

PNLG 12

Gestione delle ipertransaminasemie croniche
asintomatiche non virus, non alcol correlate

Suggerimenti sull'iter diagnostico e il monitoraggio

CONSENSUS CONFERENCE

Istituto Superiore di Sanità

Roma, 30 giugno 2005

Data di pubblicazione: dicembre 2006

COMPOSIZIONE DELL'EXPERT CONSENSUS CONFERENCE

Presidenti

Nicola Caporaso, Università di Napoli Federico II
Luigi Pagliaro, Università di Palermo

Comitato organizzatore

Elvira Bianco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Alfonso Mele, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Filomena Morisco, Università di Napoli Federico II
Luciano Sglio, AO Rummo, Benevento

Componenti dei gruppi di lavoro

Silvia Fargion, Università di Milano
Filomena Morisco, Università di Napoli Federico II
Luciano Sglio, AO Rummo, Benevento
Mario Salvagnini, ULSS 6, Vicenza
Antonietta Smedile, Università di Torino

Giuria

Piero Almasio, Università di Palermo
Pietro Amoroso, Ospedale Cotugno, Napoli
Pietro Andreone, Policlinico S. Orsola, Bologna
Angelo Andriulli, Ospedale Casa Sollievo Sofferenza, S. G. Rotondo
Antonio Ascione, AORN A. Cardarelli, Napoli
Antonio Benedetti, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Francesco Bianchi, Università di Bologna
Elisabetta Bugianesi, Università di Torino, Torino
Maria Chiaramonte, Università dell'Aquila
Carolina Ciacci, Università di Napoli Federico II
Ilario de Sio, Seconda Università di Napoli
Anna Rosa Floreani, Università di Padova
Giovan Battista Gaeta, II Università di Napoli
Massimo Levrero, Università di Roma La Sapienza
Carmela Loguercio, Seconda Università di Napoli
Giuseppe Maio, AO Rummo, Benevento

Andrea Mariano, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marcello Persico, Seconda Università di Napoli
Francesco Picciotto, AORN A. Cardarelli, Napoli
Daniele Prati, Ospedale A. Manzoni, Lecco
Luca Puccetti, Promed Galileo, Pisa
Cristina Rigamonti, IRCCS Fondazione Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano
Rosa Anna Simonetti, Università di Palermo
Gianluca Svegliati Baroni, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Gloria Taliani, Università di Roma La Sapienza
Claudio Velati, Ospedale di Sondrio
Enrica Villa, Università di Modena e Reggio Emilia

Società scientifiche partecipanti

AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato), Antonio Gasbarrini (Segretario)
SIGE (Società Italiana di Gastroenterologia), Francesco Pallone (Presidente)
SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), Claudio Cricelli (Presidente)
SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia), Pietro Bonomo (Presidente)
FIMAD (Federazione Italiana Malattie dell'Apparato Digerente), Alessandro Zambelli (Presidente)

Indice

Riassunto	pag.	5
Introduzione	»	6
Metodi	»	7
Revisione della letteratura scientifica	»	7
Quesiti	»	8
Appendice 1. Percorso diagnostico per la NAFLD	»	17
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	17
Test	»	17
Appendice 2. Percorso diagnostico per la celiachia	»	18
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	18
Test	»	18
Appendice 3. Percorso diagnostico per l'emocromatosi	»	20
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	20
Test	»	20
Appendice 4. Percorso diagnostico per il Morbo di Wilson	»	21
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	21
Test	»	21
Appendice 5. Altre condizioni associate a ipertransaminasemia asintomatica (rare)	»	23
Percorso diagnostico per l'epatite autoimmune (AIH)	»	23
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	23
Test	»	23
Percorso diagnostico per la cirrosi biliare primitiva	»	24
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	24
Test	»	24
Percorso diagnostico per la colangite sclerosante primitiva	»	25
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	25
Test	»	25
Percorso diagnostico per deficit di alfa-1 antitripsina	»	25
Probabilità pre test, epidemiologica e clinica	»	25
Test	»	25
Appendice 6. Flow Chart	»	26
Bibliografia	»	27

Redazione
Simona Calmi, Zadig, Milano

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

Riassunto

Un aumento persistente dei livelli di transaminasi non virus, non alcol correlato può avere cause molteplici, diverse per prevalenza e rilevanza clinica.

La causa più frequente di ipertransaminasemia persistente nella popolazione generale è la steatosi epatica non alcolica, una condizione che può evolvere in steatoepatite e in cirrosi. L'approccio terapeutico della steatosi e della steatoepatite non alcolica consiste nella modifica dello stile di vita, mentre resta ancora incerta l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Altre cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlate – molto meno frequenti, ma non rare – sono la celiachia e l'emocromatosi, mentre decisamente rare sono le epatiti autoimmuni, la malattia di Wilson, la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante e il deficit di alfa-1 antitripsina. Alcune di queste condizioni sono suscettibili di trattamenti efficaci e ben codificati, motivo per cui è importante formulare una diagnosi precoce. Non sono disponibili dati epidemiologici per valutare la prevalenza di ipertransaminasemia legata alla tossicità da farmaci o da altri xenocomposti, compresi i prodotti di erboristeria. La loro individuazione nel singolo paziente è tuttavia necessaria ed è basata sulla storia e sulla risposta alla sospensione dello xenocomposto sospettato.

Il presente documento, elaborato da un *panel* di esperti in base a una revisione il più possibile sistematica delle prove scientifiche, si rivolge in particolare ai medici di medicina generale e dei centri trasfusionali, che in genere hanno il primo contatto con i soggetti con ipertransaminasemia e devono prendere decisioni in merito. Il documento suggerisce una linea generale di comportamento (vedi *Flow chart*) e un percorso diagnostico per identificare alcune cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlate, sulla scorta della frequenza e della risposta al trattamento (vedi Appendici). Sono infine indicate le condizioni per le quali è necessario ricorrere a una visita specialistica.

Introduzione

L'ipertransaminasemia è un indicatore biochimico di danno epatocellulare discretamente sensibile ma del tutto aspecifico, caratteristico di molte e diverse condizioni cliniche. Dato che il dosaggio delle transaminasi è un esame di routine a larga diffusione, il rilievo di aumento delle transaminasi è un dato di laboratorio molto frequente. Il rilievo di livelli di transaminasi superiori alla norma innesca di solito un iter diagnostico finalizzato a stabilire diagnosi e trattamento. In Italia, come negli altri paesi industrializzati, un'ipertransaminasemia persistente negli adulti è nella gran parte dei casi correlata a malattia da virus C, in misura minore da virus B e ad abuso alcolico. Esiste tuttavia una percentuale di soggetti adulti con ipertransaminasemia persistente non associata a questi fattori eziologici, che potrebbe essere indicativa di una patologia potenzialmente rilevante. In studi di popolazione condotti in Italia, la prevalenza di un'alterazione persistente non virus, non alcol correlata di segni clinico biochimici¹ o biochimici² di danno epatico si aggira fra il 3 e il 5%. Dato che fra tali segni le transaminasi hanno la maggior sensibilità, è ragionevole attribuire a esse la frazione di gran lunga maggiore di queste percentuali. Negli Stati Uniti, studi di popolazione riportano risultati di prevalenza di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata compresi fra il 2,8 e il 5,4%,^{3,4} in accordo con i dati italiani.

Tale condizione, dunque, è un problema relativamente frequente e può essere indicativo di malattie molto diverse per prevalenza, eziologia, prognosi e prospettive terapeutiche, come, per esempio, steatosi non alcolica, celiachia, emocromatosi, malattia di Wilson eccetera. I percorsi diagnostici adottati per identificare l'eziologia di una ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata sono spesso inappropriati o diversi in situazioni cliniche simili o uguali. Questo può essere dovuto in parte alla recente identificazione di alcune figure nosografiche associate a ipertransaminasemia (per esempio steatosi non alcolica) e in parte all'inesistenza di indicazioni *evidence based* sul percorso diagnostico da seguire per risalire dal segno «ipertransaminasemia» alla causa eziologica. Come è del resto comune nella letteratura medica, anche in questo caso le prove partono dalle malattie e analizzano i segni che le caratterizzano, un percorso che è inverso rispetto a quello del processo diagnostico, che parte dai segni e deve risalire alla malattia.

Obiettivo generale del presente documento è fornire informazioni che permettano di individuare, in un soggetto adulto, le cause di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata. Tali informazioni tengono conto delle conoscenze disponibili per le possibili malattie causali, della loro prevalenza e presentazione clinica e delle indagini più appropriate per sequenza e costo-efficacia volte a confermare o escludere un'ipotesi diagnostica.

Il documento è strutturato in quesiti e relative risposte, che costituiscono di fatto gli obiettivi specifici. Destinatari sono i medici di medicina generale e i medici dei centri trasfusionali, primi ad affrontare il problema di un adulto asintomatico con innalzamento dei livelli di transaminasi non provocato da virus o alcol.

Metodi

La metodologia utilizzata è quella della conferenza di consenso (CC) in accordo al modello proposto dal National Institute of Health.⁵

La CC ha previsto:

- un gruppo promotore che ha identificato il problema e le aree di incertezza, traducendo il tutto a specifici quesiti clinici;
- tre gruppi di lavoro con il compito di approfondire e preparare il materiale per la giuria:
 - epidemiologia delle ipertransaminasemie non virus, non alcol correlate (prevalenza ed eziologia)
 - valutazione clinico-anamnestica
 - percorso diagnostico;
- una giuria di esperti rappresentativa di tutte le figure professionali coinvolte nella diagnosi e nell'assistenza del soggetto con ipertransaminasemia che ha avuto il compito di deliberare sulle domande poste e sul documento preliminare proposto dai gruppi di lavoro.

I quesiti, il materiale e il documento preliminare sono stati forniti in anticipo ai membri della giuria. Nel corso di un incontro durato una giornata i relatori individuati all'interno dei gruppi di lavoro hanno illustrato alla giuria le prove disponibili relative ai quesiti clinici e le conseguenti raccomandazioni specifiche per la discussione e i commenti. Il testo definitivo è stato modificato sulla base di tale discussione e sottoposto nei mesi successivi ai partecipanti alla CC per l'approvazione finale.

Revisione della letteratura scientifica

La revisione della letteratura scientifica sull'argomento è stata affidata ai tre gruppi di lavoro coinvolti.

Sono state considerate principalmente le linee guida e le conferenze di consenso presenti sull'argomento e sulle singole patologie. Per gli studi rilevanti di ricerca primaria, individuati dalla consultazione di Medline ed Embase, si è provveduto alla valutazione della qualità e all'estrazione standardizzata di dati utilizzando *checklists* e tabelle predefinite. La strategia di ricerca riportata è stata diversificata a seconda della base di dati consultata:

(transaminases/blood and epidemiology [sh] and (incidence or prevalence))

or (hypertransaminasemia and (incidence or prevalence))

or (transaminases/blood and diagnosis [sh]) not case report

Quesiti

- 1) In termini operativi, qual è la definizione più appropriata di «ipertransaminasemia» persistente non virus, non alcol correlata?
- 2) Qual è la prevalenza dell'ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata nella popolazione generale?
- 3) Quali sono le principali cause di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata?
- 4) Un approccio diagnostico sistematico alle ipertransaminasemie persistenti non virus, non alcol correlate consente di identificare condizioni per le quali esistano interventi terapeutici efficaci?
- 5) Qual è il percorso diagnostico più appropriato per risalire da una ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata alla patologia causale?
- 6) Nei soggetti con ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata è preferibile prevedere un approccio diagnostico iniziale di primo livello o demandare il problema direttamente a un ambito specialistico?

QUESITO 1

Qual è la definizione più appropriata di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata?

La definizione di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata deve rappresentare il miglior compromesso tra l'esigenza di non trascurare un possibile segno di patologia potenzialmente rilevante e l'esigenza contrapposta di non medicalizzare un individuo sano. Per raggiungere questo obiettivo la definizione è stata basata anzitutto sul criterio della persistenza di valori superiori a quelli di norma di una o delle due transaminasi, lasciando in secondo piano l'entità dell'ipertransaminasemia.

Le ragioni di questa scelta sono le seguenti:

- i limiti superiori di riferimento per le transaminasi attualmente in uso variano in misura considerevole tra i diversi laboratori, sia per ragioni tecniche legate al metodo di esecuzione del test, sia per differenze sostanziali nella definizione delle popolazioni di riferimento.^{6,7,8,9} E' dimostrato che gli attuali limiti di riferimento sottostimano la reale frequenza di malattia epatica. Tuttavia, la semplice introduzione di soglie più restrittive porterebbe a identificare soprattutto soggetti con minima patologia epatica e aumenterebbe i falsi positivi;^{10,11}
- elevando il limite di norma delle transaminasi si corre il rischio di non individuare casi di patologia clinica potenzialmente rilevante, nei quali i valori di transaminasi sono spesso poco oltre la norma;
- nonostante vi sia accordo sulla necessità di giungere in futuro a una standardizzazione dei test di laboratorio e a una ridefinizione critica delle soglie di riferimento, in attesa di specifiche raccomandazioni in tal senso si intende per «ipertransaminasemia» un incremento anche modesto del limite superiore proposto dal laboratorio;¹²

→ per evitare di medicalizzare individui sani e ridurre i falsi positivi, numerosi studi e revisioni si concentrano sui soggetti con ipertransaminasemia e altri indici di danno epatico persistenti nel tempo.^{1,2,13,14,15,16,17} Un documento dell'Associazione Americana di Gastroenterologia^{18,19} suggerisce come provvedimento iniziale di ripetere il dosaggio delle transaminasi come provvedimento iniziale nei soggetti con valori iniziali meno elevati.

Basandosi su tali prove, il presente documento classifica nella categoria nosografica provvisoria di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata i soggetti adulti con valori di una o delle due transaminasi persistentemente superiori alla norma, nei quali i *marker* virali più comuni (HBsAg, anti-HCV) sono negativi ed è ragionevole l'esclusione di abuso alcolico (più di due unità alcoliche o drink/die, pari a circa 24 grammi di alcol, nell'uomo e più di una unità alcolica o drink/die pari a circa 12 grammi di alcol, nella donna.²⁰ Nel 38% dei casi osservati in un ambito di medicina generale¹⁴ è stato verificato, nei controlli successivi, il ritorno alla norma del valore delle transaminasi risultate elevate a un primo dosaggio. Questo fenomeno può essere dovuto a un errore di laboratorio o a cause diverse e clinicamente non rilevanti, fra cui probabilmente prevalgono reazioni a xenocomposti (farmaci e prodotti di erboristeria), malattie virali minori od occasionale abuso alcolico. Il tempo minimo di ripetizione del dosaggio delle transaminasi è stato fissato in 4 settimane, mentre l'intervallo tra i controlli può essere minore se si sospetta un errore di laboratorio o in soggetti con valori particolarmente elevati, per esempio oltre 5 volte i limiti superiori di riferimento.

Risposta al quesito 1

Nel presente documento la categoria nosografica «ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata» include soggetti adulti senza segni fisici, sintomi o storia di malattia del fegato manifesta, con valori di una o delle due transaminasi che si mantengano superiori ai limiti di riferimento per almeno quattro settimane

QUESITO 2

Qual è la prevalenza dell'ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata nella popolazione generale?

Per acquisire dati di prevalenza relativa delle cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata non sono utilizzabili gli studi mirati a identificare una singola causa eziologica (per esempio, epatite B o C, alcol). I dati sulla prevalenza nella popolazione generale di indici di danno epatico non virus, non alcol correlata sono riportati nella tabella 1. In Italia (tabella 1a) la prevalenza di un'alterazione persistente non virus, non alcol correlata degli indicatori clinici¹ o bioumorali² di danno epati-

co si aggira tra il 3 e il 5%. Dato che, come già anticipato, fra tali segni le transaminasi hanno la maggior sensibilità, è ragionevole attribuire queste percentuali essenzialmente alle transaminasi. Gli studi statunitensi di prevalenza (tabella 1b) riguardano l'aumento, in una singola determinazione, delle sole transaminasi (solo l'alanina-amino-transferasi nello studio di Ruhl ed Everhart³) e riportano risultati di prevalenza di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata^{3,4,21} praticamente sovrapponibili ai dati italiani.

Tabella 1a. Prevalenza di alterazioni cliniche e/o biomorali non virus, non alcol correlate: studi di popolazione in Italia

Riferimento bibliografico	Anno	Popolazione studiata	Dimensione del campione (N. Soggetti)	Prevalenza	Indici e numero di determinazioni
Bellentani S et al. ¹	1994	Popolazione generale	6.917	~ 5%	Indici clinici e test biomorali di danno epatico, controlli ripetuti
Pendino GM et al. ²	2005	Popolazione generale	1.645	3,3 %	Test di danno epatico, controlli ripetuti

Tabella 1b. Prevalenza di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata: studi di popolazione negli Stati Uniti

Autore e rivista	Anno	Popolazione studiata	Dimensione del campione (N. Soggetti)	Prevalenza	Indici e numero di determinazioni
Ruhl CE et al. ³	2003	Popolazione generale	5.724	2,8	ALT, unica determinazione
Clark JM et al. ⁴	2003	Soggetti adulti sani	15.676	5,4	AST, ALT, unica determinazione
Patt CH et al. ²¹	2003	Soggetti adulti sani	2.294 (ALT solo in 1.309)	13,9% (3,6% se limite superiore di riferimento ≥ 2)	AST, ALT, unica determinazione

Risposta al quesito 2

Sebbene dai dati della letteratura disponibili non sia possibile dedurre una stima diretta della prevalenza della ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata, nella popolazione generale italiana sembra verosimile una prevalenza tra il 3 e il 6%

QUESITO 3

Quali sono le principali cause di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata?

Le principali cause^{18,19} di danno epatico non virus, non alcol correlato che possono determinare un aumento cronico dei livelli delle transaminasi sono le seguenti:

1. steatosi e steatoepatite non alcolica (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD);
2. celiachia;
3. emocromatosi;
4. malattia di Wilson;
5. farmaci;
6. epatite autoimmune;
7. cirrosi biliare primitiva*;
8. colangite sclerosante primitiva*;
9. malattie virali, diverse da quelle provocate dai virus epatotropi maggiori;
10. deficit di alfa-1 antitripsina;
11. altre cause (per esempio: patologia muscolare, malattie della tiroide, insufficienza corticosurrenalica, macroenzimi epatici.^{18,19}).

Fra le malattie note come causa di ipertransaminasemia persistente, le più frequenti sono la NAFLD^{1-4,13,21,24,30} (prevalenza 45-90%), la celiachia^{2,31-33} (prevalenza 2-11% in relazione alla popolazione di provenienza: popolazione generale o *setting* ambulatoriale) e l'emocromatosi⁴ (prevalenza 1-3%).

Le percentuali di prevalenza della NAFLD sopra riportate derivano da numerosi studi epidemiologici essenzialmente concordanti; l'aumento delle transaminasi risulta strettamente associato al *Body Mass Index* (BMI) e alle altre condizioni che caratterizzano la sindrome metabolica (diabete mellito, dislipidemia, obesità).^{2-4,21,34,35}

Per quanto riguarda le ipertransaminasemie persistenti da reazioni avverse a farmaci,

.....
***Nota:** cirrosi biliare primitiva e colangite sclerosante primitiva hanno presentazione colestatica, con aumento precoce e pressoché costante della fosfatasi alcalina e quasi mai si presentano con ipertransaminasemia isolata

gli studi sulla patologia epatica da farmaci non riportano dati epidemiologici di prevalenza.³⁶⁻³⁸ Sono invece ben descritte le caratteristiche clinico nosografiche delle reazioni avverse a farmaci associate a ipertransaminasemia persistente: per esempio epatiti croniche simil autoimmuni da metildopa o da nitrofurantoina; epatiti granulomato-se da fenilbutazone o da carbamazepina; reazioni simil epatite alcolica da amiodarone.^{16,39} Un'ipertransaminasemia persistente può essere associata non solo a farmaci registrati, ma anche a prodotti di erboristeria¹⁷ o a tossici occupazionali,⁴⁰ che più facilmente sfuggono all'anamnesi.

Va tenuto presente inoltre che le ipertransaminasemie persistenti possono essere associate a patologia muscolare, ereditaria o acquisita, a malattie della tiroide, a insufficienza corticosurrenale e ad altre condizioni più rare.¹⁶ Infine è opportuno ricordare che in molti studi una frazione dei casi di ipertransaminasemia persistente rimane inspiegata, potendo essere associata a patologie causali non ancora identificate.

Risposta al quesito 3

L'ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata può essere dovuta a cause diverse. Fra queste, quella più frequente è la NAFLD, seguita dalla celiachia e dall'emocromatosi. Anche i farmaci possono causare patologia del fegato cronica o protratta e dunque plausibilmente ipertransaminasemia persistente, ma non sono disponibili dati epidemiologici di prevalenza

QUESITO 4

Un approccio diagnostico sistematico alle ipertransaminasemie persistenti non virus, non alcol correlate consente di identificare condizioni per le quali esistano interventi terapeutici efficaci?

Esistono sufficienti prove di efficacia, riguardo il trattamento, per le malattie causali di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata. In particolare:

- la diagnosi di celiachia consente, con la prescrizione di una dieta senza glutine, il completo recupero istologico dell'alterazione dei villi, la scomparsa dei segni clinici di malassorbimento, la normalizzazione delle transaminasi e la prevenzione almeno parziale dello sviluppo di patologia neoplastica;⁴¹
- la diagnosi di emocromatosi e la conseguente pratica del salasso periodico consentono, particolarmente se precedono lo sviluppo della cirrosi, una significativa riduzione di mortalità e morbilità;⁴²⁻⁴⁴
- la diagnosi di malattia di Wilson e la terapia con chelanti del rame e con zinco solfato sono provvedimenti salvavita, probabilmente in grado di fornire il massimo van-

taggio nel confronto tra la storia naturale e quella post terapeutica delle malattie che causano ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata;^{45,46}

→ la diagnosi di epatite autoimmune consente un trattamento immunodepressivo di efficacia dimostrata nel ridurre la mortalità;^{47,48}

→ non sono disponibili al momento prove di efficacia clinica dei trattamenti per le NAFLD, che sono le figure nosografiche di più recente riconoscimento. Esistono tuttavia indizi suggestivi sull'efficacia di adeguate norme di vita, quali l'esercizio fisico e la riduzione del peso corporeo, che, determinando una normalizzazione della condizione di resistenza all'insulina, modificano favorevolmente numerosi *end point* surrogati, biochimici e, in minor misura, istologici.^{49,50}

Dato il tempo ancora limitato di osservazione dei risultati terapeutici in una patologia caratterizzata da lunga durata, non è ancora possibile stabilire se il miglioramento degli *end point* surrogati sarà seguito da un beneficio terapeutico in termini di mortalità e morbilità.

Risposta al quesito 4

La diagnosi eziologica delle cause di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata consente interventi terapeutici in grado di ridurre mortalità e morbilità per causa specifica; parziale eccezione è rappresentata dalle NAFLD, per le quali le prove di efficacia terapeutica sono ancora limitate a *end point* surrogati

QUESITO 5

Qual è il percorso diagnostico più appropriato per risalire da una ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata alla patologia causale?

Gli elementi da considerare sono:

→ la necessità preliminare di definire l'ipertransaminasemia come persistente (e non transitoria) e di escluderne l'origine virale o da abuso alcolico;

→ la probabilità pre test epidemiologica, basata sulla prevalenza relativa di ciascuna delle cause ipotizzabili, tenuto conto dell'età, del sesso, dei fattori di rischio (per esempio la familiarità);

→ la probabilità pre test clinica (per esempio obesità o diabete per la NAFLD; anemia ferropriva inspiegata per la celiachia; sintomi e segni neurologici per la malattia di Wilson);

→ l'accuratezza e il costo dei test prospettabili;

→ una interpretazione dei risultati che tenga conto del basso valore predittivo dei test in patologie a bassa prevalenza e del conseguente rischio di falsi positivi.

Tenendo presenti queste considerazioni, il percorso diagnostico più appropriato prevede (vedi *Flow chart* e Appendici):

- una parte generale, riguardante lo stato anatomico funzionale del fegato (γ GT, proteinemia con elettroforesi, esame emocromocitometrico inclusa la conta delle piastrine, ecografia dell'addome superiore);
- una parte orientata sulla causa più probabile di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata, dedotta dalla prevalenza relativa nello specifico contesto clinico (età, storia, esame fisico ed esami già disponibili, come morbo di Wilson in giovani adulti, celiachia in giovani donne con storia di anemia ferropriva cronica non spiegata da perdite mestruali o epatite autoimmune in donne con spiccata ipergammaglobulinemia).

Sul piano operativo si propone un approccio che prende in considerazione le tre condizioni eziologiche più frequenti e la malattia di Wilson:

- glicemia, colesterolo HDL, trigliceridi: NAFLD;
- sideremia, transferrinemia, ferritinemia: emocromatosi;
- anti transglutaminasi (TgA): celiachia;
- dosaggio della ceruloplasmina: malattia di Wilson (solo in soggetti di età inferiore ai 35-40 anni di età).

Indicazioni più esaurienti relative al percorso diagnostico delle principali cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata sono riportate nelle Appendici. Le malattie prese in considerazione sono le tre più frequenti (NAFLD, celiachia ed emocromatosi) e la malattia di Wilson (nei pazienti di età inferiore ai 40 anni), condizione rara, ma caratterizzata dall'efficacia di un provvedimento terapeutico tempestivo.

Sono elencate anche una serie di condizioni patologiche (epatite autoimmune, cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva e deficit di alfa-1 antitripsina) che per la bassa frequenza sono da prendere in considerazione nell'*iter* diagnostico solo in un secondo momento e in un contesto specialistico, dato che richiedono esperienza e risorse di laboratorio superiori a quelle della medicina generale. Per ogni condizione patologica sono state prese in considerazione probabilità pre test, sia epidemiologica sia clinica, delle ipotesi di malattia e i test di verifica dell'ipotesi. Le indicazioni fornite sono integrate da una *Flow chart*.

Per un buon uso delle indicazioni riportate nelle Appendici è opportuno tenere presente che:

- l'indice più informativo sull'accuratezza di un test è il rapporto di verosimiglianza, che collega il risultato del test nei soggetti con e rispettivamente senza una determinata malattia. Per ottenere la probabilità post test di una causa di ipertransaminasemia persistente senza bisogno di fare calcoli, usare il nomogramma di Fagan⁵¹ (figura 1). Nel nomogramma la probabilità pre test è segnata sulla verticale di sinistra, il rapporto di verosimiglianza (*likelihood ratio*) sulla verticale di centro e la probabilità post test sulla verticale di destra. Unendo con un righello la probabilità pre test e il rapporto di verosimiglianza si legge la probabilità post test sulla intersezione del righello con la verticale di destra
- data la bassa probabilità iniziale di certe cause di ipertransaminasemia persistente (per esempio: malattia di Wilson ed epatite autoimmune), anche un test dotato di un rapporto di verosimiglianza elevato (≥ 10) non fornisce una probabilità post test utile sul piano diagnostico. Le possibilità di aiuto sono due: primo, elevare la probabilità pre test ricercando e interpretando indizi utili – per esempio, per la malattia di Wilson, la storia di un familiare morto per cirrosi in età giovanile o indizi di danno neurologico – secondo, se il test fornisce risultati numerici scalari, tenere presente che un risultato molto distante dal limite di normalità ha un rapporto di verosimiglianza molto più alto di quello medio, di solito riportato (per esempio, nella malattia di Wilson il rapporto di verosimiglianza di una ceruloplasmina tra 5 e 10 mg/dl è 3 o 4 volte più alto di quello di una ceruloplasmina di 18, benché tutti e due i valori rientrino nella definizione di valori inferiori alla norma)

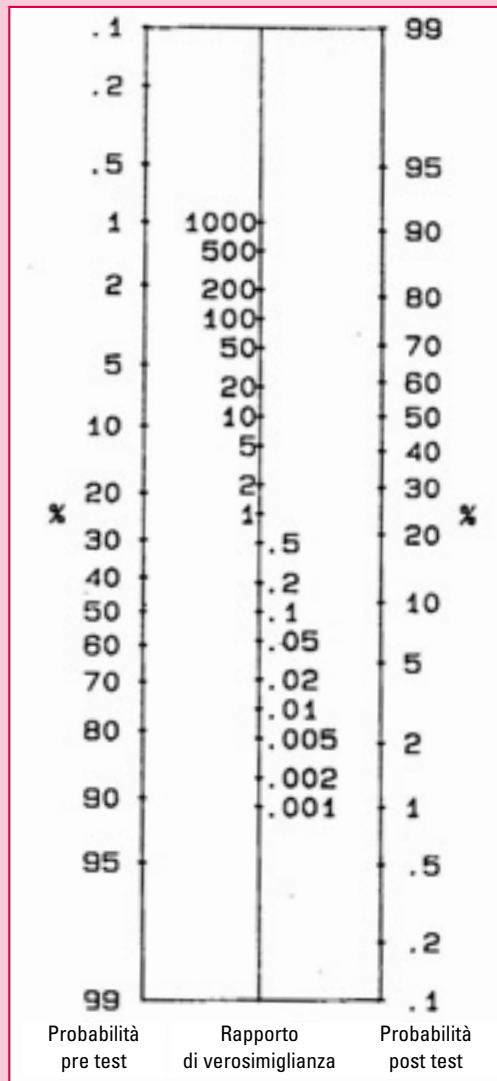


Figura 1. Nomogramma di Fagan

QUESITO 6

Nei soggetti con ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata è preferibile prevedere un approccio diagnostico iniziale di primo livello o demandare il problema direttamente a un ambito specialistico?

Non esistono in letteratura studi di costo-efficacia sulle due alternative. Per rispondere al quesito va considerato che:

- in Italia, il numero di persone con ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata è probabilmente compreso tra 1,5 e 2 milioni. Si tratta cioè di una popolazione molto numerosa, per la quale è preferibile una gestione filtrata attraverso un'analisi di primo livello, meno costosa e, se ben condotta, affidabile;
- l'analisi di primo livello può essere resa più semplice, più affidabile e meno costosa da un documento di orientamento come la presente relazione;
- può essere ragionevole indirizzare ai centri specialistici due categorie di soggetti:
 - pazienti in cui non sia stata diagnosticata una causa possibile utilizzando i criteri iniziali o in cui, sebbene i test tendano a escludere una seria patologia, il sospetto rimanga alto
 - pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi definitiva, per i quali il riferimento all'ambito specialistico possa essere finalizzato alle decisioni terapeutiche.

Risposta al quesito 6

La valutazione sistematica di primo livello dei pazienti con ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata, sulla scorta di criteri predefiniti sia per la identificazione di caso sia per la strategia diagnostica, permette nella maggior parte dei casi di orientare una corretta diagnosi

Appendice 1

Percorso diagnostico per la NAFLD

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

Tale probabilità si identifica con la prevalenza relativa della NAFLD fra le cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata, che è stimata tra il 45 e il 90%.^{1-4,13,21,24-30} Indicatori clinici che possono far sospettare la NAFLD sono: un elevato BMI, l'aumento della circonferenza addominale (indice di grasso viscerale), il diabete, l'insulino resistenza, l'ipertrigliceridemia. Si stima che la prevalenza di NAFLD sia pari al 70% negli obesi e al 35% nei non obesi. La prevalenza delle forme di NAFLD con potenziale evolutivo verso la cirrosi, caratterizzate istologicamente come steatoepatite non alcolica (NASH), è stata stimata intorno al 18,5% negli obesi e al 2,7% nei non obesi.⁵² Predittori di NASH sono l'età oltre i 40-50 anni, un grado severo di obesità, il diabete e l'ipertrigliceridemia.⁵²

Test

Non esistono test di laboratorio diagnostici di NAFLD. La diagnosi di steatosi è basata sugli esami di *imaging*, che sono l'ecografia, la TAC e la risonanza magnetica nucleare, peraltro di sensibilità insufficiente a rivelare un grado di steatosi inferiore al 25-30%. Di questi esami, il più diffuso e meno costoso è l'ecografia, le cui caratteristiche operative sono correlate all'entità della steatosi.

Tabella 2. Caratteristiche operative dell'ecografia (valori medi) nella diagnosi di steatosi

Sensibilità	90%
Specificità	82%
Rapporto di verosimiglianza del test positivo (veri positivi/falsi positivi)	5
Rapporto di verosimiglianza del test negativo (falsi negativi/veri negativi)	0,12

Né i test di laboratorio né l'*imaging* hanno valore diagnostico per distinguere la NASH dalla semplice NAFLD, dato che la distinzione tra le due è istologica. Pertanto i soggetti con ragionevole sospetto di NASH (età oltre 40-50 anni, obesità severa, diabete, ipertrigliceridemia) andrebbero sottoposti a biopsia epatica.

Appendice 2

Percorso diagnostico per la celiachia

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

Tale probabilità si identifica con la prevalenza relativa della celiachia fra le cause di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata, che è stimata tra il 2 e l'11%.^{2,31-33} La celiachia è soprattutto un disturbo giovanile, dato che è in genere riconosciuta prima dei 30-40 anni di età. Caratteristiche cliniche che possono aumentare la probabilità pre test sono: una struttura corporea minuta; disturbi "dispeptici" o simil colon irritabile in entrambi i sessi e, nelle donne, problemi di fertilità o incapacità di portare a termine la gravidanza, anemia ferro priva non spiegata, precoce osteoporosi.

Test

I test utili per la diagnosi di celiachia sono i seguenti:

- anticorpi anti endomisio (EMA) di tipo IgA (IgG nei pazienti con deficit di IgA); sensibilità tra 85 e 98%⁵³ (più bassa, 31%, nei pazienti con atrofia dei villi parziale o sub-totale⁵⁴) e specificità tra 97 e 100% (variazioni interlaboratorio);
- anticorpi antigliadina (AGA): test non più raccomandato nella diagnostica per scarsa sensibilità. Tuttavia è utile nei bambini di età inferiore ai due anni;⁵³
- anticorpi anti transglutaminasi tessutale (a-tTG IgA) con test ELISA; test più sensibile, ma leggermente meno specifico di EMA.^{53,55,5*}

Tabella 3. Caratteristiche operative degli a-tTG IgA per la diagnosi di celiachia

Sensibilità	95-98%**
Specificità	94-98%**
Rapporto di verosimiglianza del test positivo (veri positivi/falsi positivi)	49***
Rapporto di verosimiglianza del test negativo (falsi negativi/veri negativi)	0,02***

** valori più alti usando antigene umani ricombinante

*** utilizzando i valori più alti di sensibilità e specificità

* Nei pazienti con NAFLD il test risulta positivo nel 10% dei casi anche in assenza di malattia celiaca.⁵⁷ In questi pazienti è pertanto necessaria la conferma con il dosaggio degli EMA.

Da questi valori emerge che il risultato positivo e quello negativo del test sono virtualmente diagnostici della malattia o della sua esclusione, proprietà che giustifica l'attuale indicazione come test di scelta per lo screening o la diagnosi di celiachia.

Poiché oltre il 95% dei pazienti con malattia celiaca è positivo per gli alplotipi di classe II HLA-DQ2 o HLA-DQ8, è stato riportato che la negatività della ricerca di questi indici può essere utile per escludere la celiachia.⁵⁸

Appendice 3

Percorso diagnostico per l'emocromatosi

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

Il sovraccarico di ferro e le manifestazioni cliniche dell'emocromatosi sono molto più frequenti nella popolazione maschile. I primi indizi clinici dell'emocromatosi si hanno in genere tra i 40 e i 50 anni e sono più precoci negli uomini.⁵⁹ In un ampio studio statunitense,⁴ l'emocromatosi era la "possibile" causa di ipertransaminasemia persistente non virus, non alcol correlata per il 3,4% dei pazienti. In uno studio di popolazione condotto in Italia Meridionale² il 7,6% di soggetti con ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata aveva una percentuale di saturazione della transferrina superiore al 45%, ma nessuno mostrava positività dei test genetici per l'emocromatosi (dati non pubblicati). In questo studio, tuttavia, in assenza di un secondo controllo a distanza di tempo è difficile stabilire se questi incrementi della percentuale di saturazione della transferrina riflettano sovraccarico di ferro o siano solo secondari all'incremento delle transaminasi. Nell'emocromatosi l'ipertransaminasemia è più frequente nei pazienti con danno epatico avanzato e in questi casi può essere il primo indizio di laboratorio della malattia.⁶⁰ Diabete, ipogonadismo, artralgie e iniziale pigmentazione elevano la probabilità pre test, che diventa ancora più alta se sono presenti in famiglia altri soggetti affetti da emocromatosi ereditaria.

Test

Il miglior test diagnostico è la percentuale di saturazione della transferrina (TS) a digiuno le cui caratteristiche operative sono riportate nella tabella 4 utilizzando un *cut off* del 45%.

La determinazione di sideremia o ferritina isolate è invece sconsigliata per scarsa specificità.

Tabella 4. Caratteristiche operative della TS per la diagnosi di emocromatosi⁶¹

	TS ≥45%
Sensibilità, uomo - donna	81% - 48%
Specificità, uomo - donna	94% - 97%
Rapporto di verosimiglianza del test positivo e negativo, TS ≥45%: uomo	+vo: 13,5; -vo: 0,2
Rapporto di verosimiglianza del test positivo e negativo, TS ≥45%: donna	+vo: 16; -vo: 0,5

Appendice 4

Percorso diagnostico per il Morbo di Wilson

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

La prevalenza attesa in una popolazione di soggetti con ipertransaminasemia è un dato non disponibile, ma si presume che sia molto bassa. I fattori che aumentano la probabilità pre test sono: l'età giovanile, la storia familiare di morti in età giovanile per malattie del fegato, la presenza in famiglia di altri soggetti (omo o eterozigoti) affetti dalla malattia di Wilson, l'associazione di segni o sintomi neuropsichiatrici, la presenza di anello di Kaiser Fleischer (nel 50-60% dei pazienti con presentazione epatica esclusiva, nel 90% in associazione a segni o sintomi neuropsichiatrici).

A parte i casi pediatrici, nell'adulto la prevalenza è decrescente dal secondo al quarto decennio di vita, con rari casi fino a 60 anni e oltre.⁶²

Test

Il test iniziale per la valutazione del sospetto di malattia di Wilson (WD) è in genere la ceruloplasmina del siero, considerando normali i valori maggiori di 20 mg/dl. In realtà, valori inferiori a 10 mg/dl, presenti in circa l'80% dei casi, sono virtualmente diagnostici e possono essere considerati conclusivi se associati ad anello di Kaiser-Fleischer.⁶² Il 20% dei casi ha valori tra 10 e 20, insufficienti per la diagnosi; in alcuni soggetti i valori sono pari o superiori a 20 mg/dl.⁶³ Problemi di discriminazione possono porre gli eterozigoti, tra i quali circa il 20% ha valori inferiori a 20 mg/dl (quasi sempre tra 10 e 20). Data la necessità di non mancare la diagnosi, è opportuno inviare a un centro specialistico per ulteriori indagini i soggetti con valori normali o poco ridotti di ceruloplasmina.

Una cupruria di base >100 mcg/die (falsi negativi: circa il 25%; falsi positivi in epatopatie con intensa attività necroinfiammatoria) o una cupruria post penicillamina >1.600 mcg/24 ore suggeriscono una diagnosi di WD. Lo standard diagnostico di riferimento è la biopsia epatica con una concentrazione di rame >250 mcg per grammo di peso secco.

La ceruloplasmina può aumentare in stati infiammatori acuti, in gravidanza e durante l'assunzione di estrogeni, determinando in tal caso falsi negativi e può ridursi nell'insufficienza epatica severa o in soggetti con importante perdita di proteine (per esempio nelle sindromi nefrosiche).

Data la severità della malattia, il trattamento impegnativo a vita, la frequenza di cirrosi già alla diagnosi e la prospettiva del trapianto, in tutti i casi con sospetto o con diagnosi di WD dovrebbe essere eseguita una biopsia epatica.

Tabella 5. Caratteristiche operative della concentrazione di rame epatico per la diagnosi di WD

	Rame >250mcg/g
Sensibilità	83%
Specificità	99%
Rapporto di verosimiglianza del test positivo	83
Rapporto di verosimiglianza del test negativo	0,17

Appendice 5. Altre condizioni associate a ipertransaminasemia asintomatica (rare)

Percorso diagnostico per l'epatite autoimmune (AIH)

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

La prevalenza relativa dell'epatite autoimmune come causa di ipertransaminasemia non virus, non alcol correlata è un dato non disponibile, ma si stima che sia molto bassa se si tiene conto che la prevalenza e l'incidenza della malattia sono rispettivamente 16,9 e 1,9 su 100.000 abitanti (UpToDate). Si distinguono due tipi principali di epatite autoimmune, caratterizzati dalla positività di differenti autoanticorpi: antimuscolo liscio (SMA) e antinucleo (ANA) nell'epatite autoimmune di tipo 1; anti LKM-1 (liver kidney microsome 1) e anti LC-1 (liver cytosol 1) nell'epatite autoimmune di tipo 2. L'epatite autoimmune di tipo 1, più frequente, non ha preferenze di età e ha un rapporto maschio-femmina di 1 a 3; l'epatite autoimmune di tipo 2, più severa, prevale nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti, con un rapporto maschio-femmina di 1 a 20.⁶⁴ Un importante elemento clinico che aumenta la probabilità diagnostica iniziale è la presenza o la storia di patologia autoimmune a carico di altri organi (per esempio: tiroidite).

Test

In assenza di un test patognomonico, sono stati proposti – almeno per l'epatite autoimmune di tipo 1 – *score* cumulativi di più elementi, la cui versione più semplice e recente, proposta dall'International Autoimmune Hepatitis Group è riportata nella tabella 6.⁶⁵ In base ai dati riportati nel *set* di validazione, gli autori dello studio attribuiscono allo *score* le seguenti caratteristiche operative (tabella 6 e 7):

Tabella 6. Elementi che compongono lo *score*

		Punti
ANA o SMA	= 1:40	1
	≥1:80	2*
IgG o gammaglobuline	>del limite della norma	1
	>1,156 volte il limite della norma**	2
	Compatibile con AIH	1
Istologia	Tipica AIH	2
Assenza di epatite virale	Sì	2
	No	0

* la somma dei punti raggiunti con ANA e AMA può essere al massimo 2

** 18,5g/l

Tabella 7. Caratteristiche operative dello *score* per la diagnosi di epatite autoimmune di tipo 1

	Score $\geq 5^*$	Score $\geq 6^{**}$
Sensibilità	97	85
Specificità	97	98
Rapporto di verosimiglianza del test positivo	32,3	42,5
Rapporto di verosimiglianza del test negativo	0,03	0,15

* diagnosi probabile;

** diagnosi definitiva

Per una diagnosi definitiva di epatite autoimmune di solito è necessaria la biopsia epatica. Comunque, anche in assenza del dato istologico, è possibile raggiungere uno *score* di 6 (altamente specifico per epatite autoimmune) sulla base dei dati bioumorali (iperammaglobulinemia, ANA o AMA $>1:80$, assenza di virus epatitici). La presenza di una patologia autoimmune associata aumenta la probabilità della diagnosi. Il sesso femminile e un'età inferiore ai 20 anni sono caratteristiche proprie dell'epatite autoimmune di tipo 2.

Percorso diagnostico per la cirrosi biliare primitiva

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una malattia che colpisce quasi esclusivamente la popolazione femminile (95% dei casi) ed è caratterizzata nella quasi totalità delle pazienti da iperfosfatemia alcalina, con valori precocemente molto alti.^{66,67} Solo in casi eccezionali si ha ipertransaminasemia isolata. Prurito e sindrome secca (occhio secco, bocca secca) sono presenti alla diagnosi in circa un terzo delle pazienti;⁶⁸ la gamma GT aumenta in parallelo alla fosfatasi alcalina. Sesso femminile, iperfosfatemia alcalina, prurito e *sicca syndrome* possono sommarsi e dar luogo a una probabilità pre test elevata, assumendo come test di conferma gli anticorpi antimitocondrio.

Test

Anticorpi antimitocondrio (AMA). Sensibilità e specificità con i test ELISA sono, rispettivamente, 95 e 98%;⁶⁹ nelle pazienti antimitocondrio negative è più frequente che in quelle positive la positività di anticorpi antinucleo (71% rispetto al 31%).⁷⁰

Percorso diagnostico per la colangite sclerosante primitiva

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una malattia circa tre volte più frequente nel sesso maschile.⁷¹ Il più importante fattore di probabilità pre test è la colite ulcerosa o, molto meno frequente, la malattia di Crohn, presenti nel 70-80% dei pazienti con CSP.⁷² La presentazione clinica è colestatica, con aumento pressoché costante della fosfatasi alcalina, e solo in rari casi si manifesta con un aumento delle transaminasi.

Test

Anticorpo anticitoplasma dei neutrofilo, perinucleare (p-ANCA); positivo nel 60-80% dei casi con l'associazione colite ulcerosa-PSC.⁷³ E' crescente l'uso della risonanza magnetica nucleare (RMN), con sensibilità e specificità di 88% e 99%, rispettivamente. La RMN potrebbe sostituire come standard di riferimento diagnostico la colangiografia retrograda, che potrebbe essere riservata a pazienti con RMN non diagnostica o per procedure di intervento endoscopico.^{71,74}

Percorso diagnostico per deficit di alfa-1 antitripsina

Probabilità pre test, epidemiologica e clinica

Il deficit di alfa-1 antitripsina (AAT) è una causa molto rara di danno epatico cronico, anche se non sono disponibili dati precisi al riguardo. Esistono diversi alleli dell'AAT, tra cui i più frequenti, associati a un deficit della proteina, sono l'allele Z e l'allele S, con prevalenze nel Nord Italia rispettivamente dell'1% e del 4%.

L'eterozigosi per l'allele Z e in minor misura per l'allele S è stato associato a cirrosi ed epatocarcinoma negli adulti qualora coesistono altri fattori epatotossici. Non vi sono dati sulla prevalenza di ipertransaminasemia nei soggetti eterozigoti per il deficit di AAT, ma uno studio molto recente in attesa di pubblicazione indica che nei soggetti con NAFLD la prevalenza del deficit di AAT è del 14% e sembra aumentare la probabilità di avere livelli più alti delle transaminasi e della ferritina.⁷⁵

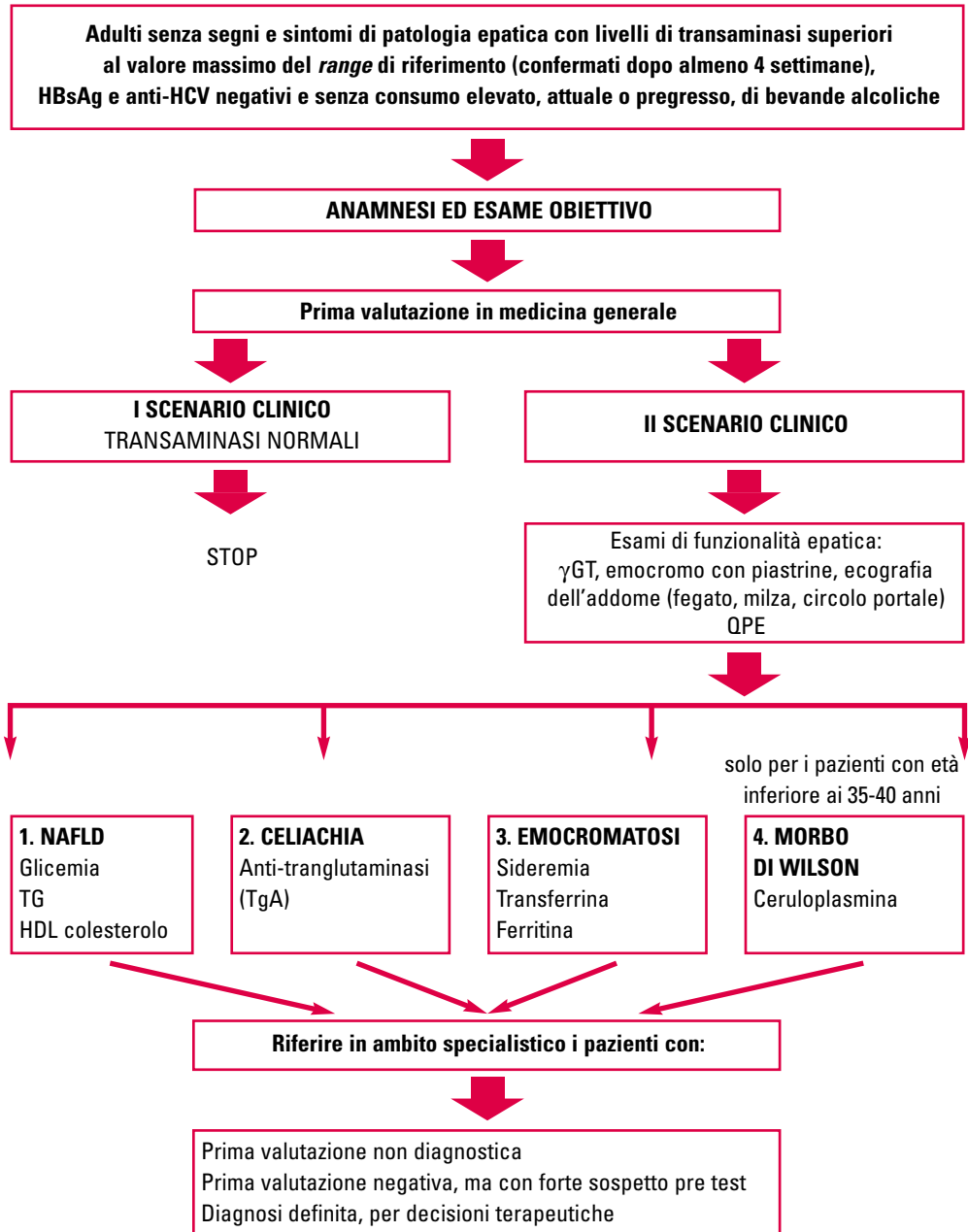
Test

Dosaggio quantitativo dell'alfa-1 antitripsina: se AAT <100 in almeno due determinazioni, determinare il genotipo.

.....
Nota. Ricordarsi che il soggetto eterozigote per l'allele S o Z è in genere totalmente asintomatico. Se le ALT sono aumentate è necessario considerare la presenza di cause concomitanti.^{76,77}

Appendice 6: Flow Chart

Percorso diagnostico nelle ipertransaminasemie persistenti non virus, non alcol correlate



Bibliografia

1. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: The Dionysos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-9.
2. Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based Survey in a mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151-9.
3. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
5. Guidelines for the planning and management of NIH Consensus Development Conferences Online Bethesda (MD): National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Medical Applications of Research; 1993 May. Updated October 2001.
6. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-9.
7. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-92.
8. Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *Br Med J* 2004; 328: 983.
9. Prati D, Shiffman ML, Diago M, et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-85.
10. Kaplan MM. Alanine Aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med* 2002; 137: 49-51.
11. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, et al. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005; 42: 650-56.
12. Puoti C, Guido M, Mangia A, et al. The Committee on HCV carriers with normal aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liv Dis* 2003; 35: 362-9.
13. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
14. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, et al. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact ? *Br Med J* 2001; 322: 276-8.
15. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
16. Approach to the patient with abnormal liver function tests. UpToDate 14, Feb 2006. www.uptodate.com
17. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
18. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2005; 123: 1364-6.

19. Green RM, Flamm S. AGA Technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2005; 123: 1367-84.
20. US Preventive Services Task Force. Screening and behavioural counselling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 554-6.
21. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, et al. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 797-801.
22. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 681-7.
23. Briani C, Zaninotto M, Forni M, et al. Macroenzymes: too often overlooked. *J Hepatol* 2003; 38: 119.
24. Berasain C, Betes M, Ruitz J, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 2000; 47: 429-35.
25. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, et al. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminases values in asymptomatic and symptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91.
26. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109-13.
27. Katkov WN, Friedman LS, Cody H, et al. Elevated serum alanine aminotransferase levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 882-4.
28. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2145-50.
29. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JI, et al. Non alcoholic fatty liver in Japan. Fatty liver in non-alcoholic nonoverweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1098-105.
30. Yu AS, Keeffe EB. Elevated AST or ALT to nonalcoholic fatty liver disease: accurate predictor of disease prevalence? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 955-6.
31. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
32. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasaemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.
33. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Digest Liver Dis* 2001; 33: 420-5.
34. Bhavnani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, et al. Screening for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000; 46: 707-10.
35. Morisco F, Di Lonardo A, Stroffolini T, et al. High prevalence of non-virus/non-alcohol-related alanine-aminotransferase increase in blood donors. *Haematologica* 2001; 86: 1116.
36. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a french population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-5.

37. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
38. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 135-43.
39. Maddrey WC. Clinicopathological patterns of drug-induced liver disease. In: Kaplowitz M, DeLeve LD Editors. *Drug-induced Liver Disease* New York: Marcel Dekker, 2003, p. 227-242.
40. Tolman KG. Occupational and environmental hepatotoxicity. In: Kaplowitz N & DeLeve LD Eds. *Drug-induced liver disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. p. 725-38.
41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128: 1-9.
42. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Conference on Hemochromatosis. *J Hepatol*, 2000; 33: 485-504.
43. Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321-8.
44. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2383-97.
45. Roberts EA and Schilsky ML. AASLD Practice Guidelines. A Practice Guidelines on Wilson Disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
46. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42: 13-24.
47. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
48. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 207-15.
49. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-7.
50. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-6.
51. Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975; 293: 257.
52. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
53. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17; 346: 180-8.
54. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, et al. Elevated serum aminotrasferase activity as a presentation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993; 122: 416.
55. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.
56. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1317-21.

57. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*, 1998; 115: 1322-8.
58. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003; 61: 105-17.
59. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Philips JD, et al. Disease related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1529-35.
60. Powell LW, Gorge K, McDonnell SM, et al. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-31.
61. Koziol JA, Felitti VJ, Beutler E. The effect of HFE Genotypes on measurements of iron overload. *Ann Intern Med* 2002; 137: 700-1; ripreso in UpToDate 13-3-2005. <http://www.uptodate.com>.
62. Kaplan MM. Diagnosis of Wilson's disease. UpToDate 13-3-2005. <http://www.uptodate.com>.
63. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's Disease. *Medicine* 1992; 71: 139-64.
64. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
65. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl.1): 295.
66. Sherlock S. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. In: *The Liver and its Diseases*, Schaffner F, Sherlock S, Leevy CM Eds. New York: Intercontinental Medical Book Corporation 1974, p. 227-35.
67. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980; 78: 236-46.
68. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-80.
69. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1377-80.
70. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody positive and negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25: 1090-5.
71. MacFaul GR, Chapman, RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 275-80.
72. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-9.
73. Terjung B, Worman HJ. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 629-42.
74. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, et al. «True» antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 154-8.
75. Valenti L, Dongiovanni P, Piperno A, et al. Alfa-1 antitrypsin mutations in patients with NAFLD: a high prevalence with altered iron metabolism but not with liver damage. *Hepatology* 2006 (in stampa).
76. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet* 2003; 63: 490-509.

77. Ferrarotti I, Baccheschi J, Zorzetto M, et al. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Med Genet* 2005; 42; 282-7.

