

Makro-AST jako przyczyna podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi

Macro-AST as a cause of elevated activity of serum aspartate aminotransferase

Dariusz Marek Lebensztejn, Anna Romanowska

III Klinika Chorób Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Summary: Macroenzymes are enzymes in serum that have formed high-molecular mass complex, either by self-polymerization or by association with other serum components (mainly immunoglobulins and lipids). The frequency of macro-AST is low and it has benign evolution. Although the majority of macro-AST cases have been described in asymptomatic individuals, a number of cases have been described in association with hepatitis, inflammatory bowel disease and other autoimmune diseases, hepatic and other malignancies and after specific allergen immunotherapy. We review the literature on the diagnosis and clinical significance of macro-AST in adults and children.

Słowa kluczowe: aminotransferaza asparaginianowa • makro-AST • makroenzymy

Key words: aspartate aminotransferase • macro-AST • macroenzymes

Adres do korespondencji: Dariusz Marek Lebensztejn, III Klinika Chorób Dzieci UM w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-247 Białystok, Polska, e-mail: lebensztejn@hoga.pl

Makroenzymy to enzymy występujące w surowicy krwi, które tworzą kompleksy o wysokiej masie molekularnej na drodze polimeryzacji (self-polymerization) lub połączenia z białkami albo lipidami [1].

Pierwszym, opisanym w 1964 roku makroenzymem, była makro-amylaza [2]. Wykryto ponadto makro-aminotransferazę alaninową i asparaginianową, makro-kinazę kreatynową, makro-dehydrogenazę mleczanową, makro-fosfatazę zasadową, makro-gamma glutamylotranspeptydazę, makro-lipazę i makro-5'-nukleotydazę [1]. Przedstawiono również kazuistyczne opisy jednoczasowego współwystępowania kilku makroenzymów w surowicy krwi np. makro-kinazy kreatynowej i makro-dehydrogenazy mleczanowej u dziewczynki z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [3], makro-amylazy i makro-lipazy u chorej z toczniem układowym [4], makro-amylazy i makro-kinazy kreatynowej u chorego z niewydolnością krążenia [5]. Większość makroenzymów to kompleksy z immunoglobulinami (najczęściej IgG, rzadziej IgA – typ I makroenzymów) i lipidami (fosfataza zasadowa, gamma glutamylotranspeptydaza, 5'-nukleotydaza – typ II) [1,6]. Częstość występowania tej patologii nie jest w pełni określona; szacuje się, że można je stwierdzić w surowicy krwi u około 1,5–2,5% ogólnej populacji. Wydaje się, że najczęściej występującym makroenzymem jest makro-amylaza; znacznie rzadziej stwier-

dza się makro-aminotransferazę asparaginianową (makro-AST) [6,7].

Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy krwi jest podstawową metodą biochemiczną stosowaną w diagnostyce chorób wątroby zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Podwyższona aktywność tych enzymów zwykle świadczy o patologii wątroby; należy jednak pamiętać, że ich źródłem jest nie tylko hepatocyt ale i tkanka mięśniowa (w tym mięsień sercowy), a także w mniejszym stopniu nerki i procesy hemolityczne [8,9]. Ponadto przekraczające normę laboratoryjną aktywności AST stwierdza się niekiedy u osób bezpośrednio po znacznym wysiłku fizycznym [10].

Makro-AST po raz pierwszy zidentyfikowano w 1978 roku u 2 pacjentów dorosłych (u pierwszego z nich wykazano obecność kompleksu AST z IgG, u kolejnego nie zdiagnozowano charakteru kompleksu tego enzymu) [11]. W populacji wieku rozwojowego pierwsze opisy tego zjawiska dotyczyły 13-letniej dziewczynki z chorobą Crohna [12] i 14-letniego chłopca z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [13]. Wykazano, że masa cząsteczkowa makro-AST wynosi 250 kDa, a co się z tym wiąże kompleks ten charakteryzuje się wydłużonym czasem półtrwania w surowicy krwi z powodu obniżonej filtracji nerkowej [14]. Wg Stasia i wsp. [15] makro-AST jest połączeniem cytozolowej formy AST (sAST) z immunoglobuliną G.

Patogeneza powstawania makroenzymów w surowicy krwi nie jest do końca poznana. Nie potwierdzono jak dotąd predyspozycji genetycznej [16], aczkolwiek kazuistyczny opis rodzinnego występowania makro-AST u 3 członków rodziny (matka i dwóch synów) przedstawił Habior i wsp. [17]. Proponuje się 2 hipotezy powstawania makroenzymów: teorię antygenową (antygen-driven theory) i zaburzeń tolerancji immunologicznej (dysregulation of immune tolerance theory) oparte o zjawiska immunologiczne prowadzące do produkcji autoprzeciwciał [1,18]. Potwierdzeniem tych hipotez może być spostrzeżenie częstszego występowania makroenzymów u chorych ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym tj. toczeni układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa [14]. Kazuistyczne opisy dotyczą występowania makro-AST u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit [12,13] czy poddanych immunoterapii swoistej [18]. Wykazano ponadto częstsze występowania makroenzymów u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi (rak żołądka, prostaty, sutka) [6]. W przeważającej większości przypadków obecność makro-AST jest objawem izolowanym i nie związanym z patologią wątroby; wykazano jednak obecność powyższych kompleksów enzymatycznych u pacjentów z ostrymi i przewlekłymi zapaleniami wątroby [19–21]. Stwierdzono ponadto, że surowicza aktywność AST u pacjentów z rozpoznaniem makro-AST może zmieniać się podczas długofalowej obserwacji i w niektórych okresach pozostawać nawet w granicach normy laboratoryjnej [22].

Należy podkreślić, że obecność makroenzymów stwierdza się najczęściej u osób starszych; jedynie obecność makro-AST częściej obserwowano u osób młodych [23]. Nieliczne publikacje dotyczą dzieci. Fortunato i wsp. [24] przedstawili opis 10 dzieci z podwyższoną surowiczą aktywnością AST, spośród których u 4-ga stwierdzono makro-AST (u 2-ch pacjentów wykazano obecność kompleksu AST z IgG). Wierzbicka i wsp. [25] potwierdzili obecność makroenzymu u 20% dzieci ze stwierdzoną izolowaną podwyższoną aktywnością AST w surowicy krwi. Identyczny odsetek dzieci z makro-AST wykazano w badaniach własnych [26]. Opisy pojedynczych przypadków zamieścili Perrault i wsp. [12], Tajiri i wsp. [13], Wiltshire i wsp [27] i Vajro i wsp. [28].

Odrębnego omówienia wymaga diagnostyka makroenzymów. Ich obecność w surowicy krwi należy podejrzewać, gdy stwierdza się izolowaną, kilkakrotnie stwierdzaną podwyższoną aktywność enzymu bez towarzyszących objawów klinicznych lub ze stwierdzanymi nietypowymi symptomami dla wybranej enzymopatii [29]. W najmniej skomplikowany sposób obecność makroenzymu można oznaczyć, oceniając w dniu pobrania krwi zdolności glikolu polietylowego (PEG) do precypitacji makromolekuł wg. Levitta i Ellisa [30]. Ta metoda diagnostyczna pierwotnie używana do diagnostyki makroamylazemii została zaadoptowana przez Davidsona i Watsona [23] do diagnostyki innych makroenzymów; jednocześnie ustalono normy referencyjne dla poszczególnych makroenzymów. Aktywność precypitacyjna PEG (% PPA – polyethylene glycol precipitable activity) większa niż 53% jest charakterystyczna dla obecności makro-AST w surowicy krwi. Wg cytowanych powyżej autorów jest to prosta i czuła metoda wykrywania makroenzymopatii u chorych, u których stwierdza się podwyższoną aktywność badanego enzymu w surowicy krwi. Innymi stosowanymi metodami diagnostycznymi jest chromatografia (HPLC) i elektroforeza, która może być uważana za „złoty standard” w diagnostyce makroenzymopatii [14,22,27]. W badaniach przeprowadzonych w populacji wieku rozwojowego przez Caropreso i wsp. [31] jedynie wykazanie aktywności precypitacyjnej PEG powyżej 78.5% pozwala na rozpoznanie obecności makro-AST w surowicy krwi (czułość metody 82%, specyficzność 100%); wartości niższe wymagają potwierdzenia metodą elektroforezy.

Pomimo rzadkości występowania tej patologii rozpoznanie zespołu makro-AST jest ważne z klinicznego punktu widzenia. To zaburzenie biochemiczne nie wymaga leczenia dietetycznego ani farmakologicznego; ważnym także elementem terapii jest uspokojenie chorego i jego rodziny, uświadamiając ich o istocie tej patologii. Rozpoznanie makro-AST pozwala zwykle na odstąpienie od kosztownych a nieraz i inwazyjnych procedur hepatologicznych np. biopsji wątroby [22,32]. Wydaje się jednak, że ze względu na opisywaną koincydencję występowania makro-AST ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym i onkologicznymi wymagana jest okresowa obserwacja tych chorych w warunkach ambulatoryjnych.

Piśmiennictwo:

- Remaley AT, Wilding P: Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance and laboratory detection. *Clin Chem*, 1989; 35(12): 2261–70
- Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI: Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med*, 1964; 60: 1053–59
- Pascarella F, Caropreso M, Miele E i wsp: Macro-creatine kinase and macro-lactate dehydrogenase in a girl with ulcerative colitis. *Dig Liv Dis*, 2007; 39: 780–81
- Goto H, Wakui H, Komatsuda A i wsp: Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Internal Medicine*, 2000; 39(12): 1115–18
- Gallucci F, Madrid E, Esposito P i wsp: Association of macroamylasemia and type I macro-creatine kinasemia. A case report. *JOP*, 2007; 8(5): 605–8
- Sturk A, Sanders GTB: Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1990; 28(2): 65–81
- Lee KN, Csako G, Bernhardt P i wsp: Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem*, 1994; 40: 1278–83
- Rutledge J, Anderson J, Fink DW i wsp: Persistent hypertransaminasemia as the presenting finding of childhood muscle disease. *Clin Pediatr*, 1985; 24: 500–3
- Lebensztejn DM, Kaczmarek M, Semeniuk J: Elevated aminotransferases activity in blood serum as a biochemical sign of muscular dystrophy in children with suspected damage of liver cell. *Med Sci Monit*, 1997; 3: 929–31
- Green RM, Flamm S: AGA technical review on the evolution of liver chemistry tests. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1367–84
- Kontinen A, Murros J, Ojala K i wsp: A new cause of increased aspartate aminotransferase activity. *Clin Chem Acta*, 1978; 84: 145–47
- Perrault J, O'Brien JF, Tremaine WJ: Macrotransaminase of aspartate aminotransferase (AST): a benign cause of elevated AST activity. *J Pediatr*, 1990; 117: 444–45
- Tajiri H, Nakano T, Kozaiwa H i wsp: Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase with a possible association with ulcerative colitis and its activity. *J Clin Lab Immunol*, 1992; 38(1): 41–49
- Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF: The macroenzymes: A clinical review. *Mayo Clin Proc*, 1993; 68: 349–54
- Stasia MJ, Surla A, Renversez JC i wsp: Aspartate aminotransferase macroenzyme complex in serum identified and characterized. *Clin Chem*, 1994; 40(7): 1340–43



16. Klonoff DC: Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med*, 1980; 85: 88–90
17. Habor A, Holska W, Sadowski T i wsp: Familial occurrence of macromolecular aspartate aminotransferase (macro-AST). *Gut*, 2002; 51(Suppl. III): 253 (abstract)
18. Triester SL, Douglas DD: Development of macro-aspartate aminotransferase in a patient undergoing specific allergen injection immunotherapy. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 243–45
19. Collins J, Ritter D, Bacon BR i wsp: Macro-aspartate aminotransferase in a female with antibodies to hepatitis C virus. *Liver*, 2002; 22(6): 501–6
20. Kanemitsu F: Aspartate aminotransferase-immunoglobulin G complex in sera of two patients with acute hepatitis and immunoblastic lymphadenopathy. *Clin Chim Acta*, 1986; 161: 353–54
21. Foust R, O'Brien JF, Schiff ER: Isolated aspartate aminotransferase elevation due to macroenzyme formation with liver biopsy correlation. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85(1): 88–90
22. Orlando R, Carbone A, Lirussi F: Macro-aspartate aminotransferase (macro-AST). A 12 year follow-up study in a young female. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 15: 1371–73
23. Davidson DF, Watson DJM: Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem*, 2003; 40: 514–20
24. Fortunato G, Iorio R, Esposito P i wsp: Macroenzyme investigation and monitoring in children with persistent increase of aspartate aminotransferase of unexplained origin. *J Pediatr*, 1998; 133(2): 286–89
25. Wierzbicka A, Janczyk W, Socha P i wsp: Seeking for macro-AST and macro-ALT in children with hypertransaminasemia of an unknown origin. *Proceedings of the 40th Annual Meeting of the ESPGHAN*; 2007 may 9–12; Barcelona, Spain: 56
26. Lebensztejn DM, Romanowska A, Skiba E i wsp: Macro-AST as a cause of isolated elevated serum activity of aspartate aminotransferase in children. *Exp & Clin Hepatol*, 2007; 3(4): 25–27
27. Wiltshire EJ, Crooke M, Grimwood K: Macro-AST: A benign cause of persistently elevated aspartate aminotransferase. *J Pediatr Child Health*, 2004; 40: 642–43
28. Vajro P, Lofrano MM, Fontanella A i wsp: Immunoglobulin complex AST (Macro-AST) in an asymptomatic child with persistent hypertransaminasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992; 15(4): 458–60
29. Tharakan J, Hossenbocus A, Arthur MJP: Macromolecular aspartate aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998; 10(12): 1055–56
30. Levitt MD, Ellis C: A rapid and simple assay to determine if macroamylase is the cause of hyperamylasemia. *Gastroenterology*, 1982; 83: 378–82
31. Caropreso M, Fortunato G, Di Cosmo N i wsp: Long-term course of macro-aspartate aminotransferase (macro-AST) in children. *Dig Liv Dis*, 2007; 39: 66(abstract)
32. Briani C, Zaninotto M, Forni M i wsp: Macroenzymes: too often overlooked. *J Hepatol*, 2003; 38: 119