



— REVISTA DE —

MEDICINA DE LABORATORIO

**Elevación aislada e inexplicable
de aspartato aminotransferasa**

**Isolated increase in aspartate
aminotransferase due to
macroenzyme**

10.20960/revmedlab.00089

01/14/2022

Elevación aislada e inexplicable de aspartato aminotransferasa

Isolated increase in aspartate aminotransferase due to macroenzyme

Paula Sirera Sirera¹, Clara Jiménez García¹, Ángel Esteban Rodríguez², Lourdes Llorca Tolón² y Sofía Lorenzo García²

¹Laboratorio de Análisis Clínicos y ²Unidad de Bioquímica Especial. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Correspondencia: Paula Sirera Sirera. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante
e-mail: sirera_pau@gva.es

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años, colecistectomizada, exfumadora y consumidora ocasional de alcohol, derivada al servicio de digestivo de nuestro Hospital por elevación aislada de aspartato aminotransferasa (AST).

La paciente se encontraba asintomática, sin signos sugestivos de enfermedad hepática. En el estudio analítico se evaluaron las pruebas hepáticas: aspartato aminotransferasa: 390 U/L (valor de referencia [VR]: < 32 U/L); alanino aminotransferasa (ALT): 10 U/L (VR: < 33 U/L); γ -glutamilttransferasa (GGT): 10 U/L (VR: < 40 U/L), y bilirrubina total: 0,82 mg/dL (VR: < 1,20 mg/dL).

Estos cuatro analitos se cuantificaron en el autoanalizador Cobas 8000® (Roche Diagnostics®). Los analitos AST, ALT y GGT se determinaron mediante un ensayo enzimático y la bilirrubina total, mediante un método colorimétrico. El método para AST no estaba suplementado con piridoxal fosfato. Cabe destacar que todos los métodos cumplían con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

Debido a que la paciente continuaba asintomática, se decidió repetir la analítica 11 meses después: permanecía la elevación de la AST (428 U/L), con el resto de parámetros normales.

A raíz de esto, se realizó un estudio bioquímico y serológico que descartó que la causa de la hepatopatía fuera autoinmune, vírica, metabólica o tóxica. Se realizaron pruebas de imagen y anatomopatológicas, sin hallazgos relevantes.

Ante la posibilidad de la presencia de una interferencia analítica en la determinación bioquímica de la actividad de AST, se revisaron las analíticas de la paciente y se observaron elevaciones aisladas inexplicables de AST (Fig. 1).

Para el estudio de la interferencia analítica se realizó el siguiente procedimiento (1):

1. Se confirmaron las mediciones con una nueva muestra.
2. Se descartaron interferencias endógenas (hemólisis, lipemia e ictericia).
3. Para detectar interferencias por anticuerpos (Ac) endógenos, se realizó una precipitación con polietilenglicol 6000 (PEG) (2). Para ello, se mezcló el suero de la paciente con PEG 6000 al 20 % en proporción 1:2 y posteriormente se centrifugó para precipitar los complejos. Se procesó como control una muestra de suero de un paciente con elevación de AST por hepatitis vírica. Se calculó el tanto por ciento de actividad de precipitación de PEG (% PPA) con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ PPA} = \frac{\text{actividad AST} - (\text{actividad AST} + \text{PEG})}{\text{actividad de AST}} \times 100$$

Se obtuvo una proporción de precipitación del 97,3 %. Se consideraba la presencia de macro-AST cuando era ≥ 73 % (2). El control presentó una proporción de precipitación inferior al 2,6 %. Así pues, como casi la totalidad de la actividad

enzimática de la AST de la paciente se encontraba en el precipitado, se confirmó la presencia de una macroenzima.

4. Para evaluar la estabilidad de los inmunocomplejos de macro-AST, se midió simultáneamente la actividad de la AST en la muestra y en el suero de un paciente con hepatitis vírica cada 24 horas durante 4 días consecutivos, manteniendo ambas muestras a 4 °C (Tabla I). En la muestra de la paciente se constató una disminución progresiva de la actividad de la AST. Tras 4 días de la extracción, los niveles de AST habían disminuido un 63,6 %, mientras que en la muestra control los niveles se mantuvieron estables (3).

DISCUSIÓN

La AST pertenece a la familia de las aminotransferasas y cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato. Esta enzima utiliza el piridoxal-5'-fosfato como cofactor. Se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, principalmente en el tejido hepático, el cardíaco, el muscular y el renal (4,5). Una causa no muy frecuente de elevación aislada de AST es la presencia de macroenzimas circulantes, que son complejos de alto peso molecular formados por múltiples moléculas enzimáticas unidas mediante inmunoglobulinas, lo que produce una reducción de su aclaramiento, lo que da lugar a diferentes interferencias que pueden afectar a los ensayos enzimáticos utilizados para su determinación (6,7).

Los métodos enzimáticos son los más utilizados para valorar la función hepática; sin embargo, no están exentos de interferencias, que dan lugar a resultados erróneos, tanto sobrestimando como subestimando los valores medidos. No detectadas a tiempo pueden llevar a un diagnóstico incorrecto y a un tratamiento inadecuado, con las consecuentes implicaciones clínicas derivadas de dichos resultados (8). Es conocida su falta de linealidad ante la presencia de

un agente interferente. Un 40 % de las muestras con Ac endógenos conocidos pueden mostrar linealidad (9), pero esto no es aplicable a todas las magnitudes. Por ello, el estudio de la linealidad no debe utilizarse como única prueba para comprobar el resultado de un ensayo o excluir la presencia de Ac endógenos interferentes.

La macro-AST está formada por la unión de AST a una inmunoglobulina, lo que puede interferir en su medición. Su presencia da lugar a resultados falsamente elevados, dependiendo de los Ac utilizados en el análisis. Existen diversos métodos para detectar la presencia de macroenzimas, como la ultracentrifugación y la cromatografía de filtración en gel (considerada el método de referencia). Se trata de técnicas laboriosas y costosas económicamente, por lo que no están disponibles en todos los laboratorios.

El tratamiento con PEG a determinadas concentraciones tiene como efecto la sustracción de los solventes, y con ello, la precipitación de inmunoglobulinas y de complejos de elevado peso molecular. Es un método simple y económico utilizado en muchos laboratorios para la detección de diferentes formas de macroenzimas, aunque presenta varias limitaciones, como es su baja especificidad y la falta de unos intervalos consensuados de referencia, lo que nos lleva a la necesidad confirmatoria por otros métodos. En nuestro caso, no fue necesaria su confirmación, puesto que, por un lado, en el estudio serológico y en el bioquímico se descartaron posibles causas autoinmunes, metabólicas, tóxicas, víricas y bacterianas, y en la biopsia hepática no se encontraron hallazgos significativos. Por otro lado, se descartaron las distintas interferencias endógenas y se evaluó la estabilidad de los inmunocomplejos de macro-AST. Todo ello en su conjunto nos llevó al diagnóstico de la macroenzima.

Davidson *et al.* describieron por primera vez en 2003 la degradación enzimática progresiva al almacenar esta isoforma enzimática a 4 °C durante varios días. Posteriormente, Castiella *et al.* sugirieron que esta metodología podría ser útil en aquellos laboratorios que no

dispongan de PEG ni de otras metodologías más complejas, aunque es cierto que, debido a la baja incidencia de este tipo de macroenzimas, se hace complicado reproducirla en una población mayor [3].

La causa por la que se forman las macroenzimas es incierta. Como se describe en la literatura anterior, el mecanismo de formación del complejo inmunológico puede deberse a la autoinmunidad. La reacción inmune o la desregulación de la tolerancia inmune parecen estar asociadas con la formación de complejos inmunes. Además, la macro-AST es más común en pacientes mujeres < 60 años, que también es un grupo de alto riesgo para enfermedades autoinmunes (10).

La macro-AST es una interferencia rara que debe considerarse por médicos, fabricantes y laboratorios ante elevaciones aisladas e inexplicables de AST en pacientes asintomáticos, como en nuestro caso, priorizando la realización de un estudio de interferencias a procedimientos invasivos con mayor riesgo y más costosos.

PUNTOS A RECORDAR

- Ante resultados discordantes entre el patrón bioquímico y el cuadro clínico debe considerarse la presencia de interferencias analíticas asociadas a los ensayos enzimáticos automatizados. Un alto índice de sospecha puede ayudar a reducir los costes y la preocupación del paciente antes de realizar pruebas adicionales.
- Existe una gran cantidad y variedad de interferencias analíticas, de ahí la necesidad de utilizar un protocolo común para discernir entre los diferentes tipos, como se ha realizado en este trabajo.
- Es responsabilidad del laboratorio clínico identificar y notificar la presencia de interferencias para minimizar el impacto que puedan tener en las decisiones clínicas. Resulta esencial la comunicación continua entre especialistas del laboratorio,

clínicos y fabricantes para identificar y prevenir estas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward G, Simpson A, Boscato L, Hickman PE. The investigation of interferences in immunoassay. *Clin Biochem* 2017;50:1306-11.
2. Patteet L, Simoens M, Piqueur M, Wauters A. Laboratory detection of macroaspartate aminotransferase: case report and evaluation of the PEG precipitation method. *Clin Biochem* 2012;45:691-3.
3. González A, Coca R, Marín E. Isolated elevation of aspartate aminotransferase (AST) in an asymptomatic patient due to macro-AST. *J Clin Labor Anal* 2019;33(2):1-4.
4. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2015;172:367-79. DOI: 10.1503/cmaj.1040752
5. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71. DOI: 10.1056/NEJM200004273421707
6. Lee M, Vajro P, Keefe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci* 2011;56:311-3. DOI: 10.1007/s10620-011-1575-4
7. Bustamante V, Arab JP, Terc F. Aumento aislado y sostenido de aspartato aminotransferasa por presencia de macroenzimas. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2016;144:1078-82. DOI: 10.4067/S0034-98872016000800017
8. Shiro O, Chikara K, Nobushiro N. Importance of Laboratory Detection of Macro-Aspartame Aminotransferase. *Int J Gen Med* 2019;12:433-6.
9. Oostendorp M, Lentjes EG. Utility of dilution tests in investigating interference in the free thyroxine assay. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):e4-6.
10. Turecky L. Macroenzymes and their clinical significance. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:260-3.