

ALANÍNAMINOTRANSFERÁZA A ASPARTÁTAMINOTRANSFERÁZA A ICH VÝZNAM V LABORATÓRNEJ DIAGNOSTIKE

Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and their significance in laboratory diagnostics

Ladislav TURECKÝ, Martin PRIEVALSKÝ, Monika ĎURFINOVÁ

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. L. Turecký, CSc.

Abstrakt

Aminotransferázy ALT a AST patria medzi diagnosticky najdôležitejšie enzýmy. AST je enzým s ubikvitárnou distribúciou, kým ALT je enzým relatívne špecifický pre diagnostiku ochorení pečene. V práci píšeme o jednotlivých indikáciách vyšetrenia aktivity aminotransferáz. Hlavnou indikáciou vyšetrenia aktivity aminotransferáz je podozrenie na ochorenie pečene. Postupne rozoberáme zmeny aktivity aminotransferáz pri jednotlivých typoch poškodenia pečene – akútne a chronické hepatitídy, alkoholové poškodenie pečene, liekové poškodenie pečene, cirhóza pečene, hepatocelulárny karcinóm, ochorenia pečene spojené s graviditou a metabolické ochorenia pečene. Okrem ochorení pečene sú indikáciou pre vyšetrenie aktivity aminotransferáz aj ochorenia kostrového svalstva a myokardu. V závere článku sa v krátkosti zaoberáme problematikou makro-AST a jej významu v diferenciálnej diagnostike stavov so zvýšenými aktivitami AST (tab. 3, obr. 1, lit. 49). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, indikácie vyšetrenia, hepatopatie.

Lek Obz 2025, 74 (1): 4-13

Abstract

Aminotransferases ALT and AST are among the most important diagnostic enzymes. AST is an enzyme with a ubiquitous distribution, while ALT is a relatively specific enzyme for the diagnosis of liver diseases. In the article, we discuss individual indications for determining the activity of aminotransferases. The main indication for determination of the activity of aminotransferases is the suspicion of liver disease. We gradually discuss changes in aminotransferase activities in individual types of liver damage – acute and chronic hepatitis, alcoholic liver damage, drug-induced liver damage, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver diseases associated with pregnancy and metabolic liver conditions. In addition to liver diseases, diseases of the skeletal muscles and myocardium are also indications for the determination of aminotransferase activity. At the end of the article, we briefly discuss the problem of macro-AST and its importance in the differential diagnosis of conditions with increased AST activities (Tab. 3, Fig. 1, Ref. 49). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, indications of laboratory tests, hepatopathies.

Lek Obz 2025, 74 (1): 4-13

Charakteristika a vlastnosti aminotransferáz

Aminotransferázy predstavujú skupinu enzýmov katalyzujúcich prenos aminoskupiny z jednej aminokyseliny na 2-oxokyselinu, pričom vzniká druhá aminokyselina a 2-oxokyselina. Dvojica 2-oxoglutarát/glutamát slúži ako najdôležitejší pár – akceptor, resp. donor aminoskupiny, prakticky vo všetkých transaminačných reakciách. Aminotransferázy majú dôležitú úlohu pri využití uhlíkovej kostry aminokyselín v metabolizme. Aminoskupiny sa prenášajú transaminázami z jednotlivých aminokyselín na 2-oxoglutarát za vzniku glutamátu, ktorý sa potom priamou deamináciou zbavuje aminoskupiny vo forme amoniaku. Ten sa potom detoxikuje v procese tvorby močoviny.

Z hľadiska laboratórnej diagnostiky sú v podstate významné len dve aminotransferázy – alanínaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST). Oba tieto enzýmy patria do rodiny pyridoxalfosfát-dependentných transamináz. Pyridoxal-5-fosfát (PLP) slúži ako prostetická skupina v aminotransferázových reakciách. PLP naviazaný na apoenzým preberá aminoskupinu z prvého substrátu (alanín alebo aspartát), pričom vzniká na enzým naviazaný pyridoxamínfosfát a prvý produkt reakcie – pyruvát, resp. oxalacetát. V druhom kroku koenzým v aminoforme prenáša aminoskupinu na druhý substrát – 2-oxoglutarát, za vzniku glutamátu, pričom sa opäť regeneruje PLP. V sére môžu byť prítomné obe holoaminotransferázy, ako aj koenzým-deficientné formy.

Z tohto dôvodu prídavok PLP do reakčnej zmesi výrazne zvyšuje aktivitu aminotransferáz (až na 3 – 4-násobok aktivity bez prídania PLP). Expertný panel pre enzýmy IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) odporúča pre stanovenie aktivity aminotransferáz používanie optimalizovanej metódy s prídavkom PLP. Pri vyhodnotení výsledkov vyšetrenia aktivity aminotransferáz je preto potrebné vedieť, či bola použitá optimalizovaná metóda s prídavkom PLP, alebo metóda bez prídania PLP.

Vlastnosti aminotransferáz

Aspartátaminotransferáza (EC 2.6.1.1, AST) je enzým, ktorý má viac-menej ubikvitárny charakter v eukaryotických bunkách, pričom najvyššie aktivity nachádzame v myokarde, pečeni, kostrovom svalu a obličke (1). AST existuje v dvoch odlišných formách, cytoplazmatickej c-AST a mitochondriálnej m-AST. Štruktúra aj aminokyselinová sekvencia oboch izoenzýmov bola podrobne preštudovaná. Oba izoenzýmy sú homodiméry zložené z dvoch identických polypeptidových podjednotiek, ktoré sú kódované odlišnými, ale štruktúrne podobnými génmi (2). c-AST pozostáva zo subjednotiek zložených zo 413 aminokyselín (3), kým m-AST pozostáva zo subjednotiek zložených zo 430 aminokyselín (4). Podobne ako väčšina iných mitochondriálnych proteínov, ktoré sú kódované v jadrovej DNA jadra, je aj m-AST syntetizovaná ako väčšia prekurzorová molekula, ktorá sa až po presune do mitochondrie štiepi za vzniku zrelej m-AST. Cytosólová c-AST nemá prekurzorovú formu a syntetizuje sa v definitívnej podobe (2). Cytosólová c-AST vytvára 3 – 5 subforiem, ktoré možno rozdeliť izoelektrickou fokusáciou. V prípade m-AST poznáme len jednu subformu. Molekulová hmotnosť holoenzýmov AST izolovaných z ľudskej pečene bola stanovená 93 kDa pre c-AST a 90,4 kDa pre m-AST (5). Vlastnosti oboch izoenzýmov AST sú zhrnuté v tabuľke 1. Zastúpenie m-AST v sére je nízke (menej ako 10 %), kým v tkanive pečene tvorí m-AST približne 80 % celkovej aktivity AST.

Tabuľka 1. Biochemické vlastnosti izoenzýmov AST (1).

	c-AST	m-AST
Počet subforiem	3 – 5	1
Tepelná stabilita	zlá	dobrá
Inhibícia fosfátom	nie	ano
Biologický polčas v sére	20 h	35 – 45 h
Elektroforetická pohyblivosť	anodická	katodická
Izoelektrický bod	5,15 – 5,80	9,5

Zaujímavé poznatky o AST prezentujú vo svojej štúdií Song a spol. (6). Ako sa ukazuje, c-AST má dôležitú úlohu v regulácii bunkového delenia, kde podporuje proliferáciu nádorových buniek. Viaceré práce opisujú zvýšenú expresiu c-AST v bunkách malígných nádorov, napr. adenokarcinómu pankreasu (7), kolorektálneho karcinómu (8), karcinómu mliečnej žľazy (9), karcinómu

prostaty (10) alebo pri akútnej myeloidnej leukémii (11). Viaceré práce poukazujú aj na možnosť využitia c-AST ako cieľovej molekuly, na ktorú sa zameriava protinádorová liečba. Thornburg a spol. (12) zistili, že nadmerná expresia c-AST zvyšovala rezistenciu buniek karcinómu prsníka voči cytostatickým účinkom oxamátu. Podanie inhibítora c-AST, aminooxyacetátu, potlačalo proliferáciu buniek karcinómu prsníka MDA-MB-231 *in vitro* a spomaľovalo rast MDA-MB-231 nádorov *in vivo*. Yang (13) ukázal, že inhibícia c-AST zvyšovala *in vitro* aj *in vivo* cytostatický účinok doxorubicínu potlačením obrany nádorových buniek voči pôsobeniu reaktívnych radikálov kyslíka indukovaných doxorubicínom.

Alanínaminotransferáza (EC 2.6.1.2, ALT) na rozdiel od AST preukazuje výrazne vyššie aktivity v pečeni v porovnaní s ostatnými orgánmi (tab. 2). Z tohto hľadiska môžeme chápať ALT ako enzým pomerne špecifický pre pečeň. ALT na rozdiel od AST existuje len v jednej forme, ktorá je lokalizovaná v cytosóle a pozostáva zo 495 aminokyselín (14). Molekulová hmotnosť ALT je okpribližne 110 kDa.

Pri poškodení pečene sa aminotransferázy dostávajú pomerne skoro po poškodení hepatocytov do cirkulácie. Je to podmienené tým, že hepatálne sínusy sú vystlané fenestrovanými endotelovými bunkami a nemajú bazálnu membránu, takže uvoľnené enzýmy prechádzajú priamo do krvi. Pri poškodení iných orgánov, napr. kostrového svalu alebo myokardu, je vzostup hladín aminotransferáz viac oneskorený, lebo enzýmy z poškodených buniek sa dostávajú najprv do lymfy a až potom do krvného obehu.

Mechanizmus eliminácie aminotransferáz z cirkulácie nie je ešte stále presne známy. Na základe experimentálnych štúdií sa ukazuje, že pečeň má v tomto procese rozhodujúcu úlohu. *In vitro* štúdie ukázali, že za vychytávanie aminotransferáz sú zodpovedné výlučne bunky sínusov pečene a že klírens m-AST je rýchlejší ako c-AST. Biologický polčas AST v cirkulácii je približne 18 – 22 h, kým klírens ALT je pomalší a biologický polčas ALT je omnoho dlhší (35 – 45 h).

Tabuľka 2. Relatívne aktivity AST a ALT v tkanivách v porovnaní so sérom.

	Relatívna aktivita AST	Relatívna aktivita ALT
Myokard	7800	444
Pečeň	7100	2750
Kostrový sval	4950	300
Oblička	4550	1188
Pankreas	1400	125
Slezina	700	75
Plúca	500	44
Erytrocyty	8	4
Fyziologické sérum	1	1

Referenčné hodnoty

Referenčné hodnoty pre AST a ALT prvýkrát opísali Siest a spol. (1975), tieto hodnoty sú však už dávno

neplatné v dôsledku odporučení IFCC implementovaných do analytických metód pre stanovenie aktivity aminotransferáz. V prvom rade ide o optimalizáciu metódy stanovenia v dôsledku prídavku PLP do reakčnej zmesi. Najnovšie bol postup stanovenia redefinovaný z teploty 30 °C na teplotu 37 °C.

Aktivita aminotransferáz je ovplyvnená viacerými faktormi a môže kolísať zo dňa na deň v rozmedzí 10 – 30 % u zdravých ľudí, ako aj u pacientov s hepatopatiami. V dospelosti je aktivita aminotransferáz u mužov o niečo vyššia ako u žien. V detstve do veku 15 rokov je aktivita AST o niečo vyššia ako aktivita ALT. V dospelosti je aktivita AST o niečo nižšia ako aktivita ALT až do veku 60 rokov, kedy sú aktivity oboch enzýmov zhodné. Referenčné hodnoty pre ALT a AST sa udávajú pri použití optimalizovanej metódy stanovenia s PLP a pri teplote 37 °C u žien **0,1 – 0,6** µkat/l a u mužov **0,1 – 0,85** µkat/l.

V súčasnosti sú snahy o zníženie diskriminačnej hranice pre posúdenie zvýšených aktivít aminotransferáz, čím by sa dosiahlo zvýšenie senzitivity vyšetrenia (15).

Z hľadiska možnosti skreslenia výsledku vyšetrenia je to v prípade AST hlavne hemolýza vzorky, ktorá môže falošne zvýšiť aktivitu enzýmu. Skreslenie výsledku vyšetrenia môže spôsobiť aj skalenie vzorky v dôsledku hyperlipoproteinémie. Pri vyšetrení ALT je vzhľadom na nižšie aktivity enzýmu v erytrocytoch vplyv hemolýzy menší, ale hyperlipoproteinémia spôsobuje rovnako ako v prípade AST falošne zvýšené výsledky vyšetrenia.

Indikácie vyšetrenia aminotransferáz

Vyšetovanie aktivity ALT a AST v sére sa primárne využíva pri diagnostike akútnych a chronických ochorení pečene. Ďalšími dôležitými príčinami zvýšenia aktivity AST môžu byť poškodenia kostrového svalstva a myokardu. Pretože pri týchto ochoreniach máme dnes k dispozícii citlivejšie a špecifickejšie markery, je vyšetrenie AST pri týchto indikáciách menej výhodné a ekonomicky neefektívne. Vyšetrenie ALT je omnoho špecifickejšie pri diagnostike ochorení pečene vzhľadom na vysokú aktivitu ALT v pečeni v porovnaní s inými orgánmi.

Indikácie vyšetrenia ALT

Vyšetrenie aktivity ALT u pacientov s hepatopatiami sa využíva ako marker poškodenia hepatocytov a pri monitorovaní priebehu a liečby ochorení pečene:

objasnenie príčiny ikteru,
hepatopatie spôsobené hepatotropnými vírusmi,
poškodenie pečene pri systémových vírusových, bakteriálnych a parazitárnych infekciách,
diagnostika chronických hepatopatií,
autoimunitné ochorenia pečene,
ochorenia pečene spôsobené alkoholom, liekmi, hepatotoxínmi a priemyselnými chemikáliami,
poškodenie pečene spôsobené nadmernou výživou,
podozrenie na expanzívne procesy v pečeni,
poškodenie pečene v priebehu gravidity,

podozrenie na vrodené metabolické ochorenia (hemochromatóza, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsínu, glykogenózy),
indikácia antivírusovej terapie pri chronických hepatopatiách a hodnotenie úspešnosti liečby.

Indikácie vyšetrenia AST

U pacientov s hepatopatiami možno využiť vyšetrenie aktivity AST pre:
spresnenie diferenciálnej diagnostiky hepatopatie,
spresnenie etiológie hepatopatie,
zhodnotenie závažnosti poškodenia pečene.

U pacientov s poškodením kostrového svalstva a myokardu

Zmeny aktivity aminotransferáz pri rôznych patologických stavoch

Zvýšenie aktivity aminotransferáz môžeme rozdeliť na mierne, stredne výrazné, výrazné a masívne zvýšenie aktivity (tab. 3)

Tabuľka 3. Zmeny aktivity aminotransferáz podľa (15).

Zvýšenie aktivity	Výška aktivity
mierne	> 2-násobok – < 5-násobok hornej hranice referenčného rozsahu
stredne výrazné	> 5-násobok – < 15-násobok hornej hranice referenčného rozsahu
výrazné	> 15-násobok hornej hranice referenčného rozsahu
masívne	> 17 µkat/l

1. Aminotransferázy a ochorenia pečene

Vyšetrenie ALT je markerom poškodenia hepatocytov. Je základným parametrom v laboratórnej diagnostike hepatopatií. Využíva sa:

- ako skríningové vyšetrenie na vyhľadávanie hepatopatií u pacientov, ktorí nemajú žiadne klinické príznaky alebo ťažkosti,
- cielené u pacientov s klinickými príznakmi hepatopatie, ako napr. bolesti v hornej časti brucha, ikterus, zväčšenie pečene. Pre diferenciálnu diagnostiku obvykle dopĺňujeme vyšetrenie AST, GGT, ALP a GMD,
- u pacientov s diagnostikovanou hepatopatiou na posúdenie štádia a závažnosti hepatopatie, pri objasňovaní etiológie poškodenia pečene a z prognostického hľadiska.

Skríning hepatopatií: ako skríningový súbor pre ochorenia pečene odporúčame vyšetrenie

aktivity ALT, GGT a CHE (16). Zvýšenie aktivity ALT slúži ako ukazovateľ poškodenia hepatocytov, zvýšená aktivita GGT ako indikátor toxického a cholestatického poškodenia pečene a zníženie aktivity CHE ako dôkaz zníženej funkčnej kapacity pečene. Približne 90 % pacientov s ochoreniami pečene sa dá týmto súborom zachytiť. Štúdia s viac ako 1000 pacientmi s ochorením hepatobiliárneho systému ukázala, že približne 15 %

týchto pacientov nepreukazovalo žiadne zvýšenie aktivity ALT (17). Prevažne šlo o pacientov s metastatickým postihnutím pečene, extrahepatálnou obštrukciou žlčových ciest a medikamentóznym poškodením pečene. Keďže neexistujú žiadne náznaky, že by pri poškodení pečene dochádzalo k zvýšenej syntéze aminotransferáz, je potrebné brať každé zvýšenie aktivity ALT alebo AST v sére ako odraz poškodenia hepatocytov. Nález nečakaného zvýšenia aktivity ALT alebo AST v sére si vyžaduje zopakovanie vyšetrenia. Je známe, že intraindividuálna variabilita aktivity aminotransferáz zo dňa na deň sa pohybuje v rozmedzí 10 - 30 % (16). Zvýšenie aktivity aminotransferáz v sére môže spôsobiť aj zvýšená fyzická námaha v dôsledku uvoľnenia enzýmov z pracujúcich svalov.

1.1 Akútne vírusové hepatitídy vyvolané hepatotropnými vírusmi

Pri infekcii hepatotropnými vírusmi dominuje obraz postihnutia pečene. Diferenciácia jednotlivých typov hepatitíd A - G sa robí imunologickými a molekulobiologickými metódami. V inkubačnom období sú sérové aktivity aminotransferáz obvykle v norme, v prodromálnom štádiu dochádza k výraznému nárastu aktivity aminotransferáz v sére, ktoré predchádza asi 1 týždeň vzostupu hladiny bilirubínu. V prvom týždni ochorenia dosahujú hodnoty ALT 20 - 30-násobok hornej hranice referenčného rozsahu (HHRR), v prípade AST 10- až 20-násobok. Pri rozlíšení akútnej vírusovej hepatitídy a ochorenia s intrahepatálnou a extrahepatálnou cholestázou má zvýšenie aktivity ALT viac ako 20-násobok HHRR 78 % pozitívnu prediktívnu hodnotu pre diagnózu akútnej hepatitídy (18). Rôzne formy akútnej hepatitídy, ktoré podľa závažnosti môžeme rozdeliť od anikterických cez typicky ikterické a cholestatické až po nekrotizujúce, preukazujú stúpajúce hodnoty aktivity aminotransferáz. Cholestatické formy majú niekoľkonásobné zvýšenie aktivity ALP a GGT. Nekrotizujúce formy hepatitíd majú pomer aktivít AST/ALT vyšší ako 1,0 a výrazne zvýšenú aktivitu GMD.

Hepatitída A - prebieha u 20 - 30 % dospelých a 90 % detí do veku 5 rokov aniktericky. Pribeh býva obvykle benígny a ochorenie neprechádza do chronicity. ALT sa zvyšuje 20- až 30-násobne nad HHRR a pomer AST/ALT je približne 0,5. U 5 - 10 % pacientov môže mať ochorenie protrahovaný priebeh a zvýšené aktivity aminotransferáz môžu pretrvávať do jedného roka (19).

Hepatitída B - akútna infekcia vírusom hepatitídy B prebieha približne u 2/3 pacientov nepozorovane, pretože chýba ikterus. Mierne prebiehajúce formy bývajú často diagnostikované ako chrípkové ochorenie, polyartritída alebo ochorenie GIT. Mierne formy majú hodnoty bilirubínu do 85 $\mu\text{mol/l}$, ťažké formy môžu mať hladiny bilirubínu aj vyššie ako 500 $\mu\text{mol/l}$. Aminotransferázy bývajú pri objavení sa ikteru už zvýšené, maximálne však dosahujú až po jednom týždni od objavenia sa ikteru. ALT dosahujú hodnoty 40-násobku a AST približne 30-násobku HHRR. Pomer AST/

ALT sa pohybuje na začiatku ochorenia okolo 0,7 a v priebehu uzdravovania jeho hodnota spolu s hodnotami aminotransferáz klesá. Normalizácia aktivity aminotransferáz nastáva po 6 - 12 týždňoch. Aktivity ALT a GGT sa normalizujú ako posledné. Fulminantné formy sú sprevádzané výrazne zvýšenými aktivitami aminotransferáz a hodnota AST/ALT je výrazne vyššia ako 1,0. Prognosticky zlým znakom je rýchly pokles hladín aminotransferáz so stúpajúcimi hodnotami bilirubínu, GMD a LD (19, 20). Z hľadiska zhodnotenia prognózy pacienta s akútnou hepatitídou B nemá výška aktivity aminotransferáz žiadny význam.

Hepatitída C - príznaky hepatitídy C sa podobajú prodromálnej fáze akútnej hepatitídy B, sú však omnoho menej výrazné. Pribeh ochorenia je väčšinou asymptomatický alebo s miernymi nešpecifickými príznakmi. 30 - 70 % pacientov má anikterický priebeh. Pacienti s klinickými príznakmi majú aktivity ALT zvýšené obvykle do 15-násobku HHRR. Aktivita aminotransferáz sa normalizuje v priebehu 5 - 12 týždňov. Výška aktivity aminotransferáz nemá žiadny prognostický význam pre hodnotenie možnosti eliminácie vírusu. Pacienti, ktorí sa uzdravili, mali často na začiatku ochorenia vysoké aktivity ALT, ktoré však rýchlo klesali. Kolísanie aktivity aminotransferáz s obdobiami zvýšenia a zníženia aktivity, resp. dlhšie kontinuálne zvýšenie aktivity ALT (plató) sú často spojené s prechodom do chronicity. Približne 85 % pacientov prechádza do chronickej formy (21, 22).

Hepatitída D - tento typ akútnej vírusovej hepatitídy nie je samostatným ochorením, ale obligátne prichádza v asociácii s hepatitídou B, a to buď ako superinfekcia alebo koinfekcia. Pribeh ochorenia býva často ťažký. Aktivita aminotransferáz v sére býva zvýšená 20-násobne alebo aj viac v porovnaní s HHRR. U 70 až 80 % pacientov nedochádza k eliminácii vírusu a ochorenie pretrváva ako progredientne prebiehajúca ťažká chronická hepatitída s rýchlym prechodom do cirhózy pečene (23).

Hepatitída E - v rozvojových krajinách Ázie, Afriky, Južnej a Strednej Ameriky je hepatitída E relatívne častá forma akútnej hepatitídy. Klinický priebeh je charakterizovaný ikterom, hepatomegáliou a zvýšenými aktivitami aminotransferáz s vrcholovými hodnotami obdobnými ako u pacientov s hepatitídou typu A alebo hepatitídou typu B. Aktivity ALT a AST sa normalizujú v priebehu šiestich týždňov. U časti pacientov sa stretávame s cholestatickou formou s výraznejším zvýšením aktivity GGT a ALP. U gravidných žien sa môže rozvinúť fulminantná forma (24).

1.2 Akútne hepatitídy vyvolané nehepatotropnými vírusmi

S postihnutím pečene sa môžeme stretnúť aj pri systémových vírusových infekciách. Ako príklad môžeme uviesť infekcie spôsobené herpetickými vírusmi (Herpes simplex vírus, vírus varicella zoster, Epstein - Barrovej vírus alebo cytomegalovírus).

Cytomegalovírus – akútna infekcia sa začína nešpecifickými príznakmi. Klinicky sa môže manifestovať hepatitídou, myokarditídou, polyradikulitídou alebo bronchopeumóniou. U pacientov s prejavmi hepatitídy zisťujeme zvýšenie aktivít AST a ALT, ktoré dosahujú vrchol v prvom týždni ochorenia a dosahujú až 15-násobok HHRR. Hladina bilirubínu v sére môže dosiahnuť až hodnoty 120 $\mu\text{mol/l}$. Môže sa vyskytnúť aj cholestatická forma so zvýšenými aktivitami GGT a ALP. Cytomegalovírusová hepatitída je najčastejšou hepatitídou spôsobenou nehepatotropnými vírusmi (1 % hepatítid).

Epsteina – Barovej vírus – EBV infekcia je endemické ochorenie a postihuje 60 – 70 % obyvateľstva do veku 20 rokov. EBV infekcia pravidelne spôsobuje hepatitídu, pri ktorej dochádza k zvýšeniu aktivity aminotransferáz dosahujúce až 5-násobok hodnôt HHRR, pričom zvýšenie aktivity aminotransferáz dosahuje vrchol počas 2. – 4. týždňa ochorenia. Hyperbilirubinémia sa vyskytuje približne u 5 % prípadov (25). Pri EBV hepatitíde nachádzame výraznejší vzostup LD v porovnaní s ALT ako u pacientov s hepatitídami spôsobenými hepatotropnými vírusmi.

Herpes simplex vírus – u imunosuprimovaných detí a dospelých, u gravidných žien alebo novorodencov, môže v rámci generalizovanej infekcie dochádzať k vzniku hepatitídy so zvýšenými aktivitami aminotransferáz podobne ako pri infekcii hepatotropnými vírusmi (26).

Varicella zoster vírus – pri infekcii vírusom varicelly u detí môže dôjsť v 15 – 75 % prípadov k vzniku sprievodnej hepatitídy so zvýšením aktivity ALT na dvojnásobok HHRR. U imunosuprimovaných jedincov môže dôjsť k fulminantnému priebehu s vysokým zvýšením hladín aminotransferáz.

Vírus rubeoly – infekcia vírusom rubeoly u dospelých môže vyvolať vznik anikterickej hepatitídy s maximálnymi hodnotami aminotransferáz dosahujúcimi 10-násobok HHRR. Podobne ako pri EBV infekcii dochádza aj pri hepatitíde vyvolanej vírusom rubeoly k výraznému vzostupu aktivity LD (27).

Enterovírusy – Coxsackie vírusy a ECHO-vírusy môžu u novorodencov vyvolať ťažký septický stav s hepatitídou, nekrózou pečene a vysokou aktivitou aminotransferáz. Sporadické hepatitídy s vysokou aktivitou aminotransferáz sa môžu vyskytnúť v rámci generalizovanej infekcie Coxsackie vírusmi aj u dospelých. Vo väčšine prípadov sú aktivity AST vyššie ako ALT (28).

1.3 Akútna reakcia pečene pri bakteriálnych a parazitárnych ochoreniach

Bakteriálne alebo parazitárne infekcie môžu spôsobiť akútnu zápalovú reakciu v pečeni. Vzniká obvykle nešpecifická reaktívna hepatitída, u časti pacientov aj s cholestázou. U časti pacientov vzniká len ložiskové poškodenie, ako napr. absces pečene. So vznikom takejto nešpecifickej reaktívnej hepatitídy sa môžeme stretnúť pri infekcii leptospirami, pri brucelóze, Q-horúčke, toxoplazmóze, echinokokóze alebo pri amébových infekciách.

1.4 Chronické vírusové hepatitídy spôsobené hepatotropnými vírusmi

Ide o zápalové ochorenie trvajúce viac ako 6 mesiacov. Vo svete sa nachádza viac ako 500 miliónov pacientov s chronickou vírusovou hepatitídou. Chronické vírusové hepatitídy sú zodpovedné za vznik takých závažných komplikácií ako sú cirhóza pečene alebo hepatocelulárny karcinóm. Aktivita ALT a AST je u pacientov s chronickou hepatitídou obvykle zvýšená a normalizuje sa pri spontánnej remisii alebo po úspešnej liečbe. Výška aktivity ALT a AST nekoreluje so závažnosťou ochorenia alebo s histologickým obrazom.

Chronická hepatitída typu B – z hľadiska aktivity ochorenia môžeme rozlíšiť málo aktívne, stredne aktívne a vysokoaktívne formy. U pacientov s málo aktívnou formou nachádzame 2 – 4-násobné zvýšenie hladín aminotransferáz, pomer AST/ALT nižší ako 1,0 a mierne zvýšené aktivity GGT. Pri stredne aktívnych formách preukazujú aminotransferázy podobné zvýšenie ako pri málo aktívnych formách, hodnoty GGT sú však vyššie a aktivita CHE sa pohybuje pri dolnej hranici referenčného rozsahu. U pacientov s vysokoaktívnou formou chronickej hepatitídy B sú aktivity aminotransferáz 5 – 10-násobne zvýšené nad HHRR. Zo začiatku sú hodnoty ALT vyššie ako AST, ale s narastajúcim zánikom hepatocytov obe aminotransferázy preukazujú klesajúcu tendenciu, pomer AST/ALT je vyšší ako 1,0 a má tendenciu sa ďalej zvyšovať. GGT býva 5- až 10-násobne zvýšená nad HHRR a aktivita CHE a hladina albumínu sa znižujú.

Chronická hepatitída typu C – približne 25 % pacientov s chronickou hepatitídou C nemá napriek pozitívnemu nálezu HCV RNA v krvi zvýšené aktivity ALT a prechod do cirhózy je v tejto skupine pacientov veľmi zriedkavý. Približne 50 % pacientov preukazuje mierny priebeh ochorenia, aktivita ALT je mierne zvýšená. Hodnoty ALT kolíšu medzi fyziologickými aktivitami a 5-násobným zvýšením nad HHRR. Histologické nálezy preukazujú ľahké nekrotické a zápalové zmeny a žiadnu alebo len ľahkú fibrózu. Približne 25 % pacientov trpí stredne ťažkou až ťažkou hepatitídou, kde hodnoty ALT môžu dosahovať až 10-násobok HHRR. Pri hodnotách viac ako 10-násobok HHRR treba uvažovať aj o abúze drog (29).

1.5 Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)

NAFLD je najčastejšou hepatopatiou u detí a dospievajúcich, s prevalenciou približne 3 % vo vekovej skupine 2 – 19 rokov. U dospelých jedincov s normálnou telesnou hmotnosťou je prevalencia 10 – 15 %, pričom u ľudí s nadváhou je prevalencia NAFLD 70 – 80 %. NAFLD zahŕňa stavy od jednoduchej reverzibilnej steatózy až po nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Vo všeobecnosti nie sú hepatálne enzýmy dobrým markerom pre diagnostiku NAFLD. Zo začiatku možno pozorovať mierne zvýšené aktivity ALT, pričom hodnoty ALT sú vyššie ako AST. Pri prechode do NASH dochádza k obráteniu pomeru AST/ALT v prospech AST. ALT preukazuje v závislosti od hodnoty FLI (fatty liver index)

1,5 – 2-násobné zvýšenie aktivity aminotransferáz. V štúdií Gastaldelliho a spol. (30) mali pacienti s FLI < 20 fyziologické hodnoty ALT. Pacienti s FLI > 60 preukazovali 2-násobné zvýšenie aktivity ALT nad HHRR.

1.6 Alkoholové hepatopatie

Abúzus alkoholu je príčinou vzniku celého spektra poškodení pečene od jednoduchej steatózy cez steatózu s toxicko-degeneratívnym poškodením pečene až po alkoholovú hepatitídu, cirhózu pečene a primárny hepatocelulárny karcinóm (31, 32).

Alkoholová steatóza – je často klinicky nemá, alebo sú prítomné len necharakteristické príznaky. Aktivita GGT je v 80 % prípadov mierne zvýšená, hodnoty ALT sú na hornej hranici referenčného rozsahu alebo mierne zvýšené a pomer AST/ALT je vyšší ako 2,0. Pri ťažšej steatóze pozorujeme výraznejší vzostup enzýmov, hlavne GGT a CHE preukazuje aktivity na hornej hranici referenčného rozsahu.

Steatóza s toxicko-degeneratívnym poškodením parenchýmu pečene – pri tomto ťažšom poškodení pečene sa u časti pacientov môžeme stretnúť s rozvojom cholestázy. Aktivita aminotransferáz je mierne zvýšená, výraznejšie vyššie sú aktivity GGT a ALP. Pri závažnejšom poškodení parenchýmu pečene dochádza k výraznému zvýšeniu aktivity aminotransferáz, pomer AST/ALT je 3 – 5, aktivity AST dosahujú 10-násobok a ALT 3- až 5-násobok HHRR.

Alkoholová hepatitída – vyskytuje sa od asymptomatickej formy cez chronicko-perzistujúcu formu, chronicko-progredientnú formu až po fulminantnú alkoholovú hepatitídu. Pri najľahších formách alkoholovej hepatitídy sú aktivity aminotransferáz a GGT porovnateľné s aktivitami pri steatóze pečene. Pri chronickej perzistentnej forme sú aktivity aminotransferáz zvýšené až na dvojnásobok HHRR a pomer AST/ALT je menej ako 1. Pri chronickej progredientnej forme sú hodnoty AST 2- až 6-násobne zvýšené, hodnoty ALT dosahujú 4-násobok HHRR a pomer AST/ALT je viac ako 2,0. Aktivita GGT dosahuje 10- až 15-násobok HHRR. Pri ťažkých formách alkoholovej hepatitídy nachádzame aj leukocytózu a hodnoty aminotransferáz môžu dosiahnuť až 20-násobok HHRR. Pomer AST/ALT je viac ako 1,0 a môže byť prítomná aj hyperbilirubinémia vyššia ako 170 $\mu\text{mol/l}$.

1.7 Cirhóza pečene

Chronické zápalové poškodenie pečene rôznej etiológie môže mať za následok vznik cirhózy pečene. Prechod do cirhózy je charakterizovaný nekrozou tkaniva pečene s následnou hyperregeneráciou a zvýšenou tvorbou väziva. Dôsledkom je uzlovitá prestavba tkaniva pečene s fibrózou. Incidencia cirhózy pečene sa pohybuje v USA a Európe okolo 250 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok. Najčastejšou príčinou je alkoholové poškodenie pečene, nasledované chronickým poškodením pečene hepatotropnými vírusmi. Aktivita aminotransferáz sa zvyšuje priemerne na 2 – 5-násobok HHRR. S pokročilejším zánikom funkčného parenchýmu

pečene dochádza k poklesu aktivity aminotransferáz, ktoré sa môže pohybovať na hornej hranici referenčného rozsahu, pričom pomer AST/ALT sa zvyšuje. Pri spresňovaní etiológie ochorenia môže byť užitočné vyšetrenie aktivity ALP, GGT a imunoglobulínov. Pri alkoholovej cirhóze pečene sú hodnoty GGT zvýšené na 5- až 10-násobok HHRR a IgA je výraznejšie zvýšené ako IgG a IgM. Pri elektroforéze plazmatických bielkovín môžeme pozorovať splynutie frakcie betaglobulínov a gamaglobulínov. Primárna biliárna cirhóza preukazuje 2- až 5-násobné zvýšenie aktivity GGT a ALP, výrazný vzostup IgM a prítomnosť antimitochondriových protilátok (33). Prejavom redukcie funkčného parenchýmu pečene pri hepatálnej cirhóze je pokles hladiny albumínu, zníženie aktivity CHE a poruchy hemokoagulácie.

1.8 Primárny hepatocelulárny karcinóm

Celosvetovo je hepatocelulárny karcinóm piatym najčastejším nádorovým ochorením. V krajinách s nízkym rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu, ako sú severná Európa a severná Amerika, je incidencia 1,5 – 4 prípady na 100 000 obyvateľov (34). Hepatálne enzýmy nepreukazujú u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom žiadny typický obraz, incidencia hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s HCV-cirhózou pečene je však 3-krát vyššia, ak sú aktivity ALT po 3 roky vyššie ako 1,3 $\mu\text{kat/l}$ (35). Často býva prítomné zvýšenie aktivity LD a GGT pri relatívne nezmenenej aktivite ALP. Ako onkomarker pri tomto type nádoru je vhodné vyšetrenie alfa-fétoproteínu (AFP). Podľa kritérií konferencie EASL 2000 je diagnóza hepatocelulárneho karcinómu potvrdená, ak dve rôzne zobrazovacie techniky znázornia v pečeni hypervaskularizovaný útvar väčší ako 2 cm, alebo ak jedna zobrazovacia technika znázorní takýto útvar a hodnota AFP v krvi je vyššia ako 400 $\mu\text{g/l}$.

1.9 Cholestáza

Cholestatické poruchy možno rozdeliť na intrahepatálnu a extrahepatálnu cholestázu. Pre diagnózu cholestázy u pacientov s hepatopatiou je skriningovým súborom – ALT, ALP, GGT a CHE. O cholestáze svedčí výraznejšie zvýšenie aktivity GGT a ALP v porovnaní s ALT. Aktivita CHE ukazuje pokročilosť, resp. závažnosť cholestatickej hepatopatie. Laboratórne vyšetrenie neumožňuje spoľahlivejšie rozlíšenie medzi intrahepatálnou a extrahepatálnou cholestázou.

1.10 Hypoxické hepatopatie

Hypoxická hepatopatia je sprevádzaná masívnym vzostupom aktivity aminotransferáz, ktoré dosahujú až 100-násobok HHRR. Pre hypoxickú hepatopatiu je charakteristické aj výrazné zvýšenie aktivity GMD, ktorej zvýšenie je porovnateľné so vzostupom aktivity aminotransferáz. V štúdií Mohacsiho a Meiera (36) mali všetci pacienti s hodnotou AST vyššou ako 100-násobok HHRR hypoxickú hepatopatiu. Chronická kardiálna insuficiencia s venostázou v pečeni spôsobuje zvýšenie aktivity aminotransferáz až na 15-násobok HHRR.

1.11 Hepatopatie spojené s graviditou

Z hladiska samotnej gravidity nemá vplyv na aktivitu ALT, AST alebo GGT. Aktivita ALP býva počas gravidity zvýšená na 2 – 4-násobok HHRR vďaka placentárnemu izoenzýmu ALP. Ikterus alebo zvýšené aktivity aminotransferáz u gravidnej ženy vyžadujú rýchle diferenciálne diagnostické vysvetlenie (37).

Hyperemesis gravidarum – objavuje sa v 1. trimestri gravidity s frekvenciou 1 – 20 prípadov/1000 gravidít. Aktivity aminotransferáz bývajú mierne zvýšené (až na 5-násobok HHRR).

Preeklampsia, eklampsia – objavuje sa v 2. a 3. trimestri gravidity a postihuje 5 – 7 % gravidných žien. Aktivity aminotransferáz môžu byť až 10-násobne zvýšené.

HELLP syndróm – postihuje 0,1 – 0,6 % gravidných žien. Aminotransferázy môžu dosiahnuť až 80-násobok HHRR.

Akútne stukovatenie pečene v gravidite – vyskytuje sa v 3. trimestri. Incidencia je približne 1 prípad na 10 000 – 15 000 gravidít. Príčinou ochorenia je deficit enzýmu 3-hydroxyacyl CoA-dehydrogenáza vyšších karboxylových kyselín s dlhým reťazcom. Hyperbilirubinémia, leukocytóza a hypoglykémia sú laboratórne prodromálne príznaky. V klinicky manifestnej fáze stúpa aktivita aminotransferáz až na 10-násobok HHRR.

Intrahepatálna cholestáza gravidných – objavuje sa po 26. gestačnom týždni. Incidencia je 1 prípad na 1000 – 10 000 gravidít. Aminotransferázy sú zvýšené 2- až 10-násobne nad HHRR. Bilirubín zriedkavo presahuje 85 $\mu\text{mol/l}$, pričom zvýšený je hlavne konjugovaný bilirubín. Hladina žlčových kyselín v sére je vždy zvýšená.

1.12 Liekové poškodenia pečene

Až 1 % pacientov užívajúcich nejaké lieky preukazuje nežiaduce účinky týkajúce sa pečene. V prípade pacientov užívajúcich amiodaron, isoniazid alebo kyselínu valproovú sú to až 4 %. Akútne zlyhanie pečene je až v 55 % prípadov podmienené nežiaducim hepatotoxickým účinkom farmaka. Vo väčšine prípadov vysadenie lieku podmieňujúceho príznaky hepatopatie spôsobí vymiznutie príznakov hepatálneho poškodenia. Môže sa vyskytnúť aj adaptácia na liek, ktorá je definovaná ako stav, kedy nedochádza po prechodnom miernom zvýšení hodnôt aminotransferáz k zhoršeniu klinického stavu napriek pokračovaniu liečby daným liekom (38). Zvýšené aktivity ALT bez zvýšenia aktivity ALP svedčia o hepatotoxickom poškodení. ALT býva zvýšené viac ako na 2-násobok HHRR a pomer ALT/ALP prekračuje 5. Zvýšené aktivity ALT a ALP a pomer ALP/ALT viac ako 5 svedčí o cholestatickej forme poškodenia. Pomer ALT/ALP v rozsahu 2 – 5 je charakteristický pre kombinované cholestaticko-hepatitické poškodenie (39, 40). Závažnosť vzostupu aminotransferáz sa hodnotí do niekoľkých stupňov podľa zvýšenia aktivity enzýmov vyjadrenú ako násobok hornej hranice referenčného rozsahu. G1 znamená zvýšenie aktivity > 1-násobok až < 3-násobok HHRR, G2 > 3-násobok až < 5-násobok HHRR, G3 > 5-násobok až < 20-násobok HHRR a G4 > 20-ná-

sobok HHRR. Z liekov spôsobujúcich hepatotoxické nežiaduce účinky by sme mohli spomenúť paracetamol, troglitazon, INH, sulfónamidy, nesteroidové antireumatiká, antihypertenzíva (α -metyldopa, betablokátoary, antagonisty kalciových kanálov, ACE-inhibítory), orálne anti-diabetiká, hypolipidemiká, antiepileptiká, psychotropné látky, steroidové preparáty, metotrexát, celý rad xenobiotík (napr. tetrachlórmetán, hubové toxíny), rastlinné farmaká.

Dôležitou formou reakcie pečene na podávanie lieku je vznik prechodného asymptomatického zvýšenia aminotransferáz (TAEAT), kedy dochádza ku G3 alebo G4 zvýšeniu aktivity aminotransferáz bez súčasného zvýšenia hladiny bilirubínu, aktivity ALP, resp. bez nálezu histologických zmien v pečeni. Tento problém je závažný hlavne u onkologických pacientov, keď objavenie sa TAEAT pri onkologickej liečbe vyvoláva dilemu či prerušiť, resp. ukončiť terapiu daným liekom, čo by mohlo spôsobiť závažné zhoršenie základného ochorenia, alebo pokračovať v liečbe. Táto problematika však presahuje rámec nášho príspevku. Lewis a spol. (41) publikovali vo svojej štúdií prehľad liekov využívaných v imunoterapii nádorov, ktoré sú spojené so zvýšením aktivity aminotransferáz.

1.13 Autoimunitné hepatopatie

Ochorenia patriace do tejto skupiny sú charakteristické poruchou imunotolerancie voči parenchýmu pečene. Ide o chronické zápalové ochorenia.

Autoimunitná hepatitída – je to chronická progresívna hepatitída nejasnej príčiny, ktorá môže vypuknúť v každom veku. Vzostup aminotransferáz zodpovedá rozsahu poškodenia pečene a nepreukazuje koreláciu s aktivitou zápalového procesu. Zvýšenie aktivity aminotransferáz môže dosahovať 2- až 50-násobok HHRR. ALP sa zvyšuje len málo. Pomer ALP/ALT je nižší ako 1,5 (42).

Primárna sklerotizujúca cholangitída – ide o chronické cholestatické ochorenie pečene neznámej etiológie. Je charakteristické progresívnym zápalom s nekrozou a fibrózou intrahepatálnych a extrahepatálnych žlčovodov. Prevalencia je 1 – 4 prípady/100 000 obyvateľov. Aktivita ALT býva v čase určenia diagnózy len mierne zvýšená, aktivity GGT a ALP dosahujú 5-násobok HHRR.

Primárna biliárna cirhóza – ide o chronické progresívne ochorenie. Histologicky nachádzame granulózno-zápalovú prestavbu interlobulárnych a septálnych žlčovodov. Prevalencia je 4 – 6 prípadov/100 000 obyvateľov. V čase určenia diagnózy majú 2/3 pacientov hyperbilirubinémiu, takmer všetci majú zvýšené aktivity ALP, vysoké hladiny IgM a patologicky zvýšený titer antimitochondriálnych protilátok (43). ALT je obvykle v rámci referenčného rozsahu.

1.14 Wilsonova choroba

U pacientov s týmto vrodeným metabolickým ochorením zisťujeme v 94 % prípadov zvýšené aktivity ALT, ktoré dosahujú v priemere 5-násobok HHRR. Pri liečbe

penicilamínom alebo zinkom dochádza po 1,5 roku u 80 % pacientov k poklesu aktivity ALT. U zvyšných pacientov pretrvávajú zvýšené hodnoty ALT do výšky dvojnásobku HHRR (44). Pomer aktivity AST/ALT môže prekročiť aj hodnotu 4. Korman a spol. (45) vo svojej štúdií s pacientmi s akútnym zlyhaním pečene uvádzajú, že hodnota AST/ALT vyššia ako 2,2 mala pre odlíšenie Wilsonovej choroby od iných typov zlyhania pečene senzitivitu 94 % a špecificitu 86 %.

2. Ochorenia kostrového svalstva

Aktivita AST je vysoká aj v kostrovom svale, takže choroby postihujúce kostrové svalstvo spôsobujú zvýšenie sérových aktivít AST spolu s CK, LD, aldolázou a myoglobínom.

Rabdomyolýza – častou príčinou je trauma, alkohol alebo kŕčové stavy. Takmer vždy je sprevádzaná zvýšením aktivity AST, LD, CK a myoglobínu. V retrospektívnej štúdií 215 pacientov s rabdomyolýzou a aktivitami CK vyššími ako 17 $\mu\text{kat/l}$ pozorovali Weibracht a spol. (46) zvýšené aktivity AST u 93,1 % pacientov. U hospitalizovaných pacientov hladina AST klesala paralelne spolu s aktivitou CK.

Progresívna muskulárna dystrofia – všetky formy muskulárnej dystrofie sú spojené so zvýšenými aktivitami AST a pomerom AST/ALT vyšším ako 1. Pacienti s Duchenneovou svalovou dystrofiou môžu mať aktivity AST až 100-násobne vyššie ako HHRR. Zvýšené hodnoty AST sú prítomné už od vzniku ochorenia a v období objavenia sa klinických príznakov sú najvyššie. V ďalšom priebehu ochorenia aktivity AST klesajú a vo finálnom štádiu môžu dosiahnuť referenčné hodnoty.

Myozitída – akútne a subakútne formy polymyozitídy spôsobujú výrazné zvýšenie aktivít AST. Chronická forma preukazuje normálne, alebo len mierne zvýšené aktivity AST.

Zvýšená fyzická záťaž – v závislosti od intenzity a dĺžky trvania telesnej záťaže ako aj od stavu tréningovosti závisí zvýšenie sérovej aktivity AST. Aktivita ALT sa zvyšuje len zriedkavo. Anaboliká a intenzívna telesná záťaž môžu zvýšiť aktivity AST a ALT až na dvojnásobok HHRR (47).

3. Ochorenia myokardu

Keďže špecifická aktivita AST je najvyššia v myokarde, je v celku pochopiteľné, že poškodenie myokardu bude sprevádzané zvýšením sérovej aktivity tohto enzýmu. Vzhľadom na nižšiu senzitivitu a špecificitu vyšetrenia aminotransféráz pri ochoreniach myokardu je využitie stanovenia aktivity týchto enzýmov v kardiológii už obsolentné.

Akútny infarkt myokardu (AIM) – v minulosti bolo vyšetrenie AST dôležitým laboratórnym vyšetrením u pacientov s AIM. Aktivita AST sa začína zvyšovať približne 6 hodín po vzniku bolesti na hrudníku a vrchol dosahuje 16 – 48 hodín po vzniku AIM. Aktivity AST dosahujú v priemere 5-násobok HHRR a pomer AST/ALT má hodnoty viac ako 2. Aktivita AST sa pri nekomplikovanom infarkte myokardu normalizuje na 3. – 6.

deň po vzniku AIM. V sére pacientov s AIM sa zvyšuje c-AST, ako aj m-AST. Cytosólová forma dosahuje vrchol približne po 28 hodinách po vzniku AIM, m-AST dosahuje vrchol priemerne o 52 hodín. S aktivitou CK-MB koreluje c-AST a nie m-AST. Zvýšenie c-AST odráža aj veľkosť infarktového ložiska (48).

Myokarditída – aktivity CK a AST bývajú mierne zvýšené.

Perikarditída – ak je okrem perikarditídy prítomná aj myokarditída, môže byť aktivita AST mierne zvýšená.

Poruchy srdcového rytmu – supraventrikulárne a ventrikulárne tachyarytmie pri frekvencii viac ako 180/min môžu spôsobiť mierne zvýšenie aktivity AST.

Katetrizácia srdca – bolo opísané mierne zvýšenie aktivity AST, CK a LLD.

4. Makroaspartátaminotransferazémia

Ide o zvýšenie sérovej aktivity AST spôsobené väzbou enzýmu na IgG, zriedkavejšie IgA alebo IgM. Nález makro-AST patrí medzi zriedkavejšie laboratórne nálezy. Prítomnosť makro-AST bola opísaná u zdravých jedincov, ako aj u pacientov s rôznymi chorobami. Na základe súčasných poznatkov sa javí, že prítomnosť makro-AST má benígny charakter a že koincidencia makro-AST s nejakými ďalšími chorobami nemá spojitost (49). Je potrebné, aby lekári v rámci diferenciálnej diagnostiky zvýšených sérových aktivít AST uvažovali aj o možnosti prítomnosti makro-AST, hlavne v prípadoch nálezu izolovaného zvýšenia aktivity AST pri súčasnom chýbaní klinických príznakov nejakého ochorenia. Včasné zistenie prítomnosti makro-AST umožňuje vyhnúť sa ďalším zbytočným vyšetreniam, ktoré sú často pre pacienta zaťažujúce a zbytočne ho aj psychicky stresujú (obr. 1).

Záver

V predloženej štúdií sme sa snažili prezentovať súčasné poznatky o aminotransférázach ALT a AST, ako aj o ich využití v diagnostickom procese. Uvádzame základné indikácie vyšetrenia ALT a AST, ako aj zmeny aktivít týchto enzýmov pri ochoreniach, ktoré sú spojené so zvýšením sérovej aktivity týchto enzýmov.*

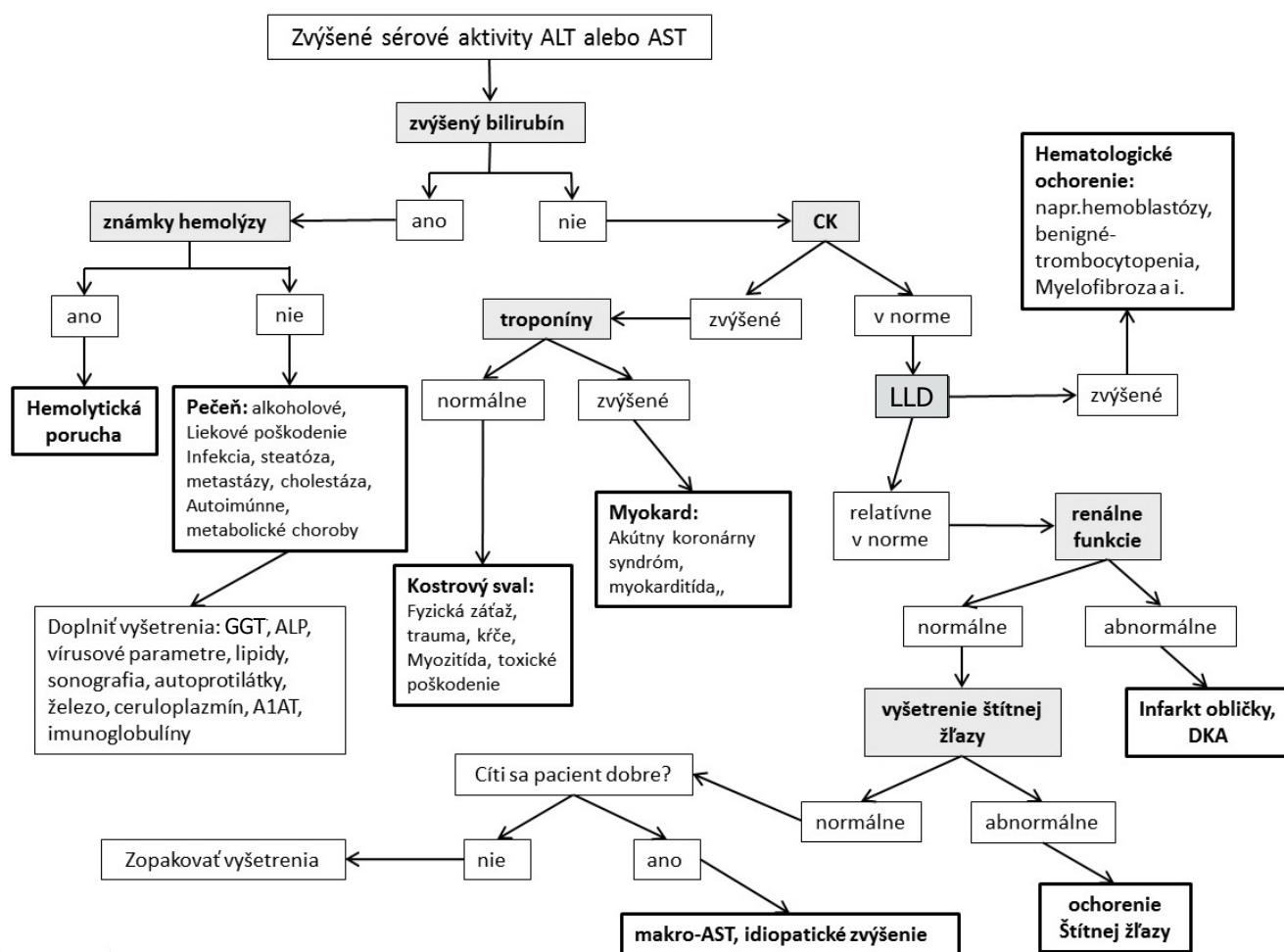
*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch. Autori prehlasujú, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Konflikt záujmov: vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. EL-KHOURY JM, WANG S. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. In: KAZMIERCZAK SC, AZZAZY HME (eds.): Diagnostic enzymology. Walter de Gruyter GmbH Berlin/Boston, 2014, 81 – 104.
2. PANTEGHINI M. Aspartate aminotransferase isoenzymes. Clin Biochem 1990, 23: 311 – 319.
3. DOYLE JM, SCHININA ME, BOSSA F, DOONAN S. The amino acid sequence of cytosolic aspartate aminotransferase from human liver. Biochem J 1990, 270: 651 – 657.

Obrázok 1. Algoritmus diferenciálnej diagnostiky zvýšených aktivít aminotransferáz AST a ALT.



- VENTER JC, ADAMS MD, MYERS EW, LI PW, MURAL RJ et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001, 291: 1304 – 1351.
- REJ R. Measurement of aminotransferases. Part 1. Aspartate aminotransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984, 21: 99 – 186.
- SONG Z, YANG Y, WU Y, ZHENG M, SUN D, et al. Glutamic oxalacetic transaminase 1 as potential target in human cancer. *Eur J Pharmacol* 2022, 917, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174754>
- OWEN OE, KALHAN SC, HANSON RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric cycle function. *J Biol Chem* 2020, 277: 30409 – 30412.
- NELSON BS, LIN L, KREMER DM, SOUSA CM, COTTA-RAMUSINO C, et al. Tissue of origin dictates GOT1 dependence and confers synthetic lethality to radiotherapy. *Cancer Metabol* 2020, 8. <https://doi.org/10.1186/s40170-019-0202-2>,
- YANG CS, STAMPOULOGLOU E, KINGSTON NM, ZHANG L, MONTI S, VARELAS X. Glutamine-utilizing transaminases are a metabolic vulnerability of TAZ/YAP-activated cancer cells. *EMBO Rep* 2018, 9: e43577. <https://doi.org/10.15252/embr.201643577>.
- LEE B, MAHMUD I, MARCHICA J, DEREZIŃSKI P, QI F, et al. Integrated RNA and metabolite profiling of urine liquid biopsies for prostate biomarker discovery. *Sci Report* 2020, 10: 3716. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60616-z>.
- CHENG Z, DAI Y, ZENG T, LIU Y, CUI L et al. Upregulation of glutamic-oxalacetic transaminase 1 predicts poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2020, 10. <https://doi.org/103389/fonc.2020.00379>.
- THORNBURG JM, NELSON KK, CLEM BF, LANE AN, ARUMUGAN S, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Canc Res* 2008, 10. <https://doi.org/10.1186/bcr2154>.
- YANG Y: Enhancing doxorubicin efficacy through inhibition of aspartate aminotransferase in triple-negative breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 173: 1295 – 1300.
- ISHIGURO M, TAKIO K, SUZUKI M, OYAMA R, MATSUZAWA T, TITANI K. Complete amino acid sequence of human liver cytosolic alanine aminotransferase determined by combination of conventional and mass spectral methods. *Biochemistry* 1991, 30: 10451 – 10457.
- AMMAR KALAS M, CHAVEZ L, LEON M, TAWEESED PT, SURANI S. Abnormal liver enzymes. *World J Hepatol* 2021, 13: 1688 – 1698.
- THOMAS L. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST). In: L.Thomas: Labor und Diagnose, band 1, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2012, 78 – 97.
- SCHMIDT E, SCHMIDT FW. Klinisch-chemische untersuchungsmethoden. In: Schmidt E, Schmidt FW, Chemnitz G (eds.): Krankheiten der leber. Springer Verlag, munchen 1994, E381 – E421.

18. MARCELLIN P, BOYER N. Chronic viral hepatitis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2003, 17: 259 – 275.
19. SCHMIDT E, SCHMIDT JW. Clinical pathology of viral hepatitis. In: DEINHARDT F, DEINHARDT J (eds.): *Viral hepatitis: Laboratory and clinical science*. Marcel Dekker, New York 1983, 411 – 487.
20. SORELL MF, BELONGIA EA, COSTA J, GAREEN IF, GREM JL, INADOMI JM, et al. National Institutes of Health Consensus Conference Statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009, 150: 104 – 110.
21. BOYER N, MARCELLIN P. Pathogenesis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000, 32 (Suppl. 1): 98 – 112.
22. GERLACH JT, DIEPOLDER HM, JUNG MC, et al.: Akute hepatitis C. *Dtsch Ärztebl* 1999, 96A: 1303 – 1306.
23. MANNS MP, SCHMIDT E, SCHMIDT FW. Virushepatitis D (Delta-hepatitis). In: SCHMIDT E, SCHMIDT FW, MANNS MP (eds.): *Lebererkrankungen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2000, 591 – 612.
24. MUSHAHWAR IK, DAWSON GJ, REYES GR. Hepatitis E virus: molecular biology and diagnosis. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8: 312 – 318.
25. MARKIN RS. Manifestations of Epstein-Barr virus associated disorders in liver. *Liver* 1994, 14: 1 – 13.
26. BENADOR N, MANNHARDT W, SCHRANZ D, BRAEGGER C, FANCONI S, et al. Three cases of neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant hepatitis. *Europ J Pediatr* 1990, 149: 555 – 559.
27. ARAI M, WADA N, MARUYAMA K, NOMIYAMA T, TANAKA S, OKAZAKI I. Acute hepatitis in an adult with acquired rubella infection. *J Gastroenterol* 1995, 30: 539 – 542.
28. KUHLMANJIAN J. Fever, hepatitis and coagulopathy in a newborn infant. *Pediatr Infect Dis* 1992, 11: 1069 – 1072.
29. PRADAT P, ALBERTI A, POYNARD T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002, 36: 973 – 977.
30. GASTALDELLI A, KOZAKOWA M, HOJLUND K, FLYVBERG A, FAVUZZI A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009, 49: 1357 – 77.
31. LEVITSKY J, MAILLIARD ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004, 24: 233 – 246.
32. O´SHEA R, DASARATHY S, McCULLOUGH AJ and The Practice Guideline Committee of the AASLD. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010, 50: 307 – 328.
33. LINDOR KD, GERSHWIN ME, POUPON R, KAPLAN M, BERGASA V, HEATHCOTE J. AASLD Practice Guidelines: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009, 50: 291 – 308.
34. MCGLYNN KA, LONDON WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2005, 19: 3 – 23.
35. MIYAKAWA K, TARAO K, OHSHIGE K, MORINAGA S, OHKAWA S, et al. High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive years can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child stage A HCV-associated liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2009, 44: 1340 – 1348.
36. MOHACSI P, MEIER B. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure. *J Hepatol* 1994, 21: 693 – 697.
37. BENJAMINOV FS, HEATHCOTE J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 2479 – 2488.
38. LEWIS JH. Drug-induced liver injury throughout the drug development life cycle: where we have been, where we are now and where we are headed. *Perspectives of a clinical hepatologist*. *Pharm Med* 2013, 27: 165 – 191.
39. TESCHKE R, HENNERMANN KH, SCHWARZENBÖCK A. Arzneimittel bedingte hepatotoxizität. Diagnostische Hilfe durch Bewertungsskala. *Dtsch Ärztebl* 2006, 103B: 2002 – 2006.
40. CHITTURI S, GEORGE J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal antiinflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002, 22: 169 – 183.
41. LEWIS JH, KHALDOYANIDI SK, BRITTEN CD, WEI AH, SUBKLEWE M. Clinical significance of transient asymptomatic elevations in aminotransferase (TAEAT) in oncology. *Am J Clin Oncol* 2022, 45: 352 – 365.
42. YEOMAN AD, WESTBROOK RH, AL-CHALABI T, CAREY I, HEATON ND, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International autoimmune hepatitis group criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009, 50: 538 – 545.
43. LILLY L, BERG CA, GOLLAN JL. Primary biliary cirrhosis. Immunopathogenesis and optimum management. *Clin Immunother* 1996, 6: 420 – 437.
44. IORIO R, D´AMBROSI M, MARCELLINI M, BARBERA C, MAGGIORE G et al. Serum transaminases in children with Wilson´s disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 39: 331 – 336.
45. KORMAN JD, VOLENBERG I, BALKO J, WEBSTER J, SCHIODT FV et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure. A comparison of currently diagnostic tests. *Hepatology* 2008, 48: 1167 – 1174.
46. WEIBRECHT K, DANO M, DARLING C, BIRD SB. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. *J Med Toxicol* 2010, 6: 294 – 300.
47. BERG A. Körperbelastung und serumenzyme. *Dtsch Zschr Sportmed* 1979, 30: 128 – 130.
48. PANTEGHINI M, PAGANI F, CUCCIA C. Activity of serum aspartate aminotransferase isoenzymes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1987, 33, 67 – 71.
49. TURECKÝ L. Makro-aspartátaminotransferáza. *Lek Obz* 2022, 71: 27 – 32.

Do redakcie došlo 19. 9. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:

Prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK
Sasinkova 2

811 08 Bratislava

E-mail: ladislav.turecky@fmed.uniba.sk