Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Ipertransaminasemia asintomatica
Data 26 febbraio 2006 alle 17:57:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Capita spesso di trovarsi di fronte a soggetti del tutto asintomatici che hanno un aumento delle transaminasi, il cui dosaggio è stato chiesto in occasione di routine ematochimiche.

Rossi:
Si, è un'eventualità che capita con una certa frequenza e, devo dire, non di rado mette in imbarazzo il medico, che dopo aver espletato una serie considerevole di esami non sa più che pesci pigliare.
Per cominciare ricordiamo che i valori normali generalmente riportati dai vari laboratori per entrambe le transaminasi sono inferiori a 40-50 U/L.
L'AST (la vecchia GOT) è un enzima mitocondriale che si innalza in caso di danni epatici, del miocardio, del rene e dei muscoli scheletrici.
L'ALT (la vecchia GPT) è un enzima citoplasmatico più specifico di danno epatico anche se può innalzarsi per lesioni miocardiche e muscolari.

Ressa:
Quali sono le cause più frequenti di ipertransaminasemia?

Rossi:
Le quattro cause più comuni di aumento delle transaminasi con quadro clinico "muto" sono:
la steatosi alcolica
la steatosi non alcolica
l'epatite cronica a etiologia virale
i farmaciRessa:
Cause meno frequenti?

Rossi:
Cause più rare sono la celiachia, l'emocromatosi, l'epatite cronica autoimmune, il morbo di Wilson, il deficit di alfa 1 antitripsina, la colangite sclerosante, eccetera.

Ressa:
Quale dovrebbe essere il comportamento del MMG di fronte ad un paziente asintomatico che mostra un aumento delle transaminasi?

Rossi:
Nei pazienti in cui le transaminasi sono aumentate di 8-10 volte la norma è probabile si tratti di un'epatite acuta per cui, anche se il paziente è asintomatico, cosa non frequentissima con questi valori, è preferibile il ricovero, se non altro per stabilirne rapidamente l’etiologia.

Ressa:
Perché 8 e non 7, 6, 5 o 4 ??

Rossi:
E' un cut-off generalmente consigliato dai gastroenterologi. Ovviamente da prendere con elasticità, il comportamento dipenderà anche dal quadro clinico, se veramente l'ipertransaminasemia è asintomatica o no.

Ressa:
Andiamo avanti...
E nei casi più comuni, con aumenti meno eclatanti?Rossi:
La prima cosa da fare è un'anamnesi accurata per valutare la presenza di un abuso etilico o l'assunzione di farmaci.
L'elenco dei farmaci in grado di provocare ipertransaminasemia è lunghissimo per cui vale il consiglio di chiedere espressamente al paziente quali medicine sta assumendo (anche OTC) e di controllare la relativa scheda tecnica.
La seconda cosa è invitare il paziente ad abolire gli alcolici (di qualsiasi tipo, anche birra) per circa un mese e di smettere l'assunzione di farmaci non essenziali (anche di erboristeria).
La terza cosa è ricontrollare le transaminasi a distanza di 30-40 giorni. Se il dato dovesse essere riconfermato si impone la prescrizione di ulteriori accertamenti.

Ressa:
Puoi indicarci una batteria minima di esami da richiedere per un primo screening?
Rossi:
Gli esami da richiedere sono:
1. emocromo: un MCV > 100 micron è indicativo di abuso etilico
2. gamma GT e fosfatasi alcalina: un aumento di entrambi gli indici orienta verso una colestasi, un aumento isolato di gamma GT è invece sospetto per abuso alcolico. Di aiuto per la diagnosi di abuso etilico può essere anche il dosaggio

della transferrina desialata.
3. markers virologici: se positivi permettono la diagnosi di epatite cronica B o C (ricordo però che sono stati segnalati casi di epatite cronica C con transaminasi alterate e sierologia negativa, in cui il virus poteva venir messo in evidenza solo nel tessuto epatico)
4. sideremia, transferrina e ferritina: questi esami possono essere di aiuto per la diagnosi di emocromatosi; la si deve sospettare se la percentuale di saturazione della transferrina è > 55% nel maschio e > 50% nella femmina (si calcola con la formula sideremia/transferrina x 70,9); il sospetto va confermato con l'indagine genetica anche se in alcune forme quest'ultima, se negativa, non la esclude.
5. profilo lipidico e glicemia: una ipercolesterolemia, la presenza di diabete e/o obesità con negatività di tutti gli altri esami deve orientare verso una steatosi non alcolica, entità nosografica sulla cui patogenesi ancora si discute
6. elettroforesi proteica: se si riscontra una ipergammaglobulinemia policlonale è probabile la diagnosi di epatite autoimmune mentre se vi è una riduzione delle alfa 1 si può sospettare un deficit di alfa 1 antitripsina
7. CPK ed LDH: un loro aumento indirizza verso una patologia muscolare oppure esercizio fisico praticato intensamente o a livello agonistico
8. dosaggio antitransglutaminasi e immunoglobuline per confermare una celiachia (rimando per altri particolari al relativo capitolo).Ressa:
E gli esami strumentali?

Rossi:
Può essere utile richiedere una ecografia epatica che permette di evidenziare alterazioni morfologiche o masse, colelitiasi, dilazioni delle vie biliari le cui risultanze vanno comparate con i dati ottenuti dall'esame obiettivo (dolore, consistenza).

Ressa:
Se non arriviamo ad una diagnosi?

Rossi:
Nei casi in cui non sia possibile arrivare ad una diagnosi il paziente verrà inviato a consulenza specialistica e ad esami di secondo livello (TAC, ERCP, biopsia epatica).
Un possibile iter diagnostico è riassunto sotto:
AUMENTO DI 8-10 VOLTE
Probabile epatite acuta
Valutazione specialistica urgente
AUMENTO < 8 VOLTE
Anamensi ed esame obiettivo positivo per abuso di alcol o azione tossica di farmaci
Nessuna causa evidente: richiedere una ecografia epatica + esami specifici:
- gammaGT ed MCV elevati, transferrina desialata: abuso etilico
- gammaGT e fosfatasi alcalina elevati: colestasi
- markers virali positivi: epatite virale
- diabete, obesità, ipercolesterolemia. possibile steatoepatite non alcolica
- saturazione della transferrina elevata: possibile emocromatosi
- ipergammaglobulinemia policolonale: possibile epatite autoimmune
- CPK ed LDH aumentati: possibile miopatia
- anticorpi antitransgliaminasi positivi: probabile celiachia
Se accertamenti negativi: valutazione specialistica
Ressa:
Prima accennavi alla steatosi non alcolica. Di cosa si tratta?

Rossi:
Si tratta di una condizione che assomiglia alla steatoepatite etilica ma si verifica in soggetti che non abusano di bevande alcoliche. La condizione viene sempre più riconosciuta come una causa frequente di alterazione degli indici epatici in assenza di cause evidenti e può portare, nei casi a compromissione istologica più severa, ad un'epatopatia terminale. In realtà la storia naturale della malattia non è ben conosciuta, secondo alcune casistiche l'evoluzione verso forme gravi di epatopatia (epatite, cirrosi) avviene in circa un caso su tre. Probabilmente una certa percentuale di casi di cirrosi criptogenetica è dovuta alla steatosi non alcolica.
Nella maggior parte dei pazienti comunque la prognosi è buona in quanto il processo si ferma ad una semplice steatosi.

Ressa:
Chi colpisce?

Rossi:
E' stata descritta una associazione con l'obesità, il diabete tipo 2 e l'iperlipemia, fattori di rischio sono anche un' anamnesi familiare positiva per cirrosi criptogenetica o per altre forme di steatoepatite. La prevalenza varia a seconda delle casistiche e può arrivare al 10-20% della popolazione generale.

Ressa:
Quali sono le manifestazioni cliniche?

Rossi:
Spesso la steatosi non alcolica è asintomatica e gli unici segni sono l'epatomegalia e l'alterazione degli esami epatici. Ovviamente nei casi con epatite-cirrosi saranno presenti i segni di queste ultime (edemi, ascite, varici esofagee, spyder nevi, ecc.).Ressa:

Che cosa provoca la steatosi non alcolica?

Rossi:
Ci sono varie ipotesi che non ti sto a descrivere in dettaglio. In realtà la causa è sconosciuta. Secondo alcuni entrerebbero in gioco una predisposizione genetica, una particolare distribuzione del grasso corporeo, l'insulinoresistenza e i sistemi antiossidanti. Comunque siamo ancora a livello puramente speculativo.

Ressa:
Come si diagnostica?

Rossi:
La malattia viene sospettata di fronte ad un paziente con ipertransaminasemia inspiegata, epatomegalia o quadro di imaging di "fegato grasso".

Ressa:
Peccato che nei referti delle ecografie si trova spesso la descrizione di “struttura iper-riflettente come per steatosi”. Io non ci credo più.Rossi:
Purtroppo sembra un modo di refertare quasi routinario (un po' come i vecchi referti delle radiografie del torace, oggi meno comuni, di ipertrasparenza da enfisema). Se non c'è un corrispettivo di laboratorio io non ci bado più di tanto.La diagnosi comunque di steatosi non alcolica è di esclusione; la biopsia epatica è utile, ma con riserva nel senso che il quadro istologico è indistinguibile da quello della epato-steatosi alcolica. In questi casi acquistano importanza l'anamnesi, la conoscenza del paziente e i risultati dei test epatici (MCV, gammaGT, transferrina desialata).

Ressa:
Una volta fatta la diagnosi, se non certa almeno probabile (anche perché non credo sia proponibile eseguire in ogni caso una biopsia epatica), come si cura?

Rossi:
Bisogna anzitutto individuare e trattare le condizioni metaboliche associate come l'obesità, il diabete e la dislipidemia.

Ressa:
Farmaci?

Rossi:
L'esperienza è limitata a piccoli studi. In alcuni casi gemfibrozil, metformina e vitamina E hanno dimostrato di poter migliorare gli esami epatici. Sono stati provati anche i glitazoni e gli acidi biliari. Tuttavia sono necessari ulteriori studi prima di poter stabilire l'impatto di tutte queste terapie sulla evoluzione naturale della malattia. Nei pazienti con sola stetosi ci si può limitare a controllare il peso corporeo, a consigliare una dieta ipolipidica e ipocalorica senza alcolici e a trattare dislipidemie e diabete, se presenti. In quelli con epatite alla biopsia è richiesto un monitoraggio stretto mentre se vi è una chiara cirrosi scompensata l'unica terapia attualmente disponibile è il trapianto di fegato, anche se la malattia potrebbe ripresentarsi nel fegato trapiantato.BIBLIOGRAFIA

1. Angulo P. Non Alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002 Apr 18; 346:1221-1231
2. Wang RT, et al. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. Am J Med November 2003;115:554-9.
3. Belfort R et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis
N Engl J Med 2006 Nov 30; 355: 2297-2307