

THE SIGNIFICANCE OF CYTOLYSIS SYNDROME IN CHILDREN

Laura Mihaela Trandafir¹, Georgeta Diaconu¹,
Iulia Carmen Straticiu Ciongradi², Eugen Cirdeiu¹,
Dana Teodora Anton Paduraru¹

¹3rd Clinic of Pediatrics, "Sfânta Maria" Emergency Children's Hospital,
"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi

²Clinic of Pediatric Surgery, "Sfânta Maria" Emergency Children's Hospital,
"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi

ABSTRACT

The measurement of aminotransferases levels has become part of the routine biochemical tests done in children regardless of their clinical symptoms. Aminotransferases (ALT, AST) are tissue necrosis markers which change in both hepatic and extra-hepatic conditions. The aim of this study was to establish the etiology and clinical significance of the cytolysis syndrome without cholestasis in children hospitalized for various pediatric conditions.

The study group consisted of 394 children (aged between 1.5 months and 16 years) with elevated values of ALT, AST. The investigation protocol applied included history, full physical examination, complete biological investigations, viral markers and liver ultrasounds. Depending on the aminotransferases values as compared to the normal value (NV), the patients were included in 3 study subgroups: 222 patients with slightly elevated transaminase values ($< 2 \times \text{NV}$) (subgroup I), 164 patients with ALT and AST values between $2-3 \times \text{NV}$ (subgroup II) and 8 patients with TGP, TGO values $> 3 \times \text{NV}$ (subgroup III).

The ALT and AST values were determined monthly during the first 3 months, and then every 2 to 6 months. In all groups the etiology was dominated by acute bacterial (respiratory, urinary, digestive) and viral (Epstein Barr, Citomegalovirus infection) conditions.

Other causes of cytolysis syndrome were nutritional and metabolic diseases (obesity, mellitus diabetes, phenylketonuria, cystic fibrosis, congenital hypothyroidism). The etiology remained unclear in 20.31% of the cases, yet the transaminase values returned to normal after 6 months with diet and hepatoprotective therapy.

Slightly elevated ALT and AST values do not require thorough investigations, as they usually return to normal within the first three months. On the other hand, mildly and severe increases, which persist after three months therapy require further investigation to determine the etiology (viral infections, autoimmune, nutritional and metabolic diseases).

Key words: aminotransferases, cytolysis syndrome, child

The measurement of ALT (alanine transaminase) and AST (aspartate transaminase) levels has become part of the routine biochemical tests done in children regardless of their clinical symptoms. Aminotransferase are tissue necrosis markers which change in both hepatic and extra-hepatic conditions. ALT values increase especially in hepatic conditions, whereas AST values increase in muscular, cardiac, renal, lung and pancreatic conditions (1). The liver is a complex organ, which has many functions, and therefore no biochemical test can assess the overall liver activity by itself. Anam-

nesis and clinical exams play an important part in hepatic function assessment, yet hepatic function tests such as albumin, prothrombin time and bilirubin are mandatory (2). Since aminotransferase determinations are not hepatic function tests, the liver may function normally despite some isolated increases in these values.

The aim of this study was to establish the etiology and clinical significance of the cytolysis syndrome without cholestasis in children hospitalized for various other pediatric conditions.

Corresponding author:

Laura Mihaela Trandafir, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, 62 Vasile Lupu str., Iasi

MATERIAL AND METHOD

Our research was conducted on a group of 394 children (aged between 1.5 months and 16 years) hospitalized in the 3rd Pediatric Clinic and the Pediatric Surgery Clinic of the “Sfânta Maria” Children’s Emergency Hospital of Iași for various pediatric disorders (acute conditions, nutrition- and metabolism-related diseases) and medical and surgical abdomen (infected biliary malformations) between 1 January 2012 and 31 December 2012, in whom high transaminase values were detected. Aminotransferase were included in the set of usual tests done in all the hospitalized patients throughout the period under survey. The normal value (NV) of ALT ranged between 10 and 45 UI/l, whereas that of AST ranged between 8 and 37 UI/l.

Inclusion criteria in the study were elevated ALT, AST.

The exclusion criteria from the study group were: altered values of other hepatic tests (bilirubin, albumin, prothrombin time, alkaline phosphatase, gamma GT, fibrinogen, serum iron, protein electrophoresis), family history of hepatic diseases, clinical or laboratory signs of hemolysis, blood transfusions prior to their hospitalization, known chronic diseases for which the patients were given chronic medication.

The investigation protocol applied to all the children suffering from the liver cytolysis syndrome included complete history, full physical examination, biological investigations (inflammatory syndrome, hepatic syndromes, lipid, protein and carbohydrate metabolism, urinalysis and urine culture, stool examination) and liver ultrasounds. The viral markers (HBs antigen, anti-hepatitis C virus antibodies, anti-Epstein Barr, anti-Cytomegalovirus), anti-Toxoplasma antibodies, muscular enzymes, thyroid hormones, anti-transglutaminase antibodies and iontophoresis were determined in patients with ALT and AST values two times higher than the normal value, which persisted for more than three months. The autoimmunity markers were determined only in patients with ALT and AST values that remained high after 6 months of hepatoprotective therapy.

All the patients were treated for their primary condition and they were also given hepatoprotective drugs. The ALT and AST values were determined monthly during the first 3 months, and then every 2 to 6 months, after hepatocytolysis identification. Whenever the high ALT and AST values persisted for more than 6 months, the condition was considered chronic.

The investigation protocol applied to all the children suffering from the liver cytolysis syndrome included complete history, full physical examination, biological investigations (inflammatory syndrome, hepatic syndromes, lipid, protein and carbohydrate metabolism, urinalysis and urine culture, stool examination) and liver ultrasounds. The viral markers (HBs antigen, anti-hepatitis C virus antibodies, anti-Epstein Barr, anti-Cytomegalovirus), anti-Toxoplasma antibodies, muscular enzymes, thyroid hormones, anti-transglutaminase antibodies and iontophoresis were determined in patients with ALT and AST values two times higher than the NV, which persisted for more than three months. The autoimmunity markers were determined only in patients with ALT and AST values that remained high after 6 months of hepatoprotective therapy.

All the patients were treated for their primary condition and they were also given hepatoprotective drugs. The ALT and AST values were determined monthly during the first 3 months, and then every 2 to 6 months, after hepatocytolysis identification. Whenever the high AST and ALT values persisted for more than 6 months, the condition was considered chronic.

Depending on the ALT and AST values as compared to the NV, the patients were included in 3 study subgroups:

The first subgroup included 222 patients with high ALT and AST values, which were however lower than 2xNV.

The second subgroup included 164 patients whose ALT and AST values were between 2 and 3xNV.

The third subgroup included 8 patients with ALT, AST values exceeding 3xNV.

RESULTS

The cytolysis syndrome was detected in 394 patients hospitalized in the 3rd Pediatric Clinic during the term under survey.

Please note that most of the patients experienced slight average ALT and AST increases.

In the first subgroup, the etiology of the cytolysis syndrome was dominated by acute respiratory, digestive and urinary infections (42.40%), followed by viral infections - Epstein Barr (EB) (6.91%) and Cytomegalovirus (CMV) (4.61%) and finally parasitic infections with *Toxoplasma gondii* in 4 cases and *Giardia lamblia* in 20 cases. Obesity and overweight were associated with mild amino-

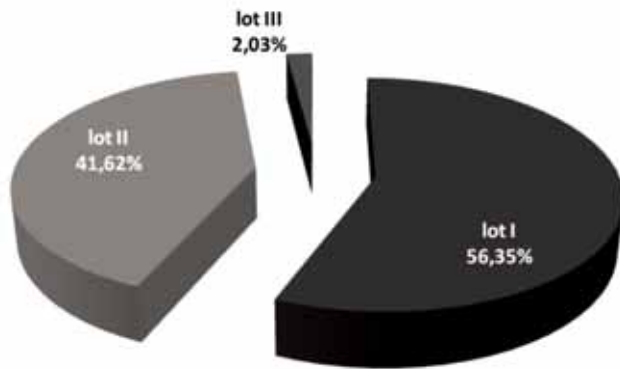


FIGURE 1. Patients' distribution depending on their aminotransferase values

transferase increases in 6.91% of the cases. Its etiology could not be detected in 28.11% of the cases.

The etiology of the conditions associated with mild ALT and AST increases (below 2NV) on age groups is shown in the Table 1.

TABLE 1. Etiology of the cytolysis syndrome on age groups in the first subgroup

Age	Etiology	No of patients	Frequent %
0-1 year	Acute infections	55	24.77
	VEB infection	3	1.35
	CMV infection	2	0.90
1-3 years	Acute infections	22	9.90
	EBV infection	4	1.80
	CMV infection	5	2.25
	Lambliasis	5	2.25
Over 3 years	Acute infections	15	6.75
	Obesity	15	6.75
	CMV infection	8	3.60
	EB infection	8	3.60
	Toxoplasmosis	4	1.80
	Lambliasis	15	6.75

Please note that as far as young age is concerned, disease etiology was dominated by acute viral or bacterial infections (24.77%), whereas in older children and adolescents obesity and parasitosis (6.75%) were most commonly associated.

In the second subgroup, 50.61% of the cases presented acute severe conditions with sepsis: E. Coli urinary tract infection in infants, bacterial pneumonia, acute otitis media, acute diarrheic disease caused by Campylobacter Jejuni. Nutrition- and metabolism-related diseases were also responsible for elevated aminotransferases: diabetes mellitus (3.15%), obesity (11.58%) and phenylketonuria (1.82%). A persistent cytolysis syndrome required IgA and IgG anti-transglutaminase antibodies testing, which enabled us to diagnose a celiac disease (CD) (1 case).

TABLE 2. Etiology of the cytolysis syndrome on age groups in the second subgroup

Age	Etiology	No of patients	Frequency %
0-1 year of age	Acute infections	66	40.24
	EBV infection	2	1.21
	CMV infection	2	1.21
1-3 years of age	Acute infections	14	8.53
	EBV infection	3	1.82
	CMV infection	2	1.21
Over 3 years of age	Acute infections	5	3.04
	Obesity	19	11.58
	CMV infection	6	3.65
	EBV infection	10	6.09
	Diabetes mellitus tip I	7	3.15
	Toxoplasmosis	4	2.43
	Cystic Fibrosis	4	2.43
	Phenylketonuria	3	1.82
	Congenital hypotiroidism	4	2.43
	Celiac Disease	1	0.60

In the third subgroup, the 8 patients included, who's ALT and AST values were 3 times higher than the NV, suffered from: infectious mononucleosis in 4 cases, E. coli urinary tract infection in 2 cases, acute pneumococcal otitis media in 1 case and infected biliary tract malformations in 1 case.

The dynamic evolution of the ALT and AST values in the three subgroups after 3 and 6 months, respectively, is shown in Fig. 2.

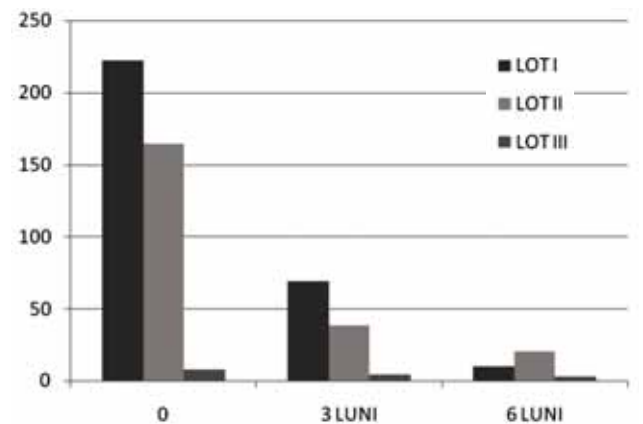


FIGURE 2. Evolution of the ALT, AST in the three subgroups

After 6 months of etiological treatment and hepatoprotective therapy, the transaminase values became normal in patients suffering from acute (respiratory, urinary, digestive) and viral conditions, as well as intestinal infestation. The values remained high, yet they did not exceed 2 times the NV, in case of FC, obesity, inborn hypothyroidism, phenylketonuria, infectious mononucleosis.

DISCUSSIONS

The liver biochemical tests assessed hepatic function and/or injury and they are important markers for evaluating the intensity, complexity and morphofunctional liver lesions: hepatocellular injury, intra- or extra-hepatic cholestasis, infiltrating diseases of the liver, impairment of hepatic synthesis (3). The common serum liver chemistry tests are noted in Table 3.

TABLE 3. The Common Serum Liver Chemistry Tests (3)

Liver chemistry test	Clinical implication of abnormality
Alanine aminotransferase	Hepatocellular damage
Aspartate aminotransferase	Hepatocellular damage
Bilirubin Cholestasis,	Bilirubin Cholestasis, impaired conjugation, or biliary obstruction
Alkaline phosphatase	Cholestasis, infiltrative disease, or biliary obstruction
Prothrombin time	Synthetic function
Synthetic function	Synthetic function
Albumin	Synthetic function
Gamma glutamyltransferase	Cholestasis or biliary obstruction
Bile acids	Cholestasis or biliary obstruction
5'-Nucleotidase	Hepatocellular damage, not specific for hepatic disease
Lactate dehydrogenase	

The aminotransferases are intracellular enzymes that are markers of hepatocellular injury. These enzymes - aspartate aminotransferase or AST and alanine aminotransferase or ALT catalyze the transfer of amino groups to form the hepatic metabolites pyruvate and oxaloacetate, respectively (4,5).

ALT is primarily localized to the liver but the AST is present in a wide variety of tissues like the heart, skeletal muscle, kidney, brain and liver. ALT increased level in the circulation is more specific for liver damage than AST (4).

There are multiple causes for elevated liver enzymes: hypoxic-ischemic mechanism or bacterial toxins in sepsis, hepatitis viruses (A, B, C, D, E, Epstein Barr virus, cytomegalovirus), drugs that cause liver injury (NSAIDs, antibiotics, statins, antiepileptics, anti-tuberculosis), autoimmune diseases, nutritional and metabolic, endocrine. In infection, the mechanism of hepatocellular injury is complex, due on the one hand, hypoxia, dehydration, bacterial toxins, and on the other hand drug action: antibiotics (Erythromycin, Augmentin Bi-septol, Rifampicin, Hydrazide, Nitrofurantoin), antithermal (Acetaminophen, Ibuprofen) (3).

The hepatocytolysis syndrome is current in pediatric practice. The high GPT and GOT values detected accidentally in children hospitalized for various acute or chronic conditions required a full investigation of their hepatic function in order to

define the clinical significance of the cytolysis syndrome.

We noted in our research that in 56.35% of the cases the ALT and AST values were only slightly higher (they did not exceed 2xNV). The hepatocytolysis causes were pulmonary infections (acute rhinopharyngitis, interstitial pneumonia, acute otitis media) in 43.56% of the cases and intestinal infestation (lambliasis, oxiurosis) in 9.22% of the cases. After one month of basic condition treatment and hepatoprotective therapy, the ALT and AST values went down to normal. If the ALT and AST values were still slightly higher after 30 days of hepatoprotective therapy, the anti-EB and anti-CMV antibodies were then measured and the tests revealed the presence of IgG antibodies in all these cases, the latter being markers of the old infection and the absence of any IgM antibodies. 28.11% of the cases exhibited slightly higher ALT and AST values, the cause of which remained unknown. In these patients, only the transaminase levels were higher, as the other hepatic tests (bilirubin, albumin, prothrombin time, alkaline phosphatase, gamma GT, fibrinogen, serum iron, protein electrophoresis) were normal. 6 months later, their transaminase levels had also returned to normal.

In the second subgroup, the etiology of the cytolysis syndrome was due in 51.82% of the cases (85 patients) to serious acute septic conditions accompanied by fever: Escherichia Coli urinary tract infection in infants and babies, bacterial pneumonia, acute otitis media, acute diarrhea caused by Campylobacter Jejuni in older children. In this case, in addition to the hypoxic-ischemic mechanism, we also suspected the toxic mechanism inherent to antipyretic drugs (Ibuprofen, Acetaminophen administered at home before hospitalization to alleviate high persistent fever, but without however exceeding the toxic threshold). After the basic disease had been treated, the ALT and AST values remained slightly higher, but returned to normal within the following 3 months.

High transaminase levels (over 2xNV) also require anti-Epstein Barr, anti-Cytomegalovirus and anti-Toxoplasma antibodies tests. Acute EB infection was identified in 5 cases, whereas 10 cases had suffered from an old infection revealed by the presence of the anti-EB antibodies of the IgG type. Anti-CMV antibodies of the IgM types were detected in 4 cases (two infants with neonatal hepatitis and two children aged 3 or older), whereas 6 cases exhibited IgG antibodies.

11.59% of the 164 patients with hypertransaminasemia which was 2 to 3xNV were diagnosed with

various degrees of obesity. After they have been put on a low-calorie diet, with physical exercises and hepatoprotective therapy, the transaminase levels returned to normal in 15 cases. As he did not adhere to the low-calorie diet and to a healthy lifestyle, one of the patients later developed type II diabetes mellitus, whereas another one still had slightly higher transaminase values (below 2 times the NV), high LDL cholesterol levels, and the liver ultrasound revealed steatosis and hepatomegaly. The liver was not punctured for biopsy. Literature data show that the hepatic enzyme changes are significantly correlated with the parameters defining the metabolic syndrome: obesity, insulin resistance, glycemia and lipid levels. Thus, in obese patients, their transaminase levels are predictive of their later developing fasting hyperglycemia, hypertriglyceridemia, HDL-cholesterol decrease and type 2 diabetes onset (6,7,8). 7 of the patients known as suffering from type 1 diabetes mellitus experienced altered transaminase values during periods of metabolic imbalance and ketoacidosis, yet these values returned to normal when the glycemia levels were under control.

Cystic fibrosis (CF) may be associated with elevated ALT and AST. High transaminase values were detected in four patients known to suffer from CF. In two of the patients, they were associated with high bilirubin and alkaline phosphatase values. Their transaminase levels returned to normal 6 months after the hepatoprotective and ursodeoxycholic acid therapy had been started. In our research, we have not discovered a single child in whom hepatocytolysis was an initial manifestation of the disease.

Moderate transaminase levels were also detected in patients identified by neonatal screening: 3 infants with phenylketonuria and 4 infants with in-born hypothyroidism. Under proper therapy, the transaminase values returned to normal in 2 cases after 3 months and in all the infants after 6 months.

A single child exhibited persistent hepatocytolysis syndrome after three months of proper food diet and hepatoprotective therapy, which urged us to test her IgA and IgG anti-transglutaminase antibodies levels, which enabled us to set the diagnosis of

celiac disease (CD). Our research showed that 4% of the patients with cryptogenic hepatitis actually suffered from the silent form of CD, which means that the serologic anti-transglutaminase antibodies screening is imperative for diagnosis setting (10).

The etiology of the disease was determined in all the children included in the third subgroup, who showed important ALT and AST value increases: infectious mononucleosis in 3 cases, *E. coli* infection of the urinary tract in 2 infants and acute pneumococcal otitis media in 2 young children. One child with high values of ALT, AST was diagnosed with biliary tract malformations and in evolution surgical treatment was necessary. Under proper therapy, the aminotransferases values returned to normal after 3 months, whereas those of the children having suffered Epstein Barr virus infections dropped dynamically and returned to normal after 6 months.

The etiology of the disease remained unclear in 20.31% of the cases, yet the transaminase values returned to normal after 6 months with diet and hepatoprotective therapy. In this case, we considered this temporary ALT and AST elevations as cryptogenic, as it was not accompanied by clinical symptoms or by alterations of the tests assessing the patients' hepatic function (albumin, prothrombin time, bilirubin).

CONCLUSIONS

Aminotransferases (ALT, AST) are important hepatic dysfunction markers, yet they are not hepatic function tests and hence they should not be used to determine the severity and prognosis of the hepatic disease. The etiology of the isolated cytotoxicity syndrome is extremely varied in children, the subsequent hepatic involvement management depending on the underlying disease. Slightly elevated ALT and AST values do not require thorough investigations, as they usually return to normal within the first three months. On the other hand, mildly and severe increases, which persist after three months therapy require further investigation to determine the etiology (viral infections, autoimmune, nutritional and metabolic diseases).

REFERENCES

1. **Pratt D.S., Marshall M.K.** Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1266–1271.
2. **Collier J., Bassendine M.** How to respond to abnormal liver function tests. *Clin Med.* 2002; 2(5):406-409.
3. **Green R.M.** AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology.* 2006; 123: 1367-1384.
4. **Limdi J.K., Hyde G.M.** Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79:307–312.

5. **Thapa B.R., Walia A.** Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007; 74: 663-671.
6. **Church T.S., Kuk J.L., Ross R. et al.** Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 2023–2030.
7. **Seppala-Lindroos A., Vehkavaara S., Hakkinen A.M. et al.** Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.
8. **Hanley A.J.G., Williams K., Festa A. et al.** Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005; 54:3140-3147.
9. **Patriquin H., Lenaerts C., Smith L. et al.** Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis: US-Biochemical Comparison in 195 Patients; *Radiology*; 1999; 211:229–232.
10. **Turcu A., Leveque L., Bielefeld P. et al.** Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver test: is it always celiac disease? *Am J Gastroenterol*; 2005;100: 2472-2477.

SEMNIIFICAȚIA SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPIL – STUDIU CAZUISTIC

Laura Mihaela Trandafir¹, Georgeta Diaconu¹,
Iulia Carmen Straticiu Ciongradi², Eugen Cîrdeiu¹, Dana Teodora Anton Păduraru¹

¹Clinica a III-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

²Clinica de Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii
„Sfânta Maria“, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

REZUMAT

Determinarea valorilor transaminazelor face parte din protocolul de investigații biochimice de rutină care se efectuează la copil, indiferent de simptomatologia clinică. Transaminazele (TGP, TGO) sunt markeri ai leziunilor tisulare care se modifică atât în afecțiuni hepatice, cât și extrahepatice. Scopul acestui studiu a fost de a stabili etiologia și semnificația clinică a sindromului de citoliză hepatică fără colestază la copiii internați pentru diverse afecțiuni pediatrice. Lotul de studiu a cuprins 394 de copii (cu vârsta cuprinsă între 1,5 luni și 16 ani) la care au fost decelate valori crescute ale transaminazelor. Protocolul de investigații a cuprins anamneza, examenul fizic, investigațiile biologice complete, markerii virali și ecografia hepatică. În funcție de valoarea transaminazelor față de valoarea normală (VN), pacienții au fost incluși în trei loturi de studiu: 222 pacienți cu creșteri ușoare ale TGP, TGO (< 2xVN) (lotul I), 164 pacienți cu TGP, TGO între 2-3xVN (lotul II) și 8 pacienți cu TGP, TGO > 3xVN (lotul III). Valoarea transaminazelor a fost determinată lunar în primele 3 luni, iar ulterior, la interval de 2 până la 6 luni din momentul identificării hepatocitolizei. În toate loturile etiologia sindromului de citoliză a fost dominată de afecțiunile acute bacteriene (respiratorii, urinare, digestive) și virale (infecția cu virus Epstein Barr, Citomegalovirus). Alte cauze ale sindromului de citoliză au fost bolile nutriționale și de metabolism (obezitatea, diabetul zaharat, feniilcetonuria, fibroza chistică, hipotiroidismul congenital). În 20,31% dintre cazuri etiologia nu a fost elucidată, dar valoarea transaminazelor la 6 luni s-a normalizat ca urmare a dietei și hepatoprotectorilor. Creșterile ușoare ale valorii TGP, TGO nu necesită investigații laborioase, ele normalizându-se în primele trei luni. Creșterile medii și severe, persistente după trei luni de tratament, impun continuarea investigațiilor pentru stabilirea etiologiei (infecții virale, boli autoimune, nutriționale și de metabolism).

Cuvinte cheie: transaminaze, sindrom de citoliză, copil

Determinarea valorilor transaminazelor TGP (alaninaminotransferaza) și TGO (aspartataminotransferaza) face parte din protocolul de analize uzuale care se efectuează la copil, indiferent de simptomatologia clinică. Transaminazele (markeri ai leziunilor tisulare) se modifică atât în afecțiuni hepatice cât și extrahepatice. Creșterea TGP se întâlnește predominant în afecțiunile hepatice, iar a TGO atât în afecțiunile hepatice, cât și în cele musculare, cardiace, renale, pulmonare, pancreatice (1). Ficatul este un organ complex, cu multiple funcții, astfel că nici un test biochimic singur nu poate evalua activitatea globală a acestuia. Evaluarea funcției hepatice cuprinde anamneza, examenul clinic care au un rol important și testele funcționale hepatice

reprezentate de albumină, timpul de protrombină, bilirubina care trebuie obligatoriu alăturate valorilor TGP, TGO (2). Transaminazele nu sunt în exclusivitate teste funcționale hepatice, astfel încât creșterea izolată a acestora se poate însoți de funcție hepatică normală.

Scopul acestui studiu a fost de a stabili etiologia și semnificația clinică a sindromului de citoliză hepatică fără colestază la copiii internați pentru diverse afecțiuni pediatrice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu 394 de copii (cu vârsta cuprinsă între 1,5 luni și 16 ani) internați în Clinica

Adresa de corespondență:

Laura Mihaela Trandafir, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

III Pediatrie și Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copiii „Sfânta Maria“ Iași pentru diverse afecțiuni pediatrice (afecțiuni acute, boli nutriționale și de metabolism) și abdomen medico-chirurgical (malformații de căi biliare infectate) în perioada 1 ianuarie 2012-31 decembrie 2012, la care au fost decelate valori crescute ale transaminazelor. Transaminazele au intrat în protocolul de analize uzuale care s-au efectuat la toți pacienții internați în perioada studiată. Valoarea normală (VN) a TGP a fost cuprinsă între 10-45 UI/l, iar a TGO între 8-37 UI/l.

Criteriile de includere în studiu au fost valorile crescute ale TGP și TGO.

Criteriile de excludere din lotul de studiu au fost: modificarea altor teste hepatice (bilirubina, albumina, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, gamma glutamiltranspeptidaza, fibrinogenul, fierul seric, electroforeza proteinelor), istoricul familial de boli hepatice, semne clinice sau de laborator dehemoliză, transfuzii de sânge primite anterior internării, boli cronice cunoscute pentru care pacienții primeau medicație cronică.

Protocolul de investigații efectuat tuturor copiilor cu sindrom de citoliză a cuprins anamneza completă, examenul fizic, investigații biologice (sindromul inflamator, sindroamele hepatice, metabolismul lipidic, proteic, glucidic, sumar de urină și urocultura, examenul complet al materiilor fecale) și ecografia hepatică. Markerii virali (antigen HBs, anticorpii anti-virus hepatitic C, anti-Epstein Barr, anti-Citomegalovirus), anticorpii anti-Toxoplasma, enzimele musculare, hormonii tiroidieni, anticorpii anti-transglutaminază, iontoforeza s-au efectuat la pacienții cu valori ale TGP, TGO mai mari de 2xVN și care au persistat mai mult de trei luni. Markerii de autoimunitate s-au efectuat doar la pacienții la care valorile TGP, TGO s-au menținut crescute după 6 luni de tratament cu hepatoprotectoare.

Toți pacienții au primit tratamentul afecțiunii de bază și hepatoprotectoare. Valoarea transaminazelor a fost determinată lunar în primele 3 luni, iar ulterior la interval de 2 luni, până la 6 luni din momentul identificării hepatocitolizei. Persistența valorilor crescute ale TGP, TGO peste 6 luni a fost considerată cronică.

În funcție de creșterea TGP, TGO față de VN, pacienții au fost împărțiți în 3 loturi de studiu:

Lotul I: 222 de pacienți cu valoriale TGP, TGO crescute, fără a depăși 2 x VN.

Lotul II: 164 de pacienți cu valori ale TGP, TGO de 2-3 x VN.

Lotul III: 8 pacienți cu valori ale TGP, TGO peste 3 x VN.

REZULTATE

Sindromul de citoliză a fost identificat la 394 de pacienți internați în Clinica III Pediatrie în perioada studiată.

Analiza globală în funcție de valoarea transaminazelor a evidențiat că cei mai mulți pacienți au prezentat creșteri ușoare și medii ale TGP și TGO (Fig. 1).

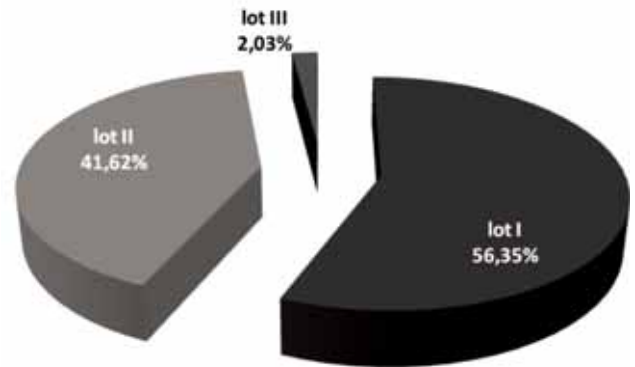


FIGURA 1. Repartiția pacienților în funcție de valoarea transaminazelor

În lotul I etiologia sindromului de citoliză a fost dominată de infecțiile acuterespiratorii, digestive, urinare (42,40%), urmate de infecțiile virale – Epstein Barr (EB) (6,91%) și Citomegalovirus (CMV) (4,61%), infestații parazitare cu *Giardia lamblia* (9,22%) și *Toxoplasma gondii* (1,84%). În 6,91% dintre cazuri obezitatea și excesul ponderal s-au asociat cu creșterea ușoară a transaminazelor. Etiologia nu a putut fi precizată în 28,11% dintre cazuri.

Etiologia afecțiunilor asociate cu creșteri ușoare (sub 2 x VN) a TGP, TGO pe grupe de vârstă este reprezentată în Tabelul 1.

TABELUL 1. Etiologia sindromului de hepatocitoliză pe grupe de vârstă în lotul I

Vârsta	Etiologia	Nr. pacienți	Frecvența %
0-1 an	Infecții acute	55	24,77
	Infecție cu VEB	3	1,35
	Infecție cu CMV	2	0,90
1-3 ani	Infecții acute	22	9,90
	Infecție cu VEB	4	1,80
	Infecție cu CMV	5	2,25
	Lambliaza	5	2,25
Peste 3 ani	Infecții acute	15	6,75
	Obezitatea	15	6,75
	Infecție cu CMV	8	3,60
	Infecție cu EB	8	3,60
	Toxoplasmoza dobândită	4	1,80
	Lambliaza	15	6,75

Vârsta mică a fost dominată etiologic de infecțiile acute virale sau bacteriene (24,77%), în timp

ce la copilul mare și adolescent, alături de infecțiile respiratorii acute (6,75%), se asociază ca factor de risc obezitatea (6,75%) și infestația lambliazică (6,75%).

În lotul II, 50,61% din cazuri prezentau afecțiuni grave, cu tablou clinic de sepsis: infecția de tract urinar cu *Escherichia Coli* (*E.coli*) la sugar, pneumoniile bacteriene, otita medie acută, boala diareică acută cu *Campylobacter Jejuni*. Bolile de nutriție și metabolism s-au asociat cu valori crescute ale transaminazelor: DZ (3,15%), obezitatea (11,58%), fenilketonuria (1,82%). Persistența sindromului de hepatocitoliză a impus extinderea explorărilor, ceea ce a dus la descoperirea pozitivității anticorpilor anti-transglutaminază tisulară tip IgA și IgG (1 caz), încadrând bolnavul în diagnosticul de boală celiacă (BC).

TABELUL 2. Etiologia sindromului de hepatocitoliză pe grupe de vârstă în lotul II

Vârsta	Etiologia	Nr. pacienți	Frecvența %
0-1 an	Infecții acute	66	40,24
	Infecție cu VEB	2	1,21
	Infecție cu CMV	2	1,21
1-3 ani	Infecții acute	14	8,53
	Infecție cu VEB	3	1,82
	Infecție cu CMV	2	1,21
Peste 3 ani	Infecții acute	5	3,04
	Obezitate	19	11,58
	Infecție cu CMV	6	3,65
	Infecție cu EB	10	6,09
	Diabet zaharat tip I	7	3,15
	Toxoplasmoza dobândită	4	2,43
	Fibroza chistică	4	2,43
	Fenilketonurie	3	1,82
	Hipotiroidism	4	2,43
	Boala celiacă	1	0,60

În lotul III, cei 8 pacienți cu valori ale TGP, TGO mai mari de 3 ori VN au prezentat: mononucleoză infecțioasă în 3 cazuri, infecție de tract urinar cu *E coli* în 2 cazuri, otită medie acută cu *Pneumococ* în 2 cazuri și un caz cu malformație de căi bilare suprainfectată bacterian.

Evoluția în dinamică a valorii TGP, TGO la 3 luni și 6 luni în cele 3 loturi de studiu este reprezentată în Fig. 2.

După 6 luni de tratament al afecțiunilor de bază și hepatoprotectoare valoarea transaminazelor s-a normalizat în cazul pacienților cu afecțiuni acute respiratorii, urinare, digestive (virale, bacteriene), parazitoze intestinale. Valorile s-au menținut crescute, dar cu valori sub 2 x VN, în FC, obezitate, hipotiroidism congenital, fenilketonurie, mononucleoză infecțioasă.

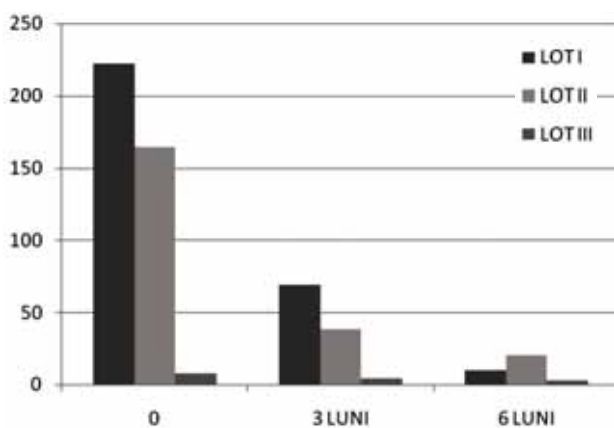


FIGURA 2. Evoluția valorii transaminazelor în cele trei loturi de studiu

DISCUȚII

Testele biochimice hepatice explorează modificările funcționale și reprezintă markeri pentru aprecierea intensității, complexității și predominanței leziunii morfofuncționale hepatice: leziuni hepatocelulare, colestaza intra- sau extrahepatică, leziuni infiltrative, de alterare a funcției de sinteză hepatică (3). Principalele investigații biochimice utilizate pentru evaluarea funcției hepatice sunt reprezentate în Tabelul 3.

TABELUL 3. Principalele teste funcționale hepatice (3)

Testul biochimic	Semnificația clinică
TGP	Leziuni hepatocelulare
TGO	Leziuni hepatocelulare
Bilirubina	Colestază, afectare conjugării sau obstrucție biliară
Fosfataza alcalină	Colestază, afectare conjugării sau obstrucție biliară
Timpul de protrombină	Funcția de sinteză
Albumina	Funcția de sinteză
Gamma glutamil-transpeptidaza	Colestază sau obstrucție biliară
Acizii biliari	Colestază sau obstrucție biliară
5-nucleotidaza	Colestază sau obstrucție biliară
Lactat dehidrogenaza	Leziuni hepatocelulare, dar nu sunt specifice pentru ficat

Testele enzimice serice specifice ficatului permit diferențierea leziunilor hepatocelulare de afecțiunile colestatice și orientează protocolul de investigații în vederea stabilirii diagnosticului. Transaminazele sunt indicatori ai leziunilor hepatocelulare și sunt reprezentate de TGP sau alaninaminotransferaza și TGO sau aspartataminotransferaza. Sunt enzime implicate în gluconeogeneză prin catalizarea transferului grupării amino din acidul aspartic sau alanina din acidul cetoglutaric în producerea acidului oxalacetic și, respectiv, acidul piruvic (4,5).

TGP este o enzimă din citozolul celular care se găsește în concentrație ridicată în ficat. TGO este o

enzimă care se găsește în mitocondriile și citozolul celulelor din ficat, miocard, mușchi striati, rinichi, creier, plămâni, leucocite, hematii. Comparativ cu TGP, TGO are sensibilitate și specificitate mai scăzută pentru ficat (4).

Creșterea enzimelor hepatice recunoaște diferite cauze: mecanism hipoxic-ischemic sau toxinele bacteriene în stările septice, virusurile cu tropism hepatic (A, B, C, D, E, Epstein Barr, Citomegalovirus), medicamentele care determină leziuni hepatice (antiinflamatorii nesteroidiene, antibiotice, statine, antiepileptice, tuberculostatice), bolile autoimune, de nutriție și metabolism, endocrine. În infecții, mecanismul de producere a leziunilor hepatocelulare este complex, datorat pe de o parte hipoxiei, deshidratării, toxinelor bacteriene și, pe de altă parte acțiunii medicamentelor: antibiotice (Eritromicina, Augmentinul, Biseptolul, Rifampicina, Hidrazida, Nitrofurantoinul), antitermice (Acetaminofen, Ibuprofen) (3).

Sindromul de citoliză hepatică este frecvent întâlnit în practica pediatrică. Descoperirea întâmplătoare a valorilor crescute a TGP, TGO la copiii internați pentru diverse afecțiuni, acute sau cronice, a impus investigarea completă a funcției hepatice pentru a stabili semnificația clinică a sindromului citolitic, anatomo-fiziologia, mecanismele implicate în creșterea transaminazelor.

În studiul realizat s-a observat că în 56,35% dintre cazuri creșterea valorii TGP, TGO a fost ușoară (sub 2 x VN). Infecțiile respiratorii (rinofaringita acută, pneumonia alveolo-interstițială, otita medie acută) (43,56% din cazuri), parazitozele intestinale (Giardiaza, oxiuroza) în 9,22% dintre cazuri au fost însoțite de citoliză (creșteri sub 2xVN) reversibilă. Spitalizarea a fost determinată în majoritatea cazurilor de evoluția recidivantă sau trenantă a afecțiunilor amintite, tulburările homeostatice implicând: tulburările de nutriție, febra, tratamentul cu antitermice, antibiotice. În majoritatea cazurilor, după o lună de tratament a afecțiunii de bază și tratament cu hepatoprotectoare, valoarea TGP, TGO s-a normalizat. Persistența valorilor ușor crescute ale TGP, TGO după 30 de zile de tratament cu hepatoprotectoare a determinat efectuarea ulterioară a anticorpilor anti-EB, anti-CMV care a evidențiat prezența anticorpilor de tip IgG în toate cazurile, markeri ai infecției vechi, fără prezența anticorpilor de tip IgM. Creșterea ușoară a TGP, TGO de cauză necunoscută a fost întâlnită în 28,11% dintre cazuri. La acești pacienți în afară de creșterea transaminazelor, celelalte teste hepatice (bilirubina, albumina, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, gamma glutamiltranspeptidaza, fibrinogenul, fierul seric,

electroforeza proteinelor) au fost normale, valoarea transaminazelor normalizându-se în primele 6 luni.

În lotul II, sindromul de citoliză s-a înscris în 51,82% dintre cazuri (85 pacienți) în tabloul unor afecțiuni acute grave, cu sepsis și febră, paleta diagnostică cuprinzând: infecția de tract urinar cu E. Coli la sugar și copilul mic, pneumonii bacteriene, otita medie acută, boala diareică acută cu Campylobacter Jejuni la vârste mai mari. În această situație, pe lângă mecanismul hipoxic-ischemic s-a suspiciat și mecanismul toxic al antitermicelor (Ibuprofen, Acetaminofen) administrate la domiciliu anterior internării datorită febrei înalte, persistente; nu s-a semnalat depășirea dozei toxice. După tratarea bolii de bază valorile TGP, TGO au persistat ușor crescute, dar cu normalizare la 3 luni.

Valori crescute ale transaminazelor (peste 2xVN) au fost determinate de infecții virale anterioare sau în evoluție. Infecția acută cu EB a fost identificată în 5 cazuri, în timp ce infecția veche cu prezența anticorpilor anti EB tip IgG a fost diagnosticată în 10 cazuri. Anticorpilor anti-CMV tip IgM au fost prezenți în 4 cazuri (doi sugari cu hepatită neonatală și doi copii cu vârsta peste 3 ani), iar în 6 cazuri au fost prezenți anticorpilor tip IgG.

Din totalul de 164 de pacienți cu hipertransaminazemie între 2 și 3 VN, 11,59% au fost diagnosticați cu obezitate de diferite grade. Sub regim hipocaloric, program de exerciții fizice și hepatoprotectoare valorile s-au normalizat în 15 cazuri. În absența dietei hipocalorice și a unui stil de viață sănătos unul din pacienți a prezentat ulterior diabet zaharat tip II, iar un alt pacient a prezentat menținerea transaminazelor la valori ușor crescute (sub 2 x VN), creșterea LDL colesterolului, aspect de steatoză și hepatomegalie la ecografia hepatică. Datele din literatură arată că modificările enzimelor hepatice se corelează semnificativ cu parametrii care definesc sindromul metabolic: obezitatea, rezistența la insulină, nivelul glicemiei și al lipidelor. Astfel, la pacienții cu obezitate, nivelul transaminazelor are valoare prognostică în dezvoltarea hiperglicemiei a jeun, hipertrigliceridemie, a scăderii HDL-colesterolului și, în apariția diabetului de tip 2 (6,7,8). La pacienții cunoscuți cu diabet zaharat tip 1, modificările valorilor transaminazelor au fost întâlnite la 7 bolnavi în timpul dezechilibrului metabolic și a acidocetoziei, cu normalizarea lor după restabilirea controlului glicemiei.

Fibroza chistică (FC) se poate însoți, în evoluție, de creșterea transaminazelor. Acest aspect a fost regăsit în patru cazuri, doi dintre bolnavi asociind valori crescute ale bilirubinei și fosfatazei alcaline. Tratamentul cu hepatoprotectoare, acid urso-de-

oxicolic timp de 6 luni a șters citoliza. Creșterea transaminazelor nu a fost semnalată ca manifestare inițială a FC.

Creșteri moderate ale transaminazelor s-au întâlnit și la nou-născuții identificați prin screening neonatal: fenilketonurie (3 sugari), hipotiroidism congenital (4 sugari). Sub tratament specific valorile transaminazelor s-au normalizat în 2 cazuri la 3 luni și la 6 luni toți sugarii prezentau valori normale.

Într-un singur caz cu manifestări clinice atipice, persistența sindromului de citoliză după trei luni de regim igienico-dietetic și hepatoprotectoare a impus efectuarea anticorpilor anti-transglutaminază tisulară tip IgA și IgG, precizând diagnosticul de boală BC. Studiile efectuate au arătat că 4% dintre pacienții cu hepatită criptogenică prezentau, de fapt, forma silențioasă a BC, screeningul serologic pentru anticorpii anti-transglutaminază tisulară fiind esențial pentru stabilirea diagnosticului (10).

În lotul III, cu creșteri importante ale TGP, TGO, etiologia a fost stabilită în toate cazurile: mononucleoza infecțioasă în 3 cazuri, infecția de tract urinar cu E. Coli la 2 sugari și otita medie acută cu Pneumococ la 2 copii de vârstă mică. Într-un caz persistența valorilor crescute ale TGP, TGO (fără creșterea fosfatazei alcaline) s-a asociat cu malformația de căi biliare; ulterior, suprainfecția căilor bilare a determinat evoluția spre hidrops vezicular, care a necesitat tratament chirurgical. Sub tratament

specific, valorile TGP și TGO la 3 luni s-au normalizat, iar în cazul infecției cu virus EB au scăzut în dinamică, cu normalizare după 6 luni.

Posibilitățile relativ limitate ale explorărilor serologice pot împiedica încadrarea etiologică a unui sindrom de citoliză. În 20,31% dintre cazuri etiologia nu a fost elucidată, dar valoarea transaminazelor la 6 luni s-a normalizat sub dietă dirijată, ecologică și hepatoprotectoare. Creșterea tranzitorie a TGP, TGO a fost considerată criptogenică pentru că nu era însoțită de simptomatologie clinică sau modificarea testelor care evaluează funcția hepatică (albumina, timpul de protrombină, bilirubina).

CONCLUZII

Transaminazele (TGP, TGO) sunt markeri importanți ai disfuncției hepatice, dar nu reprezintă teste funcționale hepatice și nu sunt utilizate pentru aprecierea severității și prognosticului unei boli hepatice. Etiologia unui sindrom citolitic izolat la copil este extrem de variată, iar managementul ulterior este cel al bolii de bază. Creșterile ușoare ale valorii TGP, TGO nu necesită investigații laborioase, ele normalizându-se în primele trei luni. Creșterile medii și severe, persistente după trei luni de tratament, impun continuarea investigațiilor pentru stabilirea etiologiei (infecții virale, boli autoimune, nutriționale și de metabolism).