

# Διαγνωστική προσέγγιση παθολογικής ηπατικής βιοχημείας

**Χρίστος Παυλίδης MD, PhD, FEBGH**  
Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Ε.Σ.Υ. ΓΝ  
Κέρκυρας

**Περίληψη:** Οι παθολογικές τιμές των ηπατικών ενζύμων είναι χρήσιμες στη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με συμπτώματα και σημειολογία ηπατικής νόσου, αλλά μπορεί να ανιχνευθούν τυχαία και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που πραγματοποίησαν εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας. Η διερεύνηση της τελευταίας περίπτωσης αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, ώστε να προσεγγίσει σωστά τον ασθενή και να επιλέξει τον απαραίτητο περαιτέρω έλεγχο που θα θέσει την διάγνωση.

Σκοπός του άρθρου είναι να παρουσιαστεί ένας απλός τρόπος ερμηνείας και προσέγγισης της παθολογικής ηπατικής βιοχημείας, καθώς και αλγόριθμοι που θα βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ηπατικής διαταραχής.

## Εισαγωγή

Ο εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας (γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις) σήμερα έχει αυτοματοποιηθεί και αποτελεί συχνά τμήμα ενός γενικού προληπτικού ελέγχου. Αρκετές φορές οι γιατροί καλούνται να ερμηνεύσουν παθολογικές τιμές ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων ακόμα και χωρίς την ύπαρξη ειδικής συμπτωματολογίας ή γνωστής ηπατικής νόσου του ασθενούς. Απαιτείται λοιπόν σωστή προσέγγιση του ασθενή με παθολογική ηπατική βιοχημεία, που θα οδηγήσει στην επιλογή των περαιτέρω κατάλληλων εξετάσεων και αποφυγή περιττών και δαπανηρών. Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι θεμελιώδους σημασίας και πολλές φορές βοηθά στη λύση του προβλήματος χωρίς να απαιτηθεί βιοψία ήπατος.

Σε επιδημιολογικές μελέτες περιγράφεται μικρή 'φυσιολογική' αύξηση των ηπατικών ενζύμων σε ποσοστό 1-4% του γενικού πληθυσμού 1.

## Λέξεις κλειδιά :

Αμινοτρανσφεράσες, ηπατίτιδα, χολόσταση, ηπατική λειτουργία, κίρρωση ήπατος.

Κάθε ασυμπτωματική διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας πρέπει πάντα να διερευνάται, επειδή μπορεί να υποδηλώνει ηπατική νόσο, αλλά και φυσιολογικές τιμές δεν αποκλείουν πάντα με βεβαιότητα αυτό το ενδεχόμενο, ιδιαίτερα σε κάποιες ομάδες του πληθυσμού, όπως για παράδειγμα χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (υψηλός επιπολασμός ιογενών ηπατιτίδων) ή άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ.

Οι εξετάσεις βιοχημείας του ήπατος κυρίως κατευθύνουν και σπάνια προσφέρουν από μόνες τους τη διάγνωση. Ηπια αύξηση αμινοτρανσφερασών δεν είναι ειδική και μπορεί να ομαλοποιηθεί σε επανάληψη, αλλά χρειάζεται πάντα προσοχή και παρακολούθηση.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αποτελεί το συχνότερο αίτιο ήπιας τρανσαμιναιμίας στο γενικό πληθυσμό των δυτικών κοινωνιών<sup>2</sup>.

### Αξιολόγηση ασθενή

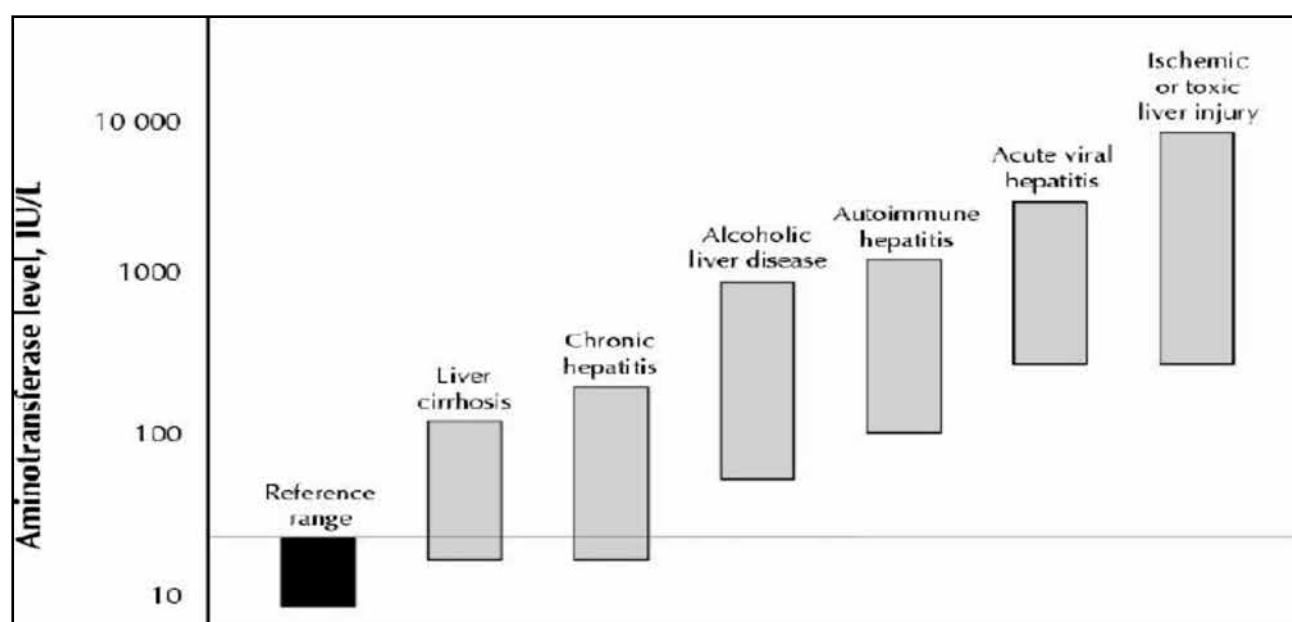
Η συνολική αξιολόγηση του ασθενή με παθολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων είναι μια διαδικασία πολλών σταδίων. Αρχικά, μέσω της λήψης ενός λεπτομερούς ιστορικού ο γιατρός πρέπει να διερευνήσει μία σειρά ερωτημάτων, που έχουν σχέση με το πώς και πότε διαπιστώθηκε η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αλλά και σε σχέση με λήψη φαρμάκων, την καταγωγή και την εθνικότητα του ασθενή, την πρόσφατη επίσκεψή του σε άλλη Ηπειρο, τις έξεις και συνήθειες, τη σεξουαλική δραστηριότητά του.

Καταγωγή-Εθνικότητα ασθενή: Ο κλινικός γιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη την εθνικότητα του ασθενή ή πρόσφατο ταξίδι που έχει πραγματοποιήσει σε άλλες χώ-

ρες. Για παράδειγμα, η επίπτωση πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης είναι υψηλή σε Αυστραλούς (1.9-2.2/100.000 κατοίκους) σε σχέση με τους Ασιάτες (0.34-0.42/100.000 κατοίκους)<sup>3</sup>, ενώ ο επιπολασμός της ομοζυγωτίας της C282Y μετάλλαξης του HFE γονιδίου είναι 5/1000 άτομα σε κατοίκους της Β.Ευρώπης, σε αντίθεση με τους Αфро-Αμερικάνους, που είναι πολύ χαμηλός, 0.0001/100 άτομα<sup>4</sup>. Επιπλέον, στην Απω Ανατολή η κοπρανο-στοματικά μεταδιδόμενη ηπατίτιδα Α είναι η κύρια αιτία οξείας ηπατίτιδας<sup>5</sup>.

*Πότε διαπιστώθηκε η αύξηση των ηπατικών ενζύμων:* Η χρονική στιγμή της αύξησης των ενζύμων μπορεί να σχετίζεται με την ηλικία, τις συνυπάρχουσες νόσους ή την αγωγή που λαμβάνει ένας ασθενής. Για παράδειγμα, η διάγνωση παθολογικής ηπατικής βιοχημείας στα πλαίσια ν.Wilson είναι πιο πιθανή σε νεαρούς ασθενείς παρά σε ηλικιωμένους<sup>6</sup>. Το ατομικό ιστορικό χρόνιων νοσημάτων και η έναρξη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να σχετίζονται με το χρόνο διαπίστωσης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων ή με συμπτώματα ηπατικής νόσου. Σχεδόν κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ηπατικών ενζύμων<sup>7</sup>. Ακόμα και η χρήση φυτικών προϊόντων ή βοτάνων από τον ασθενή πρέπει να εξετάζεται<sup>8</sup>.

Πως εξελίσσεται η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας: Είναι απαραίτητο σε κάθε διαπιστωμένη αύξηση των ηπατικών ενζύμων να ελεγχθεί προσεκτικά αν πρόκειται για α) προοδευτική ή ήπια αύξηση, β) αν υπερέχει η αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ηπατοκυτταρική βλάβη) ή των χολοστατικών ενζύμων, γ) το μέγεθος της αύξησης, ιδιαίτερα στην περίπτωση τρανσαμιναιμίας (<5 φορές ή >15 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής), δ) το ρυθμό μεταβολής των ενζύμων, (σχήμα 1).



Σχήμα 1.

Επίπεδα αμινοτρανσφερασών σε ηπατικές νόσους.

## Αμινοτρανσφεράσες AST/ALT

Οξεία ή χρόνια νόσος του ήπατος οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων των AST και ALT στον ορό. Οι αμινοτρανσφεράσες είναι ένζυμα που καταλύουν τη μεταφορά των α-αμινο-ομάδων (ασπαρτικό οξύ και αλανίνη) στην ομάδα του κετογλουταρικού οξέος για τη δημιουργία οξαλοξικού και πυροσταφυλικού οξέος αντίστοιχα, τα οποία είναι σημαντικοί μεσολαβητές στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Και τα δύο ένζυμα, αλλά κυρίως η ALT, απαιτούν βιταμίνη Β6 για την κατάλυση της αντίδρασης. Η κλινική σημασία του παραπάνω φαίνεται στην αλκοολική ηπατοπάθεια, όπου η ανεπάρκεια Β6 μειώνει περισσότερο την δραστηριότητα της ALT και ο λόγος AST/ALT είναι >2.

Οι συγκεντρώσεις των αμινοτρανσφερασών είναι υψηλές στο ήπαρ. Η ALT εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, ενώ η AST κυρίως στα μιτοχόνδρια (80%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ALT είναι 47 ώρες και της AST 17 ώρες για την κυτταροπλασματική και 87 ώρες για τη μιτοχονδριακή.

Σημαντικές συγκεντρώσεις της AST βρίσκονται επίσης στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς και στα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ η ALT ανιχνεύεται σε μικρές συγκεντρώσεις σε σκελετικούς μύες και νεφρούς. Για αυτό το λόγο αύξηση της ALT είναι πιο ειδική για ηπατική νόσο<sup>9</sup>.

Η περιπυλαία ζώνη 3 περιέχει υψηλότερες συγκεντρώσεις AST γεγονός που ερμηνεύει τη μεγαλύτερη αύξηση της σε σχέση με την ALT σε ισχαιμική ή τοξική βλάβη του ήπατος<sup>9</sup>.

Η αύξηση των αμινοτρανσφερασών ταξινομείται σε: ήπια (<5 φορές της ΑΦΤ), μέτρια (5-15 φορές της ΑΦΤ) και σημαντική (>15 φορές της ΑΦΤ). Η κατάταξη αυτή είναι αυθαίρετη, δεδομένου ότι δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός για τα σημεία διαχωρισμού (cut-off points)<sup>1</sup>.

### Υψηλή αύξηση αμινοτρανσφερασών

Ασθενείς με σημαντική αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών (> 15 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) έχουν συνήθως οξεία ηπατική βλάβη. Ωστόσο, τα δεδομένα από μια σειρά ασθενών με οξεία ηπατική βλάβη, λόγω ιογενούς ηπατίτιδας προτείνουν ότι πιο ευαίσθητο επίπεδο για τον προσδιορισμό οξείας βλάβης βρίσκεται εντός του φάσματος της μέτριας αύξησης (5-10 φορές της ΑΦΤ), δηλαδή στα 400 IU / L για AST [ευαισθησία 91%, εξειδίκευση 95%] και 500 IU / L για ALT [ευαισθησία 96%, εξειδίκευση 94%]).

Ετσι, η απόδοση της αιτίας και της «σοβαρότητας» της οξείας βλάβης με βάση το μέγεθος της αύξησης των ενζύμων μπορεί μερικές φορές να είναι παραπλανητική. Επιπλέον, ο βαθμός αύξησης ποικίλει κατά τη διάρκεια της ηπατικής νόσου και εξαρτάται από τη χρονική στιγμή, που μετρήθηκαν τα επίπεδα των AST και ALT<sup>9</sup>.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς το μέγεθος και ο ρυθμός μεταβολής των επιπέδων μπορεί να παράσχει αρχική βοήθεια στη διαφορική διάγνωση. Πολύ υψηλά επίπεδα AST και ALT (>75 φορές της ΑΦΤ) φανερώνουν ισχαιμική ή τοξική βλάβη του ήπατος σε περισσότερο από 90% των περιπτώσεων οξείας ηπατικής βλάβης, ενώ λιγότερο συχνά παρατηρούνται σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα<sup>10</sup>. Επίσης, στην ισχαιμική ή τοξική ηπατική βλάβη τα επίπεδα της AST φθάνουν στο μέγιστο πριν από της ALT, λόγω της ενδολόβιας κατανομής του ενζύμου. Χαρακτηριστικό της ισχαιμικής ηπατίτιδας αποτελεί η ταχεία πτώση (μετά 7 ημέρες) των αμινοτρανσφερασών μετά την άνοδό τους, η μεγάλη αύξηση της LDH >5000 (λόγος ALT/LDH<1.5), ενώ η χολερυθρίνη σπάνια ξεπερνά τα 2mg/dl<sup>10</sup>. Ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια (υπόταση, σήψη, καρδιακή ανεπάρκεια, πολυτραυματίας) θα πρέπει να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο ισχαιμικής βλάβης του ήπατος, η οποία είναι συνήθως υποκλινική και μπορεί να διαφύγει της προσοχής.

Ασθενείς με τρανσαμιναιμία και ιστορικό πρόσφατου ταξιδιού σε χώρες με αυξημένη ενδημικότητα σε ιογενείς ηπατίτιδες ή με τυχαία παρεντερική έκθεση σε ιούς ηπατίτιδας (χρήστες Ι.Β. ουσιών, τρόφιμοι ιδρυμάτων, εργαζόμενοι σε μονάδες υγείας κ.λ.π) πρέπει πρωτίστως να ελεγχθούν για οξεία ιογενή ηπατίτιδα.

Σε **οξεία ιογενή ηπατίτιδα** οι αμινοτρανσφεράσες συνήθως αυξάνουν πριν την εμφάνιση ικτέρου και η πτώση τους είναι σταδιακή. Μεγάλη αύξηση παρατηρείται κυρίως σε οξείες ιογενείς ηπατίτιδες Α και Β, ενώ είναι μέτρια σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα C<sup>1</sup>.

Η απότομη πτώση των αμινοτρανσφερασών από μόνη της μπορεί να μην αποτελεί απαραίτητα δυσώλιο προγνωστικό δείκτη έκβασης οξείας ηπατικής βλάβης αλλά, όταν συνδυάζεται με ταχεία άνοδο χολερυθρίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης (INR>1.5), ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε κέντρο μεταμόσχευσης λόγω αυξημένου κινδύνου ηπατικής ανεπάρκειας<sup>11</sup>.

Ο ίκτερος συμβαίνει στο 70% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Α, στο 33-50% οξείας ηπατίτιδας Β και στο 20-33% οξείας ηπατίτιδας C<sup>9,12</sup>.

Απαιτείται προσεκτική λήψη του ιστορικού του ασθενή για **φάρμακα ή βότανα**, που χρησιμοποιεί χρονίως ή σε τακτά διαστήματα και μπορεί να σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα<sup>7</sup>. Η ακεταμινοφαίνη ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό φαρμακευτικής ηπατίτιδας στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ<sup>7</sup>. Θεωρητικά κάθε φάρμακο μπορεί να είναι ηπατοτοξικό σε κάποιους ανθρώπους (ιδιοσυγκρασιακός τύπος βλάβης). Σε μερικές περιπτώσεις η βλάβη είναι προβλέψιμη, όπως σε υπερδοσολογία φαρμάκου (ακεταμινοφαίνη) ή σε αλληλεπίδραση φαρμάκων. Η σχετιζόμενη με φάρμακο ηπατική βλάβη (Drug Induced, Liver Injury, DILI) μπορεί να είναι ηπατοκυτταρική (ακεταμινοφαίνη, ισιοναζίδη), χολοστατική (οιστρογόνα), να προκαλέσει ίνωση μετά μακροχρόνια λήψη

(αμιοδαρόνη) ή στεάτωση (ΜΣΑΦ), αδένωμα ήπατος και θρόμβωση ηπατικών φλεβών (αντισυλληπτικά), ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ανδρογόνα). Η οξεία ηπατοκυτταρική φαρμακευτική βλάβη προκαλεί μεγάλη αύξηση αμινοτρανσφερασών και κυρίως της AST και για τη διαφορική διάγνωση είναι πολύτιμη η λεπτομερής αναζήτηση και καταγραφή των φαρμάκων, που έλαβε ο ασθενής<sup>7</sup>.

Άλλες σπανιότερες αιτίες οξείας ηπατικής βλάβης που πρέπει να εξετάζονται, αφού αποκλειστούν οι συνήθεις, είναι η ηπατίτιδα από **κυτταρομεγαλιό (CMV)** κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους, καθώς και από τον **ιό Epstein-Barr**.

Η **αυτοάνοση ηπατίτιδα** μπορεί να παρουσιαστεί με ήπια αύξηση αμινοτρανσφερασών ή με μέτρια και υψηλή αύξηση (στο 49% των ασθενών) και ίκτερο<sup>13</sup>.

Η **οξεία απόφραξη των ηπατικών φλεβών (σ.Budd-Chiari)** όπως και η **θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας** συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των αμινοτρανσφερασών και οξύ κοιλιακό άλγος.

Τέλος, σε ποσοστό 25% των ασθενών με **οξεία απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων** τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών μπορεί να είναι >10 φορές της φυσιολογικής τιμής τα οποία υποχωρούν γρήγορα (σε 48-82 ώρες) ανεξαρτήτως της λύσης της απόφραξης<sup>14</sup>. Με τη μείωση των αμινοτρανσφερασών αυξάνει προοδευτικά η αλκαλική φωσφατάση, η γ-GT και η χολερυθρίνη.

#### Ηπια αύξηση αμινοτρανσφερασών

Η ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών αποτελεί την πιο κοινή διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας στην καθημερινή κλινική πράξη. Αν και προτείνεται, σε μερικές κατευθυντήριες οδηγίες η επανάληψη της εξέτασης για να αποκλειστεί πιθανό εργαστηριακό λάθος, σήμερα συνιστάται να πραγματοποιείται πάντα ο έλεγχος στην κατεύθυνση των πιο κοινών αιτιών χρόνιας ηπατικής νόσου. Η υπεροχή της AST ή της ALT αποτελεί χρήσιμο δείκτη για τη διάγνωση της ηπατικής νόσου. (Πίνακας 1)

Η **μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ)** αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία ήπιας αύξησης αμινοτρανσφερασών στο Δυτικό κόσμο και σύμφωνα με τελευταία δεδομένα η επίπτωση της νόσου εκτιμάται στο 23% των Αμερικανών ενηλίκων<sup>15</sup>.

AST, ALT <5 Α.Φ.Τ.	
Υπεροχή ALT	Υπεροχή AST
•Χρόνια ηπατίτιδα Β, C	•Αλκοολική ηπατοπάθεια
•Οξεία ηπατίτιδα (Α, Ε, ΕΒV, CMV)	•Κίρρωση
•Στεατοηπατίτιδα	•Στεάτωση
•Αιμοχρωμάτωση	•Εξωηπατικής αιτιολογίας
•Αυτοάνοση ηπατίτιδα	•Μυοπάθεια
•Φάρμακα/τοξίνες	•Έντονη άσκηση
•Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης	•Θυρεοειδοπάθεια
•Νόσος Wilson	•Αιμόλυση
•Κοιλιοκάκη	•ΟΕΜ

Σχήμα 1.

Είναι πλέον επιβεβαιωμένο ότι η ΜΑΛΝΗ αποτελεί την ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά συμβαίνει και σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες. Το 80% των ασθενών έχουν BMI>27, ενώ το 20% έχουν BMI<25. Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είναι συνήθως ασυμπτωματικοί (>60%) ή παρουσιάζουν εύκολη κόπωση, αδυναμία, αίσθημα βάρους δεξιού υποχονδρίου. Ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 12-30% των ασθενών θα αναπτύξει στεατοηπατίτιδα μέσα στην εικοσαετία (χωρίς θεραπεία ή τροποποίηση των διαιτητικών συνηθειών και απώλεια βάρους), ενώ 3-5% από αυτούς θα καταλήξουν σε κίρρωση ήπατος. Το σύννηθες βιοχημικό προφίλ των ασθενών με ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει ήπια αύξηση των αμινοτραμσφερασών καθώς και της γ-GT (μέχρι και 3 φορές άνω του φυσιολογικού στο 50% των ασθενών). Σε μερικούς ασθενείς διαπιστώνεται υπεργλυκαιμία, υπετριγλυκεριδαμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερουριχαιμία (στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου), αλλά και ήπια αύξηση της φερριτίνης και των ANA(+) <1/160 (μη ειδικά). Ο λόγος AST/ALT είναι <1<sup>16</sup>. Η διάκριση μεταξύ της απλής στεάτωσης και της στεατοηπατίτιδας μπορεί να απαιτήσει την πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος<sup>17</sup>.

Όλοι οι ασθενείς με ήπια αύξηση αμινοτρανσφερασών πρέπει να ερωτώνται για πιθανούς παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από **ιογενή ηπατίτιδα Β ή C** και να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο (anti-HCV, HBsAg). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο βαθμός αύξησης των αμινοτρανσφερασών είναι φτωχός δείκτης αξιολόγησης της βαρύτητας των χρόνιων ιογενών ηπατιτίδων, εκτός αν ο λόγος AST/ALT είναι >1, οπότε συνήθως σημαίνει σημαντική ίνωση/κίρρωση ήπατος<sup>18</sup>. Στους ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα Β ή C θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος με μέτρηση του ιϊκού φορτίου (HBV-DNA και HCV-RNA αντίστοιχα) καθώς και προσδιορισμός του γονότυπου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β πραγματοποιείται πλήρης έλεγχος του ιολογικού προφίλ, (HBeAg, anti-HBc IgM, IgG, anti-HBe) καθώς και έλεγχος για συλλοίμωση με τον **ιό της ηπατίτιδας δ (anti-HDV)**.

Η παρουσία ήπιας αύξησης αμινοτρανσφερασών σε γυναίκες μέσης ηλικίας με συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, νοσήματα συνδετικού ιστού) μπορεί να αποτελεί ένδειξη **αυτοάνοσης ηπατίτιδας**.

Η επίπτωση της νόσου είναι 1:6000 με 1-7000 και το 80% των ασθενών έχουν υπεργαμμασφαιριναιμία και υψηλές τιμές IgG ανοσοσφαιρίνων. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνεται ανοσολογικός έλεγχος με ANA, ASMA, anti-LKM, αποκλεισμός λοίμωξης από ιογενή ηπατίτιδα και βιοψία ήπατος<sup>19</sup>.

Η **νόσος Wilson** πρέπει να διερευνάται σε νεαρούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια αύξηση αμινοτρανσφερασών, αιμόλυση ή συνοδό ψυχιατρική και νευρολογική συμπτωματολογία. Η διάγνωση τίθεται όταν ανιχνευ-

θούν χαμηλά επίπεδα σερουλοπλασμίνης και αυξημένα επίπεδα χαλκού σε ούρα 24ώρου. Επιβεβαίωση της νόσου αποτελεί η εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και η παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleischer αν και η βιοψία ήπατος είναι χρήσιμη και η μέτρηση >25μgCu/gr ξηρού ηπατικού ιστού αποτελεί το 'gold standard' της διάγνωσης<sup>20</sup>.

Η **έλλειψη α1-αντιθρυψίνης** είναι πολύ σπάνια νόσος με εκτιμώμενη επίπτωση 1:1600- 1:2800 νεογέννητα στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, οπότε είναι ασυνήθης αιτία αύξησης αμινοτρανσφερασών σε ενήλικες, αφού η διάγνωση τίθεται σε μικρότερη ηλικία. Ωστόσο, μπορεί να υποψιαστεί κανείς τη νόσο σε ασθενείς με συνοδό πνευμονοπάθεια (εμφύσημα), ιστορικό βρογχολίτιδας ή βρογχεκτασιών. Η εύρεση χαμηλών επιπέδων α1-αντιθρυψίνης και ο προσδιορισμός του φαινοτύπου θέτουν τη διάγνωση<sup>21</sup>.

Η **συγγενής αιμοχρωμάτωση** είναι μία υπολειπόμενη αυτοσωματική διαταραχή (μετάλλαξη του γονιδίου HFE), που χαρακτηρίζεται από παθολογική εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, το πάγκρεας και την καρδιά. Είναι πιο συχνή στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη και σπανιότερη στη Μεσόγειο. Υψηλά επίπεδα φερριτίνης, κορεσμός τρανσφερίνης μεγαλύτερος από 45% και συνοδός τρανσαμιναιμία είναι ισχυρές ενδείξεις της νόσου. Η παρουσία διαβήτη, καρδιακής νόσου/αρρυθμίας, αρθρίτιδας ενισχύουν τη διάγνωση. Η εξέταση για μεταλλάξεις του HFE θέτει οριστικά τη διάγνωση<sup>22</sup>.

Εχει αναφερθεί ότι ποσοστό >10% ασθενών με αδιάνγνωστη τρανσαμιναιμία πάσχουν από **κοιλιοκάκη** και η ήπια έως μέτρια αύξηση των αμινοτρανσφερασών αποτελεί την 'κορυφή του παγόβουνου'. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται με μέτρηση των αντισωμάτων έναντι ενδομυίου (IgA, IgG) και έναντι τρανsgλουταμινάσης (IgA, IgG) καθώς και βιοψίες από τον βλεννογόνο της 2ης μοίρας του 12/λου<sup>23</sup>.

Πολλές φορές η ήπια τρανσαμιναιμία οφείλεται σε χρήση **φαρμάκων ή συμπληρωμάτων/βοτάνων** και μπορεί να συνοδεύεται από ήπια αύξηση των χολοστατικών.

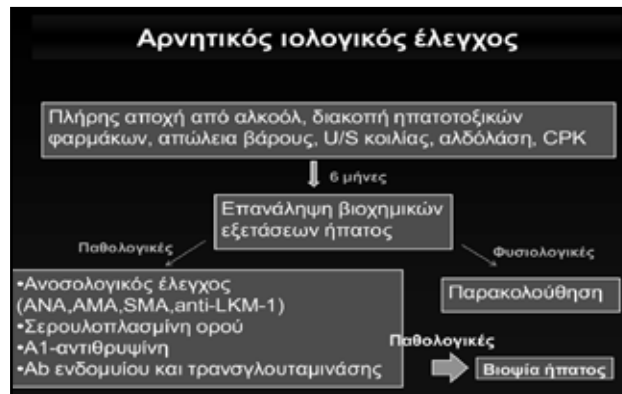
Τέλος, στις περιπτώσεις που υπερέχει η AST η διάγνωση θα πρέπει να στρέφεται στην αλκοολική ηπατοπά-

θεια και την κίρρωση του ήπατος αλλά και σε **εξωηπατικά αίτια**, όπως μυοπάθεια, θυρεοειδοπάθεια, αιμόλυση, έμφραγμα μυοκαρδίου καθώς και έντονη άσκηση.

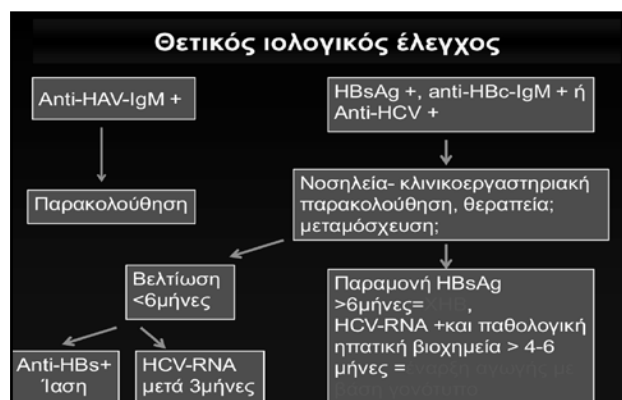
Στα σχήματα 2, 3, 4 φαίνεται ένας αλγόριθμος, που προτείνεται για τη διερεύνηση αυξημένων αμινοτρανσφερασών.



Σχήμα 2.



Σχήμα 3.



Σχήμα 4.

## Χολόσταση

### Αλκαλική φωσφατάση

Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένζυμο, που καταλύει την υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων, απελευθερώνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων και απαιτείται η παρουσία ψευδάργυρου για την ενεργοποίησή της. Οι κύριες πηγές αύξησής της είναι το ήπαρ και τα οστά αλλά εντοπίζεται σε μικρότερες ποσότητες στο έντερο, στα λευκά αιμοσφαίρια, στον πλακούντα και τους νεφρούς. Η αλκαλική φωσφατάση βοηθάει στη διάκριση της ηπατικής από την εξωηπατική βλάβη σε συνδυασμό με άλλες δοκιμασίες ηπατικής βιοχημείας και ιδίως με τη γ-GT. Αυξημένες τιμές, αλλά όχι παθολογικές, ανευρίσκονται σε παιδιά και εφήβους, σε άτομα >60 ετών, στην κύηση, σε άτομα με ομάδα αίματος O, μετά από λιπαρό γεύμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου μία εβδομάδα, κάτι που εξηγεί το γεγονός ότι σε οξεία **απόφραξη των χοληφόρων** αυξάνει αργά και ομαλοποιείται

Νοσήματα ήπατος που προκαλούν αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης
•Απόφραξη χοληφόρων ενδο-εξω-ηπατική
•PBC
•PSC
•Διηθητικά νοσήματα ήπατος
•Ηπατικές μεταστάσεις
•Φάρμακα
•Ηπατίτιδα
•Κίρρωση
•Καλοήθης χολόσταση κύησης

Πίνακας 2.

βραδέως μετά τη λύση της<sup>24</sup>. (πίνακας 2)

Το ισόενζυμο ‘Regan’ ανιχνεύεται σε καρκίνο του πνεύμονα. Τιμές >1000 ανευρίσκονται σε κακοήγη απόφραξη χοληφόρων, σήψη, χολλαγγειοπάθεια σε ασθενείς με AIDS. Μειωμένες τιμές παρουσιάζουν άτομα με υποθυρεοειδισμό, σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου, σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια καθώς και σε νόσο Wilson.

Ο βαθμός και ο ρυθμός αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να παράσχουν ήσσοнос σημασίας ενδείξεις για τη διάγνωση, για αυτό το λόγο το ιστορικό και η παρουσία συμπτωμάτων είναι απαραίτητα. Το υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρων μπορεί να αποκαλύψει την **απόφραξη ή/και διάταση των χοληφόρων**, σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου ή κίρρωσης καθώς και εστιακές ηπατικές βλάβες. Σε απόφραξη του κοινού χοληδόχου πόρου η αύξηση των αμινοτρανσφερασών ακολουθείται από αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ-GT και της άμεσης χολερυθρίνης, η οποία όμως μπορεί να είναι και φυσιολογική, όταν ή απόφραξη είναι του τύπου της ‘βαλβίδας’.

Σε **φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα χολοστατικού τύπου**, εκτός από την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αυξάνει και η χολερυθρίνη, ενώ ο δείκτης ALP/ALT είναι συνήθως <225. Τα φάρμακα που συνήθως προκαλούν χολόσταση αναφέρονται στον πίνακα 3.

Όταν διαπιστωθεί αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης σε γυναίκα μέσης ηλικίας με συνοδό κνησμό, υπερχοληστερολαιμία ή/και ξανθελάσματα θα πρέπει

Φάρμακα που προκαλούν αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης	
•Αναβολικά στεροειδή	•Κινιδίνη
•Αλλοπουρινόλη	•Οξαπροζίνη
•Αμοξυκυλλίνη/κλαβουλανικό	•Τολβουταμίδη
•Διλιταζέμη	•Τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη
•Ερυθρομυκίνη	•Ολική παρεντερική θρέψη
•Φλοζουριδίνη	
•Φλουκλοξασιλίνη	
•Άλατα χρυσού	
•Ιμπραμίνη	
•Καπτοπρίλη	
•Καρβαμαζεπίνη	

Πίνακας 3.

να διερευνηθεί το ενδεχόμενο **πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης (PBC)** και να γίνει έλεγχος με αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA, M2) και προσδιορισμό των IgM ανοσοσφαιρινών<sup>26</sup>.

Η **πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)** είναι αυτοάνοση νόσος των χοληφόρων, που προσβάλλει τους άνδρες συχνότερα από τις γυναίκες (2/1) και παρουσιάζεται με χολόσταση. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (κυρίως με ελκώδη κολίτιδα) η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη PSC, μιας και το 70% των ασθενών με PSC έχουν και ελκώδη κολίτιδα. Ο προσδιορισμός των pANCA, είναι χρήσιμος (αυξημένα στο 75% των περιπτώσεων), όπως σημαντική στη διάγνωση είναι και η MRCP (αναδεικνύει την εναλλαγή στενώσεων/ διατάσεων των χοληφόρων, δίκην ‘κομπολογιού’), καθώς και η βιοψία ήπατος, ειδικά στην περίπτωση που υπάρχει αύξηση των αμινοτρανσφερασών και πιθανότητα συνδρόμου επικάλυψης<sup>27</sup>.

Παθολογικές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί επίσης να αποτελούν ένδειξη ηπατικών μεταστάσεων, λεμφώματος ή διηθητικής νόσου, όπως η σαρκοείδωση, η αμυλοείδωση, η φυματίωση.

Στο σχήμα 5 φαίνεται ένας αλγόριθμος, που προτείνεται για τη διερεύνηση αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης.



Πίνακας 5.

## Γ- γλουταμυλ τρανσπεπτιδάση (γ-GT)

Η γ-GT είναι μικροσωματικό ένζυμο που απελευθερώνεται από τα ηπατοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων. Μικρές ποσότητες παράγονται επίσης από τους νεφρούς, την καρδιά, το πάγκρεας, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο, για αυτό και αύξηση της μπορεί να παρατηρηθεί σε ποικιλία μη ηπατικών νόσων, όπως ΧΑΠ, ΧΝΑ, υπερθυρεοειδισμό, παγκρεατίτιδα καθώς και σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τα αυξημένα επίπεδα που παρατηρούνται σε αλκοολική ηπατοπάθεια είναι το αποτέλεσμα τόσο της ενζυμικής επαγωγής από το αλκοόλ, όσο και της μειωμένης κάθαρσης της γ-GT. Σε οξεία αλκοολική ηπατίτιδα τα επίπεδά της μπορεί να φτάσουν και >10 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ενώ η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι φυσιολογική ή ήπια αυξημένη και ο λόγος της γ-GT/ALP είναι >2.5 και ο λόγος AST/ALT >2.

Αυξημένα επίπεδα γ-GT μπορεί να παρατηρηθούν σχεδόν σε όλες τις ηπατικές νόσους ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Συγκεκριμένα, αυξάνουν 2-3 φορές άνω της φυσιολογικής τιμής σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με (ΜΑΛΝΗ), αλλά και στο 30% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C. Η αύξησή της σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο συνδέεται με αλλοιώσεις των χοληφόρων και αυξημένη ίνωση<sup>28</sup>.

Η ενζυμική δραστηριότητα της γ-GT μπορεί να επάγεται από ορισμένα φάρμακα, όπως τα αντεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φενυτοΐνη, βαρβιτάλη), τη βαρφαρίνη και τα αντισυλληπτικά.

Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (7-10 ημέρες) για αυτό και η ομαλοποίηση των επιπέδων της συμβαίνει αργά.

Συμπερασματικά, λόγω της μικρής ειδικότητας, αλλά της υψηλής ευαισθησίας της για νοσήματα του ήπατος, η γ-GT είναι ιδιαίτερη χρήσιμη για την επιβεβαίωση ηπατικής νόσου και τον αποκλεισμό οστικής νόσου, όταν συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης<sup>2</sup>.

## Χολερυθρίνη

Η χολερυθρίνη αποτελεί το προϊόν του μεταβολισμού της αιμοσφαιρίνης στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Από τη διάσπαση της αίμης προκύπτει η ασύζευκτη χολερυθρίνη (αδιάλυτη), η οποία μεταφέρεται με τη βοήθεια της αλβουμίνης στο ήπαρ και ενώνεται με γλυκουρονικό οξύ (συζευγμένη-διαλυτή) και στη συνέχεια εκκρίνεται στη χολή. Τα αίτια έμμεσης και άμεσης υπερχολερυθριναιμίας φαίνονται στον πίνακα 4.

Οι συνηθέστερες αιτίες **έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας** στους ενήλικες είναι η **αιμόλυση** και το **σύνδρομο Gilbert**. Χρήσιμες εξετάσεις για τη διερεύνηση της αιμόλυσης αποτελούν η LDH, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ο προσδιορισμός των ΔΕΚ. Εκτιμάται ότι η επίπτωση του συνδρόμου Gilbert είναι 5% του γενικού πληθυσμού. Στο σύνδρομο Gilbert τα επίπεδα της χολερυθρίνης σπάνια ξεπερνούν τα 2,5mg/dl και η υπόλοιπη βιοχημεία του ήπατος είναι φυσιολογική. Συνήθως δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις για τη διάγνωση του και πρέπει να διαβεβαιώνουμε τον ασθενή για την καλοήγη φύση αυτής της ενζυμικής διαταραχής<sup>29</sup>.

Η **αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης** αποτελεί συνήθως δείκτη νόσου του ήπατος ή των χοληφόρων. Σε συνδυασμό με υψηλές αμινοτρανσφεράσες παρατηρείται σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα, ισχαιμική ηπατίτιδα ή φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα. Όταν συνοδεύεται από αύξηση και των χολοστατικών ενζύμων, μπορεί να σημαίνει απόφραξη χοληφόρων (λιθίαση, στένωση, νεόπλασμα) ή σε καθυστερημένα διαγνωσμένους ασθενείς με αυτοάνοσα χολοστατικά νοσήματα (πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα).

Ο βαθμός αύξησης της άμεσης χολερυθρίνης σε απόφραξη των χοληφόρων διαφέρει ανάλογα με τη θέση της απόφραξης, τη διάρκεια και την υπάρχουσα ηπατική επάρκεια. Σε χοληδοχολιθίαση η αύξηση είναι απότομη και συνοδεύεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου ενώ σε καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος ο ίκτερος είναι ανώδυνος και προοδευτικός.

Έμμεση υπερχολερυθριναιμία	Άμεση υπερχολερυθριναιμία
<b>1. Αυξημένη παραγωγή:</b> •Αιμόλυση (ενδοαγγειακή-εξωαγγειακή) -χρόνια αιμόλυση δεν προκαλεί αύξηση >5mg/dl σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία •Αναποτελεσματική ερυθροποίηση •Ενζυμική ανεπάρκεια (G-6PD) •Φάρμακα : ριφαμπικίνη, ριμπαβιρίνη, προβενοσίδη	•Απόφραξη χοληφόρων (λιθίαση, νεοπλάσματα, στενώσεις) •Ηπατίτιδα •Κίρρωση •PBC •PSC
<b>2. Ελαττωματική ηπατική πρόσληψη/σύνδεση</b> •Gilbert , Crigler-Najjar (γλυκουρονική μεταφοράση)	•Dubin-Johnson •Rotor •Σηψαιμία •Παρεντερική θρέψη •Χολόσταση κύησης •Φάρμακα

Πίνακας 4.

Μετά τη λύση της απόφραξης η αποκατάσταση των τιμών της χολερυθρίνης συμβαίνει σε δύο φάσεις, πρώτα μία ταχεία πτώση και στη συνέχεια μία βραδεία, που οφείλεται στη σύζευξη της χολερυθρίνης με αλβουμίνη (σύμπλεγμα δ-χολερυθρίνης), που έχει αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής<sup>30</sup>.

Στο σχήμα 6 φαίνεται ένας αλγόριθμος που προτείνεται για τη διερεύνηση της υπερχολερυθριναιμίας.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ίκτερος μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της κύησης σε συχνότητα 1/1500-5000 κυήσεις και είναι ποικίλης βαρύτητας και πρόγνωσης. Η καλοήθης ενδοηπατική χολόσταση συμβαίνει μετά τον 6ο μήνα, το οξύ λιπώδες ήπαρ (1/13000) συνοδεύει εκλαμπία στο 50% των περιπτώσεων και μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων, θρομβοκυττοπενία) προκαλεί μεγάλη αύξηση της χολερυθρίνης και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Η υπερεμεσία, που συμβαίνει σε κάποιες εγκύους στο 1ο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να συνοδεύεται από ίκτερο (καλοήθης).

### Δοκιμασίες συνθετικής ικανότητας ήπατος

Ο προσδιορισμός των επιπέδων αλβουμίνης και του χρόνου προθρομβίνης θεωρούνται δοκιμασίες της ηπατικής συνθετικής λειτουργίας γιατί η ηπατική σύνθεση της αλβουμίνης μειώνεται σε ηπατικές νόσους τελικού σταδίου, ενώ η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης αντανακλά την μειωμένη σύνθεση των παραγόντων πήξης I, II, V, VII και X από το ήπαρ. Στην πραγματικότητα οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ειδικές για το ήπαρ, αφού μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης παρατηρούνται στο νεφρωσικό σύνδρομο, σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης, σε απώλεια πρωτεϊνών από εντεροπάθεια καθώς και σε περιπτώσεις υποθρεψίας<sup>1</sup>.

Ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να είναι παρατεταμένος σε άτομα που λαμβάνουν βαρφαρίνη, σε ανεπάρκεια βιταμίνης K (που είναι απαραίτητη για την ενεργότητα των παραγόντων πήξης II, VII και X), σε συγγενείς διατα-

ραχές πηκτικότητας, σε μαζικές μεταγγίσεις και σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)<sup>2</sup>.

Παρόλα αυτά, όταν υπάρχει διαγνωσμένη ηπατική νόσος, τόσο η αλβουμίνη, όσο και ο χρόνος προθρομβίνης αποτελούν χρήσιμους δείκτες παρακολούθησης της ηπατικής συνθετικής ικανότητας. Σε κίρρωτικούς ασθενείς τα επίπεδα αλβουμίνης έχουν σαφή προγνωστική αξία. Σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα (ιογενή ή τοξική) η παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης είναι απαραίτητη για το χρόνο παραπομπής του ασθενή σε κέντρο μεταμόσχευσης ήπατος.

Σε αποφρακτικό ίκτερο μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση της βιταμίνης K και να αυξηθεί ο χρόνος προθρομβίνης, ο οποίος ομαλοποιείται με παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K.

Τέλος, η διαφορά αλβουμίνης ορού-αλβουμίνης ασκτικού υγρού (αν είναι >1.1 ή <1.1g/dl) βοηθάει στη διευκρίνιση της αιτιολογίας του ασκίτη, αν οφείλεται δηλαδή σε ηπατική διαταραχή/ανεπάρκεια.

### Abstract

Abnormal liver enzymes are useful in the diagnosis and monitoring of patients with symptoms and signs of liver disease but can be detected incidentally in asymptomatic patients conducted routine laboratory tests. The investigation of the latter is a challenge for the clinician to approach the patient and to choose the further appropriate tests which will lead to the diagnosis.

The aim of this article is to present a simple way of interpretation and approach of the abnormal liver biochemistry as well as, algorithms which will help the clinician in understanding the pathophysiology of the hepatic disorder.

**Key words:** Aminotransferases, hepatitis, cholestasis, liver function, liver cirrhosis



Πίνακας 6.



## Βιβλιογραφία

1. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Green RM, Flamm S. *Gastroenterology*. 2002;123:1367-84.
2. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1364-6.
3. Review Epidemiology of autoimmune liver disease. Feld JJ, Heathcote EJ *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Oct; 18(10):1118-28
4. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ *J Med Genet*. 1997 Apr; 34(4):275-8.
5. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India during 1978-81 and 1994-97. Chadha MS, Walimbe AM, Chobe LP, Arankalle VA *Indian J Gastroenterol*. 2003 Jan-Feb; 22(1):11-5.
6. A practice guideline on Wilson disease. Roberts EA, Schilsky ML, Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada *Hepatology*. 2003 Jun; 37(6):1475-92
7. Review Drug-induced hepatotoxicity. Lee WM *N Engl J Med*. 2003 Jul 31; 349(5):474-85
8. Review Alternative medicines and the liver. Fogden E, Neuberger J *Liver Int*. 2003 Aug; 23(4):213-20.
9. Review Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB *Clin Chem*. 2000 Dec; 46(12):2027-49.
10. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC *Am J Med*. 2000 Aug 1; 109(2):109-13
11. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians Edoardo G. Giannini, Roberto Testa, and Vincenzo Savarino *CMAJ*. 2005 February 1; 172(3): 367-379
12. Review Hepatitis B and hepatitis C. Geller SA *Clin Liver Dis*. 2002 May; 6(2):317-34, v.
13. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani, *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2004 Jul; 2(7):625-31
14. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Anciaux ML, Pelletier G, Attali, *Dig Dis Sci*. 1986 May; 31(5): 449-53
15. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov; 97(11):2714-24
16. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92.
17. Nonalcoholic steatohepatitis. Brunt EM. *Semin Liver Dis*, 2004 Feb; 24(1):3-20
18. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Giannini E, Rizzo D, Botta F, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163(2):218-24
19. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hennes EM1, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322
20. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. *Liver Int* 2003; 23(3):139-42
21. Genetic liver disease in adults: early recognition of the three most common causes. Morrison ED, Kowdley KV, *Postgrad Med* 2000;107(2):147-59
22. Diagnosis and management of Hemochromatosis *Hepatology* 2001;33(5):1321-8
23. Liver abnormalities in celiac disease. Abdo A, Meddings J, Swain M. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(2):107-12
24. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. Moss DW. *Clin Chim Acta* 1997;257(1):133-40
25. Drug-induced cholestasis. Velaydham LS, Farrell GC. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(3):287-304
26. Update on primary biliary cirrhosis. Heathcote J. *Can J Gastroenterol* 2000;14(1):43-8
27. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review. Ponsioen CI, Tygat GN. *Am J Gastroenterol* 1998;93(4):515-23
28. Increased levels of gammaGT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels and HGV on this histological damage. Giannini E, Botta F, Fasoli A et al. *Dig Dis Sci* 2001;46(3):524-9
29. The genetic bases of the reduced expression of bilirubin UDO-glucuronotransferase 1 in Gilbert's syndrome. Bosma PJ, Chowdury JR, Bakker C et al. *N Engl J Med* 1995;333(18):1171-5
30. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. Berg PD, Noyer C. *Semin Liver Dis* 1994;4(4):346-55