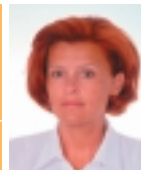


Wzrost aktywności aminotransferaz – postępowanie diagnostyczne

Doc. dr hab. med. Piotr Socha
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Lek. med. Agnieszka Bakuła

WSTĘP

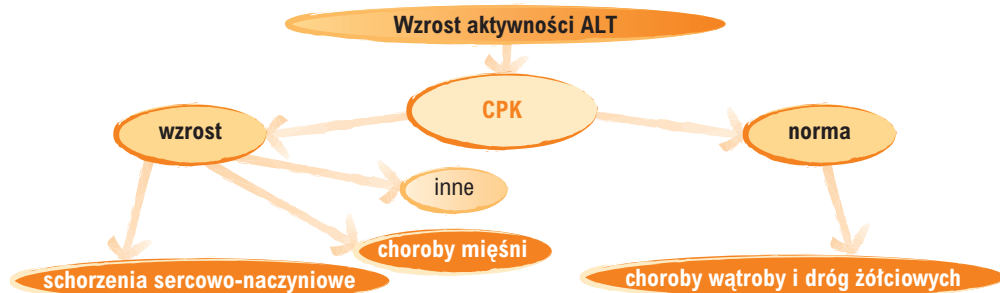
Oznaczenie aktywności aminotransferaz należy do najczęściej zlecanych badań w praktyce lekarzy różnych specjalności. Wzrost aktywności aminotransferaz jest najczęściej wiązany z wirusowymi chorobami wątroby i dlatego pewnie w Polsce, a także w innych krajach o wysokiej częstotliwości tych zakażeń są one często oznaczane. Z pewnością jest to dobra okoliczność dla polskich pacjentów, gdyż w rękach doświadczonego lekarza taki test może posłużyć wykrywaniu ważnych chorób, nie tylko infekcyjnych.

Stosowane są zwykle metody spektrofotometryczne, wykorzystujące katalityczną aktywność enzymów: aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST). Pierwsza z nich katalizuje przyłączenie grup γ -aminowych alaniny. Natomiast druga odpowiada za przekształcenie asparaginianu do ketoglutaranu. Powstają przy tym odpowiednio kwas pirogronowy i szczawiooctowy.

O ile podwyższenie aktywności ALT w dużej mierze może wynikać z patologii wątroby, o tyle oznaczenie AST jest testem mało swoistym dla wątroby. Wynika to z faktu, że ten ostatni enzym występuje w dużych ilościach (poza hepatocytami) w komórkach mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, mózgu, nerek i erytrocytach. Natomiast ALT jest głównie enzymem wątrobowym. AST ma formę zarówno cytoplazmatyczną, jak i mitochondrialną, ALT – wyłącznie cytoplazmatyczną.

Wartości prawidłowe w większości pracowni diagnostycznych ustalono na poniżej 40 j. m./l. (w temperaturze 37°C).

Zanim jednak uruchomimy drogę procedury Funduszu Zdrowia i wykonamy u pacjenta z hiperaminotranferazemią baterię traumatycznych badań diagnostycznych (włącznie z biopsją wątroby), warto oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (Schemat 1.). Znaczne podwyższenie tego enzymu występuje w przebiegu dystrofii mięśniowej. Doświadczenia Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii wskazują na dość częste kierowanie pacjentów z chorobami mięśni do diagnostyki hepatologicznej. Wykonanie biopsji wątroby w warunkach znieczulenia ogólnego (co u młodszych dzieci jest dość częstym postępowaniem) może zaważyć na życiu pacjenta.

Schemat 1

Diagnostyka i rozpoznanie

Precyzyjnie zebrany wywiad i dokładnie przeprowadzone badanie przedmiotowe dostarczają wielu informacji diagnostycznych.

Szczególną uwagę zwrócić należy na przebyte choroby, hospitalizacje i zabiegi operacyjne. Ważne w diagnostyce różnicowej są informacje dotyczące chorób wątroby oraz nagłych i niewyjaśnionych zgonów w rodzinie pacjenta. W badaniu przedmiotowym występowanie schorzeń wątroby sugerować mogą:

- obrzęki,
- powiększanie się obwodu brzucha,
- żółtaczka,
- świąd,
- hepato- i splenomegalia,
- objawy skazy krwotocznej.

Stwierdzenie cech niewydolności wątroby lub znacznej hepatosplenomegalii kierunkuje dalszą diagnostykę i nie jest przedmiotem tego opracowania.

Prowadzenie diagnostyki jest szczególnie trudne w sytuacji, gdy brak jest klinicznych cech choroby wątroby. Pomocne są wtedy laboratoryjne wskaźniki cholestazy oraz parametry oceniające funkcję i stopień uszkodzenia wątroby:

- stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej,
- aktywność γ -glutamylotranspeptydazy,
- czas protrombinowy.

Utrzymywanie się hiperaminotransferazemii powyżej 6 miesięcy, przy prawidłowej wartości w/w testów, upoważnia nas do rozpoznania przewlekłego zapalenia wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferaz, przekraczające normę ponad 15-krotnie, nasuwa m. in. podejrzenie etiologii wirusowej zapalenia wątroby. Stąd konieczność wykonania testów serologicznych w kierunku zakażeń wirusem B i C zapalenia wątroby, ewentualnie również zakażenia wirusem A. Należy tu pamiętać o zjawisku tzw. „okienka serologicznego”, kiedy wyniki testów (mimo zakażenia) są jeszcze ujemne. Ponowne oznaczenie przeciwciał kilka tygodni później może rozwiązać wątpliwości. Zakażenia wirusowe stanowią oddzielny problem diagnostyczny i terapeutyczny i nie będą one szerzej poruszane w tym opracowaniu.

Bardzo wysoką aktywność transaminaz stwierdza się ponadto w przypadku uszkodzenia wątroby przez substancje toksyczne i leki. Negatywny wywiad toksykologiczny upoważnia w tych przypadkach do diagnostyki w kierunku **autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH)** i niektórych chorób metabolicznych, np. **choroby Wilsona**, zaburzeń β -oksydacji (zwłaszcza przy powtarzających się okresowo wzrostach aktywności transaminaz). Przy podejrzeniu **AIH** konieczne jest oznaczenie proteinogramu (a zwłaszcza ocena stężenia γ -globulin), oznaczenie stężenia immunoglobuliny G w surowicy, przeciwciał przeciwtkankowych (ANA – przeciwjądrowych, ASMA – przeciw mięśniom gładkim, LKM – przeciw antygenowi wątrobowo-nerkowemu). Podejrzenie przyczyny autoimmunologicznej zapalenia wątroby jest jednym z nielicznych wskazań do wykonania biopsji wątroby w ostrym zapaleniu mimo, że choroba ta z definicji ma przewlekły charakter. Szybkie ustalenie rozpoznania we wczesnym okresie w tym przypadku decyduje o powodzeniu leczenia.

Choroba Wilsona należy do rzadkich przyczyn hiperaminotransferazemii. Aktywność aminotransferaz jest tu zazwyczaj umiarkowanie podwyższona (mniej niż 5-krotnie), chociaż w części przypadków stwierdza się bardzo duży jej wzrost. Diagnostyka obejmuje oznaczenie stężenia miedzi i ceruloplazminy w osoczu oraz pomiar dobowego wydalania tego pierwiastka z moczem. Możliwe jest potwierdzenie rozpoznania choroby

badaniem genetycznym. Wczesne rozpoznanie jej i wdrożenie leczenia zapobiega postępowi zarówno uszkodzenia wątroby, jak i ośrodkowego układu nerwowego⁴.

W grupie chorób metabolicznych wzrost aktywności aminotransferaz umiarkowanego stopnia spotykany jest w przebiegu **niedoboru α 1-antytrypsyny**. Choroba zwykle ujawnia się w pierwszych miesiącach życia. Do jej rozpoznania konieczne jest oznaczenie fenotypu białka α 1-antytrypsyny, chociaż podejrzenie można już wysunąć na podstawie obniżenia stężenia α 1-globulin w proteinogramie. Mimo braku objawów klinicznych izolowany wzrost aktywności omawianych enzymów wymaga wykluczenia mukowiscydozy. W tym jednak przypadku diagnostyka nie sprawia małego pacjentowi bólu, a oznaczenie stężenia chlorków w pocie rozstrzyga o rozpoznaniu.

Umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz (2–4 x powyżej górnej granicy normy), zwłaszcza skojarzony z otyłością dziecka, nasuwać powinien podejrzenie **niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby (NAFLD)**. Konieczne jest w tym przypadku pogłębienie badań w kierunku zaburzeń gospodarki lipidowej (gf. hipertrójglicydemia), insulinooporności, nadciśnienia tętniczego. Składają się one na określenie „modnego” ostatnio zespołu metabolicznego. Niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby może być wywołana nagłym zmniejszeniem masy ciała (w rzadko obecnie wykonywanym zespoleniu omijającym krętniczko-czczym), żywieniem pozajelitowym, działaniem niepożądanym niektórych leków (szczególną uwagę zwraca się na lek antyarytmiczny – amiodaron).

Wśród dorosłych Europejczyków częstość stłuszczenia wątroby szacowana jest na 14–21%!

W Polsce nie przeprowadzono analogicznych badań epidemiologicznych. Stłuszczenie wątroby stanowi tu jednak z pewnością częstą przyczynę wzrostu aktywności aminotransferaz. W odróżnieniu od dorosłych pacjentów z NAFLD, zagadnienie to nie zostało jeszcze dokładnie poznane u dzieci. Najważniejszym problemem jest ocena ryzyka rozwoju marskości wątroby w przyszłości, u dzieci ze stwierdzonym stłuszczeniem tego narządu. Na podstawie nielicznych jeszcze prac wydaje się, że można wiązać otyłość i stłuszczenie wątroby u dzieci z rozwojem marskości wątroby zarówno u dzieci³, jak i u dorosłych. Z epidemiologicznego punktu widzenia istotne jest spojrzenie na otyłość jako na czynnik ryzyka rozwoju stłuszczenia wątroby. Z tego powodu ocena BMI u dziecka z hipertransaminazemią powinna stanowić podstawowe badanie diagnostyczne. Stłuszczenie wątroby może być przyczyną kryptogennej marskości wątroby. Wzrost częstości otyłości u dorosłych oraz dzieci pozwala przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości dojdzie do wzrostu liczby przypadków stłuszczenia wątroby.

Wykluczenie zaburzeń β -oksydacji, jako przyczyny wzrostu aktywności transaminaz, wymaga wykonania szeregu testów metabolicznych: oceny profilu kwasów organicznych w moczu, wykonania tandemu MS/MS, ewentualnie testu z mirystynianem. Należy mieć też na uwadze szereg innych, rzadkich chorób metabolicznych, jak wrodzone zaburzenia glikozylacji czy glikogenozy w okresie niemowlęcym. U pacjentów w tym wieku typowa dla ww. zespołów hepatomegalia może jeszcze nie być obecna. Diagnostyka powinna być prowadzona możliwie szybko, a pacjent ze wzrostem aktywności aminotransferaz o niewyjaśnionej etiologii powinien być kierowany do ośrodków specjalistycznych lub konsultowany z ekspertami w danej dziedzinie.

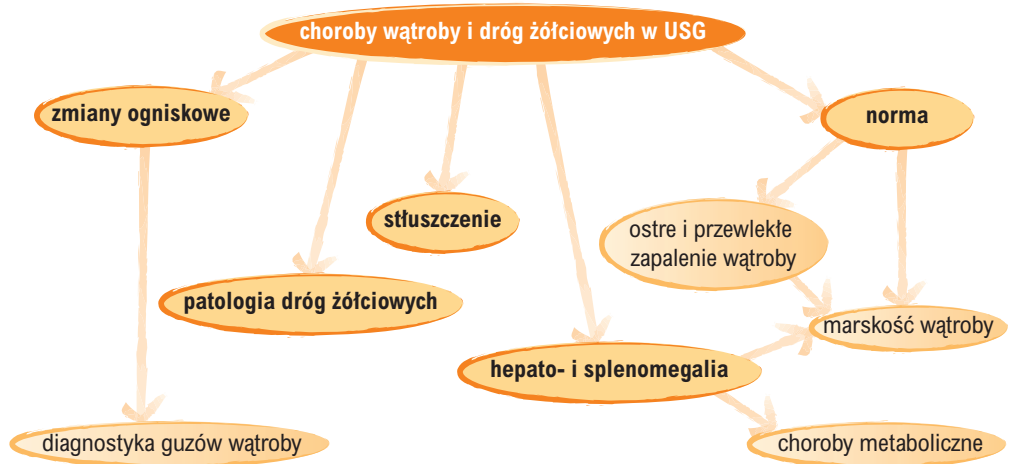
W praktyce pediatrycznej ważne jest kojarzenie celiakii z umiarkowaną podwyższoną aktywnością aminotransferaz. Ta jednostka chorobowa ma w ostatnich czasach coraz mniej typowy przebieg.

Osobną grupę pacjentów stanowią chorzy z chorobami rozrostowymi, w trakcie chemioterapii, osoby przyjmujące leki hepatotoksyczne (np. niektóre leki przeciwdrgawkowe), pacjenci z niewydolnością krążenia, będącą przyczyną zaburzeń odpływu krwi żyłnej z wątroby itp. Postępowanie z tymi chorymi i decyzje o wykonywaniu badań w kierunku chorób wątroby są indywidualne i nie mogą być ujęte w prosty schemat.

Przejściowy nieznaczny wzrost aktywności transaminaz zazwyczaj nie wymaga pogłębienia diagnostyki. Należy jednak regularnie kontrolować aktywność enzymów w celu wychwycenia przemiany ostrego procesu zapalnego w przewlekły. Przewlekłe zapalenie wątroby o nieustalonej etiologii jest bowiem wskazaniem do biopsji wątroby.

Zabieg ten nie jest wolny od powikłań. Stąd w praktyce pediatrycznej ograniczane są wskazania do jego wykonania. U dzieci przy rozpoznaniu NAFLD opieramy się często na współistnieniu hipertransaminazemii i zmian w badaniach obrazowych (USG, CT, NMR) mimo, że kryterium rozpoznania stłuszczenia wątroby jest obraz histologiczny.^{5,6}

Schemat 2



Obraz ten jest w wielu przypadkach niecharakterystyczny, np. w chorobie Wilsona w badaniu histopatologicznym wątroby mogą być obecne zarówno zmiany typowe dla zapalenia, marskości, jak i stłuszczenia tego narządu. Na podstawie kryteriów histologicznych rozróżnia się dwie postaci stłuszczenia wątroby:

1. **wielkopęcherzykową** – w hepatocycie duża wakuola wypełniona trójglicerydami spycha jądro komórkowe na obwód hepatocytu; postać ta często widywana jest w NAFLD,
2. **mikropęcherzykową** – hepatocyt usiany jest drobnymi wakuolami, a jego jądro pozostaje w pozycji centralnej; postać ta sugeruje istnienie choroby metabolicznej, gł. zaburzeń β -oksydacji lub chorób mitochondrialnych.

W diagnostyce hiperaminotransferazemii istotną informacją jest wiek dziecka. U niemowląt i małych dzieci nie spodziewamy się wystąpienia choroby Wilsona czy niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby. Wykonujemy natomiast badania w kierunku mukowiscydozy, niedoboru α -1-antytrypsyny, zaburzeń β -oksydacji (wszystkie wymienione choroby mogą przebiegać ze stłuszczeniem wątroby).

U dzieci starszych diagnostykę ogniskujemy wokół autoimmunologicznego zapalenia wątroby, niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby, choroby Wilsona, niedoboru α -1-antytrypsyny. W wybranych przypadkach rozszerzamy diagnostykę o zaburzenia β -oksydacji i inne choroby metaboliczne.

Na koniec wspomnieć wypada o mało dotąd poznanym zagadnieniu **makroenzymów**.

Okazuje się, że nie każdy przypadek hipertransaminazemii jest objawem choroby wątroby lub mięśni. U niektórych pacjentów powstają kompleksy enzymatyczno-immunoglobulinowe, sztucznie wydłużające czas półtrwania enzymu, krążącego we krwi w postaci cząsteczki makroenzymu. Zjawisko to opisano na przykładzie aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, amylazy, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej, γ -glutamylotransferazy. „Winowajcami” okazały się być immunoglobuliny G, A (IgG, A). Hipertransaminazemia ma wówczas umiarkowane nasilenie i długofalowy przebieg. Pacjent nie zgłasza żadnych dolegliwości⁷, a badanie przedmiotowe i diagnostyka różnicowa nie wnoszą niczego istotnego. Nie wiemy, czy obecność makroenzymów jest tylko „urodą” danego organizmu, czy może wskaźnikiem, wczesnym markerem chorób². Wykryto je bowiem w niektórych chorobach autoimmunologicznych:

- w reumatoidalnym zapaleniu stawów,
- toczniu rumieniowatym układowym,
- zeszczywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa,
- w chorobach nowotworowych żołądka, sutka i prostaty.

Nieznanym jest związek pomiędzy makroenzymami a wymienionymi nowotworami. Wydaje się, że pewną rolę mogą odgrywać antygeny lub zaburzenia regulacji tolerancji immunologicznej. Nie wiadomo również, czy powstawanie makroenzymów jest przyczyną tych chorób, czy ich skutkiem. A może zjawiskiem zupełnie niezależnym? Istnieją jednak metody oznaczania makroenzymów (wykonywane w IP-CZD) – co pozwala ograniczyć drogą i inwazyjną diagnostykę u pacjenta z hiperaminotransferazemią.

Aktywność transaminaz może stanowić przydatny test przesiewowy w kierunku chorób wątroby. Z tego powodu należy nadal zachęcać lekarzy do wykonywania tego badania przy okazji innych badań krwi. Trzeba jednak pamiętać o chorobach pozawątrobowych, przebiegających ze wzrostem aktywności transaminaz. Stosowanie odpowiednich schematów stopniowanej diagnostyki różnicowej prowadzi do rozpoznawania nie tylko częstych chorób wątroby, ale również chorób rzadkich, uwarunkowanych genetycznie.

PIŚMIENNICTWO

1. Zamora S, Adams C, Butzner JD i wsp. Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular atrophy: case reports and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 1996, 10: 389-393.
2. Helfgott SM, Karlson E, Beckman E. Misinterpretation of serum transaminase activity in occult myositis. *Am J Med* 1993, 95: 447-9.
3. Molleston JP, White F, Teckman J i wsp. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-62.
4. www.eurowilson.org
5. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB i wsp. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003, 143: 500-5.
6. Lavine JE Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734.
7. 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: 286-9.