

616.153[:577.158.45]

KLINICKÝ VÝZNAM SÉROVÝCH TRANSAMINÁZ (GOT A GPT)

Souborný referát

Nadporučík prom. lékař. Ivo KRÝSA, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Transaminázy jsou enzymy, které katalysují ve tkáních jednu ze základních reakcí intermedární přeměny aminokyselin — *t r a n s a m i n a c i*. Při této reakci dochází k výměně keto- a amino- skupin alfa aminokyselin a alfa ketokyselin. Braunstein a Kricmanová (9) poprvé popsali tuto reakci a Cohen (11) jejich objev potvrdil. Nejpodrobněji byly dosud prostudovány dva z těchto enzymů: transamináza kyseliny glutámové a kyseliny oxalocetové (označovaná GOT) a transamináza kyseliny glutámové a pyrohroznové (označovaná GPT).

Aktivita obou enzymů byla prokázána v srdečním svalu, jaterním parenchymu, kosterním svalstvu, ledvinách, mozkové tkáni a jiných orgánech (2, 12, 49). V krevním séru je jejich aktivita proti aktivitě ve zmíněných orgánech mnohonásobně nižší, zvyšuje se však podstatně při chorobných stavech, spojených s poškozením buněk těchto tkání. Tyto nálezy, provázené současným poklesem aktivity enzymů v nekrotické tkáni (16), vedly k závěru, že zvýšení

aktivity transamináz v krevním séru je způsobeno jejich vyplavením z postižených buněk (48). Tím byl probuzen zájem o klinické využití sledování transamináz v séru. Od první klinické práce La Due-ho, Wroblewského a Karmena (27) v r. 1954 byla k tomuto tématu publikována téměř nepřehledná literatura.

Dosud popsané metody stanovení transamináz je možno rozdělit na metody měřící oxydaci redukovatelného difosfopyridinnukleotidu v ultrafialovém spektru za užití dvojí enzymatické soustavy, dále na metody zjišťující přírůstek pyrohroznanu (oxalacetátu), které vznikají v inkubované směsi, kolorimetricky v rozsahu 490 až 530 m μ , a konečně na metody založené na elektroforetickém nebo chromatografickém rozdělení produktů transaminace. Tyto metody byly řadou autorů dále modifikovány. Normální hodnoty aktivity GOT a GPT v séru byly shodně nalezeny do 40 Karmenových jednotek/1 hod./1 ml séra/37° C.

Významný vzestup aktivity obou transamináz

v séru byl prokázán u infarktu myokardu. Většina autorů udává počátek růstu aktivity enzymů v séru mezi 6—12 hodinami po začátku klinických příznaků, k vrcholu vzestupu dochází do 24—48 hodin, návrat k normálním hodnotám se uvádí do 4.—8. dne po začátku obtíží. Podle Wroblewského a La Due-ho (47) dosahuje zvýšení 2 až 20násobných hodnot proti normálním hodnotám. Někteří autoři se snaží prokázat u infarktu myokardu signifikantní zvýšení jedné z obou transamináz. Většina z nich udává vyšší hodnoty GOT než GPT. Podle některých (6, 18, 39) je v prognóze infarktu myokardu důležitá výška vzestupu enzymů v séru krevním. Uvádí se, že hranicí pro nálezy s dobrou a špatnou prognózou je 200—300 jednotek (GOT i GPT). Pod 100 jednotek probíhá infarkt myokardu lehčeji a bez úmrtí. Keele (24) upozorňuje, že právě maligní infarkty vykazují hodnoty transamináz na horní hranici normálních hodnot. Doporučuje proto sledovat denně hladiny enzymů v séru a z poklesu hodnot aktivity soudit na probíhající infarkt myokardu. Uvádí jako signifikantní pokles o 10 jednotek při denním sledování. Jeho nálezy jsou však v písemnictví ojedinělé. Podle Agresse a spolupracovníků (1) je přímý vztah mezi rozsahem nekrózy a výškou vzestupu aktivity transamináz. Prognóza infarktu myokardu však v některých případech není závislá na rozsahu nekrózy, ale na její lokalizaci. Nelze tedy jednoznačně soudit z výšky hladiny transamináz na další vývoj onemocnění, ale je nutná korelace s ostatními nálezy (EKG, FW, klinický obraz). Podle Bobka (7) je prognosticky vážným znamením vysoká aktivita GPT, která může přesahovat i hodnoty GOT. Je-li počáteční aktivita GOT v séru vysoká, dochází podle Oleničevy a Ejzengarta (36) k normalizaci hladiny transamináz později (až 35. den po začátku klinických příznaků). Dynamického sledování vzestupu aktivity GOT a GPT v séru je nejvíce využíváno v diferenciální diagnóze infarktu myokardu, zvláště od stenokardií, u kterých byla mnohými autory shodně zjištěna normální aktivita sérových transamináz (3, 5, 18, 23, 36, 39 a jiní). Dewar (15) a podobně i jiní (7) dokazují význam sledování aktivity transamináz u komplikovaných infarktů myokardu, kde má význam druhotný vzestup aktivity při opakované infarsaci (recidiva), a to i při nezměněném EKG a u poruch rytmu, kde je EKG diagnostika velmi obtížná. U koronární insuficience pravidelně nebylo nalezeno zvýšení enzymů v séru, jakmile se však objeví, svědčí to pravděpodobně pro ohraňčenou nekrózu myokardu. Extrakardiální příčiny zvýšení GOT a GPT (játra a svalstvo) nepřicházejí podle Forstera a Weissmanna (18) v úvahu, vzhledem ke klinické symptomatologii, i pro jejich dlouhodobé trvání, je však nutno myslet na zvýšení aktivity transamináz u embolie plicnice a u plicního infarktu, kde je vzestup pomalejší a povlnnější (39). Při srovnání s ostatními nálezy u infarktu myokardu je možno najít nejprve časovou korelaci mezi vzestupem aktivity transamináz a růstem teploty (2. až 5. den), což je vysvětlitelné tím, že i tento

příznak souvisí s odbouráváním bílkoviny nekrotického myokardu. Leukocytosa dosahuje maxima již první den, FW 5.—10. den (18).

Ukazuje se, že sledování aktivity transamináz u infarktu myokardu je cenná doplňující diagnostická pomůcka, která sice nemůže nahradit vyšetření EKG, ale v některých případech, zvláště nejasných, s atypickým, starým infarktem, raménkovým blokem nebo WPW syndromem zastřeným EKG obrazem, přispívá ke včasné diagnóze. Oleničeva a Ejzengart (36) dokonce tvrdí, že je možno udělat diagnózu infarktu myokardu pomocí tohoto vyšetření do EKG vyšetření. Protože k výkyvům v hladině transamináz dochází podle některých autorů v 90—99 % srdečního infarktu (velké statistiky), dovoluje negativní nález aktivity transamináz s velkou pravděpodobností vyloučit srdeční infarkt. Vyšetřování hladiny sérových transamináz u infarktu myokardu je cennějším testem než sledování aktivity dehydrogenázy kyseliny mléčné (19).

Krause a spolupracovníci dokonce tvrdí, že zvýšené hodnoty transamináz jsou známkou proběhlého infarktu myokardu (26).

V průběhu některých jaterních nemocí mění se aktivita mnohých enzymů v krvi. Těto skutečnosti se v posledních letech využívá v diagnostice. Již delší dobu se používá v diferenciální diagnostice žloutenek alkalické fosfatázy a od r. 1954 aldolázy (10). Avšak oba enzymy se ukázaly jako málo spolehlivé při diferenciální diagnóze. Na značné zvýšení aktivity sérových transamináz GOT a GPT u virusových zánětů jater upozornili téměř současně Wroblewski se spolupracovníky (50) a De Ritis (17). Tyto nálezy byly mnohými autory potvrzeny (6, 14, 22, 33, 34, 35, 40, 43, 44, 45). V průběhu infekční hepatitis dochází k značnému — 20 až 200násobnému zvýšení GOT a GPT (46).

Většina autorů však nenalezla tak vysoké hodnoty. K vzestupu aktivity transamináz dochází již v prodromálním stadiu, maximální hodnoty se objevují 2.—3. týden nemoci a k návratu k normálním hodnotám dochází až v 5. až 6. týdně nemoci. Maximální hodnoty aktivity byly naměřeny kolem 2500 jednotek. Již De Ritis (17) si povšiml, že u infekčních žloutenek stoupá především sérová GOT, čímž se stává, že poměr GOT/GPT, který je za normálních okolností vyšší než 1, klesá pod 1. Tento obrácený poměr našel i Bobek (6), Neumayer (34) a Ninger (35) a usuzují proto, že je typický pro akutní infekční zánět jater. Souběžně s enzymy vyšetřovali někteří autoři bilirubiněmi, tymolovou reakci, reakci se zinksulfátem, frakce krevních bílkovin a velikost jater. Vzestup bilirubinémie je pozvolnější a opožděje se za růstem aktivity transamináz. Souběžné změny s enzymy vykazovaly tymolová reakce pouze v 50 % a zinksulfátová reakce ve 22 %. Změny v bílkovinných frakcích byly typické. Při zvýšených hodnotách fermentů byla játra vždy zvětšena. S normalizací hodnot dochází ke zmenšování dříve zvětšených jater. Zvýšení aktivity transamináz v séru je vysvětlováno nekrózou buněk a přestupem

transamináz do krve. Lindner (31) však ukázal, že zvýšený přestup GOT do séra může být způsoben též poruchou permeability jaterní buňky, a ne vždy její nekrozou. Prognosticky závažné jsou dlouho přetrvávající hodnoty aktivity obou fermentů s vyšší hladinou GPT (34).

V diferenciální diagnostice odlišují autoři chronickou hepatitis, u které dochází k nepatrnému, avšak déle trvajícimu vzestupu aktivity transamináz. K podobným změnám dochází u cirhosis a obstrukčních ikterů (42, 38). Aktivita fermentů nepřesahuje u nich 500 j. (21, 34). Významným se ukázalo sledování aktivity transamináz u aniktericky probíhajících infekčních hepatitid (13). Latner (28) používá k diferenciální diagnostice postižení jater index GOT/alkal. fosfatáza. Zjistil, že u infekční hepatitis byl index většinou nad 7, zatím co u extrahepatálních žloutenek nalezl index nižší než 7. Správnou diagnózu infekční hepatitis určil v 86 % případů. Někteří autoři upozorňují na důležitost vyšetřování GOT u „aktivního vlekého zánětu jater“, což je recidivující zánětlivý pochod, snad následkem imunologické poruchy po virusové hepatitis. Toto onemocnění, jehož podstatu dnes přesně neznáme, je možno upravit kortisonem, a souběžně se zastavením nekrozy dochází i k poklesu aktivity GOT (32).

Po vyšších dávkách chlorpromazinu bylo zjištěno Laursenem (29) zvýšení GPT podobné jako při chronické hepatitis. U těhotenských toxemií nalezl Borglin (8) zvýšené hodnoty aktivity transamináz, což odpovídalo sekundárnímu poškození jater. Pro obtížnou diferenciální diagnostiku novorozenecké žloutenky sledoval Kove (25) sérovou GOT a GPT u postižených dětí. U fyziologické hyperbilirubinémie, mimojaterních infekcí a hemolytických stavů byla aktivita enzymů normální. U bilární obstrukce zaznamenal zvýšení GOT i GPT do 800 jednotek s maximem 28. den nemoci a u akutní novorozenecké virové hepatitis pak zvýšení nad 800 jednotek hlavně GOT s maximem 12. den. Bang (4) nalezl zvýšenou aktivitu GOT v séru nemocných s akutním selháním srdečním bez projevu infarktu myokardu a domnívá se, že toto zvýšení bylo způsobeno cirkulačním postižením jater (histologicky nalezla centrilobulární nekroza jaterních buněk). Sérová GOT byla středně zvýšena téměř v polovině případů nádorů podjaterní krajiny a zesilovala podezření na malignitu onemocnění (37). Volek (41) uvádí, že při histologickém postižení jaterní buňky je průkaznější a specifitější GPT než GOT, kdežto při postižení metabolickém je tomu naopak.

Výsledky těchto prací potvrzují zkušenost, že aktivita transamináz je zatím nejcitlivějším ukazatelem prudkého postižení jaterního parenchymu infekční žloutenkou. Aktivita enzymů stoupá již v inkubační době a v preikterickém stadiu, kdy běžné zkoušky jsou ještě negativní. Stejně citlivé jsou při anikterické formě a při recidivě. Změny v aktivitě transamináz mohou odhalit i diskrétní postižení jaterního parenchymu. Sérové transaminázy se tedy mohou stejným směrem měnit při řadě chorobných

stavů, přesto však jejich stanovení při vhodném doplnění klinickým nálezem je významným diagnostickým přínosem.

Souhrn

Souborný referát o klinickém významu sérových transamináz (GOT a GPT) u infarktu myokardu a nemocí jaterního parenchymu.

Резюме

В обзорной статье автор рассматривает клиническое значение сывороточных трансаминаз (GOT и GPT) при инфаркте миокарда и болезнях паренхимы печени.

Summary

General survey of the clinical importance of transaminase (GOT and GPT) in myocardial infarction and in diseases of the liver parenchyma.

Pisemnictvi

1. Agress, C., Jacobs, H. I., Glasner, H. F., Lederer, M. A., Clark, W. G., Wroblewski, F., Karmen, A.: *Circulation* 11, 711—713, 1955.
2. Awapara, J., Seale, B.: *J. Biol. Chem.* 194, 497—502, 1952.
3. Baron, D. N., Bell, J., Oakley, C.: *Lancet*, II, 977, 1956.
4. Bang, N. U., Iversen, K., Jagt, T., Tobiassen, G.: *Acta med. scand.* 164, 385—393, 1959.
5. Berkman, F., Bhargava, A. N.: *J. Canad. Med. Association* 180, 861, 1959.
6. Bobek, K., Petera, V., Láhn, V., Jindra, J., Karliček, V.: *ČLČ* 96, 1571, 1957.
7. Bobek, K., Karliček, V., Láhn, V.: *Vnitřní lékařství* 5/4, 337—346, 1959.
8. Borglin, N. E.: *J. clin. Endocrinology and Metabolism* 19, 425, 1959.
9. Braunstein, A. E., Kritzmman, M. G.: *Enzymologia* 2, 129—146, 1937/38.
10. Bruns, F., Jakob, W.: *Klin. Wchschr.* 32, 1041—1044, 1954.
11. Cohen, P. P.: *J. Biol. Chem.* 136, 565—584, 1940.
12. Cohen, P. P., Heckhuis, G. L.: *J. Biol. Chem.* 140, 711, 1941.
13. Delkeskamp, K. a spol.: *Dtsch. Med. Wchschr.* 84, 188—189, 1959.
14. Demeulenaere, M.: *La Presse Med.* 66/5, 92, 1958.
15. Dewar, H. A. a spol.: *Brit. Med. J.* 1121, 1958.
16. De Ritis, F. a spol.: *Science* 124, 32, 1956.
17. De Ritis, F., Coltorti, M., Giusti, G.: *Clin. Chim. acta* 2, 70—74, 1957.
18. Forster, G., Weissmann, Ch.: *Cardiologia (Bassel)* 30, 3, 196, 1957.
19. Freeman, I., Jackson, D. A., Collier, C. S.: *Amer. J. Med. Sci.* 237, 768, 1959.
20. Goldner, F., Meador, C.: *Southern Med. J.* 48, 1339 až 1346, 1955.
21. Goldstein, F., Selingson, D. A., Bockus, L. H.: *Gastroenterology* 36, 487, 1959.
22. Chinski, M., Shery, S.: *AMA Arch. int. med.* 99, 556 až 568, 1957.
23. Kattus, A. A. a spol.: *JAMA* 160, 16, 1956.
24. Keele, K. D., Goulden, F., Newman, M. J. D.: *Lancet* 7058, 1187, 1958.
25. Kove, S. a spol.: *JAMA* 168, 860, 1958.
26. Krause, S.: *JAMA* 161, 144—147, 1956.
27. La Due, J. S., Wroblewski, F., Karmen, A.: *Science* 120, 497—499, 1954.
28. Latner, A. L., Smith, A. J.: *Lancet*, 7053, 915, 1958.
29. Laursen T., Svendsen, B. B.: *Danisch. med. Bull.* 6, 38, 1959.
30. Levis, R. H., Knutson, R. G., Cornatzer, W. E., Ralston, L.: *Am. J. Cardiology* 3/5, 587—590, 1959.
31. Lindner, H.: *Klin. Wchschr.* 36, 18, 1958.
32. Mašek, O.: *Vnitřní lék.* 5/6, 690, 1959.

33. *Merill, J. M., Lemley-Stone, J., Grace, J. T., Meneely, G. R.*: JAMA, 160, 1454, 1956.
34. *Neumayer, A., Pietschman, H.*: Wien. Ztschr. inn. Med. 40/5, 161, 1959.
35. *Ninger, E., Ježek, P., Antoš, V., Továrek, J.*: Vnitřní lék. 6/3, 342—350, 1960.
36. *Oleničeva, L. S., Ejzengart, R. S.*: Voprosy med. chim. 5/2, 124—127, 1929.
37. *Opatrný K. a spol.*: Čs. gastroenterologie a výživa 14, 364, 1960.
38. *Petera V.*: Čs. Gastroenterologie a výživa 14, 137, 1960.
39. *Pojer, J., Ninger, E., Továrek, J.*: ČLČ 97, 494—497, 1958.
40. *Stejskal, J., Kluska, V., Bochořák, Z., Kania, V.*: Čs. gastroenterologie a výživa 13, 545, 1959.
41. *Volek, V., Berman, J.*: Vnitřní lékařství 6/1, 8—15, 1960.
42. *Volek, V., Papežová, R.*: Čs. gastroenterologie a výživa 14, 26—41, 1960.
43. *Watanabe, R., Kattus, A. A., Semenson, C.*: J. Chron. Dis. 6/6, 561, 1957.
44. *Weismann, Ch.*: Schweiz. Med. Wschr. 89, 777, 1959.
45. *Weismann, Ch.*: Schweiz. Med. Wschr. 89, 811, 1959.
46. *Wroblewski, F., La Due, J. S.*: JAMA 160, 1130 až 1134, 1956.
47. *Wroblewski, F., La Due, J. S.*: Circulation 11, 871 až 877, 1955.
48. *Wroblewski, F., La Due, J. S.*: Cancer, 115, 1955.
49. *Wroblewski, F., La Due, J. S.*: Ann. int. med. 45, 801—811, 1956.
50. *Wroblewski F.*: Ann. int. med. 50, 62—93, 1959.