

## 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 referenciação 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 <sup>1</sup>.

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 <sup>1-4</sup>.

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 <sup>2</sup>.

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) <sup>2,5</sup>.

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 1<sup>5</sup>, 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
<b>Rapazes</b>	60	40	26
<b>Raparigas</b>	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 transitória<sup>1</sup>. 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 <sup>5</sup>.

**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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 1-antitripsina	▪ Doenças metabólicas	▪ Hepatite tóxica
▪ Doença celíaca	▪ Défice de $\alpha$ 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.

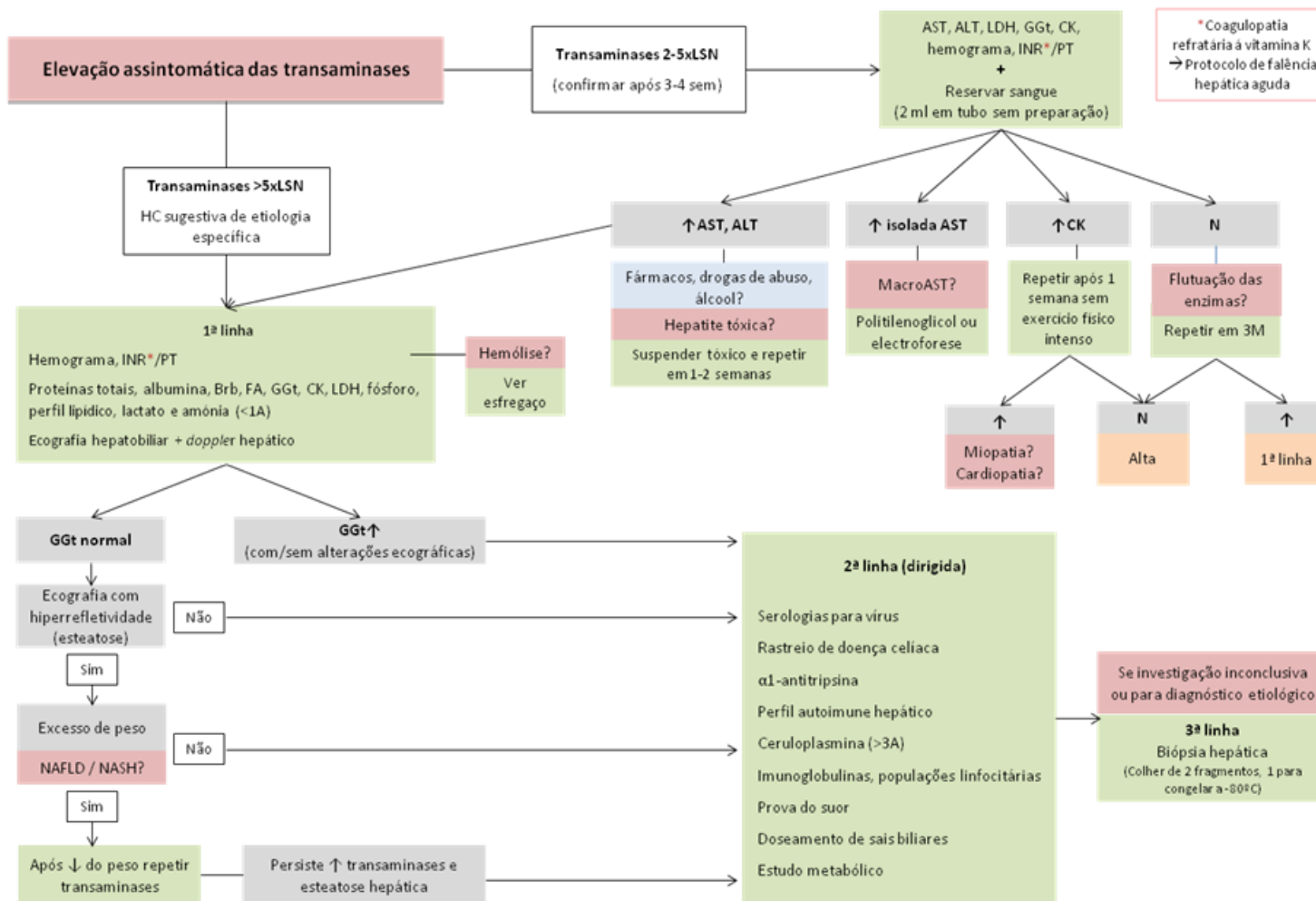
Os casos com elevação moderada ou elevada das transaminases, e/ou cuja história clínica, epidemiológica ou o exame objetivo seja sugestivo de alguma etiologia, devem ser referenciados para uma consulta hospitalar para investigação etiológica. A orientação da investigação deve ser discutida com uma equipa 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