

MAKRO-AST jako příčina izolovaného zvýšení aspartátaminotransferázy u asymptomatické pacientky

MUDr. Markéta Veverková¹, MUDr. Jakub Pecl¹, MUDr. Tereza Pinkasová¹,
MUDr. Zdeňka Čermáková, Ph.D.^{2,3}, MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.^{1,4}

¹Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy university, Brno

³Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

Makroenzym aspartátaminotransferáza (dále makro-AST) je jednou z příčin izolovaného zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) v séru. Uvádíme kazuistiku normálně prospívající dívky s náhodně zachycenou přetrvávající izolovanou elevací AST. Podrobným vyšetřením bylo zjištěno, že se jedná o elevaci sérové AST na podkladě cirkulujících makro-AST bez přítomnosti dalšího organického onemocnění.

Klíčová slova: aspartátaminotransferáza, makro-AST, makroenzym.

Macro-AST as a cause of isolated increase of aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient

The macroenzyme of aspartate aminotransferase (macro-AST) is one of the causes of the isolated increase in serum aspartate aminotransferase (AST). We present a case report of a well-thriving girl with an accidentally detected persistent isolated AST elevation. A detailed laboratory analysis revealed this was due to an elevation of serum AST based on circulating macro-AST without the presence of another organic disease.

Key words: aspartate aminotransferase, macro-AST, macroenzyme.

Úvod

Komplexy sérových proteinů a enzymů tvoří tzv. makroenzymy, které mohou být příčinou falešně zvýšených hladin enzymů stanovených v séru. Obecně je nález zvýšené hladiny enzymu považován za patologický jev, avšak v případě přítomnosti makroenzymu se jedná o nezávažný stav. V praxi tyto situace mohou způsobit diagnostické rozpaky a vést k neúměrnému zatížení pacienta řadou absolvovaných vyšetření.

Sérové makroenzymy se většinou skládají z komplexu enzym-imunoglobulin, které mají vysokou molekulovou hmotnost.

Vzácněji bývají popsány jiné makromolekulární formy (enzymové oligomery nebo polymery) (1, 2). Nejběžněji detekovanými typy makroenzymů jsou makro-amyláza, makro-aspartátaminotransferáza, makro-alkalická fosfatáza, makro-alaninaminotransferáza, makro-asparátaminotransferáza a makro-gamaglutamyltransferáza, z dalších makroform lze zachytit například makro-thyreotropin (Tabulka 1). Výskyt těchto makroenzymů můžeme očekávat spíše v dospělém věku, ale mohou se objevit i u dětí. Vzhledem ke své vysoké molekulové hmotnosti neprostupuje tato skupina makroenzymů přes bazální mem-

bránu ledvinných glomerulů, perzistují v séru a při stanovení sérové hladiny daného enzymu tak mohou způsobit falešně pozitivní výsledky (3). Pokud není existence makroenzymu včas odhalena, podstupuje pacient často nákladná a mnohdy invazivní vyšetření (4).

Popis klinického případu

Dvouletá dívka byla odeslána k vyšetření v gastroenterologické ambulanci pro nález elevace jaterních transamináz.

Jednalo se o dívku z 2. fyziologické gravidity, narozenou spontánně v termínu, bez komplikací, jejíž porodní hmotnost byla 2920 g

a porodní délka 50 cm. Poporodní adaptace proběhla fyziologicky. Otec pacientky byl sledovaný pro alergickou rhinokonjunktivitidu, matka pro autoimunitní tyreoiditidu, starší sestra dívky byla doposud zdravá. U pacientky samotné nebyla zjištěna žádná alergie a nebyla častěji nemocná. Z dětských infekčních nemocí prodělala pouze plané neštovice.

Zvýšení jaterních testů bylo u této pacientky poprvé pozorováno při laboratorním vyšetření krve při interkurentním respiračním infektu v 1. roce věku, kdy byla zjištěna mírná elevace jaterních transamináz (AST 0,84 $\mu\text{kat/l}$ (0,2–0,63), ALT 0,68 $\mu\text{kat/l}$ (0,25–0,6)) a mírná hypogamaglobulinémie v hlavní třídě IgA 0,16 g/l (0,2–1).

Dívce byly podávány jen podpůrné výživové doplňky (esenciální fosfolipidy). V kontrolních krevních odběrech provedených s odstupem šesti měsíců nadále přetrvávala již pouze izolovaná elevace AST (konkrétně 1,71 $\mu\text{kat/l}$). Laboratorní hodnoty vztahující se k proteosyntetické a detoxifikační funkci jater byly v normálním rozmezí. Na základě výsledků laboratorních vyšetření byla vyloučena infekční etiologie (negativní sérologie hepatitidy A, B a C, cytomegaloviru a viru Epstein-Barrové), autoimunitní hepatitida (normální hladina autoprotilátek ANA, ASMA, LKM-1, normální hladina celkového IgG) a myopatie (nebyla zachycena elevace kreatinikiny), porucha lipidového metabolismu i acidobazické rovnováhy. Screening celiakie byl negativní. Sonografický obraz hepatobiliární oblasti byl opakovaně v normě. Kontrolní laboratorní vyšetření prokazovala stále pouze izolovanou elevaci AST (nejvyšší zjištěná hodnota AST byla 7 $\mu\text{kat/l}$). Dívka byla po celou dobu vyšetřování zcela bez subjektivních potíží, prospívala a také objektivní klinický náález při fyzikálním vyšetřením byl zcela normální.

V rámci diferenciální diagnostiky bylo pomýšeno na možný výskyt makro-AST molekuly jako příčiny přetrvávající izolované elevace AST u jinak zcela asymptomatické dívky. Stanovení makro-AST ze séra pacientky metodou polyethylenglykolové precipitace toto podezření potvrdilo a dívka byla ušetřena dalšího vyšetřování s doporučením běžné dispenzární péče praktickým dětským lékařem.

Diskuze

Výskyt izolované elevace AST je v populaci poměrně vzácný. Zřídka uváděná

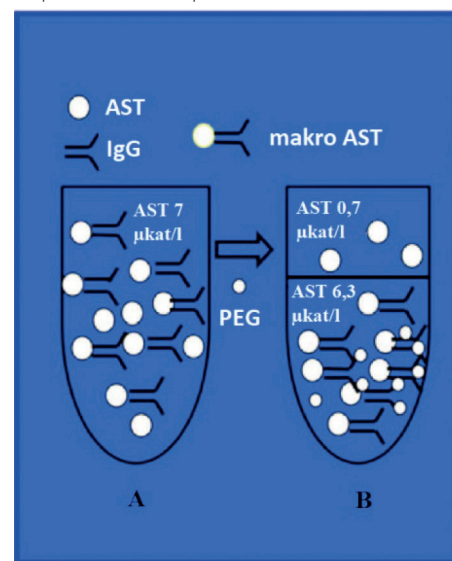
příčina je právě přítomnost makro-AST, jejíž existence byla v literatuře zmíněna poprvé před 40 lety (5). Makroforma AST je jedním z typických makroenzymů (6). Přesný mechanismus tvorby makroenzymu AST v séru zůstává dosud neobjasněný. Předpokládá se vliv dysregulace imunitního systému (7). Makro-AST vzniká sloučením AST se sérovým imunoglobulinem IgA a nebo IgG. Specifické vazebné místo se nachází na hypervariabilním Fab fragmentu s funkcí vazby antigenu (6). Důsledkem vzniku komplexu je zvýšení molekulové hmotnosti AST, změna její renální clearance a perzistence zvýšené AST v séru, která pak může působit diagnostické rozpaky. V organismu se AST nachází v mnoha typech buněk, včetně hepatocytů, erytrocytů a buněk kosterních svalů. Dva izoenzymy AST, které se vyskytují v cytoplasmě a mitochondriích, jsou kódovány geny GOT1 a GOT2 na chromozomech 10q24 a 16q12. Kulecká a kol. ve své práci uvádějí genetickou variantu v GOT1 genu asociovanou s makro-AST, kde by genetické testování mohlo přispět ke stanovení diagnózy makro-AST (6).

V běžné klinické praxi se pro detekci makroenzymu AST využívá několika metod. Nejčastěji je to metoda precipitace s polyethy-

len glykolem (PEG) dle Davidsona a Watsona, dále pak analýza skladování vzorku při teplotě 2–8 °C podle Castielly, ultracentrifugace a gelová filtrační chromatografie vzorku séra. Poslední dvě zmíněné metody nejsou vzhledem ke své náročnosti a vysoké ceně ve většině laboratoří dostupné (7).

K průkazu makroenzymu AST byla u naší pacientky využita metoda precipitace s polyethylen glykolem 6000 (PEG 6000, Obrázek 1). Tato metoda je zaměřena na stanovení aktivity AST ve vzorku biologického materi-

Obr. 1. Test s polyethylenglykolem (převzato a upraveno dle Veropalumbo et al, 2013 (13))



Tab. 1. Přehled vybraných makroenzymů a jejich možné asociace s vybranými onemocněními (převzato a upraveno dle Takoniri et al, 2015 a Komrskové et al, 2019) (14, 15)

makroenzym	diagnóza
AST	nádorová onemocnění (játra, tlusté střevo, pankreas, maligní lymfom) onemocnění gastrointestinálního traktu (jaterní cirhóza, cholelitiáza, chronická hepatitida) onemocnění kardiovaskulárního systému (akutní infarkt myokardu, aneurysma aorty, hypertenze) endokrinní a metabolická onemocnění (hypotyreóza, diabetes mellitus)
AMS	onemocnění gastrointestinálního traktu (pankreatitida, ulcerózní kolitida, žaludeční vřed, chronická gastritida, cholecystolitiáza, celiakie) nádorová onemocnění (pankreas, tlusté střevo, žaludek, játra, plíce, maligní lymfom)
LD	onemocnění kardiovaskulárního systému (angina pectoris, stenóza aorty, ateroskleróza, hypertenze, arytmie) onemocnění zažívacího traktu (chronická hepatitida, cholelitiáza, cirhóza jater) nádorová onemocnění (ledviny, játra, plíce, kolorektální karcinom) systémový lupus erythematoses
CK	nádorová onemocnění (játra, žaludek, pankreas, močový měchýř, prostata, plíce) infekční choroby systémový lupus erythematoses
ALP	abnormity skeletu ulcerózní kolitida
ALT	chronické onemocnění jater
GGT	hepatobiliární a jaterní onemocnění, alkoholismus
lipáza	maligní non-Hodgkinův lymfom, systémový lupus erythematoses, celiakie
TSH	bradykardie, synkopa

AST – aspartátaminotransferáza, AMS – amyláza, LD – laktátdehydrogenáza, ALP – alkalická fosfatáza. ALT – alaninaminotransferáza, GGT – gama-glutamyltransferáza, TSH – tyreotropní hormon

álu (pacientské sérum), vzorku biologického materiálu s přidavkem PEG 6000 a vzorku biologického materiálu s přidavkem fyziologického roztoku. Po centrifugaci je ze supernatantu stanovena aktivita sledovaného analytu a vypočítáno procento precipitační aktivity polyethylenglykolu (% PPA) pro AST. Pro průkaz makro-AST svědčí hodnoty % PPA přesahující referenční rozmezí, které je uváděno mezi 15–53 % (8).

Diferenciální diagnostika zvýšených hodnot jaterních aminotransferáz je široká a přesahuje rámec tohoto sdělení. Z obecného hlediska by měla zahrnovat široké, ale zároveň i racionální zhodnocení možných příčin. Nedílnou součástí diagnostického procesu je pečlivé zhodnocení anamnézy, klinické vyšetření pacienta a potvrzení výsledků opakovaným odběrem krve (9). Při přetrvávající elevaci transamináz v kontrolních krevních odběrech je důležité odlišit svalové a jaterní onemocnění. Základem diagnostického algoritmu je vyloučení infekční etiologie (virové hepatitidy, EBV, CMV aj.), toxického poškození jater, celiakie a doplnění ultrazvukového vyšetření hepatobiliární oblasti. Při neobjasnění příčiny základním vyšetřením je nutné rozšíření laboratorních odběrů k vyloučení poškození

jater autoimunitním procesem, Wilsonovy choroby, deficitu α -1-antitrypsinu, cystické fibrózy, dědičných poruch metabolismu aj. Při zjištění známek cholestázy je indikováno provedení MR cholangiopankreatografie (MRCP). V nejasných případech se diagnostický proces neobejde bez imunohistologického vyšetření biopsicky získaného vzorku jaterní tkáně (9, 10). Při absenci zjištění známek specifického orgánového poškození by součástí diferenciálně diagnostického procesu mělo být i zhodnocení přítomnosti makroenzymu jako možné příčiny benigního izolovaného zvýšení AST (3).

Samotná přítomnost makroenzymu AST pacienta nijak neohrožuje. Pozornost zasluhuje potenciální souvislost s některými dalšími onemocněními. Literárně je uváděna možná asociace makro-AST s některými patologickými stavy, jako je např. maligní onemocnění jater, akutní a chronická hepatitida, autoimunitní hepatitida, lymfomy, infekční a další autoimunitní choroby (10, 11). Incidence imunoglobulinového komplexu AST nebyla zatím v populaci stanovena (12). Dostupné kazuistiky pacientů s diagnózou makro-AST dokládají, že dotyční pacienti většinou i při dlouhodobém sledování zůstávají zcela zdraví bez dalších potíží (12).

Závěr

Prezentované sdělení upozorňuje na možnost existence makroenzymu aspartátaminotransferázy jako příčiny izolované elevace AST. Ačkoliv je předpokládán výskyt v populaci raritní, měla by být v diagnostickém algoritmu u asymptomatického pacienta s izolovanou elevací AST zvažována přítomnost makroenzymu AST. Tito pacienti pak mohou být ušetřeni rozsáhlého, často finančně nákladného a mnohdy invazivního vyšetřování. Při potvrzení makro-AST jako jasné příčiny elevace sérového AST není indikována žádná medikace. Je však třeba pomýšlet na možnou souvislost s některými onemocněními.

Stojí za zapamatování:

- Přítomnost makro-AST by měla být zvažována v diferenciální diagnostice izolované elevace AST u jinak asymptomatického pacienta.
- Průkaz makro-AST nevyžaduje žádnou terapii.
- Pro uvažovanou asociaci s některým dalším onemocněním je vhodná dispenzarizace pacienta.
- I jiné formy enzymů se mohou vyskytovat ve formě makroenzymů a ztížit tak diferenciálně-diagnostický proces.

LITERATURA

1. Fillee C, Van Hoof V, Larnbert M. Increase of serum lactate dehydrogenase caused by a macroenzyme. A case report. *Acta Clin Belg.* 2011; 66(1): 63–65. doi:10.2143/ACB.66.1.2062519.
2. Lord R, Fahie-Wilson M, Suri S. A paediatric case of macro aspartate aminotransferase. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45(Pt 3): 323–324. doi:10.1258/acb.2007.007094.
3. Lee M, Vajro P, Keefe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(2): 311–313. doi:10.1007/s10620-011-1575-4.
4. van Wijk XMR, Magee CA, Wu AHB, Tana MM, Lynch KL. A comparison of methods for evaluation of a case of suspected macro-aspartate aminotransferase. *Clin Chim Acta.* 2016; 463: 1–3. doi:10.1016/j.cca.2016.10.011.
5. Mingju H, Minyu W, Xiaoxiao, et al. Macro-aspartate aminotransferase syndrome: a case report. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020; 58(4): e96–e99. doi:doi.org/10.1515/cclm-2019-0618.
6. Kulecka M, Wierzbicka A, Paziewska A, et al. A heterozy-

- gous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase. *J Hepatol.* 2017; 67(5): 1026–1030. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.003.
7. González Raya A, Coca Zúñiga R, Martín Salido E. Isolated elevation of aspartate aminotransferase (AST) in an asymptomatic patient due to macro-AST. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(2): e22690. doi:10.1002/jcla.22690.
8. Komrsková J, Hejlová I, Kubiček Z, et al. Průkaz makro AST v běžné klinické praxi. *Klinická biochemie a metabolismus* 2015; (4): 171–174. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-4/KBM-4-2015-Franekova-171.pdf>.
9. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(18): 2740–2751. doi:10.3748/wjg.v19.i18.2740.
10. Brožová T, David J, Komrsková J, et al. Makro AST jako příčina asymptomatické elevace aspartátaminotransferázy. *Čes-slov Pediatr* 2018; 73 (3): 146–148.
11. Chtioui H, Mauerhofer O, Günther B, et al. Macro-AST in an

- asymptomatic young patient. *Ann Hepatol.* 2010; 9(1): 93–95. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31687-4.
12. Sharma N, Darr U, Darr A, et al. Macro-aspartate Aminotransferase: Misleading Finding in a Patient with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus.* 2019; 11(6): e5042. Published 2019 Jun 29. doi:10.7759/cureus.5042.
13. Veropalumbo C, D'Aniello R, Sangermano M, Paoletta G, Vajro P. Hypertransaminasemia: Is it Always Liver Disease? The Case of Subclinical Myopathies and Macroenzymes. *Glob J Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 1: 8–17.
14. Moriyama T, Tamura S, Nakano K, et al. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1854(6): 658–667. doi:10.1016/j.bbapap.2014.10.015.
15. Komrsková J, Franeková J, Jabor A. Makro-komplexy a možnosti jejich detekce. *Klinická biochemie a metabolismus.* 2019; (4): 172–176. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2020/03/KBM-4-19-Komrskova-172.pdf>.