

# Izolált aszpartát-aminotranszferáz-emelkedés fiatal, egészséges egyénben

Kovács Ferenc dr.<sup>1</sup> ■ Varga Marina dr.<sup>2</sup>  
Szabó Szilárd dr.<sup>3</sup> ■ Bertók Katalin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kanizsai Dorottya Kórház, Központi Laboratórium, Nagykanizsa

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Axon-94 GP Bt., Galambok

<sup>4</sup>Zala Megyei Kórház, Központi Laboratórium, Zalaegerszeg

A szerzők egy fiatal, egészséges egyén esetét ismertetik, akinél az izolált aszpartát-aminotranszferáz-emelkedés diagnosztikai nehézséget jelentett. A probléma megoldására polietilén-glikol precipitációs tesztet, aszpartát-aminotranszferáz-szérumelektroforézist és immunfixációt alkalmaztak. Kimutatták, hogy a beteg szérummintáiban polietilén-glikol-precipitációt követően az aszpartát-aminotranszferáz-aktivitás majdnem teljesen megszűnt. Az aszpartát-aminotranszferáz a kontrollmintákban az anód, míg a betegmintában a katód felé vándorolt. Immunfixációs gélen szélesebb és intenzívebben festődő csík volt látható az immunoglobulin-A-régióban a betegmintában a kontrollmintához képest. Ezek a laboratóriumi tesztek megerősítették, hogy az aszpartát-aminotranszferáz-aktivitás makroformáció következményeként is megemelkedhet. Esetükben az emelkedett immunoglobulin-A-szint és a szelektív poliklonális immunoglobulin-A- ( $\kappa$ - és  $\lambda$ -könnyűláncok) növekedés makroformátumot jelzett, amit az aszpartát-aminotranszferázhoz való immunoglobulin-A-kötődés hozott létre. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(39), 1558–1562.

**Kulcsszavak:** makroenzimek, makroaszpartát-aminotranszferáz, májbetegség

## Isolated aspartate aminotransferase elevation in a young, healthy person. Case report

The authors present diagnostic methods used in a young healthy person who had isolated aspartate aminotransferase elevation. Polyethylene glycol precipitation test, aspartate aminotransferase serum electrophoresis and immunofixation were performed for measuring the macro-aspartate aminotransferase. It was found that aspartate aminotransferase activity in the patient was almost completely eliminated after precipitation of immunoglobulins with polyethylene glycol. In addition, aspartate aminotransferase migrated in the control samples to the anode while in the patient towards the cathode. Finally, a wider and more intense staining band was visible in the region of immunoglobulin A in the patient sample on the immunofixation gel as compared to the control sample. The authors conclude that that increased aspartate aminotransferase activity was due to macro formation. The elevated level of immunoglobulin A and selective increase of polyclonal immunoglobulin A ( $\kappa$  and  $\lambda$  light chains) indicated that the macro format was created by immunoglobulin A bound to aspartate aminotransferase.

**Keywords:** macroenzymes, macro-aspartate aminotransferase, liver disease

*Kovács, F., Varga, M., Szabó, Sz., Bertók, K.* [Isolated aspartate aminotransferase elevation in a young, healthy person. Case report]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(39), 1558–1562.

(Beérkezett: 2014. június 29.; elfogadva: 2014. augusztus 2.)

### Rövidítések

ALP = alkalikus foszfatáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; GGT = gamma-glutamil-transz-

feráz; IgA = immunoglobulin-A; IgG = immunoglobulin-G; IgM = immunoglobulin-M; HBsAg = hepatitis B felszíni antigén; LDH = laktát-dehidrogenáz; PEG = polietilén-glikol

A szérummakroenzimek nagy molekulatömegű enzim-fehérjék. Létezésük régóta ismert. A legtöbb rutinszerűen mért enzimnek van makroformája. Biokémiaiag két csoportra oszthatók, immunglobulinhoz kötött és nem kötött makroenzimek. Nem eldöntött kérdés, hogy megjelenésük oka vagy csak jelzője számos betegségnek (főleg autoimmun, daganatos és májbetegségek). Mindenesetre egészséges egyéneknél is előfordulnak, ahol interferálhatnak a szérumentzim-eredményekkel, így diagnosztikus és terápiás hibát okozhatnak (felesleges további vizsgálatok elvégzése, téves diagnózis felállítása, betegségtudat ébresztése, egészséges ember beteggé minősítése), illetve felesleges kezelés elrendelését idézhetik elő [1]. A közlemény célja egy makroenzimmel járó eset ismertetése és a helyes diagnózis felállítását elősegítő módszerek bemutatása.

## Esetismertetés

Egy 14 éves beteget utalt be háziórova a gyermekszakrendelésre elhúzódó, visszatérő köhögés, gátolt orrlégzés, fejfájás és szédülés miatt. A gyermek perinatalis anamnézise eseménymentes volt. Kórházban nem fektetett. Háziórova ismétlődő sinusitis és tonsillitis miatt szokta felkeresni. Nem emlékezett arra, hogy ilyenkor történt-e laboratóriumi vizsgálat. A fizikális vizsgálat során eltérést nem találtak. A szakrendelés által kért mellkas- és arcüregfelvétel nem mutatott kóros elváltozást. Torokleoltás: sok *Haemophilus speciestelep*. Orrleoltás: gomba, baktérium nem tenyésztett ki. A középsugárú vizeletből *Enterococcus faecalis* tenyésztett ki (csíraszám:  $10^5$ ). A laboratóriumi vizsgálatok (vérvkép, vérszékélyedés, karbamid, kreatinin, amiláz, lipidek, vércukor, szolubilizáló transzferrinreceptor, ionok, összfehérje, albumin, C-reaktív protein, antisztrepzolizin O-titer, thyreoidea stimuláló hormon, összbilirubin és ferritin) normálisság voltak. A májenzimek vizsgálata során jelentősen megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz- (AST-) értéket találtak (1836 U/L, referenciatartomány 5–40 U/L), míg az alanin-aminotranszferáz (ALT), alkalikus foszfatáz (ALP), gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és laktátdehidrogenáz (LDH) nem mutatott eltérést. Az AST másnapra valamelyest csökkent (1391 U/L).

A beteg gyógyszerrel nem szedett, vegyszerekkel nem került kapcsolatba, alkoholt nem fogyasztott, megterhelő izommunkát nem végzett, pajzsmirigy- és hemolitikus betegsége, hasi panasz, viszketése, sárgasága nem volt. Széklete színében nem látott változást. A hasi ultrahangvizsgálat nem mutatott eltérést. Az elvégzett szerológiai vizsgálatok eredményét mutatja az 1. táblázat. A kezelőorvos toxikus eredetű májkárosodást valószínűsített annak ellenére, hogy toxikus kóroki tényezőt nem tudtak kimutatni és folyamatos ellenőrzést javasolt. Egy idő után a beteg 4 évre kikerült a látóköriükből, majd újra jelentkezett kontrollvizsgálatokra. Panaszai nem voltak. A rutinvizsgálatokat kiegészítették kreatininz-, kolinészteráz-, prealbumin-, alfa-foetoprotein-, karcinóembrio-

1. táblázat | Szerológiai vizsgálatok

	IgM	IgG
Roseola	Negatív	Pozitív
Toxocara canis	–	Negatív
Epstein–Barr-vírus	Negatív	Pozitív
Cytomegalovírus	Negatív	Pozitív
Borrelia burgdorferi	Negatív	Negatív
Toxoplasma gondii	Negatív	Negatív
Chlamydia pneumoniae	–	Negatív
Hepatitis A-vírus	Negatív	–
HBsAg	Negatív	
Anti-hepatitis C-vírus	Negatív	
Yersinia enterocolitica	Negatív	

2. táblázat | PEG-precipitációs teszt

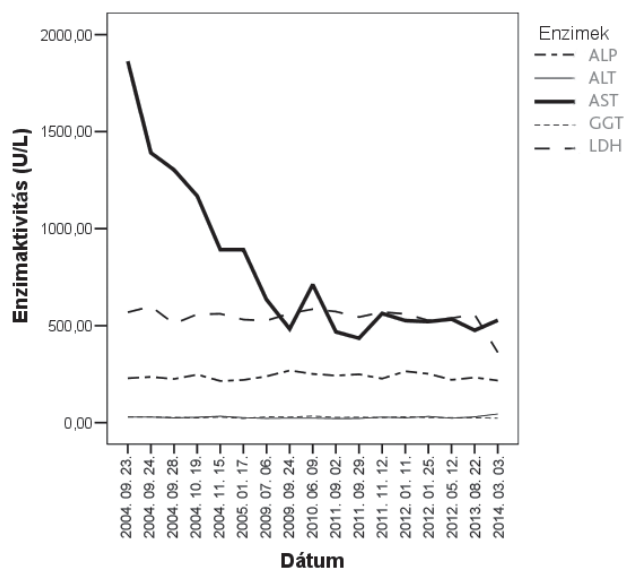
	Diagnózis	AST-értékek (U/L)			Aktivításcsökkenés %
		Kezdeti érték	+ fiziológiás só	+ PEG	
Kontroll 1	Epekő	177	186	148	20
Kontroll 2	Epevezeték-tumor	129	134	104	22
Kontroll 3	Májcirrhosis	91	94	78	17
Beteg	Makro-AST	526	519	4	99

nális antigén, szérumelektroforézis, IgA-, IgG- és IgM-mérésekkel, valamint hasi ultrahangkontrollt is végeztek. Az AST- és IgA- (5,72 g/L; referenciatartomány: 0,7–4 g/L) szint kivételével minden a referenciatartományban volt. A vizsgált személy májenzimértékeit mutatja az 1. ábra az eltelt idő függvényében. Ezek után vetődött fel, hogy az illető mintájában makro-AST-t mértek.

Az AST-t ADVIA 2400-as automatán (Siemens, Németország) mértük optimalizált kinetikus UV-teszttel (Diagnosticum, Magyarország). A makro-AST jelenlétét kétféle módszerrel bizonyítottuk:

1. polietilén-glikol- (PEG-) precipitációs teszt: A vizsgálatot a beteg és 3 kontroll (májbeteg egyénektől) szérummintájából végeztük el *Loupaty és mtsai* leírása szerint [2]. A minták kezdeti AST-aktivitás-mérése után megismételtük a mérést úgy, hogy fiziológiás sót, illetve PEG 6000-oldatot adtunk a mintákhoz. Az aktivitáscsökkenést a következő módon számoltuk: aktivitáscsökkenés = [(kezdeti AST-aktivitás – PEG AST-aktivitás)/kezdeti AST-aktivitás] × 100 [2].

2. AST-szérum-elektroforézis: A kivitelezéséhez Beckman–Paragon- (Beckman Coulter, Egyesült Államok) rendszert használtunk. *R. Rej* leírását követve a beteg és 3 kontroll (májbeteg egyénektől) mintájából végeztük el a vizsgálatot agarózgélén [3]. Mindezek után a beteg és egy egészséges kontroll mintájával immunfixációt végez-



1. ábra A vizsgált egyén májenzimértékei az idő függvényében  
Referenciaértékek: AST: 5–40 U/L; ALT: 5–50 U/L; GGT: 5–50 U/L; ALP: 98–279 U/L; LDH: 310–620 U/L

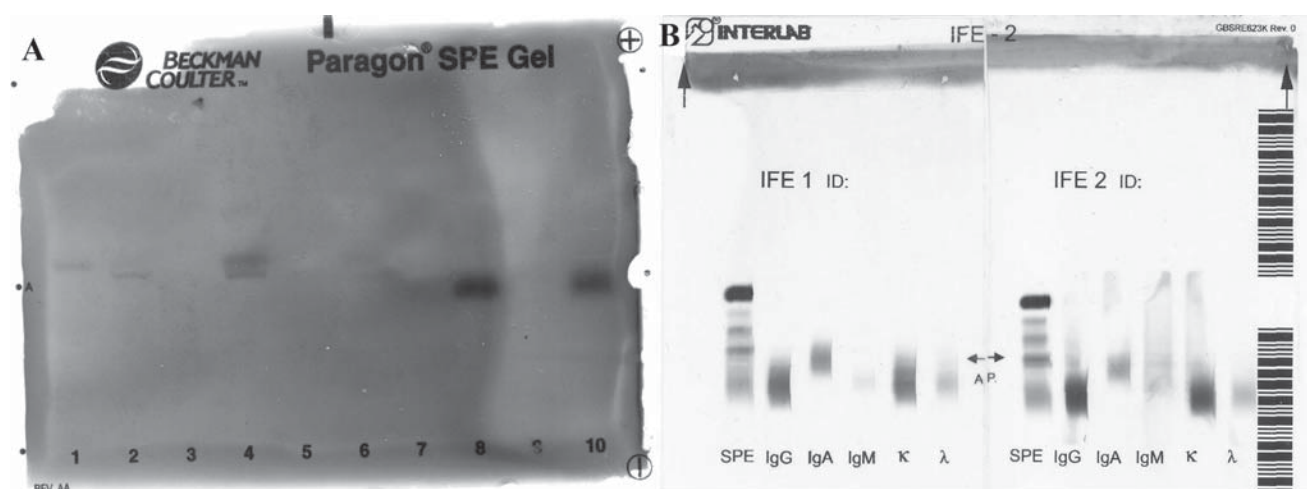
tünk INTERLAB G26 automatizált elektroforetikus rendszerrel (Interlab S.r.l., Olaszország) a gyártó leírását követve.

Vizsgálataink eredménye azt mutatta, hogy PEG hatására a vizsgált mintában az emelkedett AST-aktivitás szinte teljesen megszűnt (referenciatartomány: 18–53%), míg a kontrollminták aktivitáscsökkenése 20% körül volt (2. táblázat). A 2. ábra mutatja az AST-szérum-elektroforézis és immunfixáció eredményét. Míg a 3 kont-

rollmintában az AST az anód felé, addig a fiatalember mintájából származó AST a katód felé vándorolt (2. A ábra). Az immunfixációs gélen a vizsgált személy mintájában az IgA-régióban szélesebb és intenzívebben festődő sáv volt látható az egészséges kontrollmintához képest (2. B ábra).

### Megbeszélés

Az aszpartát-transzamináz vagy aszpartát-aminotranszferáz (régai nevéen glutamát-oxaloacetát-transzamináz [GOT] piridoxál-foszfát függő transzamináz enzim (EC 2.6.1.1). Az AST katalizálja egy  $\alpha$ -amino-csoport reverzibilis szállítását az aszpartát és glutamát között, így fontos enzim az aminosav-anyagcserében. Katalizálja az aszpartát és  $\alpha$ -ketoglutarát interkonverzióját oxaloacetáttá és glutamáttá. Az enzim által katalizált aminos csoportszállítás létfontosságú az aminosavak lebomlásában és szintézisében. A megfordított reakcióban aszpartát képződhet oxaloacetáttól, ami kulcsfontosságú köztitermék a citromsavciklusban. Az AST nagy koncentrációban található a májban, de előfordul a szívben, vázizomban, agyban, vesében, hasnyálmirigyben, tüdőben, vörös- és fehérvérsejtekben. A májban a citoszólban és a mitokondriumokban is megtalálható. Szintje megemelkedik a májparenchymasejtek sérülésekor, egyéb szerveket érintő betegségekben (akut myocardialis infarctus, akut pancreatitis, akut haemolyticus anaemia, súlyos égési sérülés, akut vesebetegség, a vázizomrendszer betegségei, coeliakia, pajzsmirigybetegség, mellékvese-elégtelenség, megerőltető testedzés, trauma) és erythromycin estolat szedésekor is [4]. In vitro analitikai interferencia (hemolízis) is eredményezhet magas AST-aktivitást, mivel kon-



2. ábra AST-elektroforézis és immunfixáció  
A) elektroforézis (•A = felvételi vonal; 1, 2, 4 = kontrollok; 8, 10 = vizsgált egyén) A vizsgált egyén AST-aktivitása = 435 U/L; a kontrollok AST-aktivitása (1 = 103 U/L, 2 = 71 U/L, 4 = 572 U/L) A kontrolldiagnózisok (1 = alkoholos steatosis, 2 = májcirrhosis, 4 = gyógyszer indukálta hepatitis)  
B) immunfixáció (bal oldal: vizsgált egyén, jobb oldal: egészséges kontroll)

centrációja 15-ször nagyobb a vörösvértestekben, mint a szérumban. Ahogy más enzimek esetében, az AST-aktivitás is emelkedhet makroformáció következtében úgy, hogy nem mutatható ki betegség a háttérben. *Konttinen és mtsai* közölték az első két ilyen esetet [5]. Azóta más szerzők is leírták a jelenséget egészséges egyéneknél [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Ugyanakkor a makro-AST megjelenhet betegség fenállásakor is. Jelenlétét leírták krónikus májbetegségekben, monoklonális gammopathiában, májattétellel járó tüdőrákban, szepszis után, allergiás rhinitis specifikus allergénnel történő injekciós terápia után, colitis ulcerosában, akut hepatitisben és immunoblastos lymphadenopathiában [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Kimutatására többféle módszert is kidolgoztak: hűtőteszt, PEG-precipitációs teszt, méretkizárásos kromatográfia, elektroforézis és piridoxál-5-foszfát-aktivációs módszer [11, 14, 16].

Esetünkben mellékleletként derült ki az izolált AST-emelkedés, ami sokáig félrevezette a kezelőorvosokat, felesleges vizsgálatok sorát indukálta, valamint betegség-tudatot ébresztett a vizsgált egyénben és családjában. Az analitikai interferenciát kizártuk, mivel in vitro hemolízist nem tapasztaltunk, és a vörösvértestekben szintén magas koncentrációban jelen lévő LDH és kálium szintje a referenciatartományokon belül volt a beteg szérumában. A PEG-precipitációs teszt (a PEG kicsapja az immunoglobulinokat, ezáltal a hozzájuk kötődő enzim elveszti aktivitását) és az AST-elektroforézisvizsgálat egymástól függetlenül egyértelműen kimutatták, hogy makro-AST okozta a beteg izolált AST-aktivitás-emelkedését. A PEG-precipitációs teszt esetében ez akkor is igaz volt, ha más szerzők referenciatartományait (14,5–62,5% és <82,2%) vettük figyelembe [16, 26]. A szakirodalomban található adatok szerint egészséges egyéneknél az AST-hez kapcsolódott IgG hozza létre a makroenzimet [5, 6, 8]. *Tameda és mtsai* krónikus májbetegségekben csak IgA-kötődést találtak [17]. Egyes szerzők IgG kapcsolódását írták le colitis ulcerosában [24]. Ugyanakkor együttesen is előfordult mindkét immunoglobulin [21]. Primer biliaris cirrhosisban IgM-kötődést találtak [19]. Esetünkben az emelkedett IgA-szint és a szelektív poliklonális IgA- ( $\kappa$ - és  $\lambda$ -könnyűláncokkal) emelkedés az immunfixációs gélen arra utalt, hogy az AST-hez való IgA-kötődés hozta létre a makroformátumot.

A makro-AST kialakulásának pontos patomechanizmusa nem ismert, de osztjuk *Triester és mtsai* véleményét, miszerint antitest-keresztreakció (molekuláris mimikri) okozhatja [23]. Erre jó esély van akkor, amikor az immunrendszer fokozott működésbe lép különböző okok (fertőzések, tumorok, autoimmun vagy allergiás folyamatok) miatt. Viszont nem magyarázza azon eseteket, ahol nem találtak kiváltó okot. Az általunk vizsgált személyt 10 éve követjük. A követés alapján egészségesnek mondható, de folyamatosan izolált AST-aktivitás-emelkedés mérhető a mintáiban (2014 márciusában AST = 528 U/L). A kismértékű IgA-szint-emelkedés háttér-

ben kóros elváltozást nem találtunk. A felesleges vizsgálatok és a lehetséges téves diagnózis elkerülése érdekében fontos lenne, hogy széles körben ismert legyen a makro-AST által okozott szérum-AST-aktivitás-emelkedés. Izolált szérum-AST-aktivitás-emelkedés esetén mindenképp gondolni kell a lehetséges makro-AST előfordulására is.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] *Remaley, A. T., Wilding, P.*: Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin. Chem.*, 1989, 35(12), 2261–2270.
- [2] *Loupatty, F. J., Wener, R. R., Schouten, W. E., et al.*: Macro-aspartate aminotransferase, a surprising outcome for clinicians. *Ned. Tijdschr. Klin. Chem. Labgeneesk.*, 2011, 36, 256–257.
- [3] *Rej, R.*: Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin. Chem.*, 1978, 24(11), 1971–1979.
- [4] *Giannini, E. G., Testa, R., Savarino, V.*: Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*, 2005, 172(3), 367–379.
- [5] *Konttinen, A., Murros, J., Ojala, K., et al.*: A new cause of increased serum aspartate aminotransferase activity. *Clin. Chim. Acta*, 1978, 84(1–2), 145–147.
- [6] *Weidner, N., Lott, J. A., Yale, V. D., et al.*: Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase. *Clin. Chem.*, 1983, 29(2), 382–384.
- [7] *O’Kane, M. J., Telford, M. E., Bell, P. M.*: Immunoglobulin-AST complex. *Ann. Clin. Biochem.*, 1990, 27(Pt 1), 82–84.
- [8] *Stasia, M. J., Surla, A., Renversez, J. C., et al.*: Aspartate aminotransferase macroenzyme complex in serum identified and characterized. *Clin. Chem.*, 1994, 40(7), 1340–1343.
- [9] *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(12), 1371–1373.
- [10] *Vandenbussche, F., Bernard, D., Orlent, H.*: Isolated increase of the serum aspartate aminotransferase level in a young asymptomatic patient: macro-AST. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2005, 149(50), 2807–2809.
- [11] *Sass, D. A., Chadalavada, R., Virji, M. A.*: Unexplained isolated elevation in serum aspartate aminotransferase: think macro! *Am. J. Med.*, 2007, 120(9), e5–e6.
- [12] *Lord, R., Fabie-Wilson, M., Suri, S.*: A paediatric case of macro aspartate aminotransferase. *Ann. Clin. Biochem.*, 2008, 45(3), 323–324.
- [13] *Krishnamurthy, S., Korenblat, K. M., Scott, M. G.*: Persistent increase in aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient. *Clin. Chem.*, 2009, 55(8), 1573–1575.
- [14] *Chitoni, H., Mauerhofer, O., Günther, B., et al.*: Macro-AST in an asymptomatic young patient. *Ann. Hepatol.*, 2010, 9(1), 93–95.
- [15] *Lee, M., Vajro, P., Keefe, E. B.*: Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56(2), 311–313.
- [16] *Patteet, L., Simoens, M., Piqueur, M., et al.*: Laboratory detection of macro-aspartate aminotransferase: Case report and evaluation

- of the PEG-precipitation method. *Clin. Biochem.*, 2012, 45(9), 691–693.
- [17] *Tameda, M., Shiraki, K., Ooi, K., et al.*: Aspartate aminotransferase-immunoglobulin complexes in patients with chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11(10), 1529–1531.
- [18] *Chung, Y. W., Sohn, J. H., Baek, C. H., et al.*: Macro-aspartate aminotransferase in a patient with chronic hepatitis C. *Korean J. Gastroenterol.*, 2006, 47(3), 229–232.
- [19] *Matsuda, Y., Amuro, Y., Hada, T., et al.*: Aspartate aminotransferase-linked immunoglobulin complexes in serum of a patient with primary biliary cirrhosis. *J. Gastroenterol.*, 1994, 29(2), 218–222.
- [20] *Werner, T., Vargas, H. E., Chalasani, N.*: Macro-aspartate aminotransferase and monoclonal gammopathy: a review of two cases. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52(5), 1197–1198.
- [21] *Nagamine, M., Okochi, K.*: Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum. *Clin. Chem.*, 1983, 29(2), 379–381.
- [22] *Etienne, E., Hanser, A. M., Woehl-Kremer, B., et al.*: Macroenzymes: macro-ASAT and macro-CPK. Two cases and literature review. *Rev. Med. Interne*, 2009, 30(11), 963–969.
- [23] *Triester, S. L., Douglas, D. D.*: Development of macro-aspartate aminotransferase in a patient undergoing specific allergen injection immunotherapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100(1), 243–245.
- [24] *Tajiri, H., Nakano, T., Kozaiwa, K., et al.*: Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase with a possible association with ulcerative colitis and its activity. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1992, 38(1), 41–49.
- [25] *Kanemitsu, F.*: Aspartate aminotransferase-immunoglobulin G complexes in sera of two patients with acute hepatitis and immunoblastic lymphadenopathy. *Clin. Chim. Acta*, 1986, 161(3), 353–354.
- [26] *Caropreso, M., Fortunato, G., Lenta, S., et al.*: Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children. *J. Pediatr.*, 2009, 154(5), 744–748.e1.

(Kovács Ferenc dr.,  
Nagykanizsa, Szekeres út 2–8., 8800  
e-mail: drkovacs@nkkorhaz.hu)

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu**  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**