

Hipertransaminasemia asintomática

***Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital Provincial del Centenario
Universidad Nacional de Rosario***

Hipertransaminasemia asintomática



Rango Normal

The diagram consists of a light blue oval on the left containing the text 'Rango Normal'. To its right is a yellow rectangular box with a dark blue border containing the text 'Hipertransaminasemia Asintomática'. The entire diagram is set against a light blue background.

***Hipertransaminasemia
Asintomática***

Hipertransaminasemia asintomática

Rango Normal

- ↓ Límite superior normal de ALAT-TGP
V: 30-33 UI/L M:19-25 UI/L (1-2)
- Hígado Sano/sin factores de riesgo para esteatosis tienen valores más bajos de ALT
- Ptes. con ↑ ALAT tiene menor sobrevida a largo plazo(3)
- Con los nuevos niveles un 40% de la población en USA tendría ↑ ALAT. Costo beneficio?

¹Prati et al Ann Intern Med 2002; ²Lee et al Hepatology 2010;

³Soderberg et al Hepatology 2010;

Hipertransaminasemia asintomática



- ***Hasta un 2.5 % de la población sana puede tener valores levemente ↑ de transaminasas (distribución normal)***
- ***Existen elevaciones transitorias sin relevancia clínica***

Hipertransaminasemia asintomática

Niveles elevados de transaminasas por un período de cuatro semanas antes de iniciar estudios.

Morisco F, Mele A. et al Dig Liver Dis. 2008

Si el aumento es < 1.5 se debe repetir en 1-3 meses descartando factores de riesgo o causas potenciales.

British Columbia Ministry of Health 2004

AGA recomienda repetir las transaminasas “si se sospecha error de laboratorio” antes de iniciar evaluación.

AGA Technical review Gastroenterology 2002

Hipertransaminasemia asintomática

30% personas con $\uparrow$ ALAT tuvieron ALAT N en un 2do control, la mayoría el aumento de ALAT < 2 .

Lazo M et al. Annals of Internal Medicine 2008

Enf. Hepáticas muy prevalentes cursan con leve aumento de transaminasas muchas veces oscilantes (Hepatitis por Virus C)

No desestimar de entrada un aumento de transaminasas por que sea leve sobre todo si es persistente

Hipertransaminasemia asintomática

La relevancia de la hipertransaminasemia asintomática y las evaluaciones posteriores dependen del contexto clínico de cada paciente

- ***Posibilidad de error / aumento transitorio***
- ***Elevaciones leves pueden no ser anormales (2.5%)***
- ***Hallazgos en el examen físico, imágenes etc.***
- ***Factores de riesgo para enfermedad hepática***

Hipertransaminasemia asintomática

Prevalencia

19.877 donantes de sangre asintomáticos (F Aérea EEUU)
0.5% ALAT elevadas

Kundrotas LW, Clement DJ. Dig Dis Sci. 1993

Hipertransaminasemia asintomática

Estudios poblacionales

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)

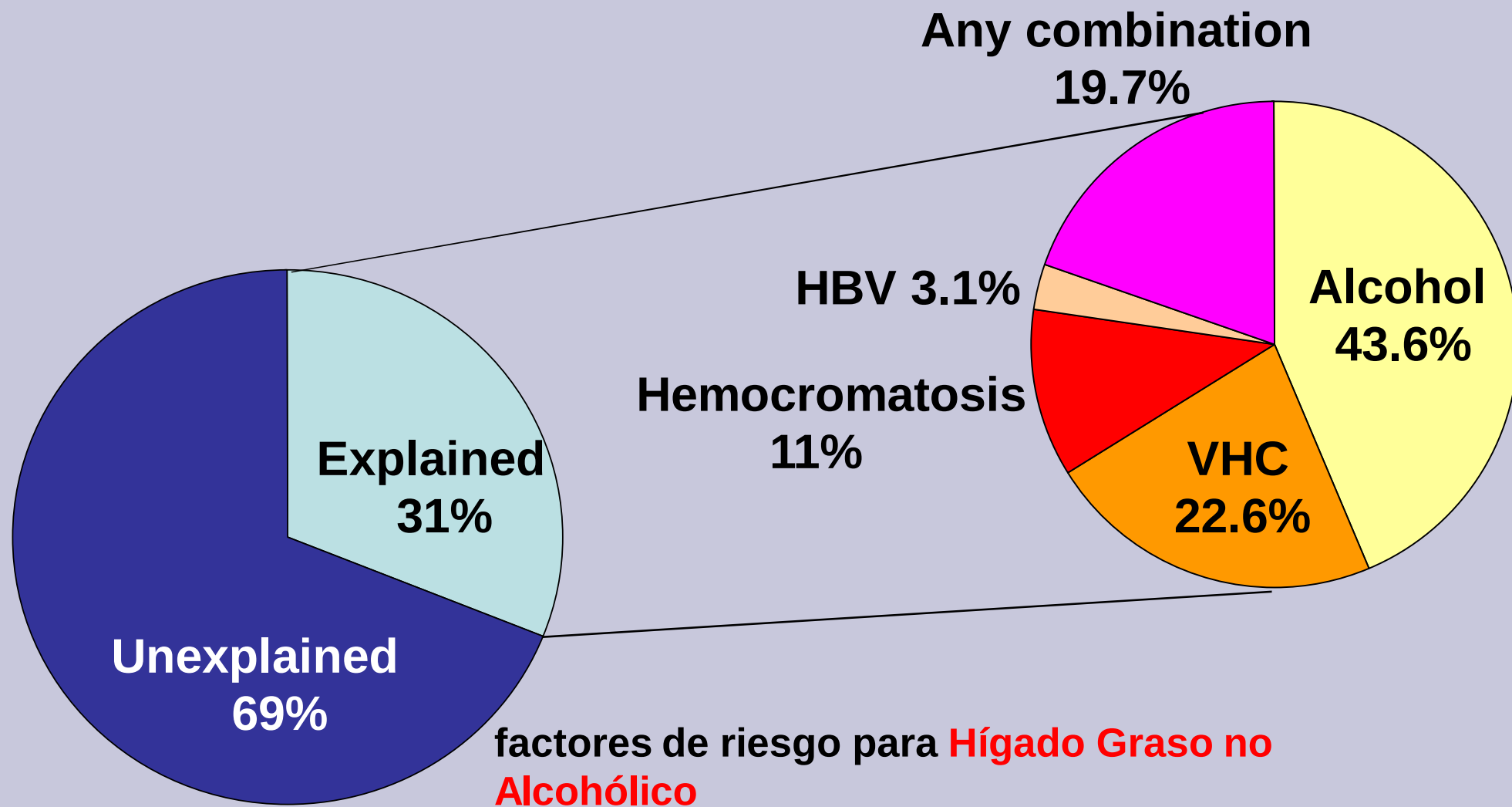
<i>1988-1994:</i>	<i>↑ ALAT</i>	<i>4%</i>	<i>12.417 personas</i>
<i>1999-2002:</i>	<i>↑ ALAT</i>	<i>8.9 %</i>	<i>6823 personas</i>

➤ asociada a factores de riesgo para **Hígado Graso no Alcohólico**

Clark JM, Diehl AM, et al AJG 2003

Ioannou GN, Lee SP et al AJG 2006

Hipertransaminasemia asintomática



Clark JM, Diehl AM, et al AJG 2003

Hipertransaminasemia asintomática

➤ ***N de Italia (Dyonisios n: 6000) prevalencia 17.5%***

Causas: alcohol e Hígado graso

➤ ***S de Italia (Citanova n: 16000) prevalencia 12.7%***

Causas: alcohol, VHC , e Hígado graso

Bellentani S, Tiribille C et al J Hepatol 2001

Pendino GM, Mariano A et al. Hepatology 2005

Hipertransaminasemia asintomática

Etiología

En USA y Europa la causa más común de elevación asintomática de transaminasas en ausencia de consumo excesivo de alcohol y hepatitis viral es el Hígado Graso no Alcohólico.

Daniel S et al. Am J Gastroenterol 1999

Skelly et al. J Hepatol 2001

De Lèdinghen V et al J Hepatol 2006

Hipertransaminasemia asintomática

Taiwan, 3260 adultos, 11.4 % ↑ ALAT Todos Ecografía

Table 2 Prevalence of elevated

Etiological factor	Total (<i>n</i> = 3260) <i>n</i> (%) [95% CI]
Alcohol alone	3 (0.1) [0.0–0.2]
HCV (± alcohol)	49 (1.5) [1.1–1.9]
HBV + HCV (± alcohol)	8 (0.2) [0.1–0.4]
Unexplained	81 (2.5) [1.9–3.0]
Total, <i>n</i> (%) [95% CI]	[10.3–12.6]

28.5%

33.6%

C-H Chen et al. J Gastroenter Hepatol 2007

Hipertransaminasemia asintomática

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Alcohol

Hepatitis C

Drogas

Hepatitis B

Hep. Autoinmune(HAI)

Hemocromatosis

E.Celiaca

E.Tiroidea

Miopatía/Ejercicio

Infección oculta (VHB/C)

E. Wilson

***10% sin Diagnóstico luego
de evaluación exhaustiva***

Hipertransaminasemia asintomática

Historia

- ✓ ***Adicción a drogas IV y no IV***
- ✓ ***Transfusión / diálisis***
- ✓ ***Profesión de riesgo/pinchazo***
- ✓ ***Tatuajes, Piercing***
- ✓ ***Actividad sexual de riesgo***
- ✓ ***Alcohol***
- ✓ ***Ingesta de medicamentos/hierbas/ medicina alternativa***
- ✓ ***Diabetes, obesidad/sobrepeso, dislipemia, hipertensión***
- ✓ ***Enf. Autoinmunes / EII / E celíaca***
- ✓ ***Historia familiar de enf.hepática / autoInmune (tiroidea, celiacuía)***

Examen Físico

- ✓ ***Evidencias de hepatopatía.***
- ✓ ***Enf. Sistémicas (Piel)***
- ✓ ***Peso , Altura, BMI***
- ✓ ***Cirucunferencia abdominal***
- ✓ ***Presión arterial***

Hipertransaminasemia asintomática

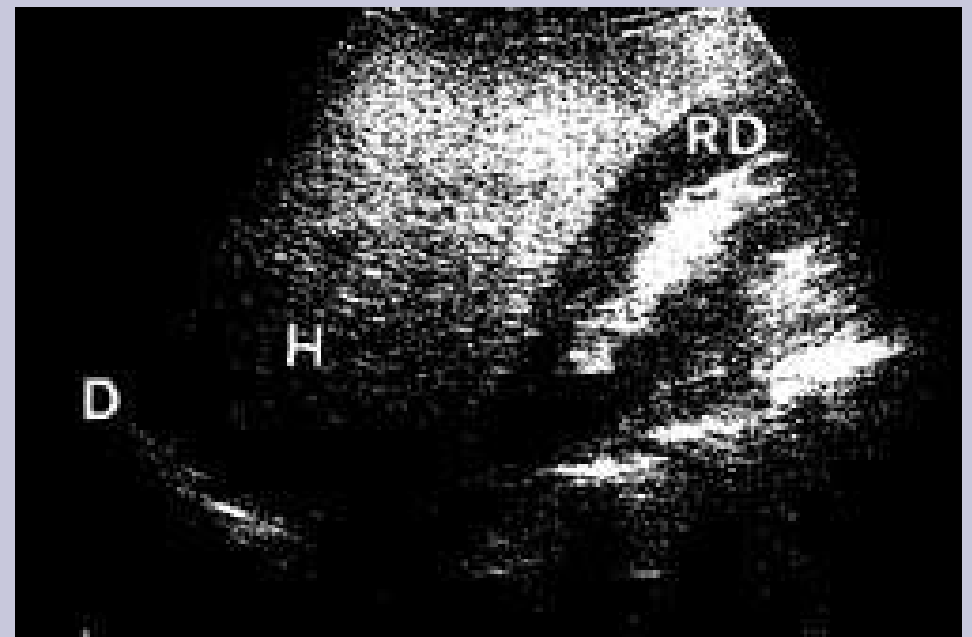
Historia

- ✓ ***Adicción a drogas IV y no IV***
- ✓ ***Transfusión / diálisis***
- ✓ ***Profesión de riesgo/pinchazo***
- ✓ ***Tatuajes, Piercing***
- ✓ ***Actividad sexual de riesgo***
- ✓ ***Alcohol***
- ✓ ***Ingesta de medicamentos/hierbas/ medicina alternativa***
- ✓ ***Diabetes, obesidad/sobrepeso, dislipemia, hipertensión***
- ✓ ***Enf. Autoinmunes / EII / E celíaca***
- ✓ ***Historia familiar de enf.hepática / autoInmune (tiroidea, celiacía)***

Examen Físico

- ✓ ***Evidencias de hepatopatía.***
- ✓ ***Enf. Sistémicas (Piel)***
- ✓ ***Peso , Altura, BMI***
- ✓ ***Cirucunferencia abdominal***
- ✓ ***Presión arterial***

Hipertransaminasemia asintomática



↑ **ALAT > ASAT**



Hígado Graso no Alcohólico
Esteatosis simple?
Esteatohepatitis?

Hipertransaminasemia asintomática

Hígado Graso con Ecografía Normal

➤ ***Operador dependiente***  ***Repetir Ecografía***

➤ ***Sensibilidad es menor es esteatosis leve < 30%
(hasta un 35% falsos -) no mejora con TAC - RMI***

Torres DM, Harrison SA. Gastroenterology Mayo 2008

➤ ***Sensibilidad en obesos severos (BMI > 35) es menor:
65% (35% de falsos -)***

de Moura Almeida A World J Gastroenterol 2008

Hipertransaminasemia asintomática

Hígado Graso no Alcohólico

Factores de Riesgo

- **Obesidad/Sobrepeso/Diabetes**
- **Resistencia Insulinica (Insulinemia - HOMA- Curva Tol.)**

➤ **Sme. Metabólico:**

↑ Circunferencia abdominal > 102/94 cm. H y 88-80 cm. M

+ dos de los siguientes:

- TGL > 150 mg/dl (o en tratamiento)**
- Colesterol HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M (o en tratamiento)**
- TA > 130/85 (o en tratamiento)**
- Glicemia > 100 mg/dl (o en tratamiento)**

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome

Hipertransaminasemia asintomática

Hígado Graso no Alcohólico

768 Pacientes No obesos No diabéticos

Sobrepeso → 34 % Hígado Graso
Sin sobrepeso → 16% Hígado Graso

***Factores de
Riesgo
Independiente***

- ✓ ↑ TG
- ✓ Resistencia insulina (HOMA)
- ✓ Obesidad Central (circunf. Abd.)

Kim HJ Arch Intern Med 2004

Hipertransaminasemia asintomática

- ***Higado graso no alcohólico puede verse en sujetos sin Sobrepeso/DBT/Obesidad.***
- ***La obesidad central, medida por la circunferencia abdominal, es más importante que el peso.***
- ***La resistencia a la insulina es un factor central e inicial puede verse antes que se desarrolle el Sme. Metabólico el hígado graso puede ser un signo temprano.***

Abdelmalek MF, Diehl AM. Med Clin N A 2007

Hipertransaminasemia asintomática

Hígado Graso no Alcohólico

El tratamiento del Sme. metabólico: Dieta, ejercicio, hipolipemiantes, metformina, etc. Pueden mejorar/normalizar las transaminasas y eventualmente la histología hepática.



Hipertransaminasemia asintomática Hígado graso no alcohólico y VHC

***La prevalencia de Hígado Graso no Alcohólico en ptes.
VHC (+/- 50%) NASH (18 %)  Relación causal.***

***Björnsson E, Angulo P. Arch Med Res 2007
Blonsky JJ, Harrison SA Aliment Pharmacol Ther 2008***

Hipertransaminasemia asintomática

Virus de hepatitis C – Virus Hepatitis B

- ***La prevalencia de VHC y VHB varía de acuerdo a la población estudiada***
- ***Es la “forma de presentación” más común de Hepatitis crónica viral.***
- ***En la gran mayoría de los pacientes inmunocompetentes la serología (Ac VHC y HBsAg) es suficiente para el Dx***
- ***Las técnicas de biología molecular son requeridas para la confirmación y clasificación.***

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

TABLE 3. MEDICATIONS, HERBS, AND DRUGS OR SUBSTANCES OF ABUSE REPORTED TO CAUSE ELEVATIONS IN LIVER-ENZYME LEVELS.

Medications

Antibiotics

Synthetic penicillins
Ciprofloxacin
Nitrofurantoin
Ketoconazole and fluconazole
Isoniazid

Antiepileptic drugs

Phenytoin
Carbamazepine

Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase

Simvastatin
Pravastatin
Lovastatin
Atorvastatin

Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Sulfonylureas for hyperglycemia
Glipizide

TABLE 3. MEDICATIONS, HERBS, AND DRUGS OR SUBSTANCES OF ABUSE REPORTED TO CAUSE ELEVATIONS IN LIVER-ENZYME LEVELS.

Herbs and homeopathic treatments

Chaparral
Chinese herbs
Ji bu huan
Ephedra (mahuang)
Gentian
Germander
Alchemilla (lady's mantle)
Senna
Shark cartilage
Scutellaria (skullcap)

Drugs and substances of abuse

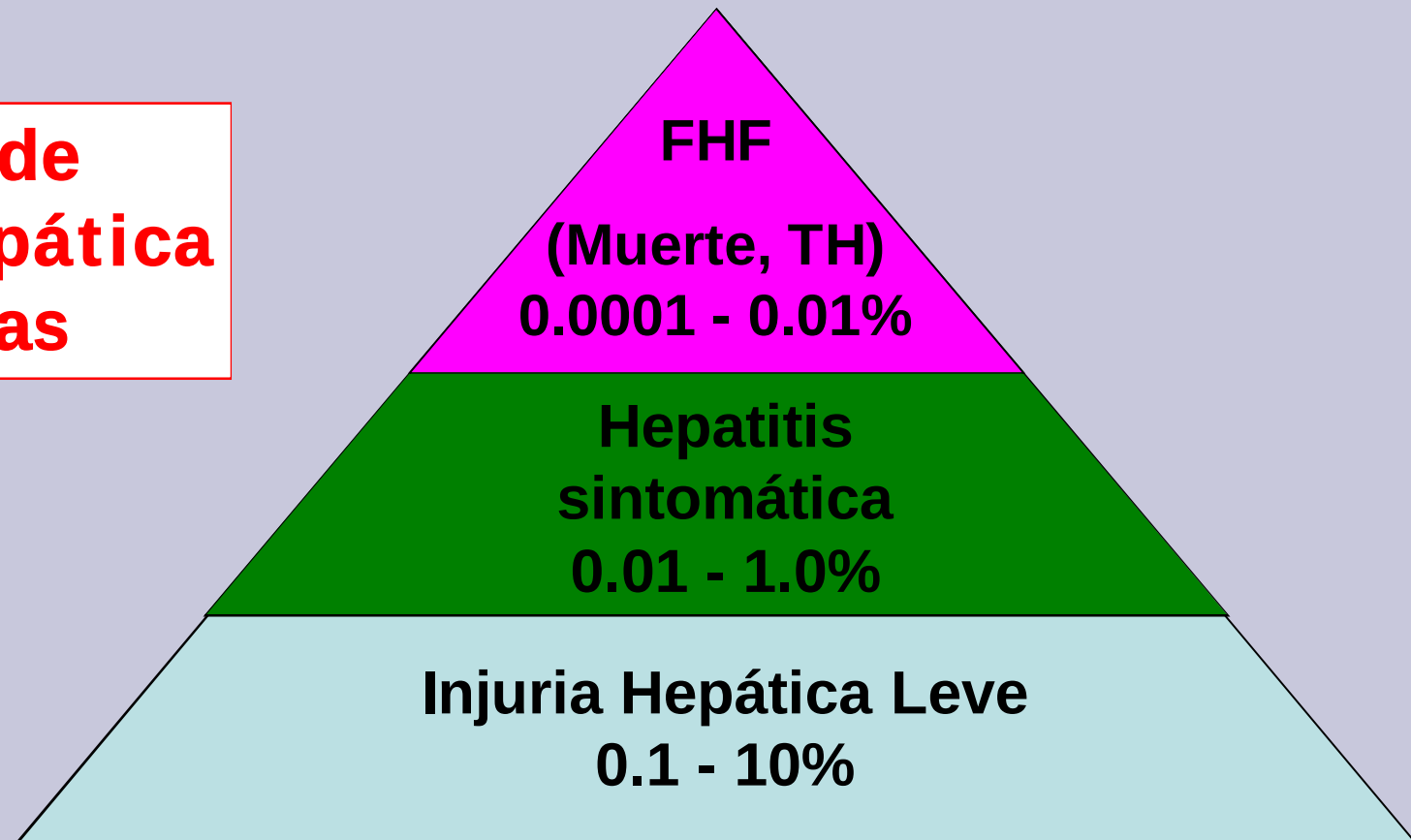
Anabolic steroids
Cocaine
5-Methoxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy")
Phencyclidine ("angel dust")
Glues and solvents
Glues containing toluene
Trichloroethylene, chloroform

Pratt DS, Kaplan MM. NEJM 2000

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

Espectro de la injuria hepática por drogas



Fontana RJ AASLD Symposium 2005

Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

Diagnóstico de injuria hepática por drogas es por exclusión y circunstancial

- ✓ ***Asociación temporal (inicio de las drogas y los síntomas/ ↑ALAT)***
- ✓ ***Evolución al suspenderla,***
- ✓ ***Exclusión de otras etiologías,***
- ✓ ***Información previa***
- ✓ ***Reexposición***

Abboud G, Kaplowitz N Drug Safety 2007

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

- ❖ Mayoría por mecanismo de Idiosincracia (no predecible)***
- ❖ Dentro de los 3 meses de tomar la droga pero hasta el año***
- ❖ Reducción del 50% a los 8 días de suspender (muy probable)***
- ❖ Reducción del 50% a los 30 días (probable)***

Daño hepático inducido por drogas: Diagnóstico

Escala de causalidad CIOMS/RUCAM (Council for International Organization of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Model)

Tabla 2 Evaluación de la causalidad de un fármaco en daño hepático agudo. Escala de CIOMS

	Tipo hepatocelular		Tipo colestásico o mixto		Evaluación
Tiempo desde inicio					
<i>Incompatible</i>	La reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 10 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		La reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Sin relación
<i>Desconocido</i>	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente documentación
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Puntuación
<i>Con inicio del tratamiento</i>					
- Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+ 2
- Compatible	< 5 días o > 90 días	> 25 días	< 5 días o > 90 días	> 90 días	+ 1
<i>Con final del tratamiento</i>					
- Compatible	< 15 días	< 15 días	< 30 días	< 30 días	+ 1
Evolución	Diferencia entre el pico de ALT (SGOT) y el límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
<i>Después de cesar la ingesta</i>					
- Altamente sugestivo	Disminución > 50% en 8 días		No aplicable		+ 3
- Sugestivo	Disminución > 50% en 30 días		Disminución > 50% en 180 días		+ 2
- Compatible	No aplicable		Disminución < 50% en 180 días		+ 1
- Inconcluso	No información o disminución > 50% después del día 30		Persistencia o aumento o no información		0
- En contra tipología del fármaco	Disminución < 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable.		- 2
<i>Si lo continúa tomando</i>					
- Inconclusivo	En todas las situaciones		En todas las situaciones.		0
Factores de riesgo	Etanol		Etanol o embarazo		
<i>Presencia</i>					+ 1
<i>Ausencia</i>					0
<i>Edad > 50 años</i>					+ 1
<i>Edad < 50 años</i>					0

Daño hepático inducido por drogas: Diagnóstico

Escala de causalidad CIOMS/RUCAM

Tabla 2 (Continuación)

	Tipo hepatocelular	Tipo colestásico o mixto	Evaluación
Tratamiento concomitante			
- No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde el inicio del tratamiento			0
- Tratamiento concomitante compatible o sugestiva desde el inicio del tratamiento			- 1
- Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento			- 2
- Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechale" o test validado)			- 3
Búsqueda de causas no relacionadas con fármacos			
<i>Grupo I (6 causas):</i>			
Reciente infección viral con VHA (IgM anti-VHA) oVHB (IgM anti-VHB) o VHC (anti-VHC y test no A no B), obstrucción biliar (ultrasonografía), alcoholismo (AST/ALT > 2), historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)		- Todas las causas (grupos I y II) razonablemente descartadas	+ 2
		- Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas	+ 1
		- 4 o 5 causas del grupo I razonablemente descartadas	0
		- Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas	- 2
<i>Grupo II:</i>			
Complicaciones de enfermedad subyacente: clínica y/o biológico			
Contexto sugerente de infección por CMV, VEB o herpes virus		- Causas no farmacológicas altamente probable.	- 3
Información previa de hepatotoxicidad del fármaco			
- Reacción identificada en la ficha técnica del producto			+ 2
- Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica			+ 1
- Reacción desconocida			0
Respuesta a la administración			
- Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas	Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas	+ 3
- Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción	Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción	+ 1
- Negativa	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración	Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración	- 2
- No dada o no interpretable	Otras situaciones	Otras situaciones	0

ALT:alanino-aminotransferasa; CIOMS:Council for International organizations of medical sciences.

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

- ***ALAT $\geq 3 \times$ LNS (limite normal superior) tiene una alta sensibilidad para predecir Injuria hepática significativa en estudios clínicos.***
- ***Poco específico, muchas drogas lo presentan sin riesgo de daño hepático significativo (tacrina, aspirina, heparina, estatinas, isoniácida)***
- ***Adaptación/Tolerancia: $\uparrow$ ALAT leve a moderado revierte aún continuando la droga. Evaluación riesgo / beneficio***

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/hierbas/Tóxicos

Table 3. Prevalence of subclinical liver-associated enzyme elevations ('Tolerance') for various drugs*

Prevalence	Examples
25–50%	Tacrine
20–25%	Chlorpromazine, triacetyloleandomycin, phenytoin, amiodarone, perhexiline, papaverin, cisplatin, nicotinic acid, valproic acid, 6-MP
10–20%	Isoniazid, ketoconazole, androgens, erythromycin estolate, etretinate, ximelagatran
5–10%	Penicillamine, chenodeoxycholate, flucytosine, disulfiram, most NSAIDs
<5%	[redacted], salicylates, gold salts, sulfonamides, dantrolene, sulfonylureas, quinidine, thiabendazole, ticarcillin, ethionamide, tricyclic antidepressants

Lewis J H. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2006

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

Daño hepático por drogas: $ALAT \geq 3 \times LNS$ (límite normal superior)

$ALAT < 3 LNS$  Test anormales de Función Hepática

Benichou C. Journal of Hepatology 1990

FDA Drug Hepatotoxicity Steering Committee 2006

$ALAT > 5 LNS$  Daño Hepático por drogas significativo

Aithal GP et al. Clin Pharmacol Ther 2011

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por Drogas/Hierbas/Supl. dietarios

➤ ***No suspender, evaluar riesgo beneficio, ¿monitoreo?***

- ***ALAT $\leq 3 \times \text{LNS}$***
 - ***ALAT ≥ 3 y $< 5 \times \text{LNS}$***
- BRT Normal***

➤ ***Suspender***

- ***ALAT $\geq 8 \times \text{LNS}$***
- ***ALAT sube rápidamente a $> 5 \times \text{LNS}$, en menos de 4 sem. o se mantiene por más de 2 sem***
- ***ALAT > 3 + náuseas, vómitos, fatiga, rash, eosinofilia***
- ***ALAT ≥ 3 + BRT $\geq 2 \times \text{LNS}$ 10% mortalidad-trasplante***

***Hepatotoxicity Working Group comprising staff
Center for Drug Evaluation and Research January 2007***

Hipertransaminasemia asintomática

Daño Hepático por alcohol

Abuso de alcohol

***> 24 g/d alcohol en el hombre (dos tragos o unidades)
y > 12 g/d (un trago o unidad) en la mujer***

US preventive Services Task Force Ann Intern Med 2004

Ratio ASAT/ALAT > 2

Aumento de GGT

Macrocitosis

hipertrigliceridemia

Hipertransaminasemia asintomática

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Alcohol
Hepatitis C
Drogas

Hepatitis B
Hep.Autoinmune(HAI)
Hemocromatosis

E.Celiaca
E.Tiroidea

Miopatía/Ejercicio

Infección oculta (VHB/C)
E. Wilson

Déficit de alfa 1 AT
Macrotransaminasemia

REPETIR TRANSAMINASAS



HISTORIA Y EX CLINICO:



**FACTORES RIESGO HGNA
FACTORES RIESGO HEPATITIS
INGESTA OL, DROGAS ETC.**



**Ac VHC- HBs AG
ECOGRAFÍA ABDOMINAL**

**Diagnóstico en la mayoría
de los pacientes**

Hipertransaminasemia asintomática

Hepatitis Autoinmune Asintomática

Un tercio de los ptes. con HAI se presentan como hipertransaminasemia asintomática

- ***Mayor frecuencia de varones***
- ***Mayor duración sin diagnóstico 13 m vs 6 m***
- ***Menor valor de BR, ALAT; ASAT y gammaglobulinas***
- ***Misma incidencia de hepatitis y fibrosis severa***
- ***Menor incidencia de cirrosis 32% vs 48%***

Kogan J,. J Clin Gastroenterol. 2002

Hipertransaminasemia asintomática

Hepatitis Autoinmune: Diagnóstico

- ✓ Aumento de transaminasas (Hepatitis)
- ✓ Autoanticuerpos: Ac anti nucleares (ANA); Ac Anti-Musculo liso (AML) ; LKM ; LC1; Ac SLA/LP
- ✓ Hiperгамaglobulinemia
- ✓ Biopsia con hepatitis de interfase (infiltrado linfoplasmocitario, rosetas)
- ✓ Ausencia Virus, Drogas, Alcohol
- ✓ Respuesta al tratamiento con corticoides

Hipertransaminasemia asintomática

Sistema Diagnóstico del Grupo Internacional de HAI

Table 2. Diagnostic Scoring System for Atypical Autoimmune Hepatitis in Adults

Category	Factor	Score	Category	Factor	Score
Gender	Female	+2	Concurrent immune disease	Any nonhepatic disease of an immune nature	+2
Alk Phos:AST (or ALT) ratio	>3	-2	Other autoantibodies*	Anti-SLA/LP, actin, LC1, pANCA	+2
	<1.5	+2			
γ-globulin or IgG	>2.0	+3	Histologic features	Interface hepatitis	+3
(times above upper limit of normal)	1.5-2.0	+2		Plasma cells	+1
	1.0-1.5	+1		Rosettes	+1
	<1.0	0		None of above	-5
				Biliary changes†	-3
				Atypical features‡	-3
ANA, SMA, or anti-LKM1 titers	>1:80	+3	HLA	DR3 or DR4	+1
	1:80	+2			
	1:40	+1			
	<1:40	0			
AMA	Positive	-4	Treatment response	Remission alone	+2
				Remission with relapse	+3
Viral markers of active infection	Positive	-3			
	Negative	+3			
Hepatotoxic drugs	Yes	-4	Pretreatment score		>15
	No	+1	Definite diagnosis		10-15
			Probable diagnosis		
Alcohol	<25 g/d	+2	Posttreatment score		>17
	>60 g/d	-2	Definite diagnosis		12-17
			Probable diagnosis		

Alvarez F et al. International Autoimmune Hepatitis Group J Hepatol 1999

Hipertransaminasemia asintomática

Criterios simplificados del Grupo Internacional de HAI

Table 2. Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Positive	2*
IgG	>Upper normal limit	1
	>1.10 times upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥ 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH

Hennes EM and the International Autoimmune Hepatitis Group Hepatology 2008

Hipertransaminasemia asintomática

Hepatitis Autoinmune Asintomática

ANA, AML, LKM negativos

- ***Repetir marcadores***  ***(error laboratorio)***
- ***Aplicar score de HAI***
- ***Ac no convencionales: Anti LC1, Anti SLA/LP Anti ASGPR, pANCA***

De 354 ptes. biopsiados con elevación inexplicada de transaminasas y autoanticuerpos negativos, 7 (2%) cumplieron criterios diagnósticos de HAI

Skelly MM, et al Journal of Hepatology 2001

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad Celíaca (EC)

➤ ***La enfermedad celíaca tiene una alta prevalencia en Occidente y en Argentina 1/100***

Green PHR; Cellier C NEJM 2007

Gomez JC, Selvaggio GS et al. AJG 2001

➤ ***El aumento de las transaminasas puede verse entre un 40-50% de ptes. con EC.***

➤ ***La frecuencia de la EC como causa de ↑ asintomático de transaminasas es variable (1.1 % - 9 %)***

Rubio-Tapia A, Murray JA Hepatology 2007

De Lédingen V, Ratzliff V et al J Hep 2006

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad Celíaca (EC)

La alteración más común: Aumento leve a moderado de ALAT y ASAT, generalmente el radio ASAT/ALAT < 1

Hallazgos Histológicos en el hígado de Pacientes con Enfermedad Celiaca

Anormalidades inespecíficas (lo más común)

Inflamación Periportal

Aumento del n° de cel. de Kupffer

Infiltración mononuclear en el espacio porta

Esteatosis

Microvesicular y Macrovesicular

Fibrosis

Cirrosis

Rubio-Tapia A, Murray JA Hepatology 2007

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad Celíaca (EC)

- **EC Clásica:** *Diarrea, distensión , pérdida de peso*
- **EC No Clásica** (*predominan manifestaciones extraintestinales*): *Dermatitis herpetiforme, anemia, baja estatura, pubertad tardía , infertilidad, perdida fetal osteoporosis, estomatitis, aumento de transaminasas, deficiencias vitamínicas, enf. autoinmunes, etc.*
- **Potencial**

The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad Celíaca (EC)

- ***En los últimos años en los adultos predomina la forma oligosintomática (no clásica)***
- ***↑ Transaminasas puede ser la única manifestación y se normalizan con la dieta libre en gluten***
- ***La distensión abdominal es un síntoma muy común, que pasa desapercibido o con diagnóstico de colon irritable***

Ac Antiendomisio
Ac Antitransglutaminasa
Ac antigliadina deaminada
Dosaje de IgA



Repetir (error lab.)



***Biopsia
Duodenal***

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad Tiroidea

Hipo / Hipertiroidismo subclínico

***Síntomas/Signos: astenia, diarrea , constipación, nerviosismo
insomnio, temblor, ↑↓ peso, caída de cabello, anemia***

Hipertiroidismo

↑ FA (65%) (Osea)

↑ ALAT/ASAT (30%)

↑ BR (5%) ↑ GGT (17%)

Hipotiroidismo

↑ ASAT (Miopatía)

↑ ALAT/ASAT (Hígado Graso)

↑ BR – Litiasis

➤ **Dx: TSH - T3 - T4**

➤ **Las alteraciones revierten con el tratamiento.**

Hipertransaminasemia asintomática

Hemocromatosis

**Tríada de
Sheldon**



- **Pigmentación cutánea**
- **hepatomegalia**
- **Diabetes**

7 %

El espectro de la enfermedad está cambiando por la detección frecuente de casos precoces y asintomáticos.

- **Frecuencia de chequeos médicos laborales, de aseguradoras y de rutina (ALAT/ASAT x 3 x 4)**
- **Screening de familiares**

***Evaluación inicial: Saturación de transferrina
≥ 45% Continuar con otros estudios de Fe y genéticos***

Hipertransaminasemia asintomática

Enfermedad de Wilson

- ***La hipertransaminasemia asintomática y el hígado graso pueden ser la forma de presentación***
- ***Tenerlo en cuenta en pacientes entre 5 y 40 años***

EA Roberts M L. Schilsky AASLD Guidelines. Hepatology 2003

- ***20% fueron derivados para estudio de alteración del lab. hepático sin otros síntomas.***

Steindl P, Ferenci P Gastroenterology 1997

Hipertransaminasemia asintomática

***Alteración inexplicable del
laboratorio hepático
en un paciente joven***

Ceruloplasmina

Dosaje de Cu en Orina

Lámpara de Hendidura (Anillo de Keyser-Fleisher)

EA Roberts M L. Schilsky AASLD Guidelines. Hepatology 2003

***Ceruloplasmina N no lo descarta hasta un 45% fue normal
sobre todo en enf. hepática pura***

Ferenci P Aliment Pharmacol Ther 2004

Hipertransaminasemia asintomática



***Patrón
ecográfico de
Esteatosis***

- ***Hepatitis C***
- ***Hemocromatosis***
- ***Enfermedad de Wilson***
- ***Hipotiroidismo***
- ***Enfermedad Celíaca***

Hipertransaminasemia asintomática

Deficit de $\alpha 1$ Antitripsina

Manifestaciones Clínicas

Infancia	Ictericia Obstructiva Prolongada Elevación de Transaminasas Síntomas de Colestasis
Niñez	Elevación de transaminasas Hepatomegalia Asintomática Severa Disfunción Hepática
Niñez Tardía/ Adolescencia	Hepatitis Crónica Cirrosis Criptogenética Hipertensión Portal Hepatocarcinoma

Diagnóstico

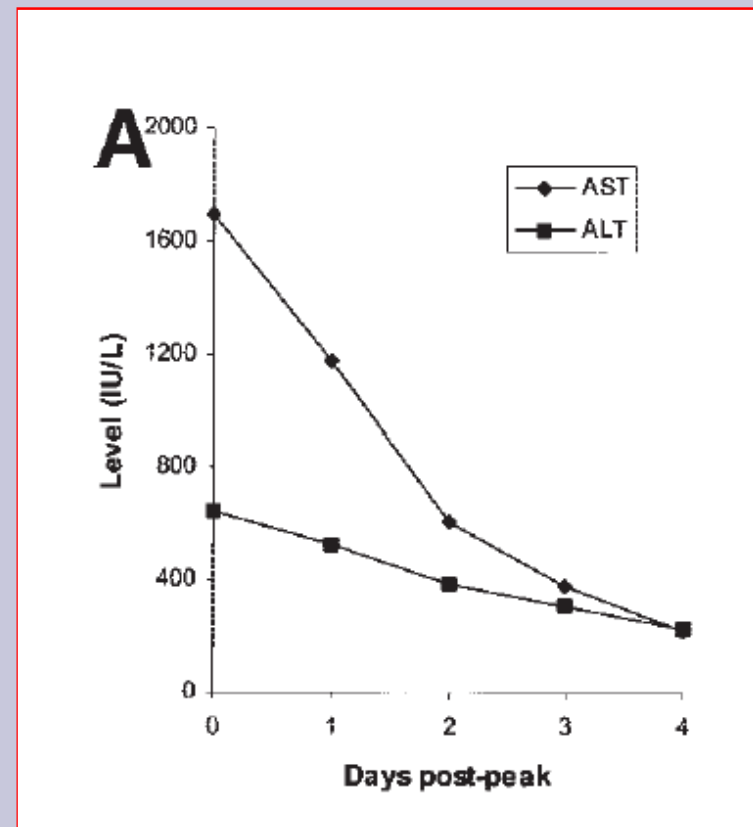
Disminución de los niveles de Alfa1Antitripsina (10-15% de los niveles normales)
Glóbulos PAS + , resistentes a diastasa, en las células hepáticas

Hipertransaminasemia asintomática

Daño muscular

Dermato/Polimiositis, Rabdomiólisis, Convulsiones, Ejercicio vigoroso/extremo, Distrofia Muscular

- ❖ *Radio ASAT/ALAT > 1 (3-5)*
- ❖ *Evolución en el tiempo y en daño crónico el radio = 1*
- ❖ *Vida media más corta de la ASAT*
- ❖ **CPK- LDH - Aldolasa**



Nathwani RA, Reynolds TB, Kaplowitz N. Hepatology 2005

Hipertransaminasemia asintomática

Infección oculta por Virus B

Detección DNA VHB en hígado con DNA VHB detectable o no en suero en personas HBsAg - (80% HBcAc +)

- Poco común, depende de la prevalencia geográfica
- Mayor frecuencia: HCV, HIV, Diálisis, Hemofílicos
- *Transmisión/Carcinogénesis???*

**Relevancia
Clínica
¿?**

- ***Reactivación con Inmunosupresión***
- *Produce mínima o nula lesión hepática por sí sola, adquiere relevancia asociada a otras causas (VHC)*

Hipertransaminasemia asintomática

Infección oculta por Virus de Hepatitis C

➤ ***100 Ptes. con alteración lab. Hepático. HCV Ac (-) PCR (-) en suero. 57% PCR VHC (+) en Hígado y PBMC***

➤ ***65% esteatosis y cambios mínimos. 35% Hepatitis crónica***
> ***Inflamación y Fibrosis en Infección Oculta***

Castillo I, Carreño V Journal of Infectious Diseases 2004

La existencia y relevancia de la infección oculta por VHC es controversial.

Depende de la sensibilidad de las técnicas para medir la viremia.

Hipertransaminasemia asintomática

Infección oculta VHB y VHC

- ***El uso indiscriminado de técnicas de biología molecular para descartar Infección oculta por VHB y VHC , en pacientes no inmunodeprimidos aumenta costos sin un beneficio claro.***
- ***Estaría indicado en pacientes seleccionados (HBcAg +, riesgo parenteral, regiones de alta prevalencia, cambios histológicos sugestivos de infección viral, etc)***
- ***La relevancia clínica de estas infecciones no está aclarada, el mayor impacto se ve en la infección oculta por virus B en pacientes que reciben inmunosupresión.***

Hipertransaminasemia asintomática

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Alcohol
Hepatitis C
Drogas

Hepatitis B
Hep.Autoinmune(HAI)
Hemocromatosis

E.Celiaca
E.Tiroidea

Miopatía/Ejercicio

Infección oculta (VHB/C)
E. Wilson

Déficit de alfa 1 AT
Macrotransaminasemia

PxE

ANA-AML-LKM

Ac Anti Mitocondriales
% Sat Transferrina



Ac Antiendomiso
Ac antitransglutaminasa
TSH

CPK-LDH



Ceruloplasmina
 α 1 antitripsina
PCR VHB -VHC
Macrotransaminasas?

Diagnóstico > 90%

Hipertransaminasemia asintomática

Utilidad de la biopsia hepática

Un 10% ptes. con ↑ asintomático de transaminasas quedan sin Dx. luego de una completa evaluación clínica/ bioquímica y serológica y son candidatos a biopsia hepática.

Berassain C. Gut 2000

La utilidad de la biopsia es discutida:

- ❖ el diagnóstico más frecuente fue Esteatosis/NASH***
- ❖ Cambios minimos/higado normal: 6 % - 20%***
- ❖ Muchas veces el Dx sigue sin definir***

de Lédingen V . Journal of Hepatology 2006

Skelly M. Journal of Heptology 2001

Mathiesen UL. Scand J Gastoenterol 1999

Hipertransaminasemia asintomática

Hallazgos en la biopsia

Fibrosis significativa (8.5 %-27%-30%)
Cirrosis (3.4% - 6% - 13%)

***valor
pronóstico***

Hallazgos Relevantes

- ❖ ***CBP y CEP con aumento de TGP y FA normal (1-3%)***
- ❖ ***Granulomas: 1.7%***
- ❖ ***Hepatitis Autoinmune seronegativa***
- ❖ ***Hepatitis crónicas criptogenéticas (virus ocultos?)***
- ❖ ***Orientar a consumo de drogas/alcohol***

Hipertransaminasemia asintomática

Utilidad de la biopsia hepática

La indicación de la biopsia hepática debe ser individualizada, evaluando riesgo / beneficio, y si no confirma un Dx. definitivo, tiene un importante valor pronóstico

Hipertransaminasemia asintomática

Muchas Gracias por su atención!!

***María Virginia Reggiardo
Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital Provincial del Centenario
Universidad Nacional de Rosario***