
Alteració de la biologia hepàtica

PID_00250269

Sabela Lens García

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Definició d'alteració de la biologia hepàtica	7
2. Procés d'avaluació	9
2.1. Anamnesi i exploració física	9
2.2. Proves de laboratori	12
2.2.1. Hepatitis aguda greu	12
2.2.2. Alteració a les PFH sense criteris de gravetat	13
2.3. Proves de funció hepàtica (PFH)	14
3. Principals etiologies causants d'alteració de la biologia hepàtica	16
3.1. Malaltia hepàtica no alcohòlica	16
3.2. Hepatitis víriques	17
3.3. Hepatopatia alcohòlica	18
3.4. Hepatitis autoimmune	20
3.5. Colangitis biliar primària, colangitis esclerosant i malaltia de Caroli	21
3.6. Hemocromatosi	23
3.7. Malaltia de Wilson	23
3.8. Malaltia celíaca	24
3.9. Hepatotoxicitat per fàrmacs	24
3.10. Altres malalties del fetge	25
3.11. Alteració de les PFH durant la gestació	26
Exercicis d'autoavaluació	29
Solucionari	30
Abreviatures	31
Bibliografia	32

Introducció

La hipertransaminasèmia asimptomàtica és un dels motius més habituals de consulta a l'hepatòleg (entre un 5-10% de la població el pateix alguna vegada).

En la majoria dels casos l'elevació de les transaminases sol ser lleu (<5 o 6 vegades els nivells alts de la normalitat), i pot acompanyar-se d'altres alteracions de les proves hepàtiques, fet que suggereix una malaltia hepàtica primària o induïda per factors externs (per exemple, virus o tòxics).

Si les altres proves hepàtiques són normals s'ha de considerar també la possibilitat que les transaminases no tinguin un origen hepàtic (per exemple, miopatia inflamatòria, tòxica o genètica).

Les tres causes més freqüents d'alteració de la biologia hepàtica són la malaltia de fetge gras no alcohòlic (MFGNA o NAFLD), les hepatopaties víriques i l'abús de l'alcohol.

Sovint són els metges de capçalera qui detecten l'anomalia en les proves de funció hepàtica, de manera que quan els hepatòlegs/digestòlegs rebem el pacient ja disposem del tipus d'anomalia que presenten i podem realitzar l'estudi de forma dirigida, com veurem a continuació.

Objectius

Els objectius bàsics que ha d'assolir l'estudiant amb aquest mòdul són els següents:

- 1.** Reconèixer les principals causes d'alteració de la biologia hepàtica i les seves característiques diferencials.
- 2.** Aprendre a realitzar una anamnesi dirigida i un diagnòstic diferencial adequat en funció del tipus d'alteració de la biologia hepàtica.
- 3.** Aprendre a realitzar una correcta anamnesi, exploració física i interpretació de les proves de laboratori i proves complementàries, essencial per identificar l'etiologia d'alteració de les proves de funció hepàtica (PFH) i, per tant, per fer un correcte abordatge terapèutic.

1. Definició d'alteració de la biologia hepàtica

Es defineix l'alteració de la biologia hepàtica com l'elevació per sobre de la normalitat de les principals proves de funció hepàtica (PFH), fonamentalment dels nivells de transaminases.

Les proves de funció hepàtica són:

1) Les **aminotransferases (transaminases)**. Reflecteixen la integritat de l'hepatòcit. Augmenten a la necrosi hepatocel·lular. L'alanina-aminotransferasa (ALT), també coneguda com glutatió peroxidasa (GPT), és la més específica ja que només es troba en el fetge. L'aspartat-aminotransferasa (AST), també coneguda com glutàmic oxalacètica (GOT), es troba també en altres localitzacions, entre elles el múscul estriat. En els pacients amb elevacions aïllades d'AST o GOT la causa més probable és una malaltia muscular.

2) L'**augment de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT)** sol anar en paral·lel al de la fosfatasa alcalina (FA) i indica que l'augment de la FA és d'origen hepàtic. No obstant això, la GGT és l'índex més sensible, s'incrementa amb el consum d'alcohol i alguns fàrmacs i amb la presència d'esteatosi hepàtica.

3) La **fosfatasa alcalina (FA)**. És el marcador més sensible de colèstasi però no és específic, ja que s'altera en altres condicions (infància, embaràs, malalties òssies). Per diferenciar-los es pot sol·licitar la fracció òssia de la FA. La concentració sèrica de FA ha de determinar-se en dejú, ja que el seu resultat pot elevar-se després d'un àpat. En cas d'obstrucció biliar resolta, la FA pot romandre elevada de cinc a set dies a causa de la seva vida mitjana. El fet més típic és que puguin observar elevacions de la FA en els pacients amb obstrucció biliar tant intrahepàtica (colangitis biliar primària [CBP] i colangitis esclerosant primària [CEP]) com extrahepàtica (litiasi o estenosi biliar). A més, les malalties hepàtiques infiltratives s'associen a una elevació de FA, ja sigui per compressió o invasió maligna (o ambdues) dels conductes hepàtics de petit calibre.

Atès que la GGT és molt sensible, com a regla general sempre estarà elevada en pacients amb colèstasi. Per tant:

- a) Elevació aïllada de FA: origen ossi o prostàtic.
- b) Elevació aïllada de GGT: enolisme, inducció enzimàtica hepàtica per fàrmacs.
- c) Elevació de FA i GGT: colèstasi.

Quan predomina l'alteració de FA/GGT sobre les transaminases, es parla d'un *patró de colèstasi*. S'anomena colèstasi dissociada a l'increment de FA i GGT en absència d'augment de bilirubina.

Citòlisi

A causa del seu origen, en cas d'afectació marcada de les transaminases es considera l'alteració com un patró de citòlisi.

En el diagnòstic diferencial de les elevacions dels enzims hepàtics també ens serà d'utilitat avaluar:

- La bilirubina (la seva alteració i diagnòstic diferencial es discuteix en el mòdul «Síndrome ictèric»).
- L'albumina sèrica i el temps de protrombina o l'INR reflecteixen la capacitat de síntesi del fetge. La seva alteració ens ha de fer sospitar de la presència d'una hepatopatia crònica avançada. Rarament, l'augment de transaminases associat a la celiaquia pot associar-se a malabsorció, que altera també aquests paràmetres.

Hepatitis colestàtica

Ocasionalment les hepatitis agudes s'associen a una elevació marcada de FA i GT o altres símptomes de colèstasi com la pruija. L'anomenem hepatitis colestàtica. Encara que és més típic de les hepatitis farmacològiques, pot presentar-se en hepatitis de qualsevol etiologia.

2. Procés d'avaluació

Una correcta anamnesi, exploració física i interpretació de les proves de laboratori i proves complementàries és essencial per identificar l'etiologia d'alteració de les PFH i, per tant, realitzar un correcte abordatge terapèutic.

2.1. Anamnesi i exploració física

Un correcte interrogatori dirigit és fonamental per mirar de distingir l'etiologia de l'alteració de les PFH.

Per a això, hem de tenir en ment els principals diagnòstics diferencials en funció del patró d'alteració de la biologia hepàtica.

És típic que les hepatitis víriques, l'hepatopatia crònica per alcohol i les hepatitis autoimmunes es presentin com a alteració PFH en forma de citòlisi. No obstant això, en el consum actiu d'alcohol en ocasions pot predominar la presència d'una GGT molt elevada, característicament amb FA normal. En el cas de la malaltia de fetge gras no alcohòlic (NAFLD), es pot presentar com a patró de colèstasi dissociada predominant o, si hi hagués evolucionat a una esteatosi hepàtica no alcohòlica (NASH), com a citòlisi. Així mateix, hi ha fàrmacs hepatotòxics el patró de presentació típic dels quals és en forma de citòlisi (antiinflamatoris no esteroides) i altres en forma de colèstasi dissociada (amoxicil·lina i clavulànic).

Taula 1. Principals causes d'alteració de les PFH, freqüència i patró de presentació característic

	Citòlisi	Colèstasi
Freqüents	Hepatitis víriques Esteatosi hepàtica no alcohòlica Hepatopatia alcohòlica (AST>ALT) Fàrmacs hepatotòxics	Obstrucció via biliar (+ bilirubina elevada) Fetge gras no alcohòlic Hepatopatia alcohòlica (GGT) Fàrmacs hepatotòxics
Menys freqüents	Hepatitis autoimmune Hemocromatosi Malaltia celíaca Malaltia de Wilson Insuficiència cardíaca	Colèstasi biliar primària (CBP) Colangitis esclerosant primària (CEP) Sèpsia Neoplàsies infiltratives
Molt rares	Dèficit d'alfa-1 -antitripsina Malaltia tiroïdal	

Sobre la base d'això i la possibilitat d'elevació de transaminases d'origen no hepàtic, hem de procedir als següents passos durant l'avaluació de l'alteració de PFH:

a) Interrogatori dirigit (antecedents):

- Malalties concomitants: el sobrepès, la diabetis mellitus, la dislipèmia o la hipertensió arterial es relacionen amb la síndrome metabòlica i NAFLD.
- Consum de tòxics (alcohol, drogues per via intravenosa o inhalada).
- Antecedents de transfusió, cirurgies, tatuatges, pírcings o conductes sexuals de risc, ja que són factors de risc de transmissió d'hepatitis víriques.
- Cirurgies tipus resecció àmplia de l'intestí, que poden contribuir a malabsorció i malnutrició, la qual cosa s'associa amb l'alteració de les PFH, entre altres factors.
- Antecedents familiars d'hepatitis: en cas d'hepatitis vírica, cal descartar una transmissió vertical o per contacte sexual de la parella.
- Origen: la migració d'àrees geogràfiques d'alta prevalença per VHC (Europa de l'Est, Pakistan, Egipte) o VHB (Àsia o el sud d'Àfrica) pot fer sospitar de la presència d'una infecció crònica per VHB o VHC.
- Consum de fàrmacs: és important anotar de forma minuciosa els fàrmacs prescrits de manera habitual (tractament crònic), els de recent introducció i també els de consum esporàdic, ja que aquests habitualment no són reportats pels pacients (per exemple, ús de paracetamol simptomàtic, generalment dosi de >4 g/dia però <10 g. Encara que a partir de 10 g es produeix una necrosi hepàtica i insuficiència hepàtica aguda greu, aquest quadre pot aparèixer en dosis més baixes [4 g] en pacients amb inducció enzimàtica hepàtica per alcohol o fàrmacs). Així mateix, és recomanable preguntar sobre el consum de productes d'herboristeria o parafarmàcia, i altres productes tipus suplement proteics o anabolitzants (freqüents en pacients joves amb intensa activitat física) o el consum de bolets hepatotòxics (generalment a la tardor i més rarament a la primavera).

Hepatitis aguda alcohòlica

Una elevació moderada de les transaminases (<5 vegades la normalitat) amb predomini AST > ALT i elevació marcada de la GGT en un pacient amb abús d'alcohol és suggestiu d'hepatitis aguda alcohòlica.

Ús de fàrmacs

Si existeix l'antecedent d'ús d'algun fàrmac, especialment antibiòtics, antiinflamatoris no esteroides, preparats de parafarmàcia o herboristeria o anabolitzants, és raonable suspendre el seu ús i repetir l'anàlisi al cap d'unes tres o quatre setmanes. Si les transaminases s'haguessin normalitzat s'ha d'atribuir a aquest producte la responsabilitat de l'elevació de les transaminases.

En cas de sospita d'hepatotoxicitat és rellevant informar del cas a les autoritats sanitàries mitjançant la targeta groga per mitjà de la pàgina web de l'agència espanyola de medicaments i productes sanitaris (<https://www.aemps.gob.es>) i al registre espanyol de DILI (drug-induced-liver-injury) (<https://www.spanishdili.uma.es>)

b) Interrogatori dirigit (història actual):

- Preguntar de manera dirigida sobre la presència de dolor a l'hipocondri dret, que pot suggerir que l'alteració de proves hepàtiques té relació amb la presència de trastorns biliars (veure mòdul «Dolor abdominal»).

- Preguntar sobre símptomes d'una possible infecció en els dies precedents a la troballa de les transaminases elevades. En aquest cas considerarem una infecció vírica, com la causada pel virus de l'hepatitis A, el virus Epstein-Barr o el citomegalovirus.
- En el cas de les hepatitis víriques, és convenient preguntar sobre l'estat de vacunació (de l'hepatitis A i la B). En cas d'hepatitis A, a més, cal interrogar sobre viatges a l'estranger i consum d'aigua o mol·luscs, conductes sexuals de risc així com convivents afectes (brot). En cas d'hepatitis B i C, cal interrogar sobre contactes sexuals de risc, procediments invasius o ús de drogues per via parenteral.
- Si el pacient ha realitzat un esforç físic rellevant els darrers dies, l'alteració de les transaminases (fonamentalment AST) pot ser deguda a un alliberament d'enzims musculars. En aquests casos hem de repetir l'anàlisi de laboratori en un parell de setmanes en absència d'exercici físic intens per comprovar la seva normalització.
- En cas de sospita de síndrome metabòlica convé revisar o preguntar sobre el control del perfil lipídic, de la glicèmia i de la tensió arterial. Un mal control d'aquests paràmetres s'associa amb freqüència a la detecció de PFH anormals.

c) Exploració física

Avaluar si el pacient presenta obesitat ens pot suggerir que l'alteració de les PFH es relaciona amb una síndrome metabòlica o NAFLD. Per contrapartida, un pes molt baix ens pot fer pensar en l'existència d'una síndrome tòxic i una neoplàsia subjacent amb infiltració hepàtica o bé en la presència d'anorèxia nerviosa, la malnutrició típica de la qual també pot associar-se a alteració de les transaminases. És important descartar la presència d'icterícia conjuntival, hepato/esplenomegàlia o altres signes d'hepatopatia crònica avançada (aranyes vasculares, ascites, edemes, circulació col·lateral, *flapping*), i descartar la presència d'alè urèmic.

2.2. Proves de laboratori

2.2.1. Hepatitis aguda greu

En primer lloc, s'ha de descartar la presència d'una hepatitis aguda greu: malaltia aguda del fetge que incideix en una persona prèviament sana i que es caracteritza per una elevació important de les transaminases, generalment superior a 5-10 vegades els valors normals, acompanyada sovint d'icterícia i de manifestacions generals i digestives (astènia, anorèxia, nàusees, molèsties abdominals, etc).

En el diagnòstic de l'hepatitis aguda és important:

- 1) Descartar l'existència d'insuficiència hepàtica aguda greu.
- 2) Identificar la causa (diagnòstic etiològic).
- 3) Descartar altres malalties (diagnòstic diferencial).

En aquests casos, és crucial avaluar els paràmetres de síntesi hepàtica (temps de protrombina o TP) i l'estat clínic del pacient per descartar la presència d'una hepatitis fulminant (TP <40% o presència d'encefalopatia); en aquest cas el pacient ha d'ingressar a una unitat de cures intensives d'un centre terciari amb programa de trasplantament hepàtic.

Les causes més freqüentment associades a la presència de citòlisi marcada en el nostre medi (>2000 UI/L ALT) són:

- a) Hepatitis vírica aguda, en el nostre medi, fonamentalment la produïda pel VHB (però també per VHA i, menys freqüent, per herpes simple, herpes-6, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicel·la-zòster o VHE).
- b) Hepatitis isquèmica (inclòs en casos de sèpsia greu, cop de calor, infart de miocardi o consum de cocaïna).
- c) Hepatotoxicitat per paracetamol (quan la dosi excedeix a la capacitat de glucuronidoconjugació, més de 10 g/d o amb dosis de 4-8 g/d en situacions d'hiperactivitat microsòmica, com és el consum d'alcohol o la utilització de fàrmacs inductors enzimàtics, com el fenobarbital i la fenitoïna). En aquests casos pot ser útil la determinació de nivells de paracetamol en sang.

d) Altres causes menys freqüents però que cal considerar en el diagnòstic diferencial: hepatitis autoimmune, malaltia de Wilson, infiltració hepàtica maligna i esteatosi hepàtica de l'embaràs.

e) Intoxicació per bolets (d'entre totes les espècies de bolets tòxics, la família de les amanites és la responsable del 90% de les intoxicacions). En cas de sospita pot ser útil la determinació de anatoxines a l'orina. L'alteració del perfil hepàtic sol ser precedida de símptomes d'enterocolitis (diarrea aguda).

A la taula 2 es recullen les proves de laboratori que s'han de realitzar en pacients amb hepatitis aguda. És important tenir en compte la història clínica (anamnesi) per decidir quins marcadors s'han de sol·licitar.

Hepatitis autoimmune i malaltia de Wilson

S'ha de descartar sempre hepatitis autoimmune (sobretot si són dones) i la malaltia de Wilson, ja que poden ser la primera manifestació d'una hepatopatia no coneguda. En el cas de Wilson la presència d'anèmia hemolítica pot orientar el diagnòstic.

Taula 2

Marcador	Interpretació clínica
IgM-VHA+	Hepatitis aguda A
HBsAg+ i anti-HBc-IgM+	Hepatitis aguda B
Anti-VHC+	Hepatitis aguda C*
Paracetamol en sang	Intoxicació per paracetamol
Amatoxines en orina	Intoxicació per amanita
Proteïnograma, autoanticossos	Hepatitis autoimmune
Ceruloplasmina, cuprúria 24 h	Malaltia de Wilson
IgM i IgG anti-HSV, HHV-6, VZV i CMV	Hepatitis per virus d'Epstein-Barr, herpes simple, herpes-6, varicel·la-zòster o citomegalovirus
PCR, IgG IgM anti-VHS	Hepatitis per virus de l'herpes simple
IgM anti-VHE+ o RNA-VHE+	Hepatitis E

*Fonamentalment en pacients prèviament negatius, ja que els marcadors d'infecció per VHC no permeten distingir entre infecció recent o crònica. S'ha de tenir en compte que l'anti-VHC pot ser negatiu a les primeres setmanes (període finestra). Per descartar o confirmar l'hepatitis C és necessari investigar el RNA-VHC i repetir l'anti-VHC.

2.2.2. Alteració a les PFH sense criteris de gravetat

Després d'haver descartat una hepatitis aguda greu, hem de tenir en compte que les tres causes més comuns d'alteració de les PFH són la malaltia del fetge gras, les hepatitis víriques i el consum d'alcohol. Per tant, aquestes són les primeres que hem d'avaluar.

En cas de descartar aquestes etiologies o de sospitar que hi pugui haver una altra etiologia concomitant, hem d'ampliar l'estudi (taula 3).

Taula 3. Proves de laboratori utilitzades durant l'estudi d'alteració de la biologia hepàtica

Serologies víriques	Sempre: HBsAg i anti-VHC Segons sospita clínica: IgM-VHA, IgM anti-HBc, ARN-VHC, IgM o IgG VHE
Proteïnograma	Dosificació IgA, IgM, IgG
Autoanticossos	ANA (antinuclears), AML (antimúscul lli), LKM (microsòmals de fetge-ronyó), AMA (antimitocondrials)
Ferro	Ferritina i índex de saturació de la transferrina
Celiaquia	Anticossos antitransglutaminasa, dosificació IgA
Wilson	Coure sèric, ceruloplasmina i coure en orina 24 h
Tiroide	TSH i T4
Alfa-1-AT	Dosificació alfa-1-antitripsina
Múscul	CK

Habitualment es realitza l'estudi en diverses fases. La primera fase s'ha de basar en l'anamnesi i història clínica (diagnòstic de sospita) i s'han d'incloure sempre la determinació de serologies d'hepatitis víriques (VHB i VHC). Si no s'arriba al diagnòstic a la primera fase, s'han de sol·licitar la resta de proves fins arribar a la etiologia de l'alteració de proves de funció hepàtica.

2.3. Proves de funció hepàtica (PFH)

1) Ecografia abdominal

L'ecografia abdominal és la prova d'elecció en l'estudi d'alteració de les proves de funció hepàtica. Permet avaluar el parènquima (presència d'esteatosi o parènquima hiperecogènica, lesions ocupants d'espai), descartar signes d'hepatopatia avançada (alteració de l'ecoestructura, vores irregulars o nodulars, signes d'hipertensió portal), alteracions vasculares i alteracions de la via biliar (malaltia de Caroli, colangitis esclerosant primària).

2) Biòpsia hepàtica

La biòpsia hepàtica és de gran ajuda per a resoldre dubtes diagnòstics i reconèixer les causes d'una alteració hepàtica; no obstant això, en ser un procediment invasiu, s'han de valorar *a priori* els riscos i beneficis del procediment. En general, es recomana la realització d'una biòpsia hepàtica en aquells pacients que presenten una alteració de les transaminases >1,5-2 vegades la normalitat de forma mantinguda i en els quals l'estudi etiològic és negatiu.

3) Altres tècniques d'imatge

La colangiressonància (CRM) i colangiografia retrògrada endoscòpica (CPRE) són tècniques que permeten estudiar de forma més detallada l'arbre biliar en cas d'un patró típic de colèstasi; la CRM seria la tècnica d'elecció en el diagnòstic a causa de la seva no invasivitat. La CPRE està indicada sobretot a patologia

biliar per a abordatge terapèutic (per exemple, extracció de litiasi o tractament d'estenosi biliar). Hem de recordar que la CPRE presenta com complicacions associades la possibilitat de desenvolupar pancreatitis i infecció.

4) Elastografia hepàtica

Pot ser útil per realitzar l'estadificació del grau de fibrosi present a la hepatopatia, especialment en cas d'infeccions víriques (VHC, VHB) però també en NAFLD, hepatopatia alcohòlica i malalties colestàsiques cròniques (CBP, CEP).

Elastografia hepàtica

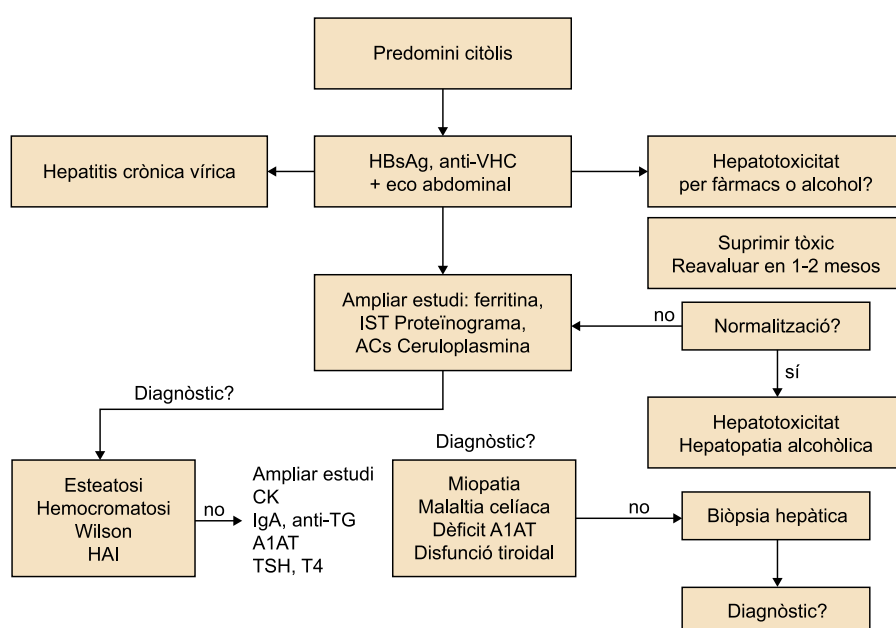
Entre les limitacions de l'elastografia hepàtica convé destacar que no es pot realitzar en pacients amb ascites i en pacients amb espais intercostals estrets o pacients obesos (índex de massa corporal superior a 28 kg/m^2 sense utilitzar sonda XL) en què, a més, els resultats són menys fiables. A més, la inflamació hepàtica i la dilatació de les vies biliars poden elevar de forma important el valor de l'elastografia hepàtica sense que això tingui relació amb la presència de fibrosi; per això és important que el metge conegui totes les dades clíniques per poder interpretar correctament el valor de l'elastografia.

3. Principals etiologies causants d'alteració de la biologia hepàtica

A continuació es detallen les principals característiques d'algunes de les etiologies més freqüents durant l'estudi de l'alteració de la biologia hepàtica, a més de la interpretació de les anàlisis de laboratori i les proves complementàries:

A la figura 1, a més, es defineix l'abordatge diagnòstic davant d'un pacient amb alteració de la biologia hepàtica amb predomini de citòlisi.

Figura 1



HBsAg: antigen de superfície del VHB; IST: índex de saturació de transferrina; AC: autoanticossos (ANA, AMA, AML, LKM); anti-TG: antitransglutaminasa; A1AT: alfa-1-antitripsina. Modificat a partir del Protocol intern del Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

3.1. Malaltia hepàtica no alcohòlica

La causa més freqüent d'elevació de transaminases en els adults del món occidental és la NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*), relacionada amb el sobrepès i amb la síndrome metabòlica. La síndrome és deguda a una resistència a la insulina i s'expressa per la combinació de dues o més de les següents alteracions: diabetis tipus 2, hiperlipidèmia, hipertensió arterial i hiperuricèmia. Fins en el 50% dels pacients amb esteatosi simple es pot detectar una alteració de les PFH i aproximadament fins al 80% dels pacients amb NAFLD. Generalment, els valors d'AST/ALT no excedeixen quatre vegades el límit superior de la normalitat i, a diferència de l'hepatopatia alcohòlica, sol predominar

l'augment d'ALT sobre el d'AST. La FA i la GGT solen estar elevades també en un 30% dels casos però, en absència de cirrosi, la bilirubina i l'albumina sèriques solen ser normals.

És fonamental la realització d'una ecografia abdominal en què sol apreciar-se un patró hiperecogènic (esteatosi).

El tractament de primera línia consisteix en la pèrdua de pes i exercici, i en optimitzar el control dels nivells de glicèmia (glicèmia en dejú i hemoglobina glicosilada), colesterol i triglicèrids.

Exemple cas

Home de cinquanta-dos anys amb sobrepès i hipertensió arterial en tractament amb IECA. Derivat per alteració en els nivells de transaminases: ALT 110 UI/L, AST 60 UI/L, GGT 300 UI/L amb bilirubina normal. A la mateixa analítica es detecta un debut diabètic amb glicèmia 260 mg/dl i Hb glicosilada de l'11%. Es realitza ecografia abdominal que mostra un fetge hiperecogènic. S'inicia tractament amb antidiabètics orals i controls específics de dieta, a més de pauta d'exercici físic. Es repeteixen les anàlisis sis setmanes després detectant-se una Hb glicosilada del 7,2% i normalització completa de les proves de funció hepàtica.

Normalització dels paràmetres

És freqüent que en aquells pacients que aconsegueixen la normalització dels paràmetres metabòlics les transaminases s'arribin a normalitzar, encara que no és infreqüent que la GGT persisteixi lleugerament elevada (<2 vegades el límit de la normalitat).

3.2. Hepatitis víriques

Les hepatitis cròniques d'etiologia vírica constitueixen la segona causa en termes de freqüència d'una hipertransaminasèmia sostinguda. Solen ser degudes al virus de l'hepatitis B (VHB) o al de l'hepatitis C (VHC).

La presència d'HBsAg i d'anti-VHC (amb ARN-VHC positiu) són les troballes necessàries per establir el diagnòstic d'hepatitis crònica B i hepatitis crònica C, respectivament, en un pacient amb hipertransaminasèmia sostinguda.

En cas de sospita alta d'infecció aguda recent per VHC pot ser útil la determinació de la càrrega viral del VHC (ARN-VHC), ja que la formació d'anticossos anti-VHC es demora unes 4-6 setmanes. En cas de sospita d'infecció aguda VHB, la determinació de l'IgM anticore del VHB (IgM-antiHbc) és un marcador d'infecció recent; també es pot elevar en cas de reactivació d'una malaltia VHB latent.

En cas de sospita d'hepatitis A, la prova que s'ha de realitzar és la determinació d'IgM-VHA. Convé remarcar que tot i l'existència d'una vacuna efectiva encara es detecten casos d'hepatitis aguda A.

El virus de l'hepatitis E (VHE) és un virus que produeix hepatitis aguda auto-limitada (genotips VHE 1 i 2) en països en via de desenvolupament de forma homòloga al VHA, per transmissió fecal-oral; per la qual cosa s'ha de sospitar en persones que hagin viatjat a països d'alta prevalença (fonamentalment a l'Àfrica, algunes zones de Sud-amèrica i sud-est asiàtic).

Als països desenvolupats, la infecció per VHE es produeix per soques diferents (genotips 3 i 4) i el mecanisme de transmissió és fonamentalment amb una zoonosi (ingesta de carn crua contaminada, sobretot d'origen porcí). Generalment la infecció és asimptomàtica en immunocompetents però s'han descrit casos d'hepatitis aguda greu o hepatitis fulminant. En trasplantats o immunodeprimits, la infecció per VHE pot cronificar produint hepatitis crònica i evolució a cirrosi. En aquests casos l'únic tractament antiviral disponible és l'ús de ribavirina (associada o no a interferó).

3.3. Hepatopatia alcohòlica

Les enquestes poblacionals han establert que el consum d'alcohol dins dels límits de la «normalitat» és <40 g/dia en homes i <20 g/d en dones. Per sobre d'això, el risc d'hepatopatia s'incrementa.

La següent taula mostra el contingut d'alcohol en funció del tipus de beguda.

Taula 4. Equivalent en contingut d'alcohol segons begudes

Beguda	% Alcohol	Volum beguda (ml)	Quantitat d'alcohol (grams/unitat de beguda)
Cervesa	5%	354 ml	13,8 g
Vi	12%	118 ml	10,7 g
Licors	40%	44 ml	13,4 g

Font: adaptat de Sleisenger & Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas* (8a. ed.). Madrid: Elsevier.

Les alteracions analítiques característiques en la malaltia hepàtica alcohòlica són l'elevació de GGT i el quocient AST/ALT >1. La GGT sol estar més elevada en casos de malaltia hepàtica alcohòlica; tot i això, perd especificitat en pre-

Augment de casos d'hepatitis

En els últims anys s'ha reportat un augment del nombre d'hepatitis C agudes entre homes que tenen sexe amb homes, fonamentalment en cas d'infecció per VIH i pràctiques sexuals de risc (*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (gener, 2015, núm. 33 [1], pàg. 3-8). Així mateix, l'Agència de Salut Pública de Catalunya recentment ha difós una nota a causa de la presència de brots d'hepatitis A aguda a l'àrea de Barcelona que afecta de forma predominant a aquesta població amb pràctiques sexuals de risc. Es pot consultar a: (<http://salutpublica.gencat.cat><http://salutpublica.gencat.cat>).

Per saber-ne més

Per ampliar informació sobre la infecció per VHE es pot consultar: *Hepatology* (desembre, 2015, núm. 62 [6], pàg. 1883-1892); *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (novembre, 2013, núm. 31 [9], pàg. 595-598); *Infection, Genetics and Evolution* (2014, núm. 22, pàg. 40-59).

sència de malaltia hepàtica avançada per altres etiologies. A més, els nivells de GGT s'associen també a un major índex de massa corporal. En cas de l'AST, el més habitual és que els nivells siguin <300 UI/L i els de ALT encara més baixos.

L'abús crònic d'alcohol provoca un espectre de lesions hepàtiques que varien des d'un infiltrat gras lleu a cirrosi i hepatocarcinoma. L'acumulació de greix a les cèl·lules hepàtiques és una resposta habitual després de la ingestió enèlica i de fet està present al 90% dels consumidors importants. El fetge gras alcohòlic és reversible després de l'abstinència excepte si es desenvolupa una fibrosi perivenular que evoluciona a cirrosi. En aquests casos, el desenvolupament de cirrosi és particularment freqüent en presència d'esteatosi intensa amb patró mixt (micro i macrovesicular).

L'abstinència aconsegueix la resolució de l'esteatosi hepàtica i prevé el dany crònic progressiu, la fibrosi i el desenvolupament de complicacions derivades de la cirrosi.

A més, el 10-25% de les persones amb abús crònic d'alcohol presenten hepatitis alcohòlica, una forma d'inflamació amb necrosi amb o sense infiltració grassa o fibrosi. Les concentracions sèriques d'AST solen ser inferiors a 300-500 UI/L i el quocient AST/ALT >2. La GGT sol estar molt elevada a diferència de la FA que rarament està elevada. Altres alteracions que suggereixen hepatitis alcohòlica és la presència d'icterícia progressiva i neutrofilia. Depenent de la gravetat de l'hepatopatia també es poden trobar hipoalbuminèmia i prolongació del temps de protrombina.

Tot i que la biòpsia hepàtica no és imprescindible per al diagnòstic, hi ha sèries que reporten que fins a un 10-50% dels pacients poden ser mal diagnosticats mitjançant l'ús únicament de paràmetres clínics. El patró histològic característic inclou la degeneració amb balonització dels hepatòcits, la presència de cossos hialins alcohòlics (cossos de Mallory) i un infiltrat circumdant compost per polimorfonuclears. A més, en la majoria dels casos es troba un infiltrat gras moderat o intens.

Hi ha diverses fórmules que permeten avaluar la gravetat de l'hepatitis alcohòlica (risc de mortalitat en 1 o 3 mesos sense tractament); els més usats són el Maddrey Score (es pot consultar a: <https://www.mdcalc.com/maddreys-discriminant-function-alcoholic-hepatitis#next-steps>), el ABIC, el MELD i el Glasgow Score. En cas d'hepatitis alcohòlica greu (índex de Maddrey >32), la taxa de mortalitat al mes se situa entre el 35-45%. En aquests casos, el diagnòstic precoç, l'abstinència, millorar l'estatus nutricional i l'ús de glucocorticoides pot millorar el pronòstic.

3.4. Hepatitis autoimmune

La presència de hipergammaglobulinèmia ha d'evocar la possibilitat que el pacient tingui una cirrosi establerta o que pateixi una hepatitis autoimmune (HAI). La presència d'anticossos antinuclears (ANA) o antimúscul llis (AML), associats a hepatitis d'interfase (inflamació i necrosi d'hepatòcits periportals amb disrupció de la làmina limitant) en l'estudi histològic, confirmarà aquest últim diagnòstic.

Taula 5. Criteris diagnòstics simplificats per a hepatitis autoimmune

Variable	Punt de tall	Puntuació
ANA o AML	> = 1:40	1
ANA o AML	> = 1:80	2
o LKM	> = 1:40	
o SLA	Positiu	
IgG	> normalitat > 1,10 normalitat	1 2
Histologia hepàtica	Compatible Típica	1 2
Absència hepatitis vírica	Sí	2

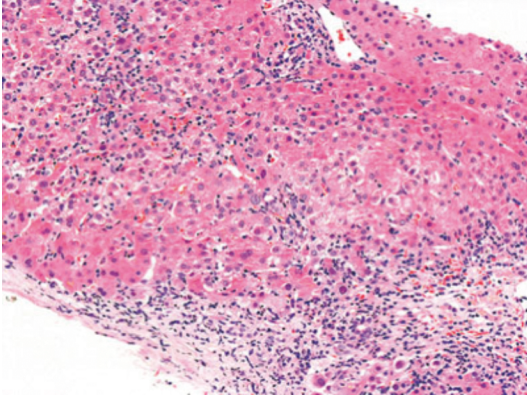
ANA: anticossos antinuclears, AML: anticossos antimúscul llis, LKM: anticossos microsomals de fetge i ronyó; SLA: anticossos davant l'antigen soluble del fetge (> = 6 punts: hepatitis autoimmune probable; > = 7 punts: hepatitis autoimmune definitiva). Font: adaptat d'Ennes E. M. (julio, 2008). *Hepatology* (núm. 48[1], pàg. 169-76).

En aquests casos és convenient realitzar una biòpsia hepàtica abans d'iniciar el tractament immunosupressor per confirmar el diagnòstic.

Exemple cas

Dona de quaranta-tres anys, antecedent d'hèrnia de hiat, hipotiroidisme i reflux gastroesofàgic. Consum d'alcohol ocasional. Tractament amb enalapril, levotiroxina i omeprazol. Ingressa a urgències per còlic biliar. Es realitza colecistectomia detectant la presència d'un fetge amb aspecte macronodular. Les anàlisis van mostrar ALT 250 UI/L, AST 140 UI/L, GGT 64 UI/L, Bi total 2,4 mg/dl, temps de protrombina 62%, albúmina 3,8 g dl, plaquetes 117.000/mm³. Serologies víriques negatives. Al proteïnograma destaca hipergammaglobulina 38% i els anticossos positius ANA 1:640 i AML 1:80. Es realitza ecografia abdominal que mostra la presència d'hepatomegàlia, contorns irregulars, esplenomegàlia 14 cm sense ascites. Es realitza biòpsia percutània l'anàlisi histològic de la qual mostra infiltrat portal i periportal compost per limfòcits i cèl·lules plasmàtiques. S'orienta com HAI i es decideix l'inici de corticosteroides i azatioprina.

Figura 2



Histologia típica a hepatitis autoimmunitària.

3.5. Colangitis biliar primària, colangitis esclerosant i malaltia de Caroli

a) L'elevació de transaminases acompanyada de la fosfatasa alcalina (>3 vegades la normalitat) sol ser a causa d'una malaltia hepàtica de caràcter colestàsic, com la colangitis biliar primària (CBP) o la colangitis esclerosant primària (CEP).

La presència d'uns anticossos AMA (antimitocondrials) positius, sobretot en dones de 30-50 anys, és altament suggestiu d'una CBP.

En cas negatiu i davant alta sospita és recomanable la realització de biòpsia hepàtica.

A la CEP, una colangitis de petits conductes caracteritzada per la presència de fibrosi i obliteració de les vies biliars, és característica l'alteració de la via biliar visualitzada per colangioressonància o colangiografia.

Sovint es detecta en homes al voltant de quaranta anys i amb anticossos positius p-ANCA. La presència de malaltia inflamatòria intestinal, sobretot colitis ulcerosa, dona suport al diagnòstic.

Figura 3



Imatge característica de CEP. Font: Wikimedia Commons (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2962999>).

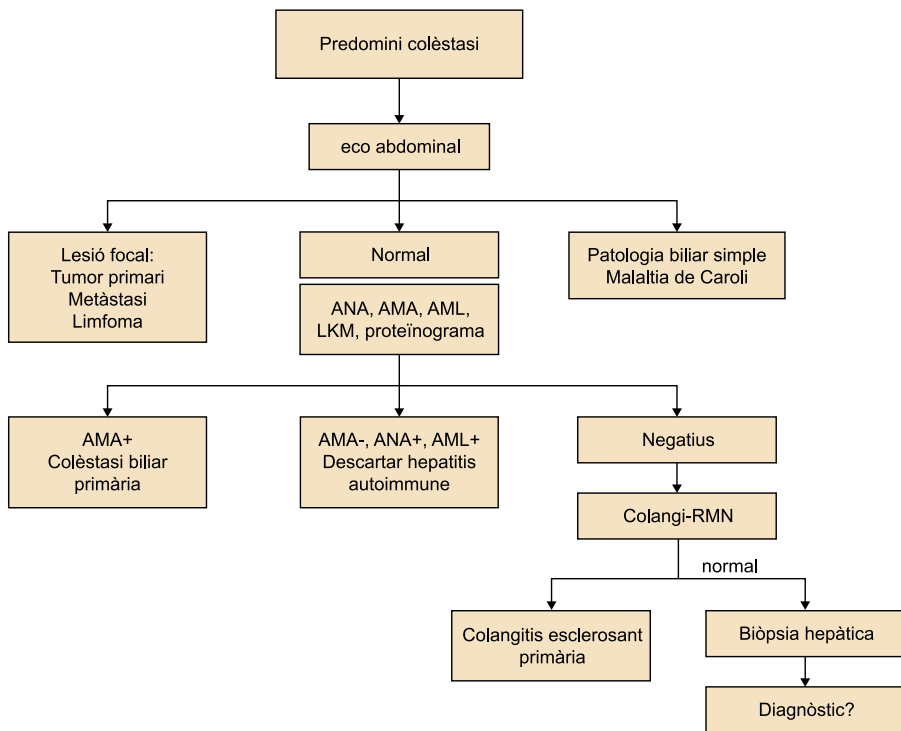
Pancreatitis autoimmunitària

S'ha descrit una forma de CEP caracteritzada per un augment d'immunoglobulina G4 que generalment s'associa amb pancreatitis autoimmune.

b) Malaltia de Caroli. La malaltia de Caroli és una rara entitat caracteritzada per la presència de múltiples dilatacions segmentàries de les vies biliars intra-hepàtiques, que adopten la forma de quists. Quan s'associa a fibrosi hepàtica congènita, es denomina *síndrome de Caroli* i hi ha manifestacions d'hipertensió portal. En les proves d'imatge és freqüent que s'observi litiasi intraquística o litiasis lineals en les zones no dilatades.

La figura 4 mostra l'abordatge diagnòstic davant l'alteració de la biologia hepàtica amb predomini de colèstasi (elevació FA i GGT).

Figura 4



3.6. Hemocromatosi

La presència d'hemocromatosi s'associa a un increment dels valors de ferritina (>200 ng/ml en homes i >150 en dones) i un índex de saturació de transferrina >45% (generalment >60%).

En aquests casos s'ha de confirmar el diagnòstic d'hemocromatosi mitjançant l'estudi genètic (la mutació homozigòtica C282Y/C282Y és la més freqüent, seguida d'heterozigota C282Y/H63D).

La majoria dels pacients es diagnostiquen entre els 40-50 anys. La lesió dels òrgans i els símptomes sol estar relacionada amb la magnitud de la sobrecàrrega de ferro. Els símptomes més freqüents associats són debilitat, artràlgia i dolor abdominal. La freqüència de la diabetis i de manifestacions cardíaques ha disminuït gràcies a la detecció primerenca de l'hemocromatosi.

Amb les sagnies regulars i la reducció dels dipòsits de ferro els valors dels enzims hepàtics solen normalitzar-se.

Si la saturació de la transferrina és normal, el més probable és que es tracti de la causa més freqüent d'hiperferritinèmia, la síndrome metabòlica. No hem d'oblidar que les hepatopaties cròniques (víriques o per alcohol) també poden cursar amb augment en els dipòsits de ferro.

3.7. Malaltia de Wilson

La presència de ceruloplasmina baixa (<200 mg/l) i excreció de coure urinari en vint-i-quatre hores superior a 100 mcg són altament suggestius de malaltia de Wilson. El diagnòstic de confirmació s'obté mitjançant el test genètic (ATP7B) o la biòpsia hepàtica.

La presentació clínica de la malaltia de Wilson és molt variable, des d'hepatopatia crònica o fulminant, un trastorn neurològic progressiu o una malaltia psiquiàtrica sense alteracions hepàtiques fins a una hemòlisi aguda aïllada. La presència del característic anell de Kayser-Fleischer és variable i la seva absència no exclou el diagnòstic.

El desenvolupament d'hepatitis fulminant en una persona jove associada a la presència d'hemòlisi ha de fer sospitar d'una malaltia de Wilson.

El tractament està basat en l'administració de penicil·lamina, trientina o zinc. És essencial que el tractament s'iniciï de forma precoç.

3.8. Malaltia celíaca

La malaltia celíaca afecta un percentatge rellevant de la població general. A causa que no sempre els pacients presenten símptomes intestinals, és recomanable el cribatge de celiàquia en casos d'hipertransaminasèmia de causa no filiada. En aquests casos, la presència d'uns anticossos transglutaminasa IgA és característic (sempre és convenient descartar un dèficit d'IgA). En cas d'alta sospita però anticossos negatius, s'ha de completar l'estudi mitjançant l'avaluació histològica (biòpsia duodenal).

La dieta sense gluten determina la normalització de les transaminases durant el primer any de seguiment a la majoria de pacients.

3.9. Hepatotoxicitat per fàrmacs

El dany hepàtic induït per fàrmacs és una de les causes més comunes de mort per fallada hepàtica aguda i representa al voltant del 10% de casos de fallada hepàtica aguda a nivell mundial.

Es defineix hepatotoxicitat com la presència d'almenys un dels següents:

- 1) Augment d'ALT >2 vegades el límit alt de la normalitat.
- 2) Augment de la concentració de bilirubina directa >2 vegades el límit alt de la normalitat.
- 3) Augment d'AST, FA i la concentració total de bilirubina, sempre que un d'ells superi >2 vegades el límit alt de la normalitat.

Hepatotoxicitat intrínseca i idiosincràtica

Hi ha dos tipus d'hepatotoxicitat: intrínseca i idiosincràtica. La intrínseca, o dosi dependent, és previsible i reproduïble i passa amb una minoria de fàrmacs l'exemple més característic dels quals és el paracetamol. Altres exemples d'hepatotoxicitat intrínseca són els produïts per l'àcid acetilsalicílic, la intoxicació per bolets (*Amanita phalloides*) i les alteracions hepàtiques produïdes per productes industrials com el tetraclorur de carboni. La idiosincràtica, en canvi, passa de manera imprevisible, no es relaciona amb la dosi i no és reproduïble en animals d'experimentació.

Els factors de risc comunament relacionats amb les reaccions adverses hepàtiques són els factors genètics, l'edat, el sexe, els factors metabòlics i hormonals, el consum d'alcohol, l'ús concomitant d'altres medicaments i la presència de determinades malalties subjacents.

Per saber-ne més

Per a més informació, es pot consultar: *International Journal of Molecular Sciences* (maig, 2016, núm. 17 [5]).

Exemple cas

Home caucàsic de setanta-dos anys amb antecedents de diabetis mellitus no insulíndependent en tractament dietètic. No consumeix alcohol. El pacient presenta un quadre d'astènia i colúria, associat a icterícia en augment i pruija important, motiu pel qual acudeix a urgències. En arribar, bon estat general, afebril i amb icterícia. Sense estigmes de dany hepàtic crònic. Examen cardíac, abdominal i pulmonar normal. Els exàmens de laboratori van mostrar: bilirubinèmia total/directa 4,3/2,8 mg/dl, associada a una moderada elevació de transaminases (AST 140 UI/L, ALT 470 UI/L, GGT 600 UI/L i FA400 UI/L). L'antigen de superfície i els anticossos anticore total del virus de l'hepatitis B, la determinació d'IgM per virus d'hepatitis A i d'anticossos antivirals de l'hepatitis C van resultar negatius. De la mateixa manera, els anticossos ANA, AML i AMA van resultar negatius. El temps de protrombina va ser 100% i l'albumina de 4,5 g/l. Es van realitzar estudis complementaris amb ecografia abdominal i colangiopressonància que van ser normals.

A l'interrogatori dirigit, el pacient confirma que a causa d'una sinusitis aguda se li va indicar Augmentine® (500 mg d'amoxicil·lina/125 mg d'àcid clavulànic tres vegades al dia) durant set dies, un mes abans de l'inici del quadre clínic actual.

L'evolució durant l'ingrés va ser bona amb resolució espontània de les alteracions de les proves de funció hepàtica.

3.10. Altres malalties del fetge

Hi ha una varietat de malalties metabòliques poc freqüents que s'associen a alteració de les PFH; a continuació s'expressen les principals:

a) Dèficit d'alfa-1-antitripsina: és l'hepatopatia metabòlica més freqüent el defecte genètic de la qual afecta fonamentalment el fetge i el sistema respiratori. Ha de considerar-se especialment en els casos d'hipertransaminasèmia perllongada d'etiologia no aclarida en el cas de nens o adults joves (tot i que també es diagnostiquen casos a l'edat adulta). Per al diagnòstic hem de determinar els valors d'alfa-1-antitripsina sèrics (valors normals >1,35 g/L), que estan francament disminuïts en aquesta malaltia.

b) Porfíries: dèficit d'enzims que intervenen en la síntesi del grup hemo. En funció del defecte enzimàtic i les característiques clíniques es divideixen en porfíries agudes i porfíries cutànies.

Tot i que els trastorns vasculars del fetge són poc freqüents, sovint provoquen una malaltia hepàtica significativa amb hipertensió portal associada. En ocasions, la primera sospita diagnòstica rau en una alteració de les PFH.

c) Síndrome de Budd-Chiari: trombosi d'una o més venes suprahepàtiques en la seva desembocadura a la vena cava inferior. La clínica característica és hepatomegàlia, dolor, ascites i alteració de les PFH (desproporcionadament lleus en relació amb la clínica). La prova d'elecció per confirmar el diagnòstic és l'ecografia abdominal.

d) Malaltia venoclusiva: oclusió de les vènules hepàtiques terminals i dels sinusoides hepàtics. S'ha de tenir en compte en pacients que han rebut tractament immunosupressor o antineoplàstic, especialment en pacients trasplantats. Sol presentar-se com hepatomegàlia dolorosa, ascites i alteració PFH.

e) Trombosi portal no cirròtica: obstrucció de vena porta en pacients sense cirrosi, ja sigui a causa de la presència d'un trastorn d'hipercoagulabilitat, un procés inflamatori local o un procés maligne intraabdominal. La manifestació clínica predominant són les complicacions derivades de la hipertensió portal (sagnat per varius).

f) Hepatopatia congestiva: congestió hepàtica secundària a la presència d'insuficiència cardíaca dreta. Els símptomes clínics predominants són els de fallada cardíaca. La presència d'ascites en aquests casos sol caracteritzar-se per un contingut de proteïnes en el líquid elevat.

3.11. Alteració de les PFH durant la gestació

L'alteració de les proves de funció hepàtica afecta fins a un 3% de les gestants. A nivell bioquímic, hi ha un augment en els nivells de fosfatasa alcalina (producció placentària) i d'alfa-fetus proteïna (produïda pel fetge fetal). No obstant això, l'augment en els nivells de transaminases o bilirubina és una troballa patològica que mereix consideració.

Les principals situacions relacionades amb la gestació que s'acompanyen d'alteració de les PFH són:

- **Hiperèmesi gravídica:** típica del primer trimestre, es caracteritza per vòmits incoercibles fet pel qual l'alteració de les PFH (augment ALT x 2-5) es produeix per malnutrició i deshidratació.
- **Colèstasi intrahepàtica de l'embaràs:** típica del tercer trimestre. El símptoma més freqüent és la pruija derivada de l'augment de la concentració dels àcids biliars. Sol existir un augment de l'ALT (x 2-8) amb una concentració de bilirubina sèrica normal.
- **Preeclàmpsia/eclàmpsia i síndrome HELLP** (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*): síndrome multiorgànica a partir del segon trimestre que es caracteritza per un augment de la pressió arterial, proteïnúria i afectació d'altres òrgans. El fetge es veu afectat fins a un 30% dels casos en què l'elevació característica d'ALT és x 2-5 i, en cas de progressar a formes més greus com el HELLP, pot ser de fins a x 2-30 vegades la normalitat.
- **Fetge gras agut de l'embaràs:** es tracta d'una emergència obstètrica poc freqüent que es presenta habitualment en el tercer trimestre d'embaràs. A

Per saber-ne més

Per ampliar informació sobre el diagnòstic i tractament d'aquestes síndromes: «Pregnancy and liver disease». *Journal of Hepatology* (abril, 2016, núm. 64 [4], pàg. 933-945).

nivell hepàtic és freqüent la presència d'ALT x 3-15 i augment de bilirubina x 4-15. En aquests casos es recomana l'extracció del fetus de forma precoç.

Exemple cas

Home de setanta-sis anys amb sobrepès, diabètic, en tractament amb antidiabètics orals (metformina), hipertens en tractament amb IECA (enalapril), lumbàlgia crònica en tractament amb AINE. Antecedent de transfusió per un accident laboral el 1989. Fumador, consum de dues cerveses al dia.

Remès per alteració proves hepàtiques amb AST/ALT 60/75 UI/L, GGT 450 UI/L, FA i bilirubina normals.

1. Quines etiologies d'alteració de les PFH tindries en consideració?

- a) Esteatosi hepàtica no alcohòlica
- b) Hepatitis vírica
- c) Hepatotoxicitat per fàrmacs
- d) Totes

2. Quines proves de les següents sí sol·licitaries d'entrada?

- a) Proteïnograma i autoanticossos
- b) Ceruloplasmina i coure sèric en orina
- c) Ecografia abdominal
- d) Colangio-RMN hepàtica

L'ecografia abdominal mostra fetge hiperecogènica (esteatosi moderada), amb contorns llisos i absència de signes d'hepatopatia crònica (sense alteració de contorns ni d'ecoestructura hepàtica) i d'hipertensió portal (no hi ha esplenomegàlia ni ascites i el diàmetre de la vena porta és normal). A més, litiasi biliar amb via biliar no dilatada.

En l'estudi complementari s'observa glucosa 190 mg/dl, Hb glicosilada 8%, ferritina elevada 600, IgG-VHC positius i anti-HBc (core) positius, resta de serologies negatives.

3. Què faríeu?

- a) Trametre a cirurgia per colecistectomia
- b) Recomanar abstinència i remetre a la unitat de alcoholologia
- c) Substituir IECA per un altre antihipertensiu
- d) Ampliar estudi analític

4. Quines proves sol·licitaries?

- a) ARN-VHC
- b) HBsAg
- c) Índex de saturació de transferrina (IST)
- d) Totes les anteriors

5. L'ARN-VHC i el HBsAg són negatius i l'IST és <35%. Quina actitud de les següents no és adequada?

- a) Trametre per valorar tractament antiviral i estudi genètic hemocromatosis
- b) Recomanar minimitzar consum d'AINE i alcohol

c) Optimitzar perfil glucèmic i lipídic mitjançant dieta i exercici

d) Repetir anàlisi en 2-3 mesos

Solució: 1.d, 2.c, 3.d, 4.d, 5.a

Exercicis d'autoavaluació

Solucionari

Abreviatures

- ALT** alanina-aminotransferasa
- AST** aspartat-aminotransferasa
- CBP** colèstasi biliar primària
- CEP** colangitis esclerosant primària
- CMR** colangioressonància
- CMV** citomegalovirus
- CPRE** colangiografia retrògrada endoscòpica
- EBV** virus d'Epstein-Barr
- FA** fosfatasa alcalina
- GGT** gamma glutamil transpeptidasa
- NAFLD** *non-alcoholic fatty liver disease* (malaltia de fetge gras no alcohòlic, MFGNA)
- NASH** *non-alcoholic steatohepatitis* (esteatosi hepàtica no alcohòlica)
- PFH** proves de funció hepàtica
- VHA** virus de l'hepatitis A
- VHB** virus de l'hepatitis B
- VHC** virus de l'hepatitis C
- VHE** virus de l'hepatitis E
- VZV** virus de la varicel·la-zòster

Bibliografia

Barbero Villares, A.; Moreno Monteagudo, J. A.; Moreno Borque, R.; Moreno Otero, R. (2008). «Hepatic involvement in celiac disease». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (núm. 31(1), pàg. 25-28).

Bruguera, M. (2017). «Practical guidelines for examination of adults with asymptomatic hypertransaminasaemia». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (núm. 40 (2), pàg. 99-106).

Cuadrado, A.; Crespo, J. (2004). «Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers». *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (núm. 96(7), pàg. 484-492, 492-500).

Imbert, A.; Colombat, M.; Capron, J. P. (2003). «Diagnostic strategy when confronted with a moderate and prolonged increase of transaminases». *Presse Médicale* (núm. 32, pàg. 73-78).

Kanwar, P.; Kowdley, K. V. (2014). «Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis». *Medical Clinics of North America* (núm. 98(1), pàg. 87-102).

Pratt, D. S. (2000). «Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients». *The New England Journal of Medicine* (núm. 342, pàg.1266-1271).

Vernon, G.; Baranova, A.; Younossi, Z. M. (2011). «Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (núm. 34(3), pàg. 274-285).

Westbrook, R. H.; Dusheiko, G.; Williamson, C. (2016). «Pregnancy and liver disease». *Journal of Hepatology* (núm. 64 (4), pàg. 933-945).

Enllaços d'Internet

«The management of non-alcoholic fatty liver disease, easl–easd–easo clinical practice guidelines» <[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00734-5/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00734-5/fulltext)>.

«Autoimmune hepatitis, easl clinical practice guidelines» <<https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/autoimmune-hepatitis-easl-clinical-practice-guidelines>>.

«Management of alcoholic liver disease, easl clinical practice guidelines» <<https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-alcoholic-liver-disease-easl-clinical-practice-guidelines>>.

«Management of cholestatic liver diseases» <<https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-cholestatic-liver-diseases>>.