

Halsizlik, yorgunluk yakınması ile başvuran ve transaminaz enzim yüksekliği saptanan miyopatili hasta

A myopathic patient with high transaminase enzyme levels and complaints of malaise and fatigue

Ümit Aydoğan¹, Halil Akbulut², Yusuf Çetin Doğaner², Oktay Sarı³, Zülfikar Polat⁴, Kenan Sağlam⁵

Özet

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) karaciğer hücre harabiyetinin önemli belirteçlerdendir. Ancak bu enzimler, karaciğer dışı dokularda da bulunur. Nörolojik kas hastalıkları da bu enzimlerin zedelenmiş kas membranından geçişi ile kandaki düzeylerini yükseltir. Transaminaz yüksekliği nedeniyle uzun süre karaciğer hastası olarak izlenen ve bazılarında karaciğer biyopsisi de yapılan hastaların önemli bir kısmında miyopati saptanmıştır. Burada halsizlik, yorgunluk şikayeti olan ve transaminaz yüksekliği saptanan bir miyopati olgusu sunulmuştur. Müphem yakınmalar nedeni ile yapılan incelemelerde rastlantıyla ya da rutin kontrollerde saptanan transaminaz yüksekliğinin sıklıkla karaciğerden kaynaklandığı düşünülür: Nedeni saptanamayan transaminaz yüksekliğinin bir kas hastalığına da bağlı olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Transaminaz yüksekliği, miyopati, nörolojik kas hastalıkları.

Summary

Alanin aminotransferase (AST) and aspartate aminotransferase (ALT) are important markers of liver cells damage. However, these enzymes also exist in extra-hepatic tissues. AST and ALT are especially high in worn muscle membranes in patients with neurological muscle diseases, when the enzymes pass through the membrane through osmosis. A significant number of patients with elevated transaminase levels are evaluated as having liver disease due to laboratory findings. Some having liver biopsies performed have later been diagnosed as myopathy. In this case study, we present a patient with fatigue and high levels of transaminases diagnosed as myopathy. In general, in patients having nonspecific complaints or having check-ups with high levels of transaminases often diagnosed as liver disease. However, we should keep in mind that, high levels of transaminase can also be related to an underlying muscle disease.

Key words: High transaminase enzyme levels, myopathy, neurological muscle diseases.

Transaminazlar karaciğer hücre harabiyetini gösteren önemli laboratuvar belirteçleridir. Transaminaz artışını, ilk kez 1955'te, De Ritis ve arkadaşları viral hepatitte saptamışlardı.¹ Alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer için, aspartat aminotransferazdan (AST) daha spesifiktir. Ancak her iki enzim de karaciğer dışı dokularda sentez edilebilir. Bu nedenle, her transami-

naz yüksekliği karaciğer hasarına bağlanmamalı, özellikle asemptomatik olgular ayrıntılı olarak incelenmelidir.² Literatür, nedeni saptanamayan transaminaz yüksekliğinin kas hastalıklarından kaynaklanabileceği belirtir.²⁻⁴ Duchenne kas distrofisi, polimiyozit, diğer miyopatiler, travma ve enjeksiyon sonrasında transaminaz düzeyi yükselebilir. Ayırıcı tanıda kreatin kinazdan (CK) yararlanılır.

¹ GATA Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr., Ankara

² GATA Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi, Asistan Dr., Ankara

³ GATA Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Ankara

⁴ GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gastroenteroloji Uzmanı, Ankara

⁵ GATA Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Uzmanı, Prof. Dr., Ankara

Olgu Sunumu

2 yıldır süren halsizlik, çabuk yorulma yakınması ile iç hastalıkları polikliniğine başvuran 21 yaşında erkek hastada, AST:93 U/L (8-38) ALT:105 U/L (4-41) idi. Yönlendirildiği gastroenteroloji polikliniğine nedenin araştırılması için yatırılan hastanın fizik muayenesinde patoloji saptanamamıştı. Yinelenen incelemelerde; AST: 102 U/L (8-38), ALT: 113 U/L (4-41), LDH: 597 U/L (240-480) saptanan hastada diğer laboratuvar parametreleri normal sınırlarda idi. Hepatit ve Wilson hastalığını elimine etmek için istenen hepatit belirteçleri, plazma ve idrar bakırı normal düzeyde idi. Üst batin ultrasonografisinde grade I-II hepatosteatoz saptanmıştı. Hastanın boyu 175 cm, ağırlığı 87 kg olduğundan, steatoz kilo fazlalığına bağlandı ve hastaya 2 ay istirahat verildi.

Hasta istirahat sonrası yeniden gastroenteroloji servisine yatırıldı; bu kez AST: 118 U/L, ALT: 197 U/L, LDH: 911 U/L idi. İmmün hastalıkların elimine edilmesi için bakılan anti-nükleer antikor (ANA), anti-mitokondriyal antikor (AMA), eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, PTZ, INR, TSH ve T4 düzeyleri normal bulundu. Bu dönemde de halsizlik ve çabuk yorulma dışında herhangi bir yakınması olmayan hastada karaciğer biyopsisindeki hafif lipofuksin artışı Gilbert hastalığını düşündürdü; bilirubin değerleri normal olduğundan bu hastalık ta dışlanarak tekrar iki ay istirahat verildi.

İkinci istirahat sonrası tekrar gastroenteroloji servisine yatırılan hastanın serviste rotasyon yapan aile hekimliği asistanı tarafından yapılan sistemik muayenesinde çömelip kalkmada zorluk saptandı. Kas gücü üst ekstremitelerde proksimalde ve distalde 4/5, alt ekstremitelerde proksimalde 3/5, distalde 4/5 idi. Düz çizgide yürümede dengesizlik vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. AST: 104 U/L, ALT: 87 U/L, LDH: 578 U/L idi. Bu fizik muayene bulguları ile miyopati olabileceği düşünülerek istenen kreatin kinaz (CK) 4854 U/L (24-190) bulundu. Yapılan EMG'de biceps femoris kaslarında her iki tarafta patoloji saptandı, kas biyopsisinin miyopati ile uyumlu olması üzerine hasta nöroloji servisine yatırıldı. Burada ilerleyici kas distrofisi tanısı aldı.

Tartışma

AST ve ALT karaciğer hücre harabiyetini gösteren enzimlerdir. Bu enzimler en yoğun oldukları karaciğer dışında iskelet sistemi ve kalpte de önemli miktarda bulunurlar. Karaciğer dışı dokularda AST daha yaygındır. Transaminaz artışı birçok hastalığın bulgusu olabilir.^{1,2,5-7} AST hücrenin sitoplazma ve mitokondrisinde farklı iki izoenzimi ile, ALT ise sitozolde bulunur. Karaciğerin hafif hücre hasarında sitoplazmada daha yoğun olan ALT, AST'den daha fazla artar. Ağır karaciğer hasarında ise AST daha çok artar.^{5,7} ALT ve AST hepatoselüler hasarı, GGT ve alkalin fosfataz ise öncelikle kolestazi gösterir, bilirubin ise her iki nedenle de artabilir. Albümin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini gösterir.^{5,7} Unutulmaması gereken; transaminazların karaciğer dışı nedenlerle de yükselebileceğidir (Tablo 1). Süregiden ve nedeni saptanamayan transami-

Tablo 1. Transaminaz yüksekliğine neden olan karaciğer dışı nedenler^{7,8}

1. Çölyak hastalığı
2. Kas hastalıkları
• Konjenital
• Akkiz
3. Postoperatif dönem
4. Aşırı ve ağır egzersiz
5. Endokrin hastalıklar
• Hipotiroidi
• Hipertiroidi
• Subklinik Addison hastalığı
• Diabetes mellitus
• Diyabetik ketoasidoz
• Obezite
6. Enflamatuvar barsak hastalıkları
7. Kardiyak patolojiler
• Akut / kronik konjestif kalp yetmezliği
• Siyanotik kalp hastalıkları
• Viral miyokarditler
8. Hematolojik hastalıklar
• Hemolitik anemiler
• Talasemiler
• Orak hücreli anemi
9. Künt karın travması

naz yüksekliği nörolojik bir kas hastalığı bulunabilir; bu tip hastalar dikkatle araştırılmalıdır. Nörolojik kas hastalıklarında AST ve ALT yüksekliği, bu enzimlerin zedelenmiş kas membranından geçişine bağlıdır. Transaminaz yüksekliği nedeniyle 9–200 gün arasında değişen sürelerde karaciğer hastası olarak izlenen, hatta bazılarında karaciğer biyopsisi de yapılanların %18'inde nihai tanı dermatomyozit/polimyozit/miyopati olmuştur.⁸ Serum transaminazların normal düzeyleri ALT: 4–41 U/L, AST: 8–38 U/L'dir.⁹ Aminotransferaz düzeyleri viral, toksik ve iskemik hepatitte normalin 10 katına çıkabilir. Karaciğer sirozu ve kronik hepatitlerde ise aminotransferaz düzeyleri normalin 1–5 katı civarında seyrederek.⁷ Rabdomiyoliz dışındaki kas hastalıklarında serum transaminaz düzeyleri genellikle 300 U/L'nin altındadır.¹⁰ Transaminaz enzim yüksekliği saptandığında istenilmesi gereken tetkikler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Kas distrofileri ise kas liflerinin histopatolojik olarak tekrarlayıcı yıkım ve tamir süreçleri sonucunda gelişen endomizyal ve perimizyal yağ ve bağ dokusu artışı ile karakterize genetik hastalıklardır.¹¹ Çeşitli tipleri bulunan miyopatiler (**Tablo 3**), değişik şiddette olup, ilerleyici seyrederek. Edinsel veya kalıtsal olabilirler. Kas fibril-

Tablo 2. Transaminaz yüksekliğinde yapılması gereken birinci ve ikinci basamak tetkikler⁸

Birinci basamak testler	Tanı
Anti-HCV	Hepatit C enfeksiyonu
HbsAg	Hepatit B enfeksiyonu
Anti-HBs	Hepatit B enfeksiyonu
Anti-HBc	Hepatit B enfeksiyonu
Total serum demiri	Hemokromatozis
Total serum Fe bağlama kapasitesi	Hemokromatozis
Serum seruloplazmini	Wilson hastalığı
İkinci basamak testler	Tanı
HCV-RNA	Kronik hepatit C
HBV-DNA	Kronik hepatit B
α -1 antitripsin fenotipi	α -1 antitripsin eksikliği
Anti-endomizyal antikor	Çölyak hastalığı
Anti-gliadin antikor	Çölyak hastalığı
Kreatinin kinaz (CK) artışı	Miyopatiler
Aldolaz artışı	Miyopatiler

Tablo 3. Primer kas hastalıklarının sınıflandırılması¹⁴

1. Progresif müsküler distrofiler
2. Miyotoniler
3. Miyozitler
4. Endokrin miyopatiler
5. Metabolik miyopatiler
6. Konjenital miyopatiler
7. Toksik miyopatiler
8. İlaça bağlı miyopatiler
9. Karsinomatöz miyopatiler

lerinde ve destek dokuda oluşan patolojik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik değişikliklerin oluşturduğu semptomlar veya fizik bulgularla karakterizedir. En sık rastlanan semptomlar; kas güçsüzlüğü (en erken), günlük aktiviteleri gerçekleştirilmede zorluk ve kas ağrısı, kas hassasiyeti olarak sıralanır.¹² Hastalar tesadüfen bakılan transaminaz enzim yüksekliğindeki artış veya hafif nörolojik semptomlarla hekime başvurabilir. Burada ayırıcı tanıda; serumda bakılacak CK önem arz etmektedir.

Bizim olgumuzda da hastanın hafif yorgunluk dışında herhangi bir şikayeti bulunmamakta idi. Yapılan dikkatli fizik muayene sonucunda özellikle alt ekstremitelerde kaslarında olmak üzere zayıflık ve denge kurma zorluğu tespit edildi. Hastadan istenilen CK değerinin yüksek bulunması sonucu, hastanın miyopati olabileceği düşünüldü. Yapılan ileri tetkiklerde Progresif müsküler distrofi (PMD) tespit edildi. PMD'lerin alt tiplerinden olan otozomal resesif geçişli PMD erişkin yaşta (20–30 yaş) görülmektedir. Müsküler distrofilerin insidansı 13/100.000'dir.¹³⁻¹⁴ Bu hastalarda erken dönemde pitozis görülebilir. Ayrıca yürüyüşte bozulmalar ve merdiven inip çıkmada zorluk ta ilk bulgulardandır. Miyotonilerde ise günlük hareketleri yapmakta zorluk mevcuttur. Kaslardaki güçsüzlük ise genellikle yüz kaslarından başlar. Pitozis gelişir, mimik hareketlerde problem vardır. Ekstremitelerde ise distal kısımlardan başlayarak zamanla proksimale doğru yayılan güçsüzlük görülür. Mi-

yopatilerde semptomlar genellikle başlangıçta son derece hafiftir. Bu aşamada kas yıkımına bağlı olarak hastalarda CK düzeyi yüksektir ve hastalık tesadüfen saptanabilir.

Aseptomatik karaciğer enzim yüksekliğiyle seyreden hastalıklar, karaciğerden kaynaklanacağı gibi karaciğer dışı çok çeşitli nedenlerden de kaynaklanabilir.^{1,2,6,8} Poliklinik şartlarında; nonspesifik şikayetlerle başvuran ve bu sırada transaminaz yüksekliği saptanan bireylerin karaciğer dışında bir hastalığının olabileceği mutlaka düşünülmelidir. Özellikle bu tip hastaların nörolojik muayenesi dikkatle yapılmalı ve kas kuvveti dikkatle kontrol edilmelidir. Bu hastalarda istenilecek kreatin kinaz testi ile kas hastalıklarının karaciğer hastalıklarından ayırımı yapılabilmektedir.

Kaynaklar

- Günşar F. Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. *Günce Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 7: 192-203.
- Demirçeken FG, Derelli E, Kuloğlu Z, Kansu A, Deda G, Girgin N. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik müsküler distrofi tanısındaki önemi. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 160-6.
- Altuntaş B, Kansu A, Girgin N ve ark. Serum aminotransferaz aktivitesinin yüksekliği ile tanı alan iki müsküler distrofi olgusu. *MN Klinik Bilimler Dergisi* 1996; 2: 145-6.
- Schwarz KB, Burris GC, deMello DE ve ark. Prolonged elevation of transaminase concentration in children with unsuspected myopathy. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1121-4.
- Duman C, Erden BF. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. *Süreklili Tıp Eğitimi Dergisi* 2004; 13: 256-6.
- Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon bozukluklarına klinik yaklaşım. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar-II. Sempozyum Dizisi No: 58'de. Ed. Dobrucalı A, Tetikkurt C. İstanbul, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi STED Komisyonu Yayınları, 2007; 69-78.
- Çeltik C, Erbaş H, Kurşun ÖS, Bostancıoğlu M. Çocukluk çağında serum transaminazlarını yükselten nedenler. *Türk Biyokimya Dergisi* 2008; 33;175-81.
- Uygun A. Asemptomatik aminotransferaz yüksekliklerinin değerlendirilmesi. "İç Hastalıklarında Karar Verme" Sempozyum Kitapçığı'nda. Ed. Koçar İH, Eriği S, Baykal Y. Ankara, GATA Basımevi, 2002; 261-9.
- Arısoy ES. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri. 2. basım, Ankara, S.B. Refik Saydam Hıfzıssıhha Mektebi Yayınları, 2003; 299.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the liver (Laboratory tests). Diseases of the Liver Volume 1'de. Ed. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. 8. Baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999; 205-44.
- Serdaroğlu P, Deymeer F. Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji e-Ders Kitabı. <http://www.itfnoroloji.org/kas/kasindex.htm> adresinden 03.07.2009 tarihinde erişilmiştir.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme result in asymptomatic patient. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- Koç F. Erişkinlerde erken dönemde veya selektif olarak solunum yetmezliğine neden olan nöromusküler hastalıklar. *Çukurova Tıp Fak. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2007; 16: 245-84.

Geliş tarihi: 22.07.2009

Kabul tarihi: 08.09.2009

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Yard. Doç. Dr. Ümit Aydoğan
GATA Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Etilik 06018 Ankara
Tel: (0312) 304 31 43
e-posta: uaydogan06@gmail.com