorarea curentă şi mulţi pacienţi se dovedesc a suferi de steatohepatită sau hepatită C. 10% din hipertransaminazemiile cronice nu îşi fac dovada etiologică (5,6): creştere cronică inexplicabilă a transaminazelor.

Creşterea cronică (≥6 luni) a transaminazelor se denumeşte *inexplicabilă* când explorarea curentă este negativă (**Tabelul III**): anchetă negativă; examen clinic neconcludent; Ag HBs şi anti-VHC absente; glicemie, HDL-colesterol, indice de masă corporală (IMC) normale; ecografie hepato-biliară normală; ANA, ASMA, LKM_1 absente sau titruri mici; α_1ATT, ceruloplasminemie, cuprurie, feritinemie şi coeficient de saturaţie a transferinei normale.

Strategia diagnostică (1,2,7,8) pentru elucidarea hipertransaminazemiilor cronice inexplicabile presupune reluarea anamnezei, a examenului clinic şi extensia explorărilor, recurgând în anumite situaţii la puncţia biopsie hepatică, toate acestea pe parcursul a trei etape:

A. depistarea unor boli hepatice care evoluează ocult sau atipic (vezi **Tabelul IV**);

B. în caz de insucces al etapei precedente, probe pentru depistarea unor cauze rare, extrahepatice ale hipertransaminazemiei (**Tabelul V**);

C. în caz de eşec al etapelor A şi B, observaţie cu reevaluare şi PBH .

Tabelul III. ***Explorări şi criterii care trebuie să fie negative pentru a afirma creşterea cronică inexplicabilă a transaminazelor***

1. Neagă aportul de alcool
2. Neagă hepatotoxice
3. HBs Ag negativ; anti-VHC negativ
4. IMC, glicemie, HDL-colesterol – normale
5. ANA, ASMA, LKM_1 – absent
6. α_1ATT, cuprurie, ceruloplasmina serică – normale
7. ecografie hepatobiliară – normală
8. feritinemie, coeficient saturaţie transferină, fier seric, capacitate totală de legare a fierului- normale; supraîncărcarea cu fier sugerează hemocromatoza, care este mai frecventă la vârstnici, dar poate exista şi în afara ei (astfel, în steatohepatita nonalcoolică ea există în 50% din cazuri; saturaţie a transferinei 45-50% şi/sau creşterea feritinemiei); mutaţia genetică care stă la baza celor mai multe cazuri (HFE) poate fi identificată; PBH nu este necesară la cei cu hemocromatoză ereditară şi cu teste hepatice nealterate, dacă sunt < 40 ani (6)
9. electroforeză normală

Tabelul IV. ***Explorări în vederea depistării unor cauze obişnuite dar cu tablou ocult sau atipic, care explică creşterea transaminazelor***

1. ADN-VHB, ARN-VHC } PCR
2. Anti SLA, Ag histocompatibilitate al bolilor autoimune, alți autoanticorpi (anti SLA, anti ASPGR, aLC1, aLP, pANCA)
3. Testul transferinei carbohidrat deficiențe
4. Diagnosticul sindromului metabolic – a insulinorezistenței: insulinemia, C peptida
5. Fenotiparea alfa 1 antitripsinei; imunohistochimie, focalizarea izoelectrică a α_1ATT circulante
6. PBH
7. Dozări repetitive ale cupruriei şi ceruloplasminei

Tabelul V. ***Explorări în vederea depistării unor cauze rare, extrahepatice, ale ↑ transaminazelor***

1. Teste pentru evaluarea hemolizei
2. Creatinkinaza, aldolaza (afecțiuni musculare)
3. TSH,T3,T4(hipo, hipertiroidie)
4. Testul la ACTH (insuficiență suprarenală)
5. Anticorpi antiendomisium; biopsie jejun (enteropatia la gluten)
6. Pentru depistarea macro-ASAT: metodele turbidimetrice pentru dozarea imunoglobulinelor şi cromatografia pentru detecția complexului Ig-ASAT

Pe parcursul acestui proces diagnostic, PBH se recomandă:

1. la bolnavii simptomatici la care elementele clinice şi biologice sugerează boală hepatică severă;

2. la bolnavii la care explorările sugerează o anume boală hepatică: alcool, virus, HAI, $\downarrow\alpha_1$ATT, boală Wilson;

3. în diagnosticul prezumtiv de steatohepatită nonalcoolică în care: lipseşte steatoza la examenul ecografic; sindromul metabolic nu este bine precizat; este prezent mai mult un factor predictiv pentru fibroză (7,19,26,31); după ≥6 luni de supraveghere (cu scăderea greutății corporale) transaminazele totuşi nu scad;

4. bolnavul asimptomatic la care, sub observație, etiologia este neelucidată şi transaminazele nu scad.

A. Afecțiuni hepatice oculte sau cu evoluție atipică însoțite de creşterea transaminazelor

În caz de creştere cronică a ASAT, originea hepatică este susținută când este crescută şi ALAT. Dacă ALAT este normală, o afecțiune a musculaturii scheletice este mai probabilă.

1. Hepatita cronică virală ocultă

Infecția ocultă cu VHB evoluează cu încărcătură virală joasă, la bolnavi Ag HBs negativ dar cu VHB-ADN prezent (prin PCR). ADN-VHB a fost detectat prin PCR la mai puțin de 5% dintre cei care nu au nici un marker serologic al infecției VHB, la 10% din cei clasați ca vindecați de hepatită B şi la 25% din cei cu anti HBc prezent izolat (9).

Infectia ocultă VHC evoluează fără anti-VHC dar cu ARN-VHC (prin PCR) prezent (4,8). Un studiu recent (32) efectuat pe 100 bolnavi cu creştere inexplicabilă a transaminazelor (serologie negativă la probe repetate pentru infecția VHC ori alte cauze de boală hepatică) demonstrează prezența intrahepatică a ARN-VHC prin PCR la 57 bolnavi; la 43 din subiecți ARN-VHC nu este decelabil. Din cei 57 bolnavi, la 40 se detectează ARN-VHC şi în mononuclearele circulante; morfologic, la 27 dintre cei 57 bolnavi se evidențiază leziuni minime (inflamație, fibroză) şi ciroză la 3 bolnavi; leziunile sunt semnificativ mai frecvente la cei 57 bolnavi cu ARN-VHC detectabil în ficat decât la lotul de 43 subiecți cu ARN-VHC nedetectabil. Acest studiu necesită confirmări în continuare şi pune probleme de viitor în ceea ce priveşte contagiozitatea acestei categorii (cu ARN-VHC evidențiabil numai intrahepatic) ca şi a oportunității tratamentului antiviral.

2. Consumul de alcool – deşi negat de pacienți, este posibil un consum ocult, moderat de alcool (<50g/24h) capabil să genereze boala hepatică alcoolică. ALAT nu creşte de obicei peste 5xN iar ASAT mai mult de 8xN. Argumente pentru o boală hepatică alcoolică sunt: raportul

ASAT/ALAT>2, γGT≥2xN (mai ales asociat cu ASAT/ALAT>2). ASAT/ALAT>1 creşte şi în hemoliză, boli musculare; raportul ASAT/ALAT nu are destula sensibilitate iar γGT nu are specificitate, astfel încât pot surveni probleme de diagnostic. O sensibilitate şi specificitate înaltă o are aprecierea nivelului transferinei carbohidrat deficiente (desialilate) (10,11). Creşterea ASAT trebuie sa dispară în câteva săptămâni de abstinență dacă s-a datorat alcoolului.

3. Hepatita autoimună – poate evolua fără prezența autoanticorpilor autoimuni clasici (ANA, ASMA şi LKM_1) sau cu prezența unor titruri nesemnificative ale acestora. Scorul diagnostic al HAI elaborat de grupul internațional pentru HAI poate fi util. Argumente pentru diagnosticul de HAI vor fi în aceste cazuri: prezența bolii la femeia tânără, PBH cu prezența dominantă a plasmocitelor, asocierea altor boli autoimune la bolnav sau rudele acestuia, proba terapeutică la prednison (răspuns evident în cazul HAI), absența oricăror markeri virali căutați prin PCR, prezența altor autoanticorpi care nu se explorează curent şi necesita laboratoare specializate: anti SLA, anti ASPGR, aLC1, aLP, pANCA, antiglicosfingolipid (sulfatidă) şi prezența antigenelor de histocompatibilitate ale bolilor autoimune (DR3-DR4, B8, A1). În caz de negativitate a tuturor testărilor, boala va fi clasată în sfera hepatitei/cirozei criptogenetice.

4. Ficatul de stază – generează uneori creştere cronică a transaminazelor. Semnele clinice ale bolii cardiace, ecocardiografia, caracterele clinice ale ficatului de stază permit diagnosticul.

5. Medicamentele şi alte substanțe hepatotoxice – răspund de 7,6% din hipertransaminazemiile cronice inexplicabile (12). Dintre afectările toxice ale ficatului, majoritatea sunt acute şi numai 5% sunt cronice (13). În absența markerilor virali, a unei HAI, a bolii Wilson şi a deficitului de alfa 1 antitripsină, posibilitatea afectării toxice a ficatului creşte.

Diagnosticul se bazează pe anchetă urmată de eliminarea din medicația bolnavului, pe rând, a medicamentelor cu potențial hepatotoxic (vezi **Tabelul VI**). Dacă la această măsură transami-

Tabelul VI. ***Medicamente şi alte substanțe cu potențial hepatotoxic, care pot determina creşterea transaminazelor*** (modificat după 1, 7)

A. Creşteri cronice ale transaminazelor	
Hepatita cronică, ciroza	acid valproic, amiodarona, aspirina, halotan, izoniazida, metotrexat, alfametildopa, nitrofurantoin, vitamina A, papaverina, terapii herbale (Chaparral, Germandre)
Steatoza, steato-hepatita, fosfolipidoza	corticosteroizi, metotrexat, asparaginaza, AINS (aspirina), acid valproic, tetraciclina, amineptina, tianeptina, dietilstilbestrol, diltiazem, nifedipina, tamoxifen, toremifen, amiodarona, perhexilina
Granulomatoza	Alopurinol, carbamazepin, chinidina, sulfonamide, săruri de aur, fenilbutazona, penicilamina, dapsona
B. Alte hepatotoxice care pot creşte transaminazele	
Droguri	Steroizi anabolizanți, cocaina, fenciclidina (*angel dust*) ecstasy (5-metoxi-3,4-metilendoximetanfetamina)
Substanțe adezive, solvenți	Cleiuri cu toluen, tricloroetilena, cloroform
Antibiotice	Peniciline sintetice, ciprofloxacina, ketoconazol, fluconazol
Statine	Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin
Antiepileptice	Fenitoin, carbamazepina şi alte antiepileptice
Antidiabetice	Derivate de sulfoniluree (glipizida)
Terapii herbale şi homeopatice	Din China (Ji bu huan, Ephedra), Gentiana, Alchemilla, Senna, cartilajul de rechin, Scutellaria

nazele scad sau rămân la valori mai mici de 3xN, atunci bolnavul va rămâne sub observație. Dacă transaminazele cresc în timp, se indică PBH. Elementele morfologice care indică o afectare toxică hepatică sunt: steatoză, steatohepatită, granuloame, prezența de eozinofile, colestază sau colestază însoțită de leziune hepatocitară.

6. Steatohepatita nonalcoolică – explică o treime din cazurile de creştere a transaminazelor; acestea cresc, de obicei, la valori de până la 3xN. Diagnosticul este sugerat cu o predictivitate de 56% (14) de creşterea transaminazelor însoțită de creşterea moderată a γGT cu fosfataza alcalină serică normală, în prezența unei hepatomegalii adesea dureroase, cu steatoză hepatică ecografic sau la tomografie computerizată la un subiect cu obezitate asociată cu diabet şi/sau sindrom metabolic (numit înainte „sindrom X"). [Sindromul metabolic se afirmă în prezența a cel puțin trei dintre criteriile (15,16): 1. circumferința taliei mai mare de 102 cm la bărbat şi mai mare sau egală cu 88 cm la femei, rezultat al insulinorezistenței; 2. hipertensiunea arterială; 3. HDL colesterol ↓; 4. intoleranță la glucoză; 5. trigliceridemie ↑]. Aceste elemente trebuie să se însumeze la un subiect la care markerii virali şi cei autoimuni clasici sunt absenți, nu există istoric de consum de droguri hepatotoxice şi nici consum de alcool (14,18-20). Un număr semnificativ de ciroze clasate criptogenetice se dovedesc astăzi a fi evoluții ale steatohepatitei nonalcoolice. De asemenea, leziunile de fibroza hepatică sau fibroza septală provin uneori prin evoluția unei steatohepatitei nonalcoolice. Dificultățile de diagnostic se datorează faptului că, în prezența elementelor sugestive de mai sus, ficatul poate fi bioptic normal sau să ofere o altă leziune, cum ar fi colangita sclerozantă (21). Dificultățile diagnostice apar, de asemenea, datorită deficitelor ecografiei în a depista steatoza (sensibilitate 0,89-0.95 şi specificitate 0,85-0,89) (18,22) şi prin faptul că sindromul metabolic este uneori incomplet, fiind reprezentat numai printr-un singur criteriu din cinci. În aceste situații, în diagnosticul steatohepatitei nonalcoolice la obezi are valoare asocierea: hipertensiunii arteriale, creşterea transaminazelor, insulinorezistența (21). Chiar şi numai insulinorezistența izolată, asociată cu un singur criteriu al sindromului metabolic, poate fi suficientă pentru a sugera steatohepatita nonalcoolică în cazuri de creştere cronică a transaminazelor (23). Insulinorezistența se afirmă în prezența creşterii circumferintei taliei (creşterea lipidelor la nivelul abdomenului) sau/şi prin dozarea C-peptidei şi a insulinemiei (care este crescută)*.

Diagnosticul de steatohepatită este confirmat prin PBH care evidențiază infiltrarea grasă hepatocitară, fibroză pericentrală şi septală, necroze hepatocelulare. Uneori se identifică incluzii citoplasmatice hialine care nu se disting de corpii Mallory care caracterizează mai ales boala hepatică alcoolică (24). PBH nu poate întotdeauna diferența steatoza pură față de steatohepatită şi nu poate uneori evalua fibroza (18,20).

PBH se indică mai ales în absența elementelor ecografice de steatoză hepatică, dacă sindromul metabolic nu este complet şi dacă nu apare o reducere a transaminazelor după 6 luni de expectativă însoțită de măsuri de reducere a greutății corporale (24). Prezența a unul sau mai mulți *factori predictivi pentru fibroză* întăreşte indicația pentru biopsie: vârsta > 50, IMC > 28, diabet tip 2, ALAT > 2xN, ASAT/ALAT > 1 (7,19,26).

7. Boala Wilson – poate genera creşterea transaminazelor în lipsa oricărei alte manifestări; scăderea ceruloplasminei circulante există la numai 85% din bolnavi, iar inelele Kayser-Fleischer la 77%; cupruria este normală la 66% din cazuri.

Deşi boala va fi bănuită la bolnavii tineri, debutul clinic trebuie acceptat până la vârsta de 40 de ani. Toate criteriile (ceruloplasmina, cuprurie, inelele Kayser-Fleischer pot fi negative la 9% din cazuri (17). De aceea, la bolnavii cu transaminaze crescute inexplicabil, cupruria şi ceruloplasmina *vor fi evaluate repetat*. Excreția a mai mult de 100μg cupru/24h este sugestivă. PBH permite aprecierea cuprului hepatic, pondere diagnostică având valori mai mari de 250 μg țesut hepatic uscat. Un diagnostic molecular al mutației genetice nu este încă practic accesibil.

8. Deficitul de alfa 1 antitripsină – nivelele scăzute de α_1ATT se detectează de obicei prin evaluare serică directă şi prin absența unui vârf în benzile alfaglobulinelor. Ca factori de eroare menționăm că la

* Indexul HOMA > 1,64 indică insulinorezistență; index HOMA : insulinemie x glicemie / 22.

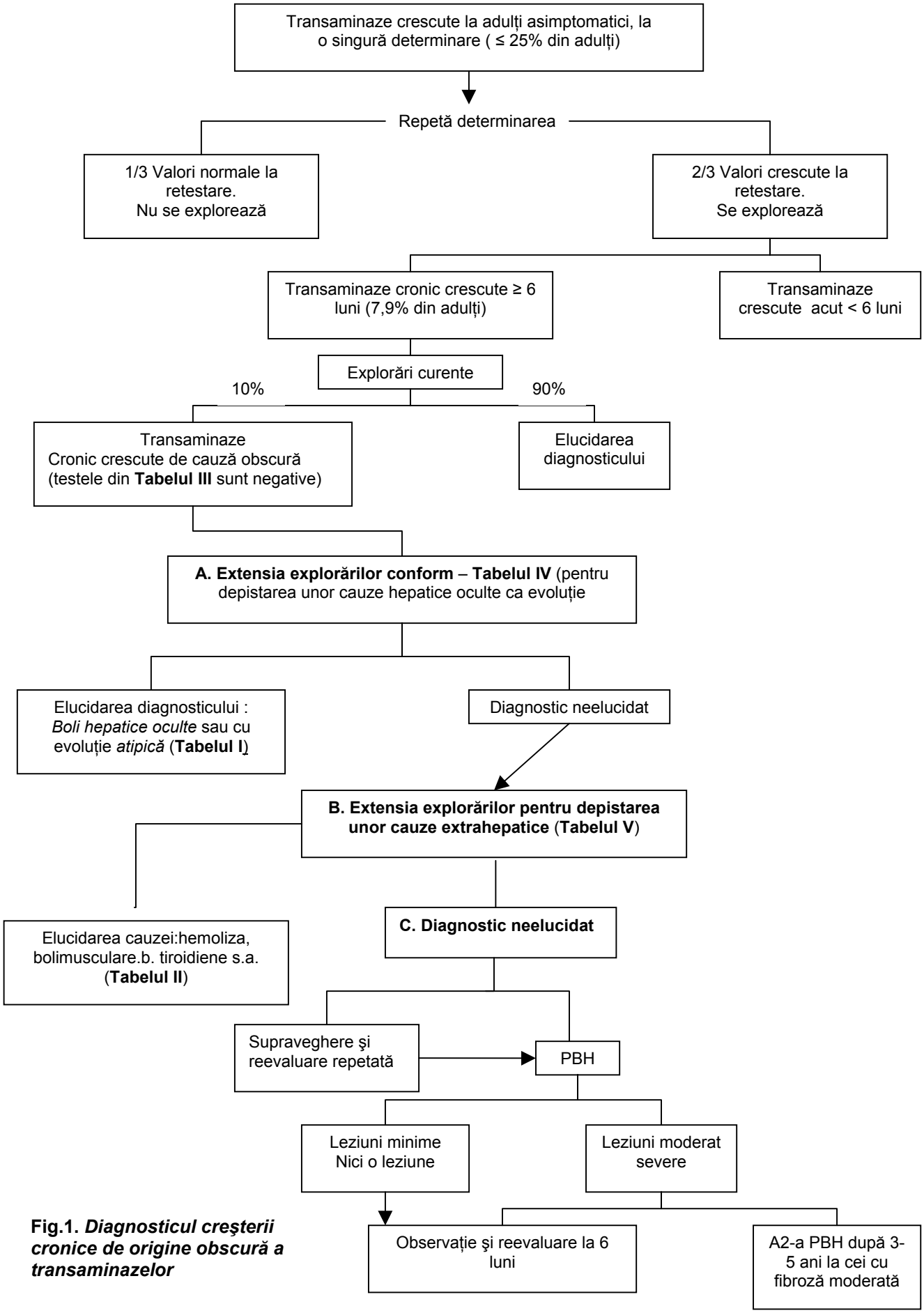


Fig.1. ***Diagnosticul creşterii cronice de origine obscură a transaminazelor***

bolnavi cu deficit de α_1ATT uneori nivelul α_1ATT serice poate fi fals normal sau chiar crescut în prezența inflamației; de asemenea, în afară de fenotipul obişnuit, homozigot PiZZ, asociat deficitului de α_1ATT, poate exista fenotipul heterozigot PiMZ sau SZ ori FZ, care evoluează cu boala hepatică şi cu α_1ATT la nivelul inferior al normalului. Se impun pentru diagnostic tehnici de imunohistochimie şi focalizarea izoelectrică a α_1ATT circulante, alături de fenotipare (27).

9. Malaria, schistosomiaza şi alte boli parazitare – vor fi căutate în absența afecțiunilor precedente.

B. Cauze extrahepatice ale creşterii cronice, aparent inexplicabile ale transaminazelor

1. Sprue celiac ocult (enteropatia la gluten) – răspunde de circa 10% din creşterile cronice ale transaminazelor la asimptomatici (28) şi se susține prin depistarea anticorpilor antiendomişium şi biopsie jejunală.

2. Afecțiuni ale musculaturii striate – erori metabolice înnăscute ale musculaturii, polimiozita, chiar efortul intens (alergatul cu regularitate pe distanțe lungi) pot genera creşterea transaminazelor cu un raport ASAT/ALAT>1. Sursa musculară (m. striat) a creşterii transaminazelor se însoțeşte de *creşterea creatinkinazei şi aldolazei* care cresc în aceeaşi măsură sau mai mult decât transaminazele.

3. Hemoliza – se explorează prin testele cunoscute, test Coombs, haptoglobina etc. Hemoliza este sursă de creştere a transaminazelor cu un raport ASAT/ALAT>1.

4. Insuficiența suprarenală – poate să se însoțească de creşterea transaminazelor; diagnosticul presupune *testul de stimulare cu ACTH.*

Alte cauze de creştere cronică a transaminazelor sunt: **hiper** sau **hipotiroidia** (se dozează TSH şi apoi T_3 şiT_4 şi, după nevoie, se efectuează alte teste de explorare a tiroidei), **anorexia psihogenă**, **bulimia**, **nutriția parenterală**, **realimentația**. Creşteri moderate ale transaminazelor pot apărea şi la 2,5% dintre *oamenii sănătoşi* (fără leziune hepatică şi fără altă afecțiune) (7), şi au fost puse în relație cu prânzul, efortul, IMC, aplicare de garou, alcool, medicamente.

Macro-aspartat aminotransferaza. Creşterea activității plasmatice a diferitelor enzime reprezintă cel mai adesea un semn de boală. Uneori însă, creşterea persistentă a activității enzimatice se datorează formării unor macrocomplexe între imunoglobuline şi, de exemplu, α-amilaza, fosfataza alcalină, creatin-kinaza, glocozo-6-fosfat dehidrogenaza sau aspartat aminotransferaza (33, 34). În cazul complexului Ig-ASAT, creşterea plasmatică a acestei enzime poate fi interpretată eronat ca un semn de boală (inclusiv boală hepatică), dar acest fenomen nu se asociază cu boli autoimune şi nici nu reflectă activitatea unei boli inaparente clinic.

După măsurarea activității plasmatice a ASAT prin metode cunoscute, se dozează imunoglobulinele prin metode turbidimetrice care folosesc Ig de la şoarece anti-om, iar prin cromatografie se determină complexele Ig-ASAT (35).

Formarea complexelor Ig-ASAT este destul de rar întâlnită, până în prezent fiind raportate doar 20 de cazuri. Cele mai multe erau complexe IgG-ASAT (36-49) şi un singur caz era de tip IgA-ASAT (36).

C. Dacă sursa creşterii transaminazelor rămâne obscură

Dacă sursa creşterii transaminazelor rămâne obscură după etapele A şi B, se va lua în considerare PBH la cei la care transaminazele nu au o cauză şi nu scad în timp. PBH s-a recomandat mai ales la creşteri ale transaminazelor mai mari de 2xN, iar simpla observație a bolnavului, cu reevaluare clinico-biologică periodică a fost sugerată mai ales dacă, la asimptomatici, transaminazele sunt mai mici de 2xN (1). Această atitudine trebuie să fie rigidă. Astfel, se poate efectua PBH la toți aceşti bolnavi; un studiu recent, arată că riscul de fibroză este acelaşi la cei cu transaminaze mai mari de 2xN, ca şi la cei cu transaminaze mai mici de 2xN (2). Totuşi, atitudinii clasice de a efectua PBH în orice situație de creştere inexplicabilă a transaminazelor i se opune astăzi tendința de a amâna PBH şi de a-i restrânge indicațiile numai pentru cazurile în care se va dovedi indispensabilă. De altfel, PBH poate releva numai leziuni nespecifice sau nu găseşte nici o leziune hepatică şi, uneori, transaminazele se normalizează în perioada de simplă

observație. Pe de altă parte, la cei cu fibroză moderată la prima PBH se poate indica repetarea PBH după 3-5 ani. La cei cu leziuni minime sau ficat normal la prima PBH, se indică supraveghere şi reevaluare clinico-biologică bianuale.

Un studiu din anul 2000 (5) al fragmentelor bioptice hepatice în cazuri de creştere cronică a transaminazelor la asimptomatici (la care, ca şi criteriile de excludere, au fost respectate toate situațiile menționate la etapele A şi B, cu căutarea ADN-VHB şi ARN-VHC prin PCR şi, de asemenea, a fost criteriu de excludere şi prezența sindromului metabolic) găseste histopatologic: leziuni nespecifice 38%, steatohepatita nonalcoolică 19%, hepatita cronică 36%, ciroza 7%.

Privind etiologia, studii continuate după PBH au putut clarifica următoarele cauze (12,21,29,30): steatoza şi steatohepatita nonalcoolică 16-63%; boala alcoolică hepatică 3-34%; hepatita cronică probabil virală 8-24%; hepatita medicamentoasă 0-7,6%; diverse (HAI, granulomatoze, colangita sclerozantă, încărcare cu Fe) 20%.

În viitor, studii prospective largi vor aduce clarificări suplimentare.

Reținеți !

- **Creşterea cronică a transaminazelor se afirmă atunci când valorile acestora depăşesc de două ori valoarea normală, la cel puțin două determinări, o perioadă de minim 6 luni.**
- **Atunci când cauza rămâne obscură după investigațiile etiologice uzuale ale bolii hepatice, se lărgeşte sfera explorărilor (PBH) în cazuri selecționate, inclusiv pentru evidențierea unor afecțiuni hepatice oculte sau cu evoluție atipică (hepatite cronice virale, hepatită autoimună, consum de alcool, ficat de stază, medicamente sau alte substanțe hepatotoxice, steatohepatită nonalcoolică, boală Wilson, deficit de alfa 1 antitripsină, malarie, schistosomiază) sau a unor cauze extrahepatice de citoliză (sprue celiac, afecțiuni ale musculaturii striate, hemoliză, insuficiență suprarenală, hiper- şi hipotiroidie, anorexie psihogenă, bulimie, nutriție parenterală, macro-ASAT).**
- **Dacă toate aceste explorări etiologice nu precizează cauza creşterii transaminazelor, se recomandă supraveghere şi reevaluare periodică.**

Bibliografie

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomayic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
2. Ryder SD, Aithal G, James PD. Liver biopsy for seronegative ALT less than twice normal: findings in 249 patients (abstract). *Hepatology* 2003; 38(Suppl 1): 691A.
3. Berk P. *Approach to the patient with jaundice or abnormal liver tests*. Cecil Textbook of Medicine 22th ed. 2004; Saunders: 897.
4. Clark JM, Brancati FL, Dielh AM. The prelevance and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-967.
5. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero IJ, Civeira MP et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 200; 47: 429-435.

6. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
7. Barbare JC. Elevation chronique des transaminases; que faire quand on n'arien trouve? *POST'u-FMC-HGE* Paris 3-4 avril 2004: 31.
8. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
9. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol B, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "ocult"? *Hepatology* 2001; 34: 194-203.
10. De Feo TM, Fargion S, Duca L, Mattioli M, Cappelini MM, Sampietro M et al. Carbohydrate-deficient transferrin, a sessitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology* 1999; 29: 658-63.
11. Nalpas B, Hispard E, Thepot V, Pol S, Dally S, Berthelot P. A comparative study between carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl-transferase for the diagnosis of excessive drinking in a liver unit. *J Hepatol* 1997; 27: 1003-8.
12. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnosyic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
13. Danan G, Atteintes hepatiques aigues medicamenteuses, Qu'apportent les echelles diagnostiques? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: B21-B25.
14. Van Ness MM, Dielh AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111: 473-8.
15. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N et al. For The European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 344-76.
16. Sherwin RS. Diabetes Melitus. In: *Cecil Textbook of Medicine* 22nded 2004, Saunders: 1424.
17. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewel RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-19.
18. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
19. Larrey D. Steato-hepatite non alcoolique: histoire naturelle et diagnostic. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 793-5.
20. Younossi ZM, Dielh AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-52.
21. Sorbi D, McGill DB, Thisle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3206-10.
22. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-23.
23. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-9.
24. Dielh AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056.
25. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2002; 37: 1202-19.
26. Deugnier Y. E. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 814-16.
27. Fischer HP, Ortiz-Pallardo ME, KO Y, Esch C, Zhou H. Chronic liver disease in heterozygous alpha 1-antitrypsin deficiency Piz. *J Hepatol* 2000; 33: 883-92.
28. Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by ocult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654.
29. Haj JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in

asymptomatic patients. *Hepatology* 1989; 9: 193-7.
30. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109-13.
31. Dixon JB, Bhatal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: perdictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
32. Castillo I. Ocult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests in unknown. *J Infect Dis* 2004; 189: 7.
33. Sturk A, Sanders GTB. Macro-enzymes; prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 65-81.
34. Remaley AT, Wilding P. Macro-enzymes: biochemical characterization, clinical significance and laboratory detection. *Clin Chem* 1989; 35: 2261-70.
35. Litin SC, O'Brien JF, Pruet S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG, Baldus WP. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 681-7.
36. Nagamine M, Okocki K. Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 379-81.