

IPERTRANSAMINASEMIA: INQUADRAMENTO ED ORIENTAMENTO IN MEDICINA GENERALE

Decision making

IGNAZIO GRATTAGLIANO*, GAETANO D'AMBROSIO*, GIUSEPPE PALASCIANO**

* Medico di Medicina Generale, SIMG Bari;

** Direttore scuola di specializzazione in Medicina interna, Università di Bari

Il riscontro di alterazione delle transaminasi in un paziente in apparenti buone condizioni di salute rappresenta un evento frequente e nello stesso tempo una sfida diagnostica per il Medico di Medicina Generale (MMG). Aspartato aminotransferasi (AST, GOT) e alanina aminotransferasi (ALT, GPT), infatti, sono molto frequentemente richiesti nella valutazione generale dello stato di salute o in funzione di specifici obiettivi diagnostici; la loro alterazione costituisce spesso la prima spia di una malattia epatica, consentendo l'individuazione di molti pazienti con malattia altrimenti asintomatica.

Le transaminasi sono enzimi intracellulari rilasciati in circolo da epatociti danneggiati. Mentre l'AST non è esclusiva del fegato e si trova sia nel citosol che nei mitocondri, l'ALT è specifica del fegato e si trova nel citosol dell'epatocita.

Nell'ambito dei cosiddetti "test di funzionalità epatica" le transaminasi sono considerate un indice di citolisi, mentre la funzione protido-sintetica è esplorata dal dosaggio della albumina e della protrombina; l'escrezione mediante la bilirubina; lo stato dell'apparato biliare dalla fosfatasi alcalina e dalla gamma-glutamilttranspeptidasi (γ -GT).

L'ipertransaminasemia è spesso la prima anomalia biochimica evidenziata in pazienti con epatite ed è un'alterazione bio-umorale di frequente riscontro nella pratica clinica, costituendo oltre il 15% delle alterazioni ematiche evidenziabili nella popolazione generale. L'entità dell'elevazione delle transaminasi è strettamente correlata al danno epatico acuto, rappresentando in questa

condizione clinica un affidabile indice prognostico. Non è così nel danno epatico cronico, per convenzione definito da livelli persistentemente elevati di transaminasi per un periodo superiore a 6 mesi. Infatti, nei pazienti con epatopatia cronica, cirrosi inclusa, le transaminasi possono essere ripetutamente normali o anche solo di poco aumentate. Sono infatti descritti numerosi casi di pazienti affetti da infezione cronica da virus C con transaminasi costantemente normali e danno istologico compatibile con epatite cronica severa o cirrosi. Un altro caso è quello della steatosi epatica in cui la presenza concomitante di epatite e fibrosi non sempre si associa a rialzo delle transaminasi.

Pertanto, è importante diffidare della condizione di normotransaminasemia, ma soprattutto delle lievi ipertransaminasemie in pazienti con forte sospetto di malattia epatica cronica. Nonostante questa recente visione del valore clinico da attribuire alle transaminasi, le stesse mantengono comunque ancora oggi un importante ruolo quale marker di efficacia terapeutica e di monitoraggio della malattia, ma soprattutto vengono diffusamente utilizzate nella pratica clinica come principale test di screening della funzione epatica. In particolare, la normalizzazione delle transaminasi in corso di trattamento specifico in un paziente con epatopatia cronica ipertransaminasemica viene definita come "risposta biochimica" al trattamento stesso, senza con questo voler intendere l'eradicazione della noxa patogena, ma soltanto una riduzione dei fenomeni necrotico-flogistici responsabili dell'innalzamento delle stesse transami-

La dieta del paziente con epatopatia

Una corretta alimentazione è importante nel paziente con epatopatia: completa e tendenzialmente iperglicidica in caso di epatite acuta, differenziata per le diverse epatopatie croniche.

Escludere cibi ricchi in ferro o rame è utile nei pazienti con emocromatosi o con Morbo di Wilson.

Una dieta priva di glutine migliora le alterazioni intestinali e normalizza le transaminasi nei pazienti con malattia celiaca.

Le forme steatosiche richiedono diete a ridotto contenuto in zuccheri a rapido assorbimento se sussiste ipertrigliceridemia o insulino-resistenza, o ipolipidiche se coesiste ipercolesterolemia.

Nelle malattie autoimmuni e nelle forme virali non vi è alcuna dieta specifica da consigliare. In tutti i casi sono fortemente sconsigliati gli alcolici ed i farmaci con note potenzialità epatotossiche.

nasi. Nella epatiti virali croniche, la normalizzazione delle transaminasi ha un significato prognostico favorevole in merito alla terapia utilizzata. Assolutamente inaffidabile è invece il comportamento delle transaminasi se le si volesse utilizzare quale marcatore di monitoraggio della epatopatia cronica. Infatti, come dimostrato, pazienti con normali livelli di transaminasi possono avere anche una cirrosi. Ciò nonostante un importante rialzo delle transaminasi (oltre 4-5 volte il valore medio presentato di frequente dal paziente) in un soggetto affetto da epatopatia cronica evoluta deve far temere una riacutizzazione della infezione virale o la comparsa di complicanze (epatocarcinoma, colestasi). Infine, il valore attribuibile alle transaminasi quale test di screening resta inalterato nel caso si voglia indagare la presenza/assenza aspecifica di epatopatia; tuttavia, la ricerca diretta del virus o di anticorpi anti-virus rappresenta invece un marcatore molto più sensibile nel caso si voglia ricercare una infezione specifica in una determinata popolazione di soggetti.

Diversi studi clinico-istologici hanno provato a valutare l'entità dell'alterazione istologica epatica in presenza di elevazione cronica delle transaminasi sieriche. In un studio di Daniel et al. del 1999, condotto raccogliendo dati su 1.124 pazienti con ipertransaminasemia cronica e sottoposti a biopsia epatica, veniva evidenziato come il 50% dei soggetti presentasse steatosi semplice, il 20% steatoepatite, il 5% fibrosi, il 2,5% cirrosi ed il 10% un'istologia quasi normale. Le cause per cui i pazienti con ipertransaminasemia venivano sottoposti a biopsia epatica erano rappresentate nel 56% dei casi dalla steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nel 20% dei casi dall'infezione da HCV (virus dell'epatite C), nell'11% dalla epatopatia etilica, nel 3% dall'infezione da HBV (virus dell'epatite B) e nel 10% da una patologia più rara o da una causa non identificabile.

Molte sono le domande che di frequente riguardano la gestione del paziente con ipertransaminasemia in Medicina Generale.

Quale deve essere il comportamento del Medico di Medicina Generale di fronte ad un paziente con ipertransaminasemia rilevata occasionalmente?

Un aumento occasionale delle transaminasi può essere evidenziato a seguito di analisi generali eseguite in corso di accertamenti diagnostici per altre patologie, di controlli periodici, o per ricerca diretta in soggetti con dispepsia o epigastralgia. Il comportamento del MMG di fronte a tale reperto sarà ovviamente diverso in base all'entità della ipertransaminasemia, alla presenza di altri parametri biochimici alterati, alla storia clinica ed alla sintomatologia del paziente.

In presenza di ipertransaminasemia elevata (> 500 UI/mL) accompagnata o no da colestasi, occorrerà considerare patologie infettive acute [principalmente

HAV, EBV, CMV (citomegalovirus)], intossicazioni acute (farmaci, alcol, tossici industriali o alimentari). In caso di contemporanea iperbilirubinemia, sarà anche necessario indagare sul tipo di ittero.

Al contrario, in presenza di un lieve rialzo delle sole transaminasi, soprattutto se di primo riscontro ed in apparente assenza di fattori anamnestici predittivi di patologia epatica, l'atteggiamento del MMG dovrebbe essere quello di attesa e di una seconda verifica a distanza di due-tre settimane. Tuttavia, un eventuale risultato normale al controllo successivo non consente di escludere la presenza di una malattia epatica, ed un terzo controllo a distanza di 2-3 mesi è raccomandato. In molte epatopatie croniche, infatti, il livello delle transaminasi può oscillare intorno al limite superiore del range di normalità. Differentemente, in presenza di un sospetto clinico di epatopatia, l'approfondimento diagnostico deve essere avviato subito ed orientato sulla base del sospetto.

Quale deve essere il comportamento del Medico di Medicina Generale di fronte ad un paziente con ipertransaminasemia cronica?

La Tabella I elenca le principali cause di ipertransaminasemia cronica e gli strumenti diagnostici di primo livello che consentono di avviare la diagnosi differenziale. Alcune condizioni possono essere sospettate esclusivamente sulla base di valutazioni anamnestiche relative ad informazioni di cui il MMG generalmente è già in possesso. Particolarmente insidioso può essere il ruolo dei farmaci perché molti di essi possono causare una ipertransaminasemia o, comunque, creare un problema di diagnostica differenziale con rispetto ad una malattia epatica specifica. Questo è di più frequente riscontro nel paziente anziano politrattato farmacologicamente per frequenti patologie concomitanti. Particolare attenzione deve essere posta anche ai farmaci da banco o alle sostanze a base di erbe medicinali, spesso assunte dal paziente all'insaputa del medico (vedi www.farmacovigilanza.org).

Esclusa la causa tossica alimentare o da farmaci, e soprattutto in presenza di sospetto di infezione virale cronica (paziente a rischio), andranno richiesti dapprima anticorpi anti-HCV e poi HCV-RNA qualitativo (per l'infezione da virus C), HBsAg prima e se positivo tutto il pattern dell'HBV compreso l'HBV-DNA poi (per l'infezione da virus B). Nel caso dell'epatite da HCV, la richiesta dell'HCV-RNA quantitativo e del genotipo virale resta di competenza specialistica ed ha un significato solo in fase di valutazione pre-trattamento e per seguire l'andamento della terapia instaurata e l'efficacia della stessa. A tal proposito è sempre utile ricordare la maggiore sensibilità del test qualitativo per l'HCV-RNA, in grado di accertare la presenza di carica virale fino al limite di 30 UI/mL, ed il significativo più basso costo.

Nel sospetto di una steatosi epatica alcolica andrà inda-

gata la quantità di alcol ingerito giornalmente, mentre in caso di NAFLD, caratterizzata da un *potus* inferiore ai 20 g di alcol/die, andranno accertate sia la presenza di sindrome metabolica che di insulino-resistenza, quest'ultima attraverso la semplice applicazione della formula dell'HOMA [(insulinemia basale x glicemia basale)/22,5].

Infine, se tutte le suddette cause sono state escluse, andrà indagata la possibilità che patologie meno frequenti siano responsabili dell'ipertransaminasemia. Tra queste le forme autoimmunitarie sono inizialmente indagabili attraverso il dosaggio di auto-anticorpi sierici (antinucleo = ANA, anti-mitocondrio = AMA, anti musco-

lo liscio = ASMA), l'emocromatosi attraverso il dosaggio della sideremia, ferritinemia e saturazione percentuale della transferrina [(sideremia x 100)/TIBC], la malattia celiaca attraverso il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi ed anti-gliadina. Infine, la complessa ricerca di una Malattia di Wilson o delle rare forme di deficit di alfa1-antitripsina e di epatite autoimmune con positività per anticorpi anti-LKM (*liver-kidney-microsomes*), restano di competenza specialistica.

Dopo aver completato lo studio biochimico (e non prima), al paziente dovrà essere consigliata una ecografia dell'addome superiore che permetterà di studiare l'aspetto del fegato meglio di quanto la mano del medi-

TABELLA I
Work-up diagnostico nel paziente con ipertransaminasemia persistente.

IPOTESI	TEST	NOTE
Fattori extraepatici	Valutazione clinico-anamnestica	Fegato da stasi, miopatie, ecc.
Farmaci	Valutazione anamnestica e, se possibile, rivalutazione dopo la sospensione (<i>dechallenge</i>)	Attenzione a considerare anche i farmaci da banco ed eventuali prodotti fitoterapici utilizzati dal paziente
Alcol	Valutazione anamnestica e, se possibile, rivalutazione dopo la sospensione. Considerare anche la determinazione di MCV, folati, IgA	Un consumo superiore a 40 g/die è associato ad alto rischio di epatopatia etilica e giustifica un'elevazione persistente delle transaminasi. Un consumo inferiore a 20 g/die si ritiene non associabile ad ipertransaminasemia da eziologia alcolica
Infezione virale cronica	Presenza di HBsAg o Anti HCV	Data l'elevata prevalenza della infezione non limitare l'indagine ai soli pazienti a rischio
Steatosi non alcolica (NAFLD) e steatoepatite (NASH)	Diagnosi di esclusione (vedi articolo)	Sospettare in presenza di condizioni correlate alla sindrome metabolica e alla insulino resistenza (indice di massa corporea elevato, diabete, iperlipemia, ipertensione) anche se la malattia può verificarsi anche in assenza di tali fattori
Epatite autoimmune	ANA, ASMA, AMA, anti-LKM	Più frequente nelle donne di età media con concomitanti patologie autoimmuni (tiroidite cronica, malattie del connettivo)
Morbo celiaco	Anticorpi anti-transglutaminasi ed anti-gliadina	L'aumento delle transaminasi può essere in alcuni casi l'unica manifestazione della celiachia dell'adulto. Il trattamento dietetico determina anche la regressione della ipertransaminasemia
Emocromatosi	Aumento di ferritina e saturazione della transferrina	Possono concomitare diabete, cardiomiopatie, artrite
Morbo di Wilson	Bassi livelli di ceruloplasmina sierica	Pazienti di giovane età con segni di emolisi o concomitanti disturbi neurologici e/o psichiatrici
Deficit di alfa1-antitripsina	Dosaggio alfa1-antitripsina	Generalmente rivelata nell'infanzia, può essere sospettata nell'adulto che presenti concomitante patologia polmonare cronica (enfisema)

co potrà fare. L'esecuzione di una ecografia del fegato, dopo aver completato almeno buona parte dell'iter diagnostico sierologico, permetterà inoltre all'esecutore di perfezionare la ricerca di particolari che potrebbero risultare estremamente utili al completamento diagnostico e che altrimenti potrebbero essere sottovalutati o non descritti dall'operatore stesso.

Quale paziente deve essere inviato allo specialista?

Il paziente deve essere avviato a consulenza specialistica sicuramente quando presenta ipertransaminasemia elevata (> 500 UI/mL) non attribuibile ad infezione acuta da virus epatitici minori (HAV, HBV, CMV).

Lo specialista andrà inoltre consultato quando il paziente è affetto da epatite cronica virale suscettibile di trattamento, quando siano presenti alterazioni autoimmunitarie, quando si sospetti una forma di steatoepatite alcolica o non alcolica a forte rischio evolutivo, nel sospetto di emocromatosi, ed ovviamente in presenza di lesioni nodulari epatiche (cirrosi, epatocarcinoma, neoplasie secondarie).

Quando è necessaria la biopsia epatica?

La biopsia epatica resta l'esame più importante nella stadiazione della malattia epatica e nella definizione del grado di flogosi e di fibrosi. La decisione di sottoporre il paziente a biopsia epatica spetta allo specialista. Tuttavia, l'eventualità di indirizzare il paziente a questa diagnostica oggi giorno mini-invasiva, quando eseguita in modo eco-guidato, deve essere già suggerita ed incoraggiata nell'ambulatorio di Medicina Generale.

La biopsia verrà consigliata al paziente in cui sarà necessario studiare la malattia epatica virale, quella autoimmune e la steatosi sia alcolica che non alcolica. In queste condizioni cliniche, soprattutto quando persiste la noxa patogena, la biopsia potrà essere ripetuta a distanza di alcuni anni, in genere dai 4 ai 7, per

avere un'idea quanto più accurata possibile sulla velocità di progressione della malattia stessa. La biopsia è inoltre diagnostica in tutte le lesioni nodulari epatiche sia rigenerative che neoplastiche. Risulterà invece di scarso aiuto quando si cerchi nell'esame istologico una diagnosi alla ipertransaminasemia di causa non ancora identificata.

