

Comité de Hepatología SAP



Ateneo Científico
7 de agosto 2017

Hospital Público Materno infantil. Salta
Hospital Nacional A. Posadas

Hipertransaminasemia

- Introducción: Dra Cinthia Bastianelli
Hospital Público Materno infantil. Salta
- Casos clínicos:
 - 1er caso: Dra. Cinthia Bastianelli
Hospital Público Materno infantil. Salta
 - 2do caso: Dra. Sabrina Guerra
Htal. Nacional A. Posadas. Bs. As.
- Cierre: Dra. Silvia Morise
Htal. Nacional A. Posadas
- Preguntas y comentarios

HIPERTRANSAMINASEMIAS

Dra Cinthia Bastianelli

Definición:

- Hipertransaminasemia: elevación de los valores de transaminasas con más de 2 desviaciones estándar por encima del valor medio de una población sana.
- Hipertransaminasemia persistente o crónica: elevación >6 meses.

Parámetros bioquímicos de función hepática:

- a) lesión hepatocelular o citólisis : TGO/TGP
- b) metabolismo de la bilirrubina y estasis biliar (colestasis): Bilirrubina; FAL; GGT
- c) síntesis hepática : albúmina; Tiempo de Protrombina, RIN, Factor V.

Hipertransaminasemia:

- Es uno de los principales indicadores de lesión hepática
- Las causas más frecuentes:
 - Hepatitis virales
 - Esteatosis hepática
 - Toxicidad: medicamentosa, hierbas autóctonas

Fisiología de Transaminasas:

- Enzimas intracelulares
- catalizan transferencia de grupo alfa-amino entre aminoácidos y el ácido alfa-cetoglutarico
- generan glutamina y el ácido correspondiente.
- Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO/AST): ácido oxalacético a partir de aspartato
- Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP/ALT): ácido pirúvico a partir de alanina

Fisiología:

- **TGO/AST**: vida media es de 17 hs.
 - ✓ Distribución: miocardio, hígado, músculo estriado, riñones, páncreas, bazo, pulmones y eritrocitos

- **TGP/ALT**: vida media de 45 hs.
 - ✓ Presente en: hígado y, en menor concentración, músculo esquelético, páncreas, bazo y pulmones.
 - ✓ Marcadora más específica de hepatopatía.
 - ✓ No existen isoenzimas específicas

Qué se debe hacer?

- Si es un hallazgo bioquímico por búsqueda de otra causa?
- Realizar historia clínica y anamnesis
- Interrogar antecedentes personales
- Interrogar antecedentes familiares
- Exploración física.

Criterios para el manejo:

Paciente asintomático:

- Repetir dosaje a los 15 días
- Evaluar si junto a elevación de transaminasas hay:
 - Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) + FAL: injuria hepática mayor o colestasis
 - Dosaje de creatinfosfoquinasa (CPK): evaluar lesión muscular oculta.

¿Qué patrón de alteración bioquímica presenta el paciente?

- Patrón extrahepático: aumento aislado de TGO o con aumento de LDH o CPK
- Patrón de colestasis: aumento de bilirrubina, FAL o GGT con transaminasas.
- Patrón hepatocelular: AST/ALT

Qué hacer si recibimos enzimas elevadas ?

Reconfirmar el valor y pensar en:

- Hepatopatías
- Infecciones
- Medicamentos consumidos o productos naturales por necrosis celular
- Ejercicio intenso por injuria muscular
- Distrofia muscular
- Caveolinopatías: enf. Muscular que afecta músculos distales y corazón.

¿Cuál es el grado de alteración de transaminasas?

- Escasa relación entre cifra y gravedad de patología.
- Dato no predictor del compromiso de función hepatocelular.
- Cifras muy elevadas (superiores a 1000 UI/ml): revelan daño extenso, con predomina la TGO
- Descenso de las transaminasas + aumento de bilirrubina o tiempo de protrombina: buen **indicador de mal pronóstico.**

Transaminasas elevadas?

1 era línea de investigación

Función hepática	Test de etiología
Fracciones de bilirrubina	HAV, HBV; HCV serología
Proteinograma electroforético	Serología de CMV; EBV
Tiempo de protrombina	Dosaje de cobre plasmático y ceruloplasmina
Recuento de leucocitos	ANA; AML, LKM; IG G total
Ecografía hepática	Anticuerpos antiendomisio, IG A TTG e IG A total.
AST (TGO) solo >, test de PEG por Macro AST (TGO)	

Valores de hipertransaminasemias.

Grados de alteraciones:

□ Leve:

< 5 veces del valor límite superior normal (VN)

□ Moderada:

X5-10 VN

□ Grave

> X10 VN

*Elevación grave: pensar en hepatitis virales, autoinmune
o toxico farmacológica*

¿cuál es el manejo adecuado?

Derivación urgente?	Consulta al hepatólogo?
Signos clínicos de hepatopatía grave: encefalopatía, ascitis	Diagnóstico hecho por pediatra que necesita tratamiento y seguimiento específico. Duda diagnóstica.
Signos bioquímicos de hepatopatía grave: hipoalbuminemia, >tiempo de protrombina; alteración electrolítica	Colestasis en niños mayores
Colestasis en lactantes: hiperbilirrubinemia conjugada, acolia, coluria.	Elevación de transaminasas > 10 veces su valor, sin etiología determinada.

Transaminasas elevadas?

2da línea de investigación

RNA HCV; DNA HBV

Estudios genéticos y moleculares para enf. Metabólicas.

Test de sudor

Esteatocrito y dosaje de elastasa

Otras imágenes hepáticas como RMN, Colangiografía

Biopsias hepática o intestinales.

Dosaje de cobre urinario

CAUSAS MENOS
FRECUENTES.



Causas menos frecuentes:

- Paciente que realizan **ejercicio intenso**: aumento de transaminasas, repetir a la semana sin actividad física y CPK conjunta...
- Persiste aumentada: buscar patología muscular
- **Miopatías**: Suelen ser asintomática primeros 5-6 años

Causas menos frecuentes:

- **Macromoléculas**: enzimas circulantes forman transitoriamente complejos de alto PM con otros componentes del plasma o polimerización.
- Consecuencia: macroagregados no filtrados en el glomérulo renal y persisten en circulación.
- Macro-TGO puede persistir por años y desaparecer con el tiempo sin constituir patología

Causas menos frecuentes

- **Bystander hepatitis**: fenómeno asociado a una activación del sistema inmune en respuesta a una noxa desconocida (mediado por citoquinas)
- Histología: secuestro intrahepático de linfocitos circulantes activados, capaces de producir inflamación y grados variables de necrosis de los hepatocitos vecinos.
- Procesos autolimitados, evolución benigna.

Causas menos frecuentes

- **Enf. Celíaca**: Aumento responde con rapidez a la exclusión del gluten
- Origen: activación inespecífica del sistema inmune intrahepático frente a un intestino con permeabilidad anormal de anticuerpos.
- Asociada a hepatitis autoinmune o esteatosis hepática

Hipertransaminasemia

- Introducción: Dra. Cinthia Bastianelli
Hospital Público Materno infantil. Salta
- 2 casos clínicos:
 - 1er caso clínico: Dra. Cinthia Bastianelli
Hospital Público Materno infantil. Salta
 - 2do caso clínico: Dra Sabrina Guerra
Htal. Nacional A. Posadas
- Cierre: Dra. Silvia Morise
Htal. Nacional A. Posadas
- Preguntas y comentarios

□ **1er caso Clínico**

Dra. Cinthia Bastianelli



□ **Motivo de Consulta**

Diarrea y vómitos de 15 días de evolución.

□ **Enfermedad actual**

Varón de 19 meses de vida, oriundo de Pocitos Bolivia, presenta vómitos alimentarios y diarrea líquida (4 episodios x día), no esteatorreica.

Buen estado general, afebril, buena actitud alimentaria.

Antecedentes

□ **Antecedentes personales**

RNT, PNAC: 3,5Kg.

Hiperbilirrubinemia indirecta desde el 2 día de vida.
Luminoterapia durante 48 hs.

Esquema de vacunación incompleto.

□ **Antecedentes familiares**

Hermano de 7 años con parasitosis en estudio.

Abuelo materno con enfermedad celíaca.

Tío materno con síndrome de intestino irritable.

Tía paterna con hipotiroidismo.

□ Examen físico

BEG, rosado, eupneico, hidratado, afebril.

Abdomen blando, depresible, indoloro.

Hígado a 2 cm debajo de reborde costal, consistencia normal.

Bazo no palpable.

Peso 9,5 kg (PC 3)

Talla 84 cm (PC 25)

Conducta inicial del Pediatra

- Indica dieta sin fibras
- Solicita laboratorio:

Hematocrito	38 %
Hemoglobina	12g %
Recuento leucocitario	9500 / mm ³
Fórmula leucocitaria	Neutrófilos: 55 % Eosinófilos: 3 % Basófilos: 0 %; Linfocitos: 40 % Monocitos 2 %.
GOT	72 U/I (VN 12 U/I)
GPT	80 U/I (VN 12 U/I)
Proteínas totales	7 g/dl
Albuminemia	4 g /dl
Gammaglobulinas	1,5 g/dl
Coprocultivo	Negativo
Rotavirus	Negativo

Evolución

- El cuadro de diarrea y vómitos remitió espontáneamente a los 5 días de la consulta.
- Por hepatograma alterado , le repiten el valor al mes.

Conducta del Pediatra

- Repite hepatograma al mes:

TGO: 75 (VN: 12 U/I)

TGP: 80 (VN: 12 U/I)

Por persistir niveles elevados de transaminasas,
decide realizar interconsulta al hepatólogo.

Evolución.

- Ante la elevación de transaminasas se solicitó CPK la cual es mayor de 1500 UI (VN: <240UI)
- Se descartó causa hepática
- Ante la sospecha de enfermedad muscular se derivó a Neurología infantil.
- Impresión diagnóstica: Enfermedad de Duchenne.



Muchas gracias.

Gastroenterología y Hepatología Pediátrica
HOSPITAL NACIONAL PROF. DR. ALEJANDRO
POSADAS

CASO CLINICO

Motivo de consulta

- Derivado por **hipertransaminasemia** detectada en laboratorio de rutina

- Paciente masculino de 7 años
- Sin antecedentes perinatólogicos de importancia
- Antecedentes personales: anginas a repetición en los primeros años de vida por los cuales recibió aminopenicilínicos + ácido clavulánico

- Laboratorio:

Hemograma, coagulograma, colesterol y FAL normales; GOT 253 U/L, GPT 365 U/L

- Examen físico: lóbulo izquierdo de hígado palpable a 1 cm del RC de consistencia normal

- Conducta: se repite laboratorio

□ Laboratorio:

- HBsAg negativo, Anti HBs positivo (post vaccinal), VCA IgM e IgG negativos, CMV IgG 177, IgM negativo
- AML+ (enero 2014 negativo), LKM negativos, ANCA negativos, gammaglobulina normal.
- Metabolismo del Cobre y perfil tiroideo normal
- ATC para celiacía negativos
- Gammaglobulina 1.52 g%

- Artralgias de rodillas y codos
 - Fiebre nocturna de una semana de evolución
 - Tumefacción testicular
 - Hepatomegalia indolora de ambos lóbulos
 - Se solicita laboratorio:
 - GOT y GPT (x12 VN)
 - Gamma globulina 1.58 g%
 - Coagulograma normal
- Cede a las 72 hs espontáneamente

- Ecografía Abdominal: normal
- Persiste con enzimas hepáticas x 3 VN, CPK, amonio, acido láctico, EAB con bicarbonato normales.
- Se decide realizar **punción biopsia hepática**, con diagnóstico presuntivo de Hepatitis Autoinmune.

□ Anatomía patológica:

“Parénquima hepático de histoarquitectura general conservada que presenta espacios porta con discreto infiltrado inflamatorio linfocitario sin actividad de la interfase. En el acino se observan muy aislados focos de infiltrado inflamatorio. Núcleos glucogenados. Con la tinción de tricrómico se observa fibrosis perivenular y perihepatocitaria leve.”

- Paciente asintomático, con ecografía abdominal y transaminasas normales desde agosto de 2014, con persistencia de proteinograma y VSG normales. Autoanticuerpos, ATC para enfermedad Celíaca, metabolismo del cobre y serologías para virus hepatotropos negativas, excepto IgG para CMV.

Seguimiento

- Desde julio de 2014 a enero de 2016 persistió con transaminasas dentro de valores normales , ecografía normal y asintomático por lo que no se toma conducta terapéutica.
- Se dan pautas de alarma y continua con controles trimestrales

- En control de laboratorio de rutina se constata hipertransaminasemia (VN x 2-x3) y HDL disminuida
- Se reinicia estudios y seguimiento por hepatología:
 - Serologías para HIV, toxoplasmosis, VDRL, EBV, HBV, HCV negativos, IgG para Rubeola y CMV positivos con IgM negativas, autoanticuerpos y ATC para enfermedad celiaca negativos
 - LAL-D normal
 - Test del sudor normal
 - Ecografía abdominal con Doppler normal

Se solicitó revisión de biopsia hepática de julio del 2014:

“Histoarquitectura conservada , con 4 espacios porta evaluables en una de las tomas y hasta 9 en la segunda, los mismos ensanchados a expensas de infiltrado inflamatorio mononuclear moderado a predominio linfocitario con aislados plasmocitos y eosinófilos. Se observa moderada actividad de interfase y proliferación ductular. En el acino focos de necrosis hepatocitaria lítica, balonización hepatocitaria, escaso linfocitos en sinusoides, focal actividad necroinflamatoria en relación a pérdida focal de la trama reticulínica. Se identifica un cuerpo apoptótico y aislada roseta. Núcleos glucogenados . No estasis micro ni macrovacuolar. Con Tricrómico de Masson se observa formación de septos incompletos porto-venoso y un septo porto portal y fibrosis perivenular y peri hepatocitaria leve.

Diagnóstico: Hepatopatía crónica con leve actividad inflamatoria y fibrosis grado 3. Score de Knodell modificado: IAI=4/18 A1/Bo/C1D2 (leve actividad). Fibrosis 3. METAVIR A=1 F=2

Persiste después de 6 meses con hipertransaminasemia, máx X5 VN

Se repiten:

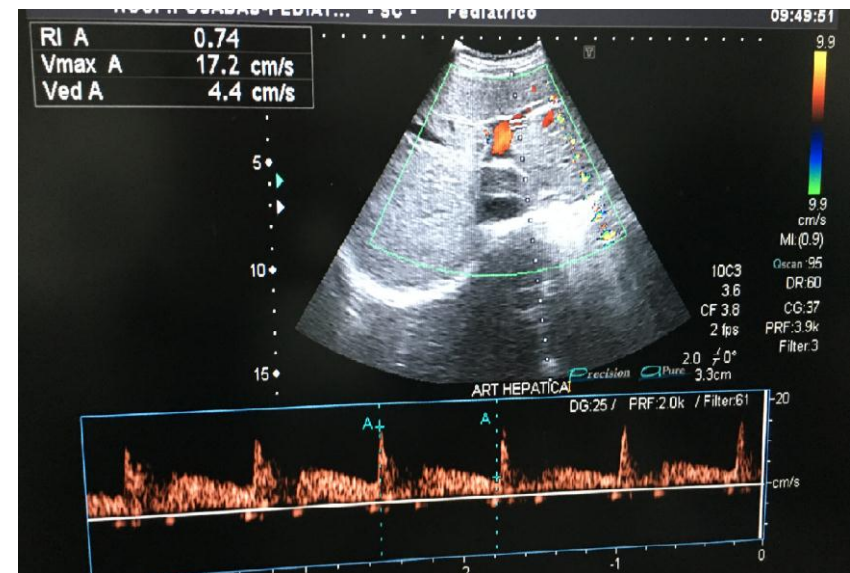
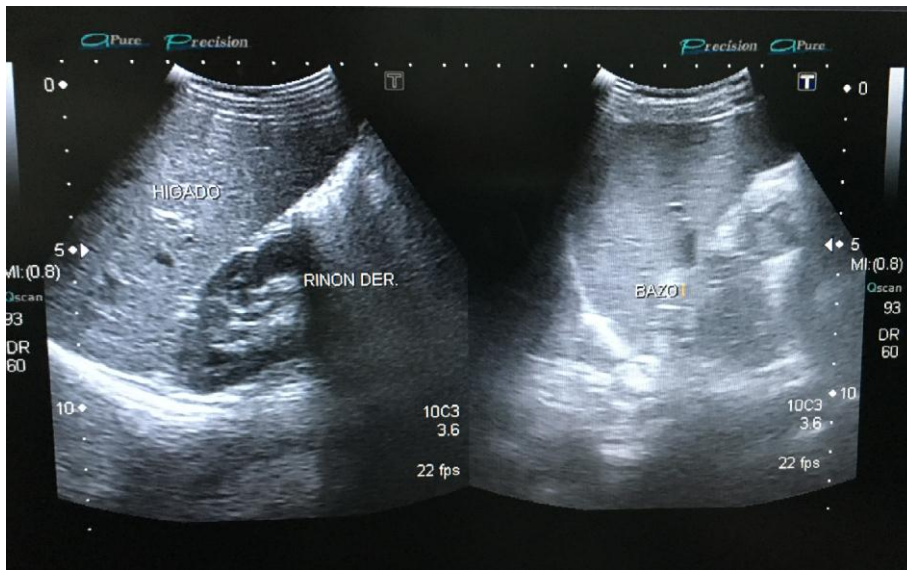
- Marcadores Virales EBV, CMV, HCV, HIV: negativos
- Autoanticuerpos (FAN, ASMA, Anti LKM) negativos
- EMA, AGA DPG Ig A e IgG , Anti TTG negativos
- Tiempo de Quick normal, KPTT prolongado 52”
- Se constató presencia de anticoagulante lúpico
- Se realizó interconsulta por hematología
- Se solicita perfil de vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, procoagulantes y fibrinolíticos: normales
- No implicancia patológica: control a las 12 semanas

- En **Mayo del 2017** presenta nuevamente Autoanticuerpos AML positivo débil
- Ante la persistencia de la hipertransaminasemia, con diagnóstico anatomopatológico compatible con Hepatitis Autoinmune (en biopsia del 2014)
- se decide realizar nueva biopsia hepática en Julio de 2017, para evaluar estadio histológico pretratamiento

Julio de 2017

Ecografía abdominal

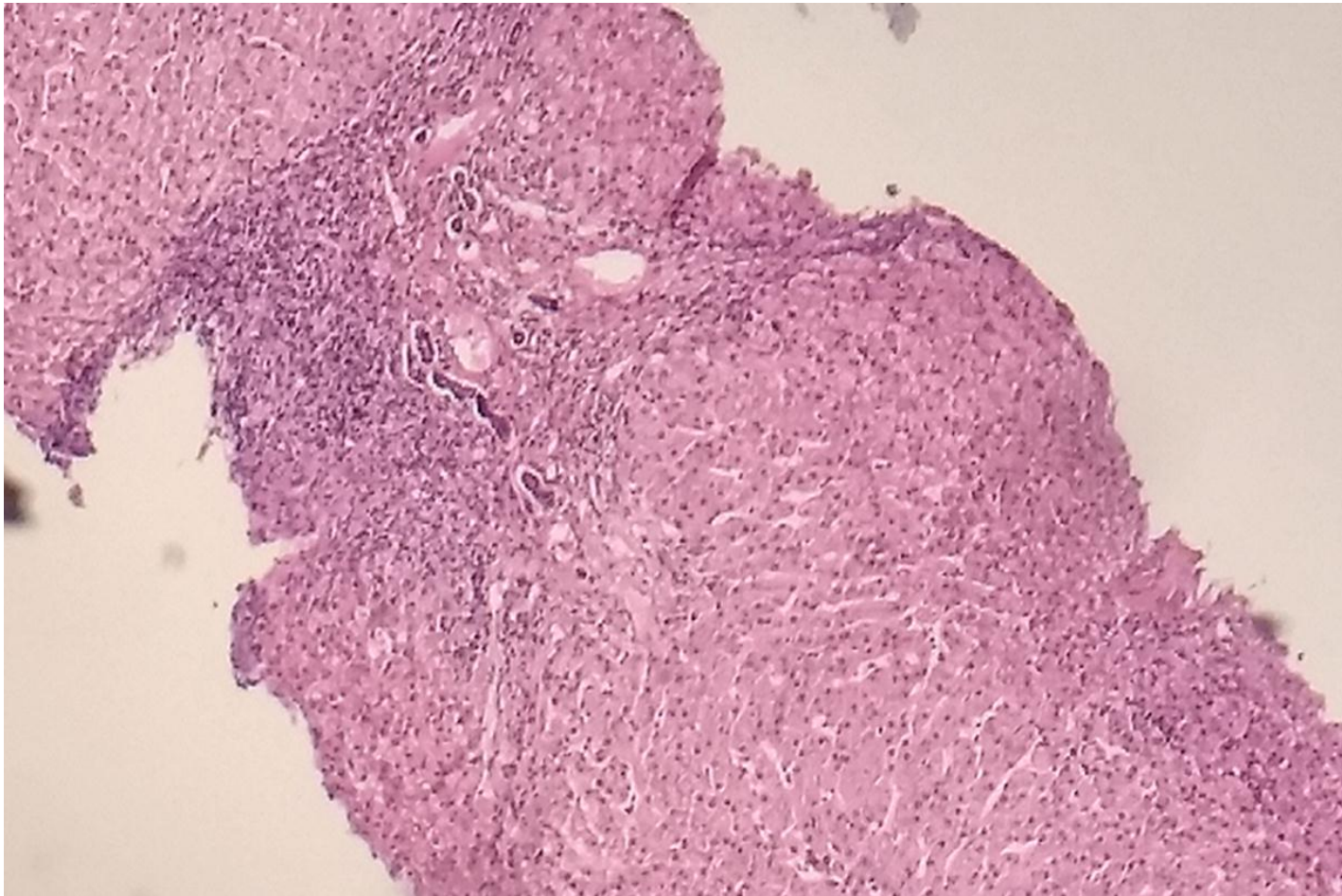
- hígado de tamaño conservado
- con leve aumento de la ecogenicidad
- IR de Arteria Hepática 0.74



Laboratorio 31/07/17

- Hto 39% Hb 13,4
- GB 6600 mm³
- NS 45% L 42% Eo 6% M 7%
- TP 16.7 seg Actividad 73 %
- RIN 1.2
- KPPT 46.4 seg
- Glucosa 0.85 g/L
- Urea 0.24 g/L
- Creatinina 0.4 mg/dL
- Bilirrubina total 0.3 mg/dL
- Bilirrubina directa 0.1 mg/dL
- Fosfatasa alcalina 307 U/L
- ASAT 77 UI/L
- ALAT 118 UI/L
- Proteínas totales 7.9 g/dL
- Alb 4.7g/dL GG 1,26 g/dL
- GGT 30 U/L
- Colesterol total 143 mg/dL
- Colesterol HDL 50 mg/dL
- Colesterol LDL 87 mg/dL
- Triglicéridos 54 mg/dL
- Epstein Barr VCA IgM neg
- Epstein Barr VCA IgG neg
- ASMA + débil

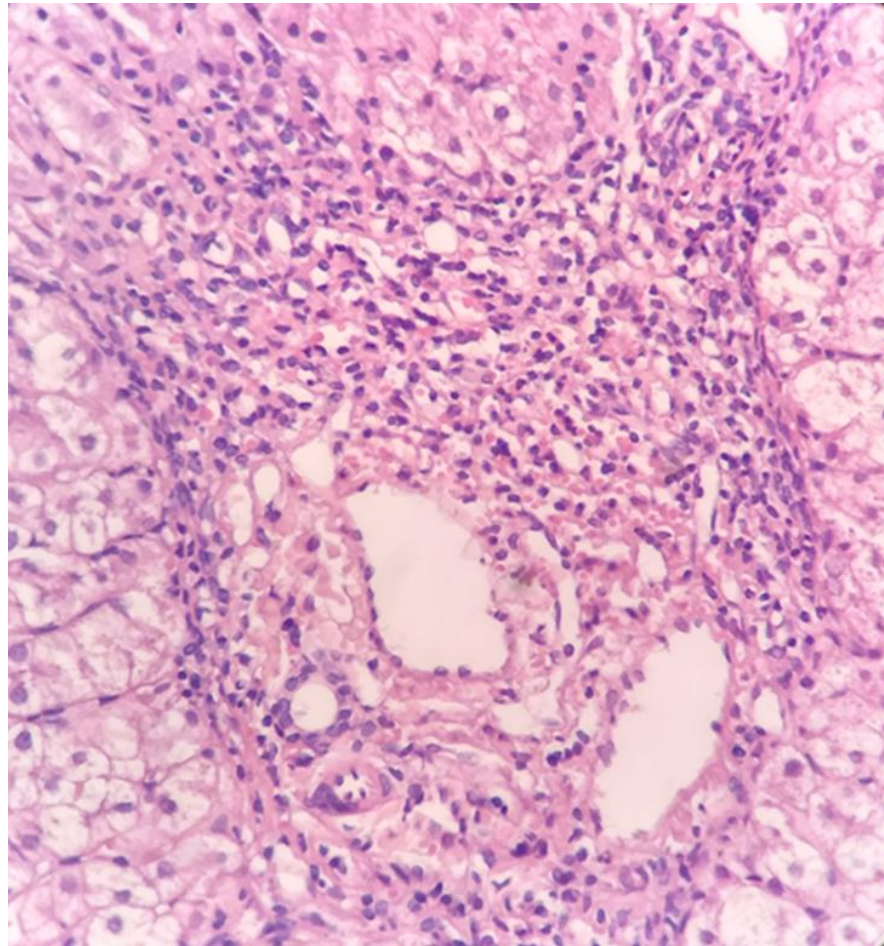
Anatomía patológica



H-E histoarquitectura general ligeramente distorsinada

Anatomía patológica

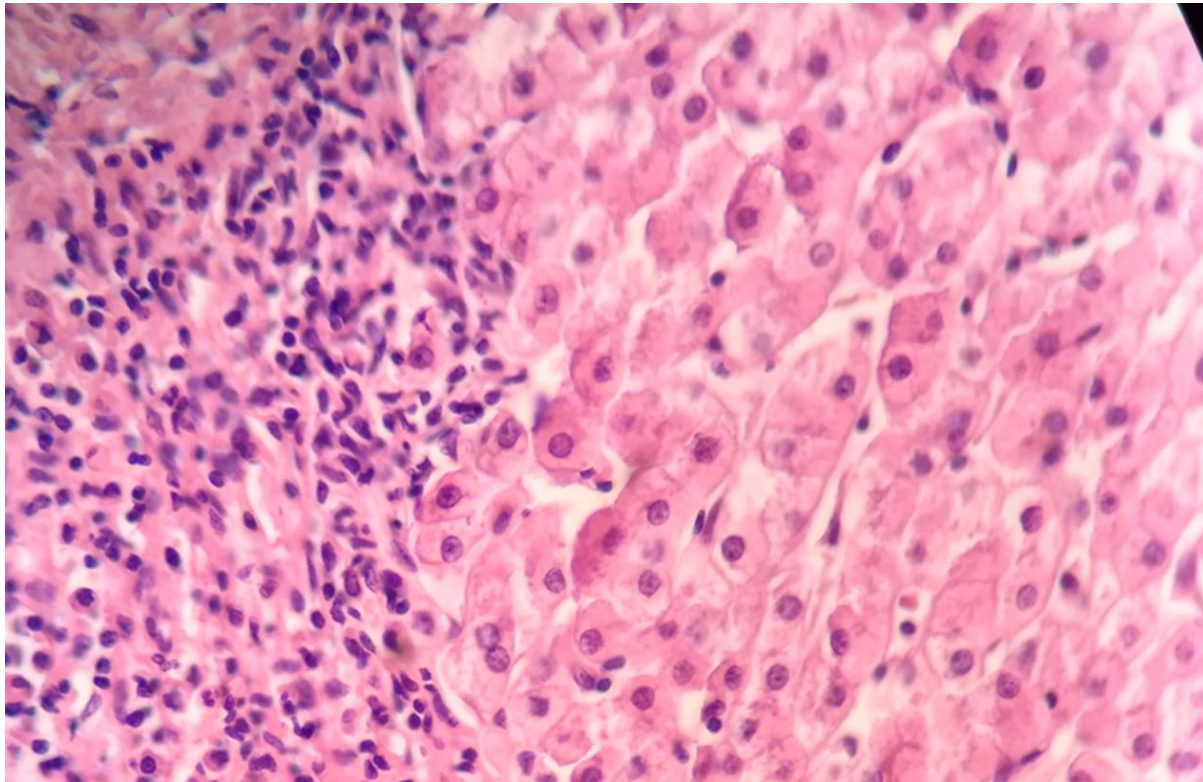
H-E



21 espacios porta
distendidos por infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y eosinofílico

Anatomía patológica

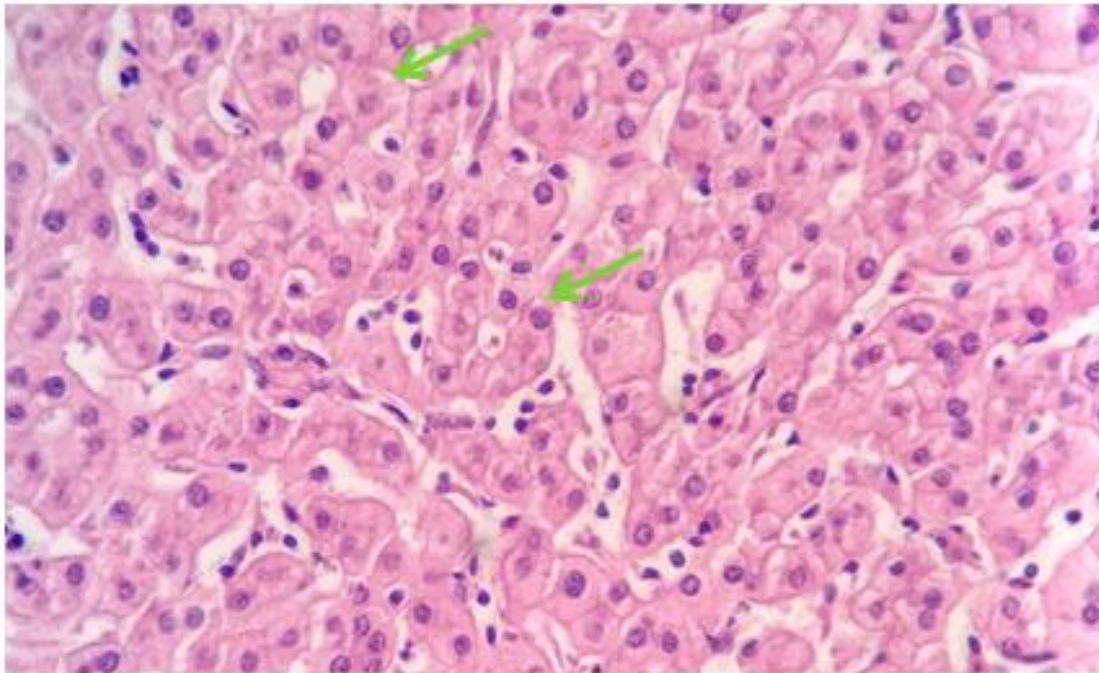
H-E



focalmente hepatitis de interfase

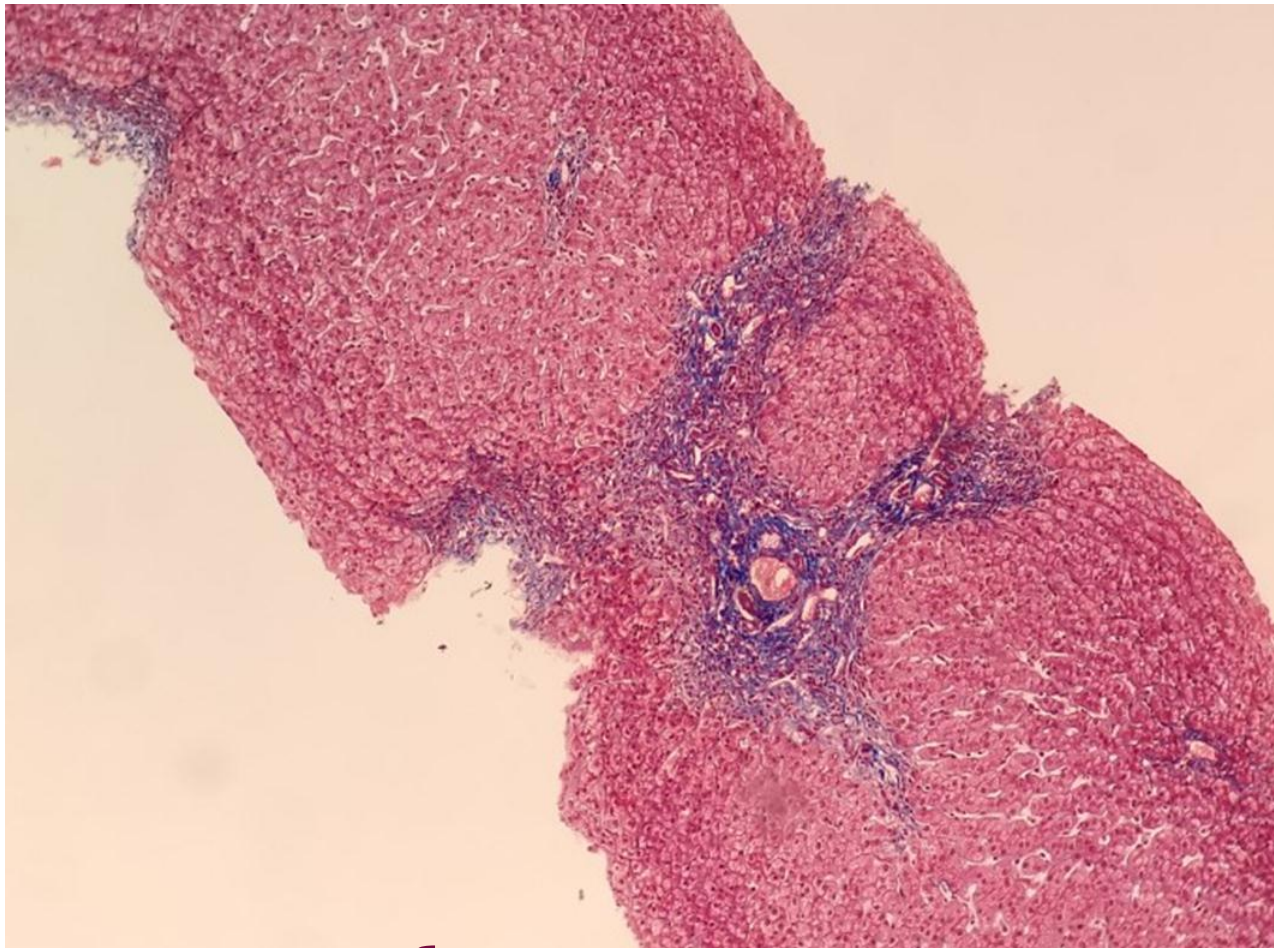
Anatomía patológica

H-E



En el acino:
Focos de necrosis hepatocitaria lítica, aislados
Activación leucocitaria intrasinusoidal
Formaciones rosetoides

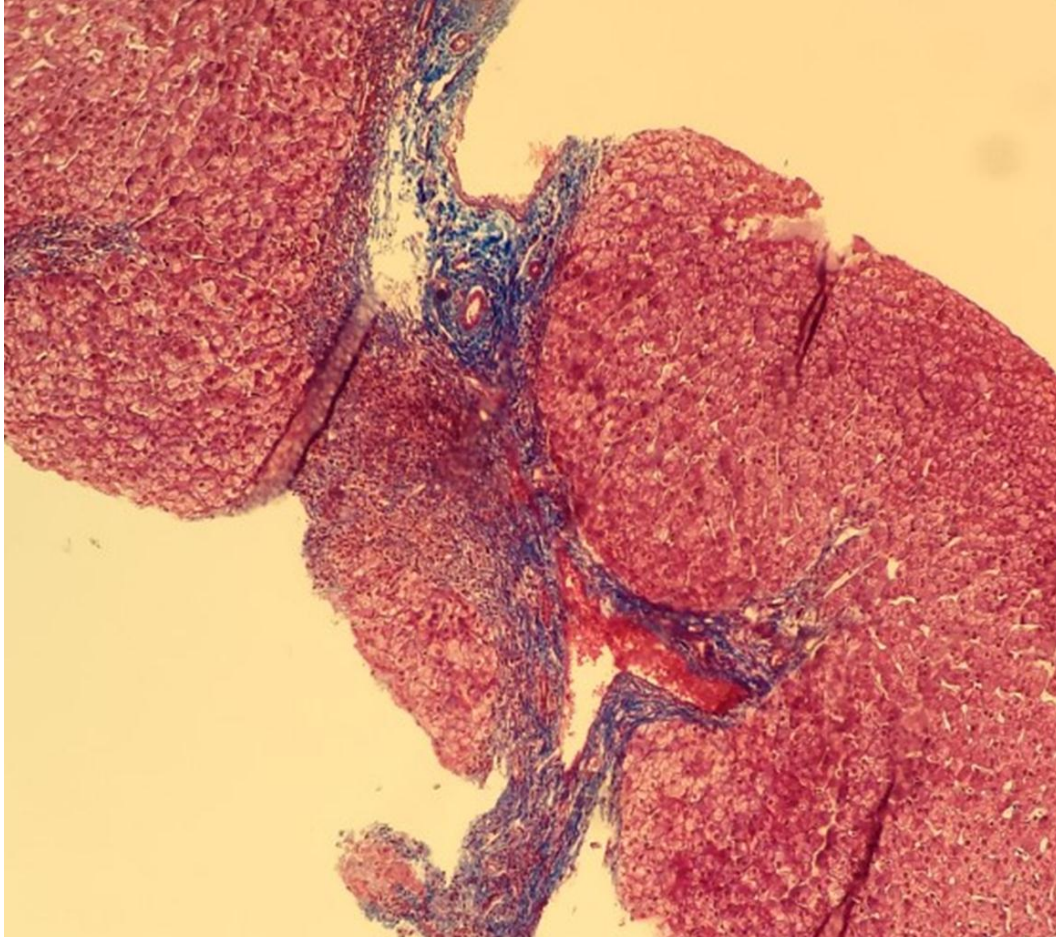
Anatomía patológica



Tinción de tricrómico de Masson { fibrosis portal
formación de puentes P-P completos

Anatomía patológica

TCM



- **DIAGNOSTICO:**

Hepatopatía crónica con leve actividad inflamatoria,
moderada fibrosis

Score de Knodell: $|A|: 1/0/1/2 = 4/18$

Estadio de Fibrosis: 3

- Con el DP de HAI Seronegativa¿?
- Se solicita PPd 2 UT
- Rx tórax
- Control 8/08/16 para indicar tratamiento con:
- Meprednisona 1 mg/Kg/d
- Azatioprina 1.2 mg/Kg/d

GRACIAS POR SU ATENCION



Preguntas?

Comentarios

Paciente:

- varón de 7 años
- sin Atc. personales ni heredo familiares de A.I.
- A los 4 años Transaminasas X5-7VN A partir solicitud fliar
- Todo negativo a los 6 meses PBH...

Bystader Hepatitis

- A los 8 meses de evolución: Enz. Normales... alta Hepatológica?
- x 2años Enz. Normales
- A los 7 años nuevamente todo normal, se solicitó reevaluar BH: HAI?
- Nueva biopsia: HAI seronegativa vs. HAI tipol
- TTM

Bystander hepatitis

Inflamación responsable de muerte celular:

Inflamación de células T no específica

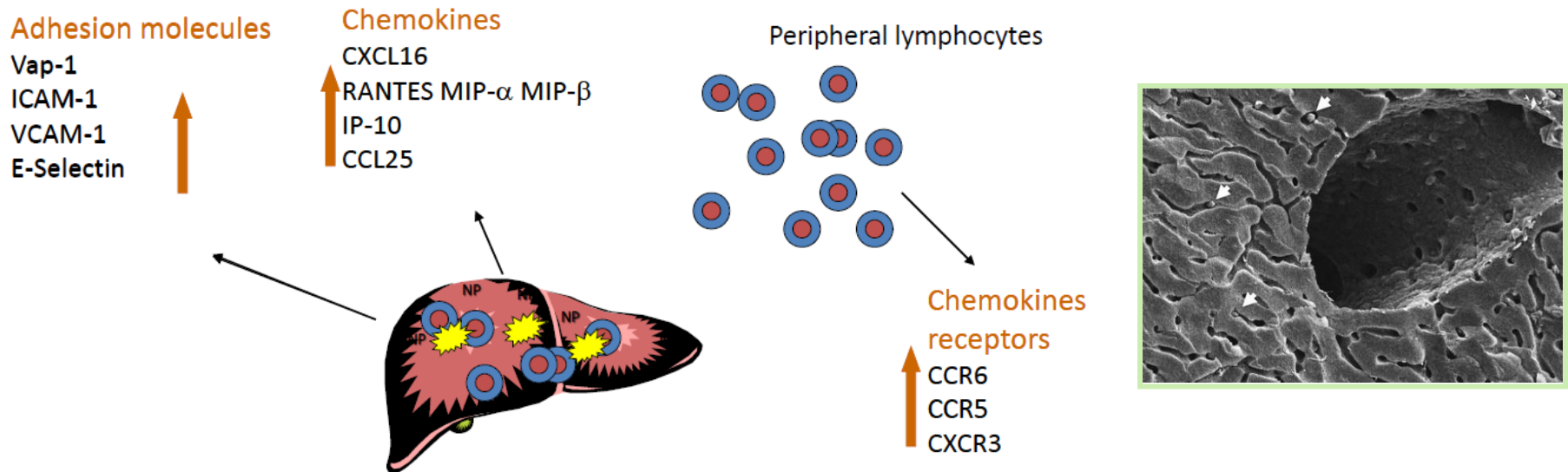
x activación de inmunidad innata:

Acúmulo de linfocitos T en sinusoides

Daño hepatocitario: Apoptosis

Aumento de enzimas (x ej: infección por EBV, EII)

Mediado
X
citoquinas





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Liver, Pancreas and Biliary Tract

Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders



Giuseppe Maggiore^{a,c,*}, Gérard Socie^b, Marco Sciveres^c, Anne-Marie Roque-Afonso^d,
Silvia Nastasio^a, Catherine Johanet^e, Frédéric Gottrand^f, Sébastien Fournier-Favre^g,
Emmanuel Jacquemin^{h,i}, Olivier Bernard^h

^a Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Gastroenterologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy

^b Hématologie/Greffe de Moelle, INSERM U 1160 AP-HP, Université Paris VII, Hôpital Saint Louis, Paris, France

^c Epatologia Pediatrica e Trapianto di fegato, ISMETT, University of Pittsburgh Medical Center, Palermo, Italy

^d Virologie, AP-HP, Hôpital Paul Brousse Villejuif, France

^e Autoimmunité, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Paris, France

^f Gastroentérologie, Hépatologie, et Nutrition, INSERM U 995, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^g Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^h Hépatologie Pédiatrique et Centre de référence national de l'atrésie des voies biliaires, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Sud 11, Le Kremlin Bicêtre, France

ⁱ Inserm U 757, Université Paris-Sud 11, Orsay, France

Grupo 1: hipergamaglobulinemia

**Grupo 2: no hiper gamaglobulinemia
no anemia aplástica
no leucopenia
no plaquetopenia**

Grupo 3: + anemia aplástica

Grupo 4: + plaquetopenia y/o leucopenia

Results of liver histology in 38 children who presented with seronegative autoimmune hepatitis.

	Total 38	Group 1 12	Group 2 10	Group 3 10	Group 4 6
Portal tracts					
Portal fibrosis	31	11 ^a	8	6	6
Septal fibrosis	20	8	6	3	3
Interface activity	31	11	9	7	4
Lymphomonocytic infiltrate	37	12	9	10	6
Plasma cells infiltrate	24	9	7	7	1
Lobule					
Panlobular necrosis	9	2	3	3	1
Centrilobular necrosis	21	6	5	7	3
Bridging necrosis	17	8	5	3	1
Lymphomonocytic infiltrate	30	10	9	7	4
Rosetting	12	4	4	3	1
Giant cells	4	1	1	1	1
Metavir score					
Mean activity score	2.26	2.25	2.4	2.3	2.1
Range	1-3	2-3	2-3	2-3	1-3
Mean fibrosis score	1.71	2.25	1.6	0.9	2
Range	0-4	0-4	0-3	0-2	1-3

Group 1, children with increased serum gamma globulin concentration; Group 2, children with no increase in serum gamma globulin concentration and no combined aplastic anemia or peripheral thrombocytopenia and/or neutropenia; Group 3, children with combined aplastic anemia; Group 4, children with peripheral thrombocytopenia with or without neutropenia.

^a 1 patient had cirrhosis.

Outcome under immunosuppressive treatment in 38 children with seronegative autoimmune hepatitis.

	Total 38	Group 1 12	Group 2 10	Group 3 10	Group 4 6
Response to treatment					
Normalization of ALT (patients)	38	12	10	10 ^a	6
Median time since start of treatment	2 months	2 months	1 month	1.8 months	2 months
Range in months	1–18	1–18	1–3	1.5–2	1.5–5
Normalization of prothrombin time ^b	22/22	6/6	6/6	9/9	1/1
Median time since start of treatment (month)	0.66	1	1	0.7	1
Range in months	0.25–6	0.3–3	0.25–6	0.25–2	
Patients relapsing during treatment (n)	10	7	3	0	0
Relapse after cessation of treatment/number of patient where attempted	1/21	1/4	0/5	0/9	0/3
Current status alive					
Median follow-up since starting treatment (years)	8	8	8	5	7
Range in years	3–21	4–21	4–17	3–11	3–12
Children still under therapy	18	9	5	1 ^a	3
Median duration of treatment (years)	8.5	9	8	10	6
Patients with abnormal ALT (n)	4	2	2	0	0
Children with no treatment (n)	20	3	5	9 ^a	3
Median duration before cessation (years)	4	3	5	3	3.5
Range in years	1–6	2.5–4	4–6	1–6	2.5–6
Comorbidity					
Chronic mucocutaneous candidiasis due to STAT1 mutation	1	1			
Thyroiditis	2	1	1		
Sclerosing cholangitis of late appearance	1	1			
Celiac disease	2		1		1
Autoimmune enteropathy	1		1		
Lipoatrophy	1	1			
Aplastic anemia	10			10	
Neutropenia and thrombocytopenia	4				4
Isolated thrombocytopenia	2				2

Group 1, children with increased serum gammaglobulin concentration; Group 2, children with no increase in serum gammaglobulin concentration and no combined aplastic anemia or peripheral thrombocytopenia and/or neutropenia; Group 3, children with combined aplastic anemia; Group 4, children with peripheral thrombocytopenia with or without neutropenia.



Muchas gracias!!!