

RECOMMENDATIONS ON CLINICAL PRACTICE

Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers

A. Cuadrado and J. Crespo

Service of Digestive Diseases. University Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Spain

Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 484-500.

INTRODUCTION

The inclusion of aminotransferase and alkaline phosphatase (AP) determination within routine laboratory tests for patients in both primary care and hospital care has brought about an increase in the detection of symptomatic-stage liver disturbances.

Viral hepatitis is the most common cause of aminotransferase elevation, and accounts for more than 90% of acute hepatitis. Diagnosis is easily confirmed through serologic immune marker determination and even genetic techniques. However, a small percentage of viral hepatitis remain undetected by these methods. On the other hand, other causes that may induce transaminase elevation include alcohol, and metabolic, toxic, autoimmune, infectious, cholestatic or endocrine disturbances, many of which may respond to either specific or symptomatic treatment.

PRACTICAL ASPECTS OF TRANSAMINASES

Not less than 60 transamination reactions have been detected in the liver, but only aspartate aminotransferase or glutamic-oxalacetic transaminase (ASAT or GOT) and alanine aminotransferase or glutamic-pyruvic transami-

nase (ALAT or GPT) are of clinical value. None of these enzymes are liver-specific, and they are widely distributed throughout the body. GOT is primarily found in the heart, liver, skeletal muscle, and kidney, with lesser concentrations in the heart and skeletal muscle (1). Highest GPT levels are found in the liver, and are therefore more specific as liver damage markers. GPT is an exclusively cytoplasmatic enzyme, while both mitochondrial and cytoplasmatic forms of GOT have been encountered in all cells. Thus, liver disease is the most important cause of increased GPT activity, and a common cause of increased GOT activity.

In most types of liver disease GPT activity is higher than GOT's. Alcoholic hepatitis is an exception to the rule, and this may be accounted for by a number of reasons: alcohol increases plasmatic GOT activity in contrast with other hepatitis forms; most forms of liver damage decrease liver cell activity for both GOT forms, whereas alcohol reduces only cytosolic activity; pyridoxine deficiency, which is common in alcoholics, reduces GOT activity, and eventually alcohol induces mitochondrial GOT release from cells with no apparent damage (1,2).

Both aminotransferases are usually present in the serum at low concentrations, below 30 to 40 U/L, and their normal range oscillates amongst laboratories (2). Although unusual in clinical practice, gender-specific and age-specific upper limits are recommended for reference ranges (GOT and GPT activities are significantly higher in males *versus* females), specifically regarding children and adults older than 60 years (among whom differences may be higher when compared to the relative homogeneity found within the 25-60-year group) (1,2).

Abnormal aminotransferase results –usually <2-fold increases above normal upper limits– must prompt repeat tests before an study may be initiated, since they will probably be back to normal. Various factors may alter GOT and GPT activity besides liver damage (1) (Table I).

Recibido: 13-11-03.
Aceptado: 19-11-03.

Correspondencia: Javier Crespo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. e-mail: javiercrespo@teleline.es

Table I. Factors that modify GOT and GPT activity in the absence of liver damage

Factor	GOT (ASAT)	GPT (ALAT)	Remarks
<i>Time of day</i>		45% variation during the day; maximum in evening, minimum at night	No significant variation between 9 in the morning and 9 in the evening; similar in patients with liver damage and healthy subjects
<i>Daily variation</i>	5-10 variation between one day and the next	10-30% variation	Similar in patients with liver damage and healthy subjects, and in younger and older individuals
<i>Ethnics/gender</i>	15% greater in afroamerican males		
<i>Body mass index (BMI)</i>	40-50% greater with a high BMI	40-50% greater with a high BMI	Direct relationship between weight and GOT / GPT
<i>Meals</i>	No effect	No effect	
<i>Exercise</i>	3-fold increase with strenuous exercise	20% smaller in normal exercise versus no exercise or strenuous exercise	Predominantly seen in males; minimal difference in women (< 10%). Enzymes increase with hard training
<i>Hemolysis, hemolytic anemia</i>	Significant increase	Moderate increase	Depends on hemolysis extent; usually several fold below LDH increase
<i>Muscular damage</i>	Significant increase	Moderate increase	Related to CK increase level
<i>Storage conditions</i>	3 days at room temp.; 3 weeks at 4 °C (< 10% decrease); frozen for years (10-15% decrease)	Stable for 3 days at room temp.; 3 weeks at 4 °C (10-15% decrease); marked decrease, freezing/thawing	Stable in serum; 24 hours in full blood; marked decrease thereafter
<i>Other</i>	Macroenzymes	Macroenzymes	Typically stable increase, involves only GOT or GPT

In this study, strenuous exercise or intense work-out may result in relevant transaminase increase; an increased body mass index may account for up to 40-50% increases in transaminase levels. Other causes such as muscular conditions or the presence of hemolytic anemia may significantly increase primarily GOT. Finally, differences induced by variability regarding time of day when samples are collected or between different days may also exist.

On the other hand, liver cell necrosis is not mandatory for aminotransferase release. In fact, a poor relationship exists between liver damage extent and aminotransferase level (2). Furthermore, the magnitude of transaminase elevation is not predictive of acute hepatitis outcome (3).

The pattern of transaminase increase may suggest etiology (as already noted, a greater increase of GOT versus GPT may indicate alcoholic hepatitis); similarly, the magnitude of their increase may suggest an acute or chronic condition. In this sense, in the presence of a 10-fold or greater increase of GPT above the upper reference limit an acute liver injury may be diagnosed, with 90% of cases resulting from viral acute hepatitis – although other causes should be investigated (1,4) (Table II). In contrast, mild to moderate hypertransaminasemia, below 10 times the upper limit of the normal range, is more suggestive of chronic liver injury (Table II). Lastly, a determination of

Table II. Causes of transaminase change suggesting acute and/or chronic liver damage

Causes of acute liver damage	Causes of chronic liver damage
Acute viral hepatitis	Alcohol abuse
Ischemia / liver hypoxia	Chronic viral hepatitis B and C
Toxic hepatitis	Non-alcoholic fatty liver
Biliary obstruction	Drugs
Autoimmune hepatitis	Autoimmune hepatitis
Wilson's disease	Hemochromatosis
Other infectious causes: CMV, EBV, HSV, VZV, HEV, HDV, toxoplasmosis, Q fever, syphilis, etc.	Wilson's disease
	α_1 -antitrypsin deficiency
	Hepatic porphyria
	Celiac disease
	Thyroid disease
	Congenital and acquired myopathies

CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; HSV = herpes simplex virus; VZV = virus varicella-zoster virus; HEV = hepatitis E virus; HDV = hepatitis delta virus.

other liver enzymes such as alkaline phosphatase (AP) and gamma-glutamyltransferase (GGT) may be useful to provide guidance on the condition's etiology (for a cholestatic condition, for instance). Figures 1A and 1B outline the diagnostic approach to transaminase increase based on increase patterns.

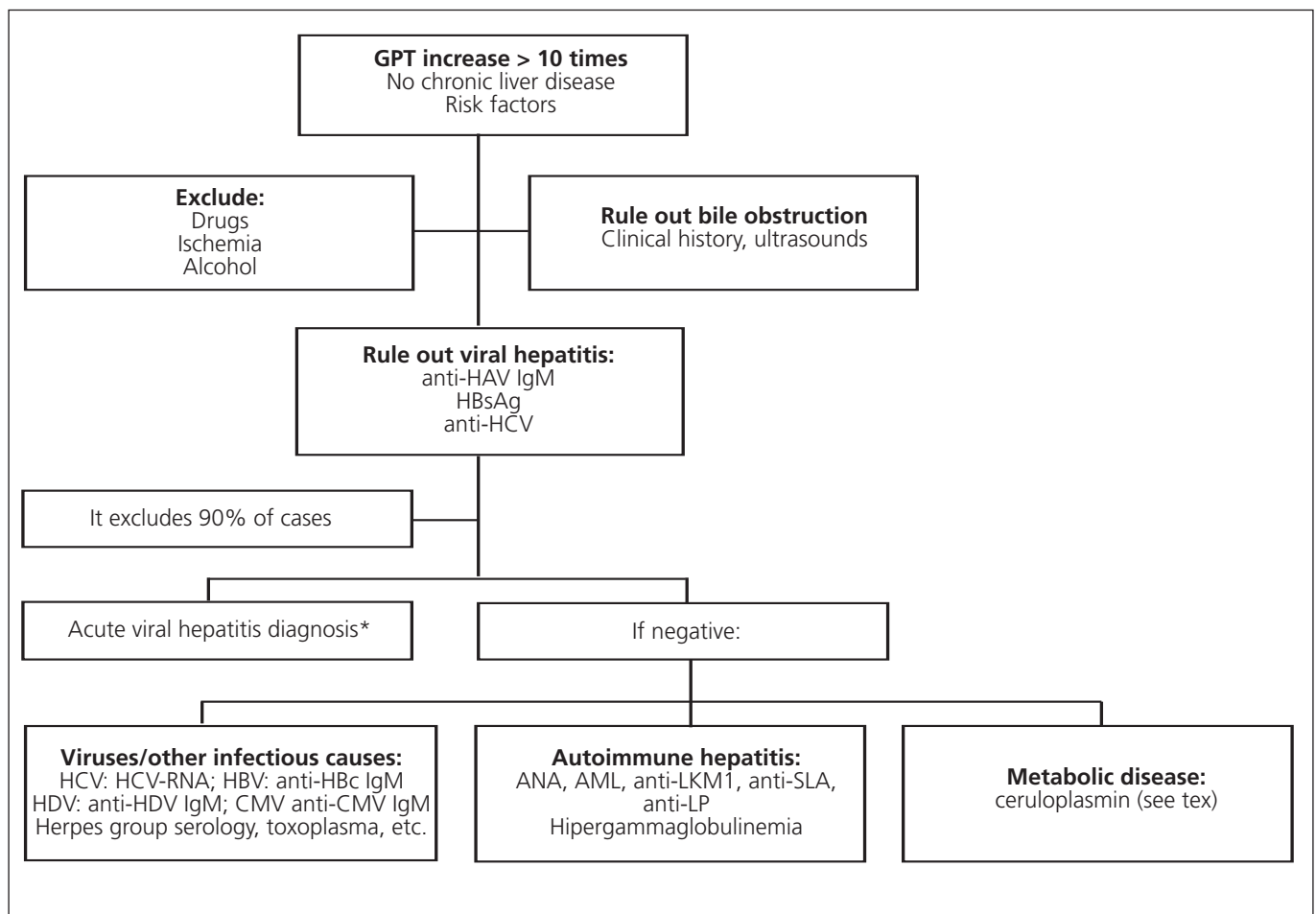


Fig. 1A.-Diagnostic algorithm for hypertransaminasemia with suspected acute liver lesion. ANA = antinuclear antibodies; ASM = anti-smooth muscle antibodies; anti-LKM1 = anti-liver/kidney microsome type 1 antibodies; anti-SLA = anti-soluble liver antigen antibodies; anti-LC1: anti-liver cytosol 1 antibodies; anti-LP = anti-liver/pancreas antibodies. *Consider acute or toxic infection on chronic liver disease, chronic liver disease reactivation.

CAUSES OF HYPERTRANSAMINASEMIA IN PATIENTS WITH NEGATIVE VIRAL MARKERS

Table II lists the most common causes of acute and chronic transaminase elevation. Some of the most common non-viral causes of hypertransaminasemia are discussed below, with emphasis on the most relevant aspects pointing towards either disease.

Alcoholic liver disease

This is the most common cause of cirrhosis in the Western world. The spectrum of alcohol-related liver disease ranges from fatty liver (steatosis) to cirrhosis, of which steatohepatitis and fibrosis are intermediate stages (5). From 20 to 40% of severe, chronic drinkers will develop advanced liver disease. Realizing that from a histologic standpoint advanced liver disease may be a symptom-free condition with minimal –if any– liver enzyme

disturbance is important. History taking and physical examination are essential for diagnostic guidance. However, this may be supplemented by observing a GOT:GPT ratio of at least 2:1. Thus, a correlation between histologic findings corresponding to alcoholic liver disease and the presence of GOT:GPT ratios equal to or greater than 2:1 exists (2).

In the absence of other conditions, the concentration of aminotransferases in patients with alcoholic hepatitis is moderate, usually below 300 IU (6), and its correlation to disease severity is poor.

Furthermore, GGT determination may help in the diagnosis of alcohol abuse. GGT is found in liver cells and bile-duct epithelial cells. It is a really sensitive though poorly specific marker of liver disease that may be risen in pancreatic conditions, acute myocardial infarction, renal failure, diabetes, hyperthyroidism, chronic obstructive pulmonary disease, and alcoholism. Exposure to drugs and other substances inducing mitochondrial hyperactivity (enzymatic induction) such as a number of in-

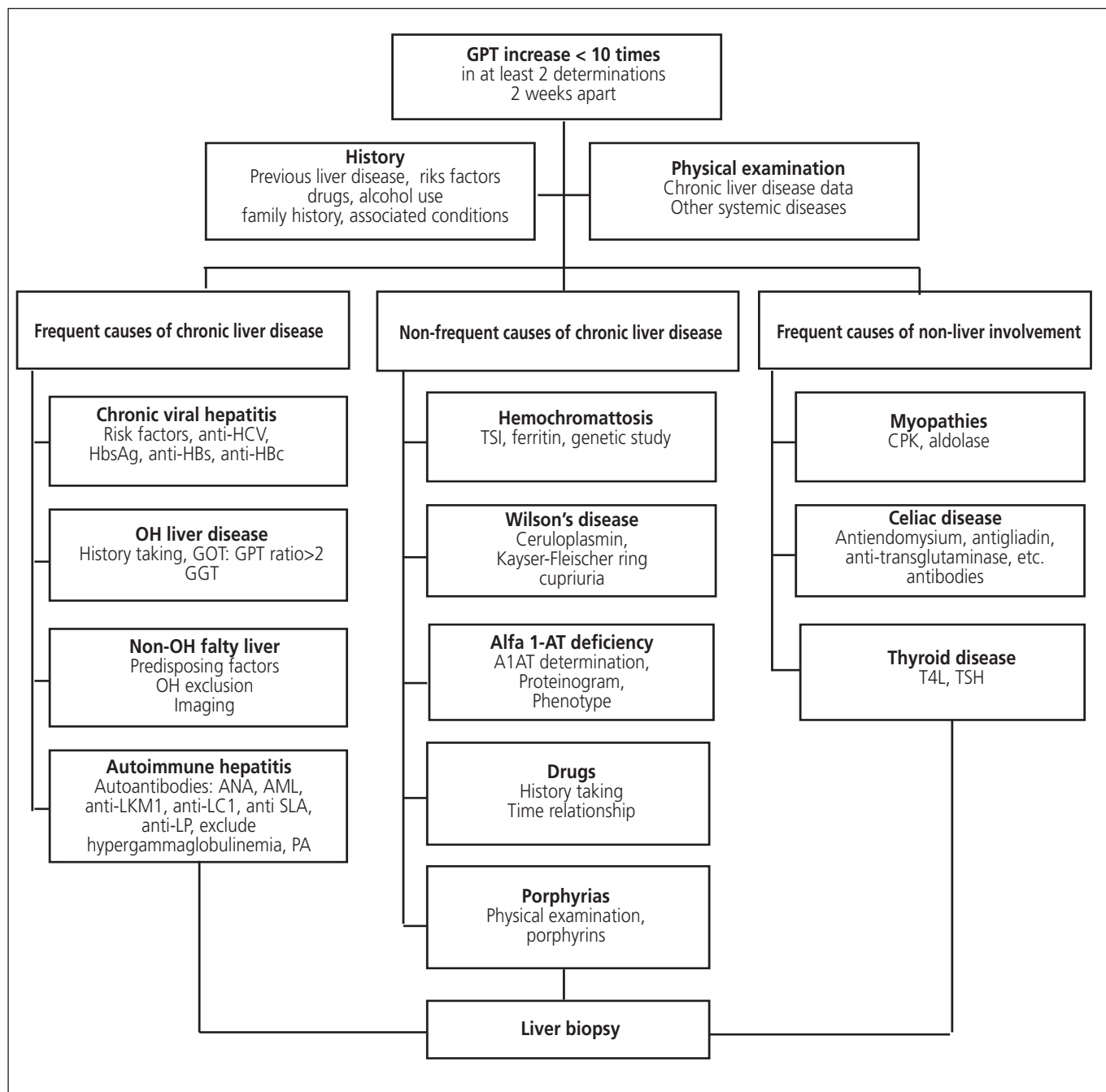


Fig. 1B.-Diagnostic algorithm for hypertransaminasemia with suspected chronic liver lesion. OH = alcohol; P = pathology; ANA = antinuclear antibodies; ASM = anti-smooth muscle antibodies; anti-LKM1 = anti-liver/kidney microsome type 1 antibodies; anti-SLA = anti-soluble liver antigen antibodies; anti-LC1: anti-liver cytosol 1 antibodies; anti-LP = anti-liver/pancreas antibodies.

secticides, toxics such as alcohol, and drugs such as phenobarbital, phenitoin and carbamazepine brings about significant rises in GGT concentration. Therefore, GGT has a poor positive predictive value (32%) for liver disease (1). Nevertheless, the presence of 2-fold increased GGT concentrations above the upper limit of normality in patients with a GOT:GPT ratio of at least 2:1 is strongly suggestive of alcohol abuse. Significant overlap exists

with viral hepatitis and postnecrotic cirrhosis in the range from 1 to 2.

Thus, the presence of moderate hypertransaminasemia (≤ 300 U/L of GPT and GOT, a GOT:GPT ratio ≥ 2 , and GGT above 2 times the upper limit of the normal range, together with the presence of macrocytic anemia and leukocytosis with $12,400$ cells per mm^3 on average are parameters strongly suggestive of alcoholic liver disease.

On the other hand, bilirubin concentration and prothrombin time in seconds are factors predictive of alcoholic liver disease severity, and are a part of Maddrey Index or "discriminating function", which identifies patients with significant short-term mortality (7):

Discriminating function = $4.6 \times [\text{PT (seconds)} - \text{control PT}] + \text{Bilirubin (mg/dL)}$

A value equal to or greater than 32 predicts high short-term mortality.

More recently the MELD (Model for End-stage Liver Disease) model has been introduced because of its usefulness as a predictive model for survival in patients with chronic liver disease in various circumstances. Thus, for instance, it has been used for prognostic assessment in patients with acute alcoholic hepatitis, where it may predict mortality as much effectively as Maddrey's discriminating index (8,9). This model uses serum bilirubin concentration and prothrombin time INR (International Normalized Ratio) as variables, with values above 18 being representative of high risk with a median survival below 3 months.

Liver disease from fat deposition: non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis

Non-alcoholic liver disease from fat deposition is a condition involving 10 to 24% of the general population with an increasing prevalence that rises to 58-75% in obese individuals (10). It is the most common enzymatic disturbance of the liver in the USA, underlying in up to 66-90% of asymptomatic hypertransaminasemias (10,11). It includes a range of lesions oscillating between steatosis and steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. Obesity is the primary etiologic factor in this liver condition, followed by diabetes mellitus and hyperlipemia in frequency order, but other causes such as abdominal bypass surgery for morbid obesity such as gastropasty and intestinal bypass, drugs, total parenteral nutrition, etc., have been described as well.

The most commonly found –sometimes the only– laboratory disturbance is a mild to moderate (usually inferior to 4 times the upper limit of normality) increase of GOT, GPT or both, with a ratio (GOT:GPT) usually below 1, even though this increases with fibrosis progression (10). In many patients, GGT and AP are also increased, but to an extent below that encountered in alcoholic hepatitis. Imaging techniques (ultrasonography, CT) may be suggestive of fatty deposits, and magnetic resonance allows a quantitative assessment of fat infiltration in the liver. Once other potential causes of liver disease have been excluded, which requires that a minimum use of 20 g alcohol per day in women and 30 g alcohol per day in men be also ruled out, a clinical suspicion of disease and disease severity may only be confirmed using liver biopsy, which will also provide prognostic information (10). This gives greater prognostic information in pa-

tients older than 45 years of age with obesity or type 2 diabetes mellitus, or data suggestive of advanced liver disease (GOT:GPT ratio >1, cytopenia, skin stigmata, etc.), which are indicative of greater progression towards fibrosis, reason why the indication of liver biopsy is usually restricted to these groups (10,12,13).

Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a liver inflammation of unknown etiology with an incidence of 1.9 per 100.000 among northern European caucasians (14). It typically develops in young or middle-aged women (ratio 3.6:1 females:males), although all age groups are susceptible. Although liver biopsy is essential for diagnosis, severity assessment and need-to-treat determination, diagnostic criteria suggesting the disease require that other causes of liver disease (viral, alcoholic, toxic, etc.) be excluded, the presence of autoantibodies –conventional markers include antinuclear antibodies (ANA), anti-smooth muscle antibodies (AML) and anti-liver/kidney microsome type 1 antibodies (antiLKM1)–, the presence of hypergammaglobulinemia –present in more than 80% of patients, which is more suggestive of disease when elevations are greater than 2-fold above the normal upper limit of polyclonal immunoglobulins– and a predominant aminotransferase rise (14). Acute disease onset is common (40%), and a fulminant presentation may develop that is characterized by liver encephalopathy within 8 weeks from disease onset. Autoantibodies are neither pathognomonic nor specific for this disease, and their titration only reflects the intensity of immune response; they cannot be used to assess treatment response, and so they need no monitoring.

Finally, the extent of aminotransferase increase, specifically GOT, provides guidance for treatment indication, and treatment is absolutely indicated for increases ≥ 10 times the upper limit of normality –even ≥ 5 times– and gammaglobulin levels ≥ 2 times the normal value (14); it also provides good guidance to assess treatment response.

Pharmacotoxicologic disease

Drugs may affect the liver via several mechanisms, and liver drug-induced reactions may mimic any liver disease; this is why their manifestations are variable and range from asymptomatic reversible hypertransaminasemia to fulminant liver failure (15). Liver lesions caused by drugs have been associated to more than 800 drugs, and have been estimated to be responsible for 1 in every 600-3500 hospital admissions (16), thus representing 10 to 15% of fulminant hepatitis cases. Given their absence of specific clinical, laboratory, and pathological characteristics, the diagnosis of drug-induced liver toxic-

ty is based on clinical suspicion, evidence of exposure to drugs, and the exclusion of other causes of liver disease (17). The chronologic relationship between treatment onset and liver lesion resolution are a most relevant aspect of diagnosis (18). A previous period of three months is considered the recommended time deadline for investigation, even though the latency period between toxic ingestion and symptom development is very variable (17); a latency period shorter than 1 week is consistent with a hypersensitivity reaction, whereas longer periods are consistent with cumulative toxic metabolites. Occasionally, symptoms may develop even weeks after treatment discontinuation, as is the case with the administration of amoxicillin-clavulanic acid (19). The presence of extrahepatic symptoms such as skin rash, eosinophilia or other organ involvement may suggest a drug-induced adverse reaction.

A number of specific algorithms for an estimation of causality in cases of drug-induced liver lesion have been developed, and the Council for the International Organization of Medical Sciences (CIOMS) scale is most widely accepted to assess causality in a comparative analysis *versus* other methods (20). Basically, this scale assesses 7 variables: time from treatment onset to adverse reaction initiation, outcome after treatment discontinuation, risk factors, presence of concurrent therapies, presence of causes other than drugs, previous understanding of the drug's hepatotoxic potential, and response to the drug's readministration. Depending on the values assigned to each variable, a score develops in such a way that the sum of all scores results in a final score related to the causality that is attributable to a given drug.

Hemochromatosis

This is the most common genetic disease amongst Caucasians. Although of worldwide distribution, it mainly involves northern European individuals (between 1/200 and 1/400 of individuals). It is of autosomal recessive inheritance, and the gene for hemochromatosis (HFE) is located on the short arm of chromosome 6, hemochromatosis phenotype being primarily linked to the presence of two mutations: C282Y and H63D. In this respect, the homozygous state in which both chromosome 6 alleles have mutation C282Y (found in more than 90% of patients with hemochromatosis), and the heterozygous composite state in which one chromosome has mutation C282Y and its counterpart has mutation H63D (found in 3-5% of cases) are the main genetic abnormalities found in patients with a hemochromatosis phenotype (21). However, it is fairly likely that genes other than HFE may bring about iron deposition in a way similar to hemochromatosis, since a varying percentage of hemochromatosis cases –between 0% and 30% in the various series– have no HFE gene mutations despite being

phenotypically similar to positive patients. Furthermore, it should be born in mind that a complete phenotypical expression (progressive tissue iron overload) of said genetic disturbance –particularly of C282Y homozygosis– only ever occurs in 58% of patients (21).

HFE gene-associated hemochromatosis is characterized by increased gastrointestinal iron absorption and the ensuing iron deposition in the liver, heart, pancreas, other endocrine organs, joints and skin (22). Hemochromatosis must be suspected in the presence of persistent hypertransaminasemia, disturbed iron parameters, chronic asthenia, joint pain of undetermined origin, diabetes mellitus, myocardiopathy and arrhythmias, or infertility and impotence, among other clinical evidence.

Hemochromatosis screening must start by determining iron metabolism parameters. Specifically, transferrin saturation index (TSI: serum iron / transferrin or total iron binding capacity x 100%) and ferritin are the most informative parameters, and they are both altered in symptomatic hemochromatosis. However, TSI is the earliest phenotypical marker to become altered, and may be elevated even with still normal ferritin levels in younger individuals (23). Population-based studies have shown that approximately 36% of C282Y homozygotes have a TSI \leq 45%, and whether or not they will develop symptomatic iron overload cannot be forecast (23). On the other hand, ferritin may be abnormal in approximately 50% of patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis or chronic hepatitis C in the absence of hemochromatosis, as well as in other inflammatory and neoplastic conditions. Should TSI be \geq 45 in two fasting determinations, a genetic study must be initiated to establish the existing mutation type. This study should be directly performed –regardless of TSI– in adult first-degree relatives of patients with hemochromatosis (21). In C282Y mutation homozygotes a diagnosis is firmly established and biopsy may only be recommended –solely for predictive purposes– in patients older than 40 years and/or with ferritin >1000 or some evidence of liver involvement (e. g., hepatomegaly and/or altered liver enzymes) with increased risk for fibrosis and cirrhosis (21,24). In addition to prognostic value in the assessment of liver damage and the staging of potential cirrhosis, liver biopsy is of diagnostic value primarily in patients with a characteristic phenotype but none of the mutations potentially responsible for the disease. The most significant parameter from biopsy performance is hepatic iron index (HII), which represents iron concentration in dry liver tissue as divided by patient age in years. An HII \geq 1.9 has been considered virtually diagnostic for hemochromatosis, even though a significant number of C282Y homozygotes are known to have an HII below 1.9, whereas C282Y-negative patients with advanced liver disease may have an HII above 1.9 (24). In patients exhibiting composed heterozygosis (C282Y/H63D) liver biopsy should also be considered.

Wilson's disease

Wilson's disease is an autosomal recessive condition involving copper metabolism, with excessive amounts of copper accumulating in various organs, particularly the liver and brain, whence it may result in clinical manifestations. Together with hemochromatosis, this is the only chronic liver disease with a highly effective treatment that may prevent severe neuropsychiatric sequelae from developing (25). When left untreated, it may end up in death at the age of 50. Its prevalence is 10 to 30 cases per million population. Its manifestations usually develop between 15 and 50 years of age, with most patients presenting with liver disease (usually earlier, at 10-13 years) that precedes neuropsychiatric complaints by 5-10 years, the latter developing at 19-20 years of age. Other clinical manifestations include hemolytic anemia, joint disease, and renal, heart, endocrine or skin involvement. Copper deposition within Descemet's membrane results in the so-called Kayser-Fleischer ring, which although non-specific for Wilson's disease does represent a characteristic finding of help in diagnosing the condition; it is commonly found in almost all patients with neurologic manifestations, but may be absent in a small percentage of cases with neuropsychiatric symptoms and in 15-50% of those with liver disease alone (25).

Although no single laboratory test is adequately sensitive and specific in reaching Wilson's disease diagnosis for all patients, serum ceruloplasmin below 20 mg/dL in a young individual (younger than 40 years) with altered transaminases represents a lead for a likely Wilson's disease. In fact, ceruloplasmin is the initial screening test for Wilson's disease (2). However, it is an acute phase reagent that may become altered in varying circumstances (malnutrition, inflammatory or infectious conditions, pregnancy, etc.), with 5-15% of patients exhibiting normal or even slightly low ceruloplasmin levels (25). In Wilson's disease, when hepatic copper storage capacity is exceeded, or when liver cell damage has already occurred, cell copper is released into the systemic circulation, and serum free copper (not bound to ceruloplasmin) rises, which facilitates copper deposition in tissues and urinary clearance. However, total serum copper (bound to ceruloplasmin) decreases as a result of reduced ceruloplasmin synthesis, and thus is scarcely of any value. Table III lists both normal and Wilson's disease-related

chemical parameters. In the presence of clinical suspicion, and in the absence of abnormal ceruloplasminemia and Kayser-Fleischer ring, the presence of urinary copper clearance in 24-hour urine above 100 µg/day is suggestive of Wilson's disease. The diagnosis is usually confirmed by establishing copper concentration using atomic absorption spectrometry in a tissue sample obtained from liver biopsy. Patients with Wilson's disease have values above 250 µg/g of dry weight (normal, 15-55 µg/g).

Liver disease may present as active chronic hepatitis, cirrhosis or fulminant hepatitis. Wilson's disease must be considered in the differential diagnosis of any unexplained active chronic hepatopathy, particularly if the patient is younger than 40 years of age. A moderate transaminase increase usually does not reflect inflammation severity. It presents as fulminant hepatitis in some cases. Such patients usually exhibit disproportionately low transaminase and AP levels, while bilirubin may be increased from severe hemolytic anemia with a negative Coombs' test; GOT:GPT ratio also tends to be above 4.

Finally, although Wilson's disease gene—called the ATP7B gene—has been identified in chromosome 13, more than 200 mutations of this gene have been described, and genetic studies are currently limited to family screening, which is used together with traditional clinical and chemical studies (2,25).

Alpha-1-antitrypsin deficiency

Alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency is a hereditary disorder transmitted in an autosomal codominant fashion that manifests with panacinar emphysema and paniculitis, and is a rare cause of chronic liver disease in the adult (2). Human A1AT is primarily synthesized in the liver and represents the main protease inhibitor. Two codominant alleles (designated using alphabetic characters according to electrophoretic mobility) are usually inherited, which are within the same locus—called Pi for protease inhibitor—on chromosome 14q32.1. Most relevant variants include M (Pi M), present in 90% of the population, and the deficient S and Z (Pi S and Pi Z). In all, 95% of subjects with acute A1AT deficiency have a ZZ phenotype, with prevalence varying from 1/1575 in Scandinavia to 1/5000 in Mediterranean countries. Up to 40% of adult ZZ homozygotes may develop liver disease that progresses to cirrhosis and liver cell carcinoma, and up to 15% of adult ZZ phenotype homozygotes as well as some heterozygotes may have liver cell carcinoma even in the absence of cirrhosis (26). Low A1AT levels as directly or indirectly detected by the absence of an α -globulin peak at protein electrophoresis represents a positive lead. However, A1AT concentration may be increased in response to inflammation, and an acute phase reagent would induce a false negative result. Thus, the diagnosis is reached using phenotypical determination (2).

Table III. Normal and Wilson's disease-related chemical parameters

Parameter	Normal	Wilson's disease
Ceruloplasmin	20-40 mg/dL	< 20 mg/dL
Urinary clearance of Cu/24 h	< 50 µg	> 100 – 1000 µg
Intrahepatic copper	< 50 µg/g	> 250 µg/g
Total serum copper	60 - 120 µg/dL	< 60 µg/dL
Free serum copper	5 - 10 µg/dL	> 25 µg/dL

Cholestatic diseases, autoimmune cholangiopathies

Although cholestasis primarily translates into increased AP and GGT through liver-cell enhanced synthesis and release facilitation from the cell membrane –as well as through increased bilirubin to greater or lesser extents– aminotransferase increase to some extent is surely no wonder. History taking, physical examination, and pattern of liver enzyme increase may provide guidance towards a biliary-pancreatic condition whose origin may easily be confirmed with imaging techniques such as abdominal ultrasounds or magnetic resonance.

The presence of primary biliary cirrhosis (PBC) must be suspected when a woman (90%) in her twenties or thirties complains of asthenia, pruritus, jaundice, and xanthomas or xanthelasmas, or –if symptom-free– has cholestasis (elevated GGT and, particularly, elevated AP by 2-20 times the normal value). Moderate cytolysis may exist, with 1- to 5-fold transaminase increases (27). The primary marker of PBC is the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), which reach a high titration (>1:40) and whose sensitivity and specificity regarding PBC are above 95% (28). Antinuclear (ANA) and anti-smooth muscle (AML) antibodies may be found in one third of patients with PBC. Hypergammaglobulinemia is also a predominant serologic characteristic, and IgM has a tendency to become earlier and more consistently increased (27,29). The presence of negative AMA and high ANA and/or AML titers in the presence of a clinical, chemical and histopathologic picture compatible with PBC has been dubbed autoimmune cholangitis (AIC) (28). Overall, the clinical and pathogenic aspects of AIC are identical to those of classic (AMA-positive) PBC, so that these two conditions may only be told apart by their serologic profile (27).

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic disease characterized by a progressive process that both scleroses and obliterates bile ducts, which results in an alteration of extrahepatic and intrahepatic ducts, or of either component separately (30). It mainly affects males around the fourth decade of life, and is associated with inflammatory bowel disease, particularly ulcerative colitis, in 40-80% of cases, with progressive asthenia, pruritus and jaundice being the most characteristic signs and symptoms (31). Although an increase in cholestasis-related enzymes is characteristic, with AP peaking at 2-3 times its normal value, 92% of patients in some series has up to 3-fold aminotransferase increases above the normal range (31). Hypergammaglobulinemia is seen in 45%, and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) –specifically perinuclear antibodies (p-ANCA)– are found in the serum of patients with PSC with or without ulcerative colitis in a proportion of about 65 to 85% (32). Finally, ANA and AML may be present in up to 55 and 33%, respectively, of cases.

Other causes

Ruling out the presence of celiac disease underlying chronic aminotransferase elevation is important, since this cause has been implied in up to 10% of unexplained hypertransaminasemias (33,34); thus, a determination of anti-celiac antibodies is recommended in such circumstances (2).

Transaminase –mainly GOT– elevation may occur in disorders involving organs and tissues other than the liver, with skeletal muscle being most common (28). These disturbances may range from congenital disorders of muscle metabolism to acquired disorders such as polymyositis, including “use” disturbances such as strenuous exercise disorders. In case of a muscle-based disorder of liver enzymes, a determination of increased muscle enzymes such as creatine-kinase and aldolase is of diagnostic value.

Thyroid hormone determination may reveal hyperthyroidism as the cause of transaminase disturbance; similarly, a consistent clinical history together with increased urinary porphyrins may unveil the presence of liver porphyria.

If, in spite of all studies performed, the cause of transaminase increase may not be identified, liver biopsy should be considered. The criterion to decide on whether a biopsy should be undertaken is based on transaminase elevation extent (2,13). In this sense, when the increase is below 2 times the upper reference range limit, only follow-up is advised; if, on the contrary, the increase is equal to or greater than 2-fold in a persistent way, a biopsy should be performed, which will exclude severe liver disease; however it will neither provide relevant diagnostic information nor condition changes in patient management.

REFERENCES

1. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; 46: 2050-68.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2002; 342: 1266-71.
3. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 1112-22.
4. Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25 (Supl. 1): 47-51.
5. Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: S2-S13.
6. Maher JJ. Alcoholic liver disease. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 1199-214.
7. Maddrey WC, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
8. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
9. Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (4): 257-9.

10. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002; 346 (16): 1221-31.
11. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
12. García-Monzón C. Esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterología y Hepatología* 2001; 24 (8): 395-402.
13. Rodríguez C, Martín L. Estudio del paciente con elevación de transaminasas. *GH continuada* 2002; 1: 345-8.
14. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36(2): 479-93.
15. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275-311.
16. Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1993; 9: 441-9.
17. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Supl. 1): 77-8.
18. Fernández-Bermejo M, Robledo P, Mateos JM. Hepatotoxicidad por fármacos: diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología Práctica* 2003; 12: 4-6.
19. Andrade RJ, Lucena MI, García-Escaño, et al. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem. Lessons from a fatal case related with amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1416-9.
20. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-30.
21. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33 (5): 1321-8.
22. Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol* 2003; 38: S14-S23.
23. Bacon BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001; 120: 718-25.
24. Pardo A, Quintero E. Hemocromatosis hereditaria: diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología Práctica* 2002; 11 (3): 32-6.
25. Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (1): 42-51.
26. Cosme A, Ojeda E, Torrado J, et al. Alteraciones hepáticas por déficit de alfa-1-antitripsina en adultos. Estudio de 5 pacientes y análisis de los casos publicados en la bibliografía española. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 26 (4): 251-6.
27. Moreno R, García-Buey L. Diagnóstico y tratamiento de las colangiopatías autoinmunes. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (Supl. 2): 11-5.
28. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31 (4): 1005-13.
29. Lindgren S, Eriksson S. IgM in primary biliary cirrhosis. Physicochemical and complement activating properties. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 636-45.
30. Wiesner RM, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-6.
31. Jorge AD, Jorge OA. Colangitis esclerosante primaria. *Revis Gastroenterol* 2002; 4: 196-218.
32. Vidrich A, Lee J, James E, et al. Segregation of pANCA antigenic recognition by Dnase treatment of neutrophils: ulcerative colitis, type 1 autoimmune hepatitis and primary sclerosin cholangitis. *J Clin Immunol* 1995; 15: 239-9.
33. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
34. Bardella MT, Cecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasaemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.

Hipertransaminasemia en pacientes con negatividad de marcadores virales

A. Cuadrado y J. Crespo

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

La inclusión de la determinación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina (FA) como parte de la analítica rutinaria de los pacientes en atención primaria y en la atención hospitalaria, ha provocado un incremento en la detección de alteraciones hepáticas en fase asintomática.

Las hepatitis víricas suponen la causa más frecuente de elevación de aminotransferasas, constituyendo más del 90% de los casos de hepatitis aguda. Su diagnóstico se confirma con facilidad a través de la determinación serológica de marcadores inmunológicos e incluso técnicas genéticas. No obstante existe un pequeño porcentaje de hepatitis víricas no detectadas mediante estas técnicas.

Por otra parte, existen otra serie de causas que provocan un incremento en las transaminasas entre las que se encuentran el alcohol, alteraciones metabólicas, tóxicas, autoinmunes, infecciosas, colostáticas, endocrinológicas, etc., muchas de las cuales pueden responder a un tratamiento específico y/o sintomático.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LAS TRANSAMINASAS

En el hígado se han detectado no menos de 60 reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la aspartato-aminotransferasa

o transaminasa glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y la alalina-aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica (ALAT o GPT). Ninguna de estas enzimas son específicas del hígado, estando extensamente distribuidas en el organismo. La GOT se encuentra principalmente en el corazón, hígado, músculo esquelético y riñón mientras que la GPT se localiza principalmente en el hígado y el riñón, estando en menor cantidad en el corazón y músculo esquelético (1). El mayor nivel de GPT está en el hígado y los niveles de esta enzima son, por lo tanto, indicadores más específicos de daño hepático. La GPT es exclusivamente citoplasmática mientras que se han encontrado formas mitocondriales y citoplasmáticas de la GOT en todas las células. Así pues, la enfermedad hepática es la causa más importante del aumento de actividad de la GPT y una causa frecuente de aumento de la actividad de la GOT.

En la mayoría de tipos de enfermedad hepática, la actividad de la GPT es mayor que la de la GOT. La hepatitis alcohólica es una excepción a esta regla y esto se explicaría por distintas razones: el alcohol incrementa la actividad GOT en el plasma al contrario que otras formas de hepatitis; la mayoría de formas de daño hepático disminuyen la actividad hepatocitaria de ambas formas de la GOT mientras que el alcohol sólo reduce la actividad citosólica; la deficiencia en piridoxina, que es común en al-

cohólicos, reduce la actividad GOT y, finalmente, el alcohol induce la liberación de GOT mitocondrial a partir de células sin daño celular visible (1,2).

Ambas aminotransferasas están normalmente presentes en el suero en bajas concentraciones, generalmente menos de 30 a 40 U/L aunque el rango de normalidad varía entre diferentes laboratorios (2). Aunque no es usual en la práctica clínica, se recomienda utilizar unos límites superiores del rango de referencia separados para ambos sexos (las actividades GOT y GPT son significativamente mayores en hombres que en mujeres) y en función de la edad, concretamente para los grupos de niños y mayores de 60 años (entre los que puede haber mayores diferencias si lo comparamos con la relativa homogeneidad del grupo 25-60 años) (1,2).

Unos resultados anormales de aminotransferasas, generalmente elevaciones < 2 veces el límite alto del rango de normalidad, deben ser repetidos antes de iniciar cualquier tipo de estudio ya que lo más probable es que hayan retornado a la normalidad. Existen diferentes factores que pueden alterar la actividad GOT y GPT además del daño hepático (1) (Tabla I). En este sentido, el ejercicio extenuante o el entrenamiento físico importante pueden dar lugar a elevaciones importantes de las transaminasas; un aumento del índice de masa corporal puede explicar hasta un 40-50% de incremento en los

Tabla I. Factores que modifican la actividad GOT y GPT sin existir daño hepático

Factor	GOT (ASAT)	GPT (ALAT)	Observaciones
<i>Momento del día</i>		45% de variación durante el día; máximo por la tarde, mínimo por la noche	No variación significativa entre las 9 de la mañana y las 9 de la noche; similar en enfermo hepático y sujeto sano
<i>Variación entre días</i>	5-10 de variación entre un día y el siguiente	10-30% de variación	Similar en el enfermo hepático y sujeto sano y entre joven y anciano
<i>Raza/sexo</i>	15% mayor en hombres afro-americanos		
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	40-50% mayor con IMC alto	40-50% mayor con IMC alto	Relación directa entre el peso y GOT y GPT
<i>Comidas</i>	No efecto	No efecto	
<i>Ejercicio</i>	Incrementa 3 veces con ejercicio extenuante	20% menor en los que hacen ejercicio normal respecto a no ejercicio o ejercicio extenuante	Observado preferentemente en hombres; mínima diferencia en mujeres (<10%). Las enzimas aumentan más con entrenamiento intenso
<i>Hemólisis, anemia hemolítica</i>	Incremento significativo	Incremento moderado	Depende del grado de hemólisis; generalmente, varias veces menor que la elevación de LDH
<i>Daño muscular</i>	Incremento significativo	Incremento moderado	Relacionado con el grado de elevación de la CK
<i>Condiciones de almacenamiento</i>	Estable 3 días a Tª ambiente; 3 semanas a 4 °C (<10% descenso); años congelada (10-15% descenso)	Estable 3 días a Tª ambiente; 3 semanas a 4 °C (10-15% descenso); descenso marcado congelación/descongelación	Estabilidad en suero; 24 horas en sangre total, después marcado incremento
<i>Otras</i>	Macroenzimas	Macroenzimas	Elevación estable típicamente, afecta sólo GOT o GPT

niveles de transaminasas. Otras causas como una patología muscular o la existencia de una anemia hemolítica puede provocar un incremento significativo principalmente de la GOT. Finalmente, puede haber diferencias provocadas por la variabilidad en el momento del día en el que se obtiene la muestra o entre distintos días.

Por otra parte, no se requiere una necrosis hepatocitaria para la liberación de aminotransferasas. De hecho, existe una pobre relación entre el grado de daño celular hepático y el nivel de aminotransferasas (2). Por otra parte, el grado de elevación de las transaminasas no es predictivo del resultado de la hepatitis aguda (3).

El patrón de elevación de las transaminasas puede orientar a una cierta etiología (como ya hemos referido, un incremento mayor de la GOT que de la GPT puede indicar una hepatitis alcohólica); así mismo, la magnitud de la elevación puede orientarnos hacia un proceso agudo o crónico. En este sentido, cuando existe una elevación de la GPT de 10 o más veces el límite superior de referencia puede diagnosticarse una lesión hepática aguda siendo el 90% de los casos debido a una hepatitis aguda viral aunque deben investigarse otras causas (1,4) (Tabla II). Por el contrario, una hipertransaminasemia leve o moderada, inferior a 10 veces el límite superior de la normalidad, es más sugestiva de una lesión hepática crónica (Tabla II). Por último, la determinación de otras enzimas hepáticas como la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamyl-transferasa (GGT) puede ser útil a la hora de orientar la etiología del proceso (por ejemplo hacia una patología colostática). En las figuras 1A y 1B se esquematiza una aproximación diagnóstica hacia la causa de elevación de transaminasas en función del patrón de elevación de las mismas.

Tabla II. Causas de alteración de las transaminasas que sugieren daño hepático agudo y/o crónico

Causas de daño hepático agudo	Causas de daño hepático crónico
Hepatitis aguda viral	Abuso de alcohol
Isquemia/ hipoxia hepática	Hepatitis crónica viral B y C
Hepatitis tóxica	Hepatopatía grasa no alcohólica
Obstrucción biliar	Fármacos
Hepatitis autoinmune	Hepatitis autoinmune
Enfermedad de Wilson	Hemocromatosis
Otras causas infecciosas: CMV, VEB, VHS, VVZ, VHE, VHD, toxoplasmosis, fiebre Q, sífilis, etc.	Enfermedad de Wilson
	Déficit de α 1-antitripsina
	Porfirias hepáticas
	Enfermedad celiaca
	Enfermedad tiroidea
	Miopatías congénitas y adquiridas

CMV = citomegalovirus; VEB = virus Epstein-Barr; VHS = virus herpes simple; VVZ = virus varicela-zoster; VHE = virus de la hepatitis E; VHD = virus de la hepatitis delta.

CAUSAS DE HIPERTRANSAMINASEMIA EN PACIENTES CON NEGATIVIDAD DE MARCADORES VIRALES

En la tabla II se enumeran las causas más frecuentes de elevación aguda y crónica de transaminasas. A continuación se describen algunas de las causas no víricas más frecuentes de hipertransaminasemia haciendo énfasis en los aspectos más relevantes que orientan al diagnóstico de una u otra patología.

Hepatopatía alcohólica

Es la causa más frecuente de cirrosis en el mundo occidental. El espectro de la enfermedad hepática por alcohol va desde el hígado graso (esteatosis) hasta la cirrosis, siendo la esteatohepatitis y la fibrosis etapas intermedias (5). Entre el 20 al 40% de los bebedores severos crónicos desarrollarán una enfermedad hepática avanzada. Es importante tener en cuenta que pacientes con una enfermedad hepática avanzada desde el punto de vista histológico puede ser asintomática y presentar una mínima o incluso nula alteración de las enzimas hepáticas. La anamnesis y la exploración física son fundamentales para orientar el diagnóstico. Este, no obstante, puede ser complementado al observarse una razón entre la GOT y la GPT de, al menos, 2:1. Así, se ha observado una correlación entre los hallazgos histológicos correspondientes a una hepatopatía alcohólica y la existencia de razones GOT: GPT 2:1 o superiores (2).

En ausencia de otras enfermedades, la concentración de aminotransferasas en pacientes con hepatitis alcohólica es modesta, generalmente inferiores a 300 UI (6) y no se correlacionan bien con la severidad de la enfermedad.

Por otra parte, la determinación de la GGT puede ser de ayuda en el diagnóstico un abuso de alcohol. La GGT se encuentra en los hepatocitos y las células epiteliales biliares. Se trata de un marcador muy sensible de enfermedad hepática pero es muy poco específico, pudiendo estar elevado en enfermedades pancreáticas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, diabetes, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alcoholismo. La exposición a fármacos u otras sustancias que producen hiperactividad mitocondrial (inducción enzimática) como algunos insecticidas, tóxicos como el alcohol y fármacos como el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina produce aumentos importantes en la concentración de GGT. Por todo ello, el valor de la GGT tiene un bajo valor predictivo positivo (32%) para enfermedad hepática (1). No obstante, la existencia de una concentración de GGT dos veces por encima del límite superior de la normalidad en pacientes con una razón GOT:GPT de, al menos, 2:1 es muy indicativa de un abuso del alcohol. En el rango entre 1 y 2, hay un solapamiento importante con hepatitis víricas y la cirrosis postnecrótica.

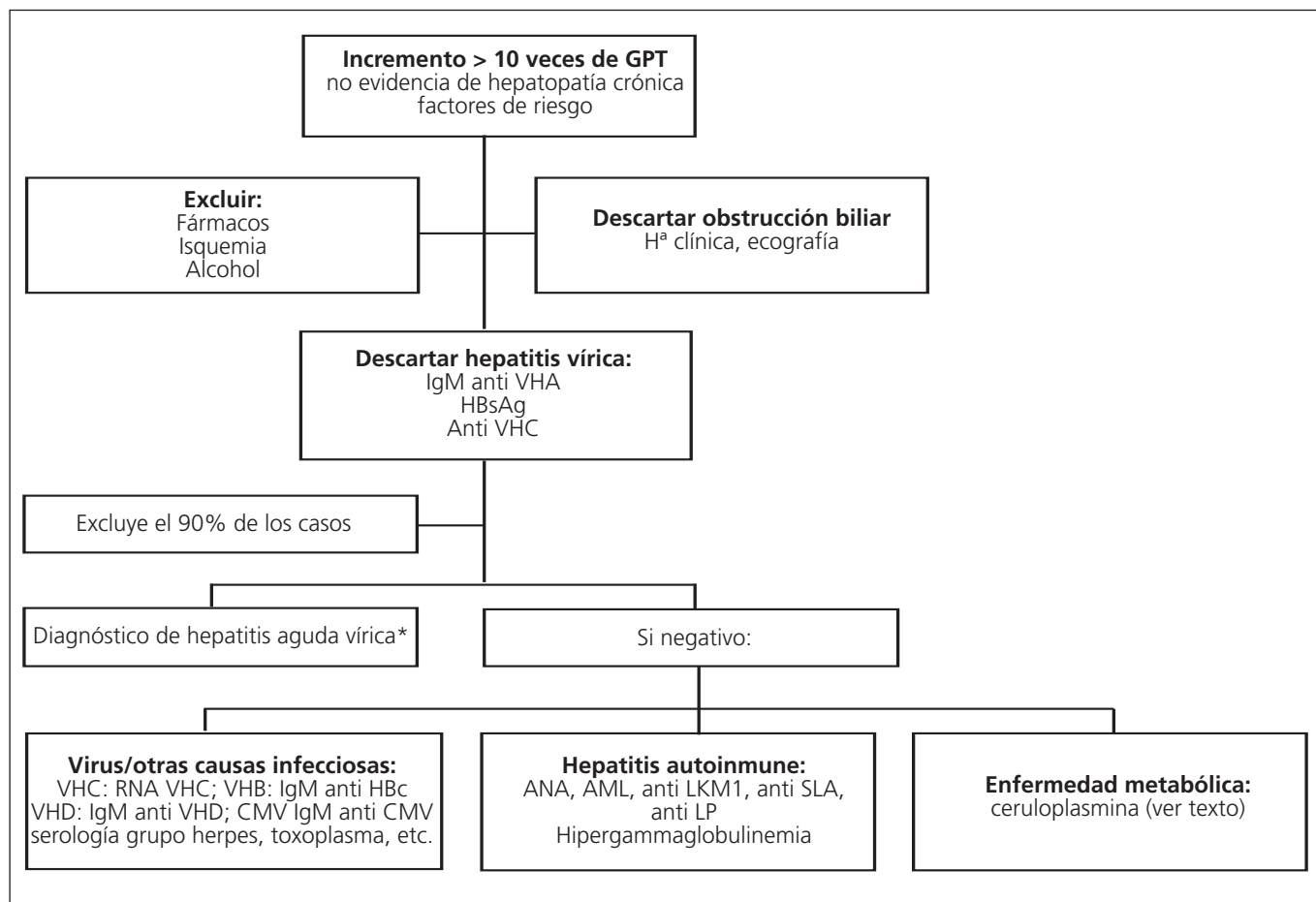


Fig. 1A.-Algoritmo diagnóstico ante una hipertransaminasemia con sospecha de lesión hepática aguda. ANA = anticuerpos antinucleares; AML = anticuerpos antimusculo-liso; anti LKM1 = anticuerpos anti-microsoma tipo 1 hepático/renal; anti-SLA = anticuerpos anti-antígeno soluble hepático; anti LC1: anticuerpos anti-citosol hepático 1; anti LP = anticuerpos anti-hígado/pancreas. *considerar infecciones agudas o toxicidad sobre hepatopatía crónica, reactivación de hepatopatía crónica.

Así pues, la existencia de una hipertransaminasemia moderada (≤ 300 U/L de GPT y GOT, una razón GOT:GPT ≥ 2 y una GGT elevada por encima de 2 veces el límite superior de la normalidad, junto con la presencia de una anemia macrocítica, leucocitosis con una media de 12.400 células por mm^3 son parámetros muy indicativos de enfermedad hepática alcohólica. Por otra parte, la concentración de bilirrubina y el tiempo de protrombina en segundos son factores predictivos de la severidad de una hepatitis alcohólica, formando parte del Índice de Maddrey o “función discriminante” que identifica a los pacientes con una mortalidad significativa a corto plazo (7):

Función discriminante = $4,6 \times [\text{TP (segundos)} - \text{control TP}] + \text{Bilirrubina (mg/dL)}$

Un valor igual o superior a 32 predice una alta mortalidad a corto plazo.

Más recientemente, el modelo MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) ha sido introducido por su utilidad

como modelo pronóstico de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática crónica en diversas circunstancias. Así, por ejemplo, se ha utilizado en la valoración del pronóstico de pacientes con hepatitis alcohólica aguda, prediciendo la mortalidad con tanta eficacia como el índice discriminante de Maddrey (8,9). Este modelo utiliza como variables la concentración sérica de bilirrubina, creatinina y la INR (*international normalized ratio*) del tiempo de protrombina, siendo los valores mayores a 18 representativos de un alto riesgo con una mediana de supervivencia inferior a 3 meses.

Enfermedad hepática por depósito de grasa: esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica

La enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el alcohol es una entidad que afecta entre el 10 y el 24% de la población general y con una prevalen-

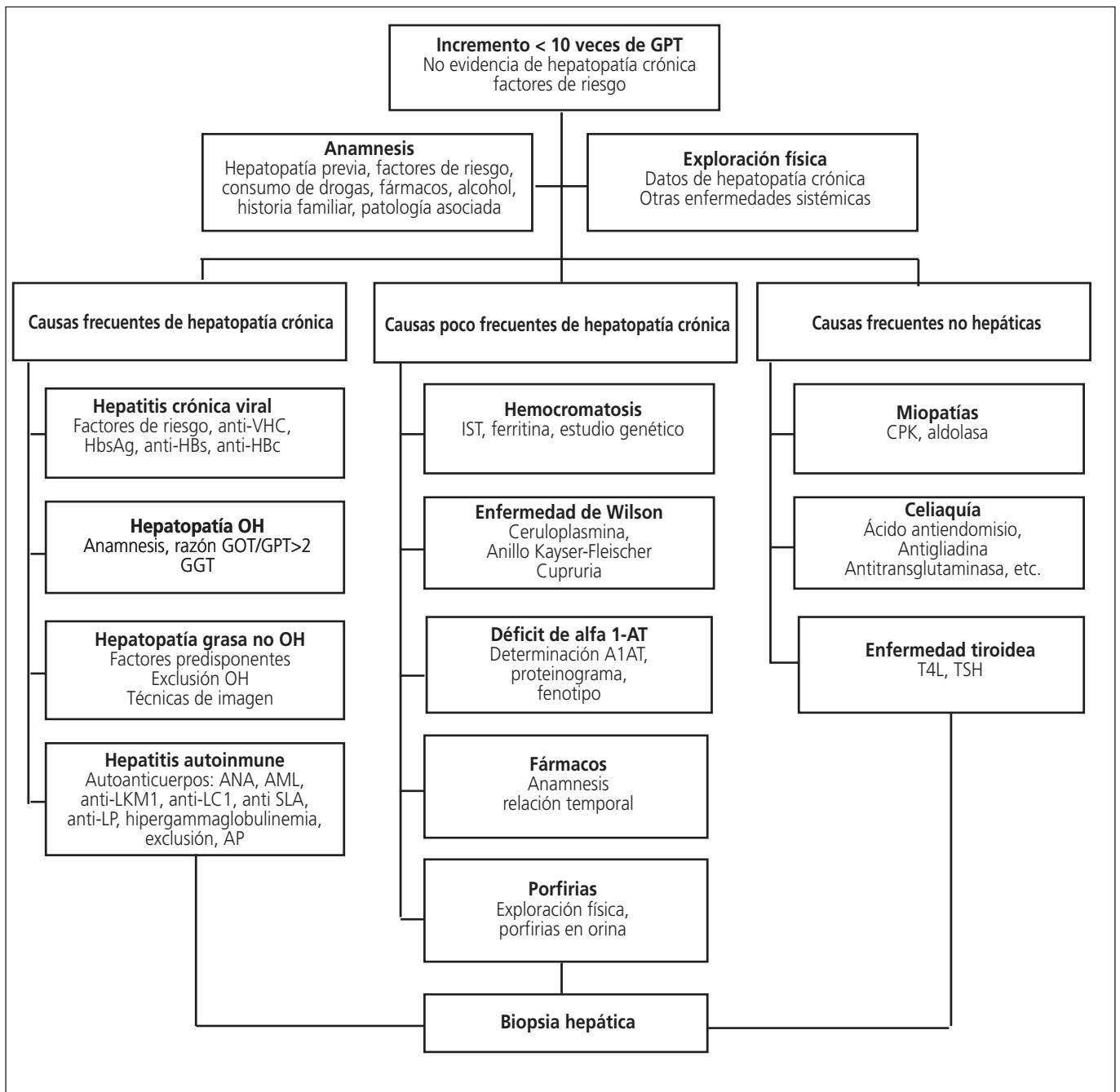


Fig. 1B.-Algoritmo diagnóstico ante una hipertransaminasemia con sospecha de lesión hepática crónica. OH = alcohol; AP = anatomía patológica; ANA = anticuerpos antinucleares; AML = anticuerpos antimúsculo-liso; anti LKM1 = anticuerpos anti-microsoma tipo 1 hepático/renal; anti-SLA = anticuerpos anti-antígeno soluble hepático; anti LC1: anticuerpos anti-citosol hepático 1; anti LP = anticuerpos anti hígado/páncreas.

cia en aumento que se incrementa hasta el 58-75% en personas obesas (10). Se trata de la causa más frecuente de alteración enzimática hepática en los EE.UU. subyaciendo hasta en un 66-90% de las hipertransaminasemias asintomáticas sin diagnóstico aparente (10,11). Comprende un espectro amplio de lesiones que varían desde la esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. La obesi-

dad es el principal factor etiológico de esta enfermedad hepática, seguido de la diabetes mellitus y de la hiperlipemia en orden de frecuencia, habiéndose descrito otras causas como la cirugía abdominal derivativa para el tratamiento de la obesidad mórbida, como la gastroplastia y el bypass intestinal, fármacos, la nutrición parenteral total, etc.

La alteración analítica más frecuentemente encontrada, y en ocasiones la única, es una elevación leve a moderada (generalmente inferior a 4 veces el límite superior del rango de normalidad) de las concentraciones de GOT, GPT o ambas, siendo la razón entre ambas (GOT:GPT) generalmente inferior a 1 aunque esta se incrementa a medida que progresa la fibrosis (Angulo, 2002). En muchos pacientes también están aumentadas la GGT y la FA, aunque su grado de incremento es inferior al encontrado en la hepatitis alcohólica. Las pruebas de imagen (ecografía, TAC) pueden ser indicativas de la existencia de un depósito graso y la resonancia magnética permite una valoración cuantitativa de la infiltración grasa del hígado. Una vez excluidas otras causas potenciales de enfermedad hepática, lo que requiere también descartar un consumo mínimo de 20 g de etanol/día en mujeres y 30 en hombres, la sospecha clínica de la enfermedad y su severidad solamente puede ser confirmada mediante la realización de una biopsia hepática, la cual dará también información pronóstica (10). Esta proporciona una mayor información pronóstica en pacientes mayores de 45 años con obesidad o diabetes mellitus tipo 2 o con datos de una hepatopatía evolucionada (una razón GOT:GPT > 1, citopenia, estigmas cutáneos, etc.) que son indicadores de una mayor progresión hacia la fibrosis por lo que suele reservarse la indicación de la biopsia hepática a estos grupos (10,12,13).

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una inflamación hepática de causa desconocida con una incidencia entre blancos del norte de Europa de 1,9 por 100.000 (14). Es característica su aparición en mujeres (razón 3,6:1 mujeres:hombres) jóvenes o de edad media aunque todos los grupos de edad son susceptibles. Aunque la biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico, evaluar la severidad y determinar la necesidad de tratamiento, los criterios diagnósticos que sugieren la enfermedad requieren la exclusión de otras causas de hepatopatía (viral, alcohol, tóxica, etc.), la presencia de autoanticuerpos –los marcadores convencionales son los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y anticuerpos antimicrosoma hepático-renal tipo 1 (antiLKM1)– la existencia de una hipergammaglobulinemia, presente en más del 80% de los pacientes, que es más sugestiva de la enfermedad si se trata de una elevación de más de dos veces el nivel normal de inmunoglobulinas policlonales, y una elevación predominante de aminotransferasas (14). Es frecuente un comienzo agudo de la enfermedad (40%) pudiendo existir una presentación fulminante, caracterizada por una encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas del comienzo de la enfermedad. Los autoanticuerpos no son patogénicos ni específicos de la enfermedad; su título sólo refleja la intensidad de la respuesta inmune y no sirven para valorar la respuesta al tratamiento por lo que no necesitan ser monitorizados.

Finalmente, el nivel de elevación de las aminotransferasas, concretamente de la GOT sirve de guía para indicar el tratamiento, estando este indicado de manera absoluta ante un aumento ≥ 10 veces el límite superior de la normalidad o incluso si es ≥ 5 veces y el nivel de gammaglobulina es ≥ 2 veces el normal (14); también es una guía para evaluar la respuesta al tratamiento.

Farmacotoxicológica

Los fármacos pueden afectar el hígado a través de diferentes mecanismos y las reacciones farmacológicas hepáticas pueden aparentar cualquier tipo de hepatopatía por lo que sus manifestaciones son muy variables, desde hipertransaminasemia asintomática y reversible hasta una insuficiencia hepática fulminante (15). Las lesiones hepáticas causadas por fármacos se han asociado con más de 800 fármacos distintos y se ha estimado que son el origen de la hospitalización en 1 de cada 600-3500 ingresos hospitalarios (16) representando entre un 10 y un 15% de los casos de hepatitis fulminantes. Debido a la ausencia de características específicas clínicas, analíticas y anatomopatológicas de las reacciones de hepatotoxicidad por fármacos, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la evidencia circunstancial de la exposición al fármaco y la exclusión de otras causas de hepatopatía (17). Las relaciones cronológicas entre el inicio del tratamiento y el comienzo y la resolución de la lesión hepática son el aspecto más importante para el diagnóstico (18). Se considera que un periodo previo de unos tres meses es el límite de tiempo que se recomienda investigar, aunque el periodo de latencia entre la ingestión del tóxico y la aparición de los síntomas es muy variable (17); un tiempo de latencia inferior a 1 semana es compatible con una reacción de hipersensibilidad y un periodo mayor, por acumulación de metabolitos tóxicos. Ocasionalmente, la sintomatología puede aparecer incluso semanas después de suspender el tratamiento, como ocurre con la administración de amoxicilina-clavulánico (19). La presencia de síntomas extrahepáticos como una erupción cutánea, eosinofilia o afectación de otros órganos puede orientar hacia una reacción medicamentosa adversa.

Se han desarrollado distintos algoritmos específicamente destinados a estimar la causalidad en los casos de lesión hepática por fármacos siendo la escala del *Council for International Organization of Medical Sciences* (CIOMS) la más aceptada para la evaluación de causalidad en un análisis comparativo con otros métodos (20). Básicamente, esta escala valora 7 variables: tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa, evolución tras suspender el tratamiento, factores de riesgo, existencia de tratamientos concomitantes, existencia de otras causas distintas de los fármacos, conocimiento previo del potencial hepatotóxico del fármaco y respuesta a la readministración del fármaco. Dependiendo del valor que tome cada una de estas

variables se asigna una puntuación de manera que la suma de todas las puntuaciones resulta en una puntuación final que se relaciona con la causalidad que se puede atribuir al fármaco.

Hemocromatosis

Se trata de la enfermedad genética más frecuente identificada en la población caucásica. Aunque de distribución mundial, afecta principalmente a sujetos del norte de Europa (entre 1/200 y 1/400 de los individuos). La herencia es autosómica recesiva y el gen de la hemocromatosis (HFE) está situado en el brazo corto del cromosoma 6, estando el fenotipo de la hemocromatosis ligado a la existencia de dos mutaciones principalmente: C282Y y H63D. En este sentido, el estado homocigótico en el que ambos alelos del cromosoma 6 poseen la mutación C282Y (encontrada en más del 90% de los pacientes con hemocromatosis) o el estado heterocigoto compuesto en el que un cromosoma aporta la mutación C282Y y el otro la H63D (encontrado en el 3-5% de los casos) son las principales anomalías genéticas encontradas en pacientes con fenotipo hemocromatósico (21). No obstante, es muy probable que otros genes diferentes del HFE que produzcan un acúmulo de hierro similar a la hemocromatosis como se deriva de que un porcentaje variable de casos de hemocromatosis, entre un 0 y un 30% según las series, no presenten ninguna de las mutaciones del gen HFE a pesar de ser fenotípicamente similares al resto de los pacientes. Por otra parte, es importante tener en cuenta que la completa expresión fenotípica (progresiva sobrecarga tisular de hierro) de dicha alteración genética, concretamente de la homocigosis para el C282Y se da en sólo el 58% de los pacientes (21).

La hemocromatosis asociada al gen HFE se caracteriza por una absorción gastrointestinal de hierro aumentada con el subsiguiente acúmulo de hierro en el hígado, el corazón, páncreas, otros órganos endocrinos, articulaciones y piel (22). Se debe sospechar una hemocromatosis ante la existencia de una hipertransaminasemia persistente, alteración de los parámetros del hierro, astenia crónica, artralgias de origen indeterminado, diabetes mellitus, cardiomiopatía y arrimias o infertilidad e impotencia entre otros signos clínicos.

El cribaje de una posible hemocromatosis debe iniciarse con la determinación de los parámetros del metabolismo del hierro. Concretamente, el índice de saturación de transferrina (IST: hierro sérico / transferrina o capacidad total de fijación del hierro x 100%) y la ferritina son los parámetros más informativos, estando alterados ambos en la hemocromatosis sintomática. No obstante, el IST es el marcador fenotípico más temprano en alterarse y puede estar elevado aún manteniendo niveles normales de ferritina en individuos jóvenes (23). Se ha observado en estudios poblacionales que aproximadamente el 36% de los homocigotos para la C282Y tienen un $IST \leq 45\%$ y se

desconoce si desarrollarán una sobrecarga de hierro sintomática (23). Por otra parte, la ferritina puede ser anormal en aproximadamente un 50% de los pacientes con hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica o hepatitis crónica por virus C en ausencia de hemocromatosis, así como en otras enfermedades inflamatorias y neoplásicas. En el caso de un $IST \geq 45$ en dos determinaciones en ayunas, se debe realizar el estudio genético para determinar el tipo de mutación que presenta. Este estudio se hará directa e independientemente del IST en familiares adultos de primer grado de pacientes hemocromatósicos (21). En los homocigotos para la mutación C282Y, el diagnóstico se considera establecido y la biopsia hepática sólo puede aconsejarse, y únicamente con valor pronóstico, en los pacientes mayores de 40 años y/o ferritina > 1000 o indicios de afectación hepática (p. ej. hepatomegalia y/o alteración de las enzimas hepáticas) en los que existe un riesgo aumentado de fibrosis y cirrosis (21,24). La biopsia hepática, además de un valor pronóstico al evaluar el daño hepático y estadio evolutivo de una potencial cirrosis, tiene valor diagnóstico principalmente en pacientes que presentan un fenotipo característico pero no tienen ninguna de las mutaciones potencialmente responsables de la enfermedad. El parámetro más importante obtenido de la biopsia es el Índice de Hierro Hepático (IHH) que representa la concentración de hierro en tejido hepático seco dividido por la edad del paciente en años. Se ha considerado que un $IHH \geq 1,9$ es prácticamente diagnóstico de la hemocromatosis aunque se sabe que un número significativo de homocigotos para el C282Y tienen un IHH inferior a 1,9 mientras que pacientes con hepatopatías avanzadas y negativos para el C282Y pueden tener un IHH superior a 1,9 (24). En los pacientes con la heterocigosis compuesta (C282Y/H63D) se debe considerar también la realización de una biopsia hepática.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo del cobre el cual se acumula en cantidades excesivas en diferentes órganos, sobre todo el hígado y el cerebro, pudiendo originar múltiples manifestaciones clínicas. Junto a la hemocromatosis, es la única hepatopatía crónica con tratamiento específico muy eficaz que puede evitar la aparición de graves secuelas neuropsiquiátricas (25). Si no se trata, puede ser mortal a la edad de 50 años. Tiene una prevalencia entre 10 y 30 por millón de habitantes. Generalmente se empieza a manifestar entre los 15 y los 50 años, presentando la mayoría hepatopatía (generalmente de inicio más temprano a los 10-13 años) que precede a las manifestaciones neuropsiquiátricas en 5-10 años, iniciándose estas a los 19-20 años. Otras manifestaciones clínicas incluyen anemia hemolítica, artropatía, afectación renal, cardíaca, endocrinológica, dermatológica, etc. La acumu-

lación de cobre en la membrana de Descemet produce el Anillo de Kayser-Fleischer que, aún sin ser específico de la enfermedad de Wilson, sí es un hallazgo característico que ayuda al diagnóstico y que se encuentra en casi la totalidad de pacientes con manifestaciones neurológicas, aunque puede estar ausente en un reducido porcentaje con síntomas neuropsiquiátricos y en el 15-50% de los que sólo cursan con hepatopatía (25).

Aunque no hay ninguna prueba aislada de laboratorio con la adecuada sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de enfermedad de Wilson en todos los casos, la determinación de una ceruloplasmina sérica inferior a 20 mg/dL en un individuo joven (menor de 40 años) con una alteración de las transaminasas pone sobre la pista de una posible enfermedad de Wilson. De hecho, la ceruloplasmina es el test inicial de screening para el Wilson (2). Sin embargo, se trata de un reactante de fase aguda que puede estar alterado en diferentes circunstancias (malnutrición, proceso inflamatorio o infeccioso, embarazo, etc.), existiendo entre un 5-15% de los pacientes con niveles normales o ligeramente bajos (25). En la enfermedad de Wilson, cuando se sobrepasa la capacidad de almacenamiento de cobre por parte del hígado, o cuando se ha producido daño hepatocelular, hay una liberación del cobre celular a la circulación sistémica, elevándose los valores de cobre sérico libre (no ligado a la ceruloplasmina), lo que facilita su incorporación a los tejidos y su eliminación urinaria. Sin embargo, el cobre sérico total (ligado a la ceruloplasmina) está descendido debido a la disminución de la síntesis de esta, por lo que tiene poco valor. En la tabla III se exponen los parámetros bioquímicos normales y los encontrados en la enfermedad de Wilson. Ante una alta sospecha clínica y en ausencia de una ceruloplasminemia sérica anormal y del anillo de Kayser-Fleischer, la presencia de una excreción urinaria de cobre en orina de 24 horas superior a 100 µg/día es sugestivo de enfermedad de Wilson. El diagnóstico se confirma generalmente determinando la concentración de cobre por espectrometría de absorción atómica en un espécimen de tejido obtenido por biopsia hepática. Los pacientes con enfermedad de Wilson presentan niveles superiores a 250 µg/g de peso seco (normal, 15-55 µg/g).

La hepatopatía puede presentarse como hepatitis crónica activa, cirrosis o como hepatitis fulminante. La enfermedad de Wilson debe considerarse en el diagnóstico diferencial

de cualquier hepatopatía crónica activa no aclarada, especialmente si el paciente tiene menos de 40 años. Frecuentemente, la modesta elevación de las transaminasas no refleja la gravedad de la inflamación. En algunos pacientes, la forma de presentación es una hepatitis fulminante. En estos casos, suelen presentar unos valores desproporcionadamente bajos de transaminasas y de FA mientras que la bilirrubina puede estar muy elevada debido a una anemia hemolítica grave, con test de Coombs negativo, y también la relación entre GOT:GPT tiende a ser superior a 4.

Finalmente, aunque el gen de la enfermedad de Wilson, denominado ATP7B, está identificado en el cromosoma 13, se han descrito más de 200 mutaciones del mismo y, en la actualidad, el estudio genético está limitado al cribado familiar y se utiliza junto a los estudios clínicos y bioquímicos clásicos (2,25).

Déficit de alfa1-antitripsina

El déficit de alfa-1-antitripsina (A1AT) es un trastorno hereditario que se transmite de forma autosómica codominante y se manifiesta por enfisema panacinar y paniculitis, siendo una causa poco común de enfermedad hepática crónica del adulto (2). La A1AT humana es sintetizada principalmente por el hígado y constituye el principal inhibidor de proteasas. Normalmente se heredan dos alelos codominantes (designados con las letras del alfabeto en función de su movilidad electroforética) en un mismo locus denominado Pi (*protease inhibitor*) en el cromosoma 14q32.1. Las variantes más importantes son la M (Pi M), presente en el 90% de la población, y las deficitarias, S y Z (Pi S y Pi Z). El 95% de los sujetos con déficit agudo de A1AT son del fenotipo ZZ, con una prevalencia variable entre 1/1575 en Escandinavia hasta 1/5000 en países mediterráneos. Hasta el 40% de los adultos homocigotos ZZ puede desarrollar una hepatopatía que evoluciona hacia cirrosis y hepatocarcinoma y hasta un 15% de los adultos homocigotos de fenotipo ZZ y algunos heterocigotos pueden tener un hepatocarcinoma, incluso en ausencia de cirrosis (26). La determinación de unos niveles bajos de A1AT, detectada directamente o indirectamente por la ausencia de un pico en las α -globulinas en la electroforesis de proteínas pone sobre la pista. No obstante, la concentración de A1AT puede estar incrementada en respuesta a una inflamación ya que es un reactante de fase aguda lo que produciría un resultado falso negativo. De esta manera, el diagnóstico se establece mediante la determinación fenotípica (2).

Enfermedades colostáticas, colangiopatías autoinmunes

Aunque la colostasis se traduce principalmente por una elevación de la FA y de la GGT, a través de una estimulación de su síntesis por los hepatocitos y una facilita-

Tabla III. Parámetros bioquímicos normales y en la enfermedad de Wilson

Parámetro	Normal	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina	20-40 mg/dL	< 20 mg/dL
Eliminación urinaria de Cu/24 h	< 50 µg	> 100-1000 µg
Cobre intrahepático	< 50 µg/g	> 250 µg/g
Cobre sérico total	60-120 µg/dL	< 60 µg/dL
Cobre sérico libre	5-10 µg/dL	> 25 µg/dL

ción de su liberación desde la membrana celular, así como de un aumento de la bilirrubina en mayor o menor grado, no es extraño que exista un cierto grado de elevación de las aminotransferasas. La anamnesis, la exploración física y el patrón de elevación de las enzimas hepáticas pueden orientar hacia una patología biliopancreática cuyo origen puede ser fácilmente confirmado mediante pruebas de imagen como la ecografía abdominal o la resonancia magnética.

La existencia de una cirrosis biliar primaria (CBP) debe sospecharse ante una mujer (90%) entre la tercera y cuarta décadas de la vida que consulta por astenia, prurito, ictericia, xantomas o xantelasmas o, estando asintomática, presenta una colostasis (GGT alta y, sobre todo, una FA elevada entre 2-20 veces sobre el valor normal). Puede existir una citolisis moderada con una elevación entre 1 y 5 veces de las transaminasas (27). El principal marcador de la CBP es la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), presentes a título alto (> 1:40) presentando una sensibilidad y especificidad para la CBP superiores al 95% (28). Se pueden encontrar títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (AML) en un tercio de pacientes con CBP. La hipergammaglobulinemia es otra característica serológica predominante siendo la IgM la inmunoglobulina que tiende a elevarse de una forma más precoz y consistente (27,29). La existencia de AMA negativos y títulos altos de ANA y/o AML en presencia de un cuadro clínico, bioquímico e histopatológico compatible con CBP se ha denominado colangitis autoinmune (CAI) (28). La opinión más generalizada considera que los aspectos clínicos y patogénicos de la CAI son idénticos a los de la CBP clásica (AMA positivos), de tal forma que ambas entidades sólo pueden distinguirse por el perfil serológico (27).

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colostática crónica caracterizada por un proceso progresivo que esclerosa y oblitera los ductos biliares pudiendo estar alterados tanto la vía extra o intrahepática, o de manera separada alguna de ellas (30). Afecta preferentemente al sexo masculino en torno a la cuarta década, está asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, y principalmente a la colitis ulcerosa en un 40-80%, siendo la astenia progresiva, el prurito y la ictericia los síntomas o signos más característicos (31). Aunque lo característico es una elevación de las enzimas de colostasis, con una FA de 2 a 3 veces por encima de su valor normal, en algunas series, el 92% de los pacientes presentaban elevacio-

nes de las aminotransferasas de hasta 3 veces superior a lo normal (31). Se observa una hipergammaglobulinemia, en un 45% y la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), concretamente los anticuerpos perinucleares (p-ANCA), se encuentran en el suero de pacientes con CEP con y sin colitis ulcerosa en una proporción entre el 65 y 85% (32). Finalmente, los ANA y los AML pueden estar presentes hasta en un 55% y un 33% respectivamente.

Otras causas

Es importante descartar la existencia de una enfermedad celiaca subyacente a una elevación crónica de aminotransferasas después de haberse implicado esta causa en hasta un 10% de los casos de hipertransaminasemias inexplicadas (33,34) por lo que se recomienda determinar los anticuerpos anticeliaca en estas situaciones (2).

Una elevación de las transaminasas, principalmente de la GOT, puede darse en trastornos que afecten órganos y tejidos distintos del hígado, siendo el más frecuente el músculo estriado (2). Estas alteraciones pueden ir desde trastornos congénitos del metabolismo muscular hasta trastornos adquiridos como una polimiositis, incluyendo a alteraciones en su "uso" como puede ser un ejercicio vigoroso. En el caso de que el trastorno de las enzimas hepáticas tenga una base muscular, la determinación de unos niveles elevados de enzimas musculares como la creatinquinasa y la aldolasa tienen un valor diagnóstico.

La determinación de hormonas tiroideas puede desmascarar un hipertiroidismo como causa de la alteración de transaminasas; del mismo modo una historia clínica concordante junto a una elevación de porfirinas en orina pueden revelar la existencia de una porfiria hepática.

Si, a pesar de todas las investigaciones, no se ha conseguido identificar la causa de la elevación de transaminasas, puede estar indicada la realización de una biopsia hepática. El criterio para decidir si se debe de realizar la biopsia se basa en el grado de elevación de transaminasas (2,13). En este sentido, si la elevación es inferior a 2 veces el límite superior del intervalo de referencia, se aconseja únicamente realizar un seguimiento; si, por el contrario, el aumento es igual o superior a 2 veces de forma persistente, se debe de realizar una biopsia que permitirá descartar la presencia de una enfermedad hepática grave aunque generalmente no aportará información diagnóstica relevante ni condicionará cambios en el manejo del paciente.