

Criança assintomática com elevação das transaminases – algoritmo de investigação

Introdução

A elevação das transaminases numa criança assintomática é um achado frequente. Muitas vezes, é detetada ocasionalmente em análises de “rotina”, na avaliação analítica pré-operatória ou durante a investigação de uma doença aguda e autolimitada.

Por se tratar de uma alteração laboratorial isolada, muitas vezes é ignorada ou apenas monitorizada, sem que se proceda a investigação etiológica adicional.

Por outro lado, é um motivo comum de referência de crianças e adolescentes a uma consulta de Pediatria Geral ou de Gastrenterologia/Hepatologia.

A prevalência da elevação das transaminases em adultos “saudáveis” (nos EUA) é de 7,9% e a etiologia é, na maioria dos casos, desconhecida ¹.

Apesar de, na maioria dos casos, a hipertransaminasémia ser transitória/benigna, há situações em que esta alteração laboratorial pode ser a primeira manifestação de uma doença hepática ou extra-hepática que progride silenciosamente, pelo que assumir apenas uma atitude expectante pode ter implicações prognósticas importantes ¹⁻⁴.

Neste sentido, o presente texto pretende alertar Pediatras, Médicos de Medicina Geral e Familiar e Médicos em geral, acerca da importância da valorização deste achado inesperado numa criança assintomática e disponibilizar um algoritmo de investigação etiológica faseada.

Definições

Transaminases ou aminotransferases são enzimas intracelulares, pelo que a elevação da sua concentração plasmática traduz lesão celular (necrose, citólise).

As transaminases que apresentam maior valor clínico são a aspartato aminotransferase (AST), anteriormente designada por transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) e a alanino aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP). Estas enzimas catalisam, respetivamente, a transferência de grupos amina do ácido aspártico ou grupos alanina do ácido acetoglutárico para formar o ácido oxaloacético e o ácido pirúvico ².

Além de catalisarem reações diferentes, têm particularidades distintas. A AST apresenta uma semi-vida mais curta (18 horas) e existe nas células no citosol e nas mitocôndrias. Está presente em vários tecidos e a sua atividade é maior no fígado e decresce sucessivamente no músculo esquelético, coração, rim, cérebro, pâncreas, pulmão, eritrócitos e leucócitos. A ALT apresenta uma semi-vida mais longa (45 horas), está presente no citosol dos hepatócitos e tem uma atividade predominante nos hepatócitos (existe em menor quantidade no músculo esquelético e rim) ^{2,5}.

Na prática, são utilizadas para monitorizar a lesão dos hepatócitos. A ALT tem uma maior especificidade para lesão celular hepática, no entanto, perante uma lesão celular, a AST é a que se eleva mais rapidamente e a que normaliza mais rapidamente.

Por definição, considera-se hipertransaminasemia uma concentração plasmática das enzimas 1,5 a 2 vezes superior ao limite superior da normalidade (LSN) ou superior ao P97, mas estes limites são difíceis de definir em Pediatria.

De um modo geral, o valor normal das transaminases é <40 UI/L, mas varia com a idade, com o sexo e com o laboratório.

Em idade pediátrica não existem valores de referência *standard*. Para a população pediátrica europeia podem considerar-se os seguintes valores para a ALT apresentados na tabela 1⁵, mas reconhece-se que valores mais baixos poderão aumentar a sensibilidade de deteção de doença hepática crónica (DHC). Na prática clínica poderá ser considerado os LSN de referência do laboratório.

Tabela 1. Limite superior do normal da concentração plasmática da alanino aminotransferase (UI/L).

	0-18 meses	> 18 meses	12-17 anos
Rapazes	60	40	26
Raparigas	55	35	22

Adaptado de Pietro Vajro *et al*, *World J Gastroenterol* 2013

O grau de elevação das transaminases pode ser classificado em ligeiro (2-5 x LSN), moderado (5-10 x LSN) ou elevado (>10 x LSN).

Realça-se que o grau de elevação das transaminases não se correlaciona de forma direta com a gravidade da doença subjacente.

Importância da investigação de hipertransaminasemia assintomática

Sabe-se que, na maioria dos casos, a elevação das transaminases é uma entidade benigna e transitória¹. No entanto, também é conhecido que, muitas das vezes, é um primeiro sinal de uma doença hepática ou extra-hepática que progride de forma silenciosa e que pode ser reconhecida e tratada precocemente.

São várias as razões pelas quais o achado acidental de elevação das transaminases não só não deve ser ignorado, como deve ser investigado. Apontam-se algumas dessas razões:

1. Diagnosticar doenças tratáveis que podem progredir de forma silenciosa.
2. Diferenciar doenças hepáticas e extra-hepáticas, nomeadamente musculares, cardíacas ou renais.
3. Instituir medidas preventivas (ex. evitar transmissão de hepatites víricas).

4. Instituir tratamento específico e precoce de doenças que, embora assintomáticas, são progressivas, mas tratáveis (ex. Doença de Wilson, hepatite autoimune, NASH/NAFLD).
5. Prevenir a progressão da doença hepática, muitas vezes, evitando a realização de transplante hepático.
6. Prestar aconselhamento genético (ex. Doença de Wilson).

Os trabalhos realizados em idade pediátrica para avaliar a importância deste problema são poucos e utilizam definições, critérios de inclusão e abordagens de investigação diferentes. Faltam estratégias de avaliação, estratificação e normas de orientação em idade pediátrica.

Embora a normalização das enzimas possa ocorrer, pela possibilidade da existência de uma doença subjacente e pelos motivos enunciados anteriormente, a presença de elevação das transaminases não deve ser ignorada.

Neste contexto, é importante delinear um protocolo de atuação que permita uma investigação faseada que possa conduzir a um diagnóstico conclusivo. Nos casos em que, mesmo após uma investigação exaustiva se conclua por uma situação criptogénica, deve manter-se o seguimento destas crianças se persistir a elevação das transaminases. A investigação deve ser reequacionada à luz dos novos conhecimentos. Algumas doenças têm expressividade variável e podem só apresentar sinais ou alterações nos exames complementares de diagnóstico com o avançar dos anos. Devemos ter em conta que o que designamos hoje por criptogénico ou idiopático, provavelmente terá uma explicação, a qual ainda não conhecemos.

Causas frequentes de elevação assintomática das transaminases em idade pediátrica

Na tabela 2, enumeram-se as causas mais frequentes de hipertransaminasémia assintomática em idade pediátrica ⁵.

Tabela 2. Causas de elevação assintomática das transaminases em idade pediátrica.

Origem hepática	Origem extra-hepática
▪ NAFLD/NASH	▪ Miopatias / distrofias musculares
▪ Hepatite vírica (HBV, HCV, HAV, EBV, CMV, etc)	▪ Exercício físico extenuante
▪ Toxicidade (álcool, fármacos, drogas de abuso, produtos dietéticos)	▪ Lesão muscular (toxicidade de fármacos)
▪ Doença celíaca	▪ Miocardiopatia
▪ Doença inflamatória intestinal	▪ Nefropatia
▪ Défice de α 1-antitripsina	▪ Doenças hemolíticas
▪ Doença hepática autoimune	▪ MacroAST
▪ Doença de Wilson	
▪ Fibrose quística	
▪ Fibrose hepática congénita	
▪ Hiperplasia nodular focal	
▪ Endocrinopatias (hipertiroidismo, diabetes mellitus)	
▪ Doenças metabólicas (intolerância hereditária á frutose, glicogenose, défice de citrina, hemocromatose, defeitos da glicosilação das proteínas, doenças mitocondriais, etc)	
▪ Outras doenças genéticas (Síndrome de Shwachman-Diamond)	

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; **NASH:** Nonalcoholic steatohepatitis

Como linha orientadora da investigação é importante ter em conta a idade do doente e selecionar os exames complementares de diagnóstico de acordo com a maior prevalência das doenças em cada faixa etária.

Na tabela 3 estão distribuídas, por faixa etária, as doenças que se podem manifestar por hipertransaminasemia assintomática.

Tabela 3. Distribuição etária das doenças que se podem manifestar por hipertransaminasemia.

Infância	Pré-escolar	Escolar / adolescência
▪ Infecções víricas (*)	▪ Infecções víricas (*)	▪ Infecções víricas (*)
▪ Doenças metabólicas	▪ Obesidade (NAFLD/NASH)	▪ Obesidade (NAFLD/NASH)
▪ Défice de α 1-antitripsina	▪ Doenças metabólicas	▪ Hepatite tóxica
▪ Doença celíaca	▪ Défice de α 1-antitripsina	▪ Enteropatias (DII)
▪ Imunodeficiências	▪ Doença celíaca	▪ Doença hepática autoimune
▪ Malformações vasculares	▪ Enteropatias (DII)	▪ Doença de Wilson
▪ Fibrose quística	▪ Imunodeficiências	▪ Doenças metabólicas
	▪ Hepatite tóxica	

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; **NASH:** Nonalcoholic steatohepatitis; **DII:** Doença inflamatória intestinal

(*) Rastrear HBV e HCV apenas em crianças nascidas fora de Portugal e sem vigilância em Portugal ou na presença de fatores de risco; avaliar o risco de transmissão vertical.

Abordagem da criança assintomática com hipertransaminasemia

Nos casos de hipertransaminasemia ligeira, cuja história clínica não sugira nenhuma etiologia, deve confirmar-se primeiro a persistência da elevação das transaminases. Ao repetir a análise, avaliar também: hemograma, INR/PT, LDH, GGt e CPK. Aproveitar a colheita sanguínea para reservar 2 ml de sangue num tubo sem preparação pois poderá ser útil para futura investigação, evitando nova punção da criança.

Apesar de se ter que considerar cada caso individualmente, consideramos ser o momento ideal para a reavaliação analítica e confirmação da hipertransaminasemia, 3-4 semanas após a primeira determinação. A elevação persistente das transaminases por um período superior a 6 meses define doença hepática crónica (DHC), no entanto, não é prudente aguardar 6 meses para confirmar esta elevação e iniciar investigação etiológica. Algumas hepatopatias podem ser rapidamente progressivas e fatais (ex. Doença de Wilson, hepatite autoimune) e o atraso no diagnóstico pode implicar a perda de oportunidade para iniciar tratamento precocemente. Confirmada a persistência da elevação das transaminases, os casos devem ser referenciados a uma consulta hospitalar e discutidos com uma equipa de Gastrenterologia/Hepatologia.

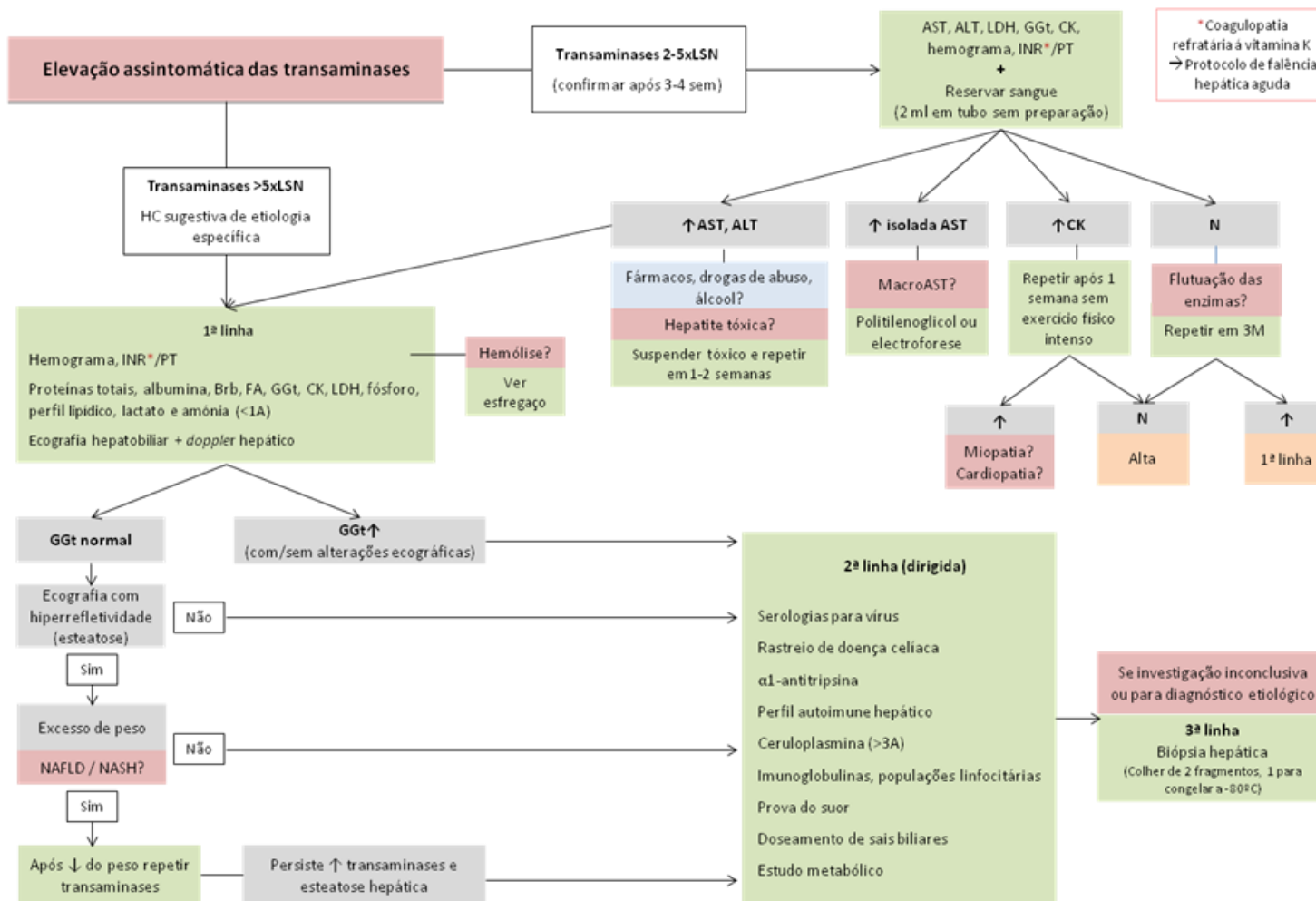
Os casos com elevação moderada ou elevada das transaminases, e/ou cuja história clínica, epidemiológica ou o exame objetivo seja sugestivo de alguma etiologia, devem ser referenciados para uma consulta hospitalar para investigação etiológica. A orientação da investigação deve ser discutida com uma equipa de Gastrenterologia/Hepatologia. No entanto, a primeira atitude é garantir que a criança não apresenta coagulopatia, pois, neste caso, se a coagulopatia for refratária á administração de vitamina K endovenosa,

deve seguir-se o protocolo de abordagem de insuficiência hepática e contactar de imediato a Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica.

A investigação etiológica deverá ter em conta a idade, o contexto epidemiológico e a história clínica e familiar. A melhor metodologia a utilizar deve ser discutida com um Gastroenterologista/Hepatologista, no sentido de otimizar a investigação.

Na era das novas tecnologias, o contacto com uma unidade especializada é fácil e pode permitir uma investigação faseada, mais orientada, a otimização dos recursos diagnósticos, bem como decidir a altura ideal para referenciar o caso a um hospital terciário.

Criança com elevação assintomática das transaminases - algoritmo de investigação



HC: história clínica; LSN: limite superior do normal; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDH: lactato desidrogenase; GGt: gamaglutamiltransferase; CK: creatinina fosfocinase; INR: índice internacional normalizado; PT: tempo de protrombina; Brb: bilirrubina; FA: fosfatase alcalina; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.

Referências

1. Raffaele Iorio, Angela Sepe, Antonietta Giannattasio, Francesco Cirillo and Angela Vegnente. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005; 40:820–826
2. Alejandro Costagutaa, Fernando Álvarez. The child with hypertransaminasemia: what's next? *Arch Argent Pediatr* 2014;112:369-374
3. Filiz Serdaroglu, Tugba Koca, Selim Dereci, Mustafa Akcam. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;6:151-156
4. V Nobili, A Reale, A Alisi, G Morino, I Trenta, M Pisani, M Marcellini, U Raucci. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: relationship with NAFLD. *Digestive and Liver Disease.* 2009; 41:749–752.
5. Pietro Vajro, Sergio Maddaluno, Claudio Veropalumbo. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2740-2751