

# Slučajan nalaz povišenih aminotransferaza u pedijatrijskoj populaciji

---

**Bičak, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:078591>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Bičak**

**Slučajan nalaz povišenih aminotransferaza u  
pedijatrijskoj populaciji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinike za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Jurice Vukovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019. / 2020.

## POPIS KRATICA I OBJAŠNENJA

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

SGPT – serumska glutaminska piruvična transaminaza

SGOT – serumska glutaminska oksaloctena transaminaza

ALP – alkalna fosfataza

GGT – gama glutamil transferaza

ALT1 – izoforma alanin aminotransferaze 1

ALT2 – izoforma alanin aminotransferaze 2

ULN – (eng. upper limit of normal), gornja granica normale

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

ITM – indeks tjelesne mase

CK – kreatin kinaza

LDH – laktat dehidrogenaza

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

anti tTg – antitijela na tkivnu transglutaminazu

anti DGP – antitijela na deamidirani glijadinski peptid

ANA – antinuklearna antitijela

SMA – (eng. smooth muscle antibodies), antitijela na glatku muskulaturu

LKM1 – (eng. liver kidney microsomes 1 antibodies), antitijela na mikrosome jetre i bubrega tip 1

LC1 – (eng. anti-liver cytosol antibodies type 1), antitijela na citosol jetre tip 1

SLA – (eng. soluble liver antigen), antitijela na topivi antigen jetre

ANCA – (eng. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), antineutrofilna citoplazmatska antitijela

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TSH – tireotropin

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

HAV – hepatitis A virus

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HEV – hepatitis E virus

EBV – Epstein-Barr virus

CMV – citomegalovirus

HHV6 – humani herpes virus 6

MRCP – kolangiopankreatografija upotrebom magnetske rezonancije

MR – magnetska rezonancija

UZV – ultrazvuk

A1AT – alfa-1-antitripsin

NAFLD – (eng. non-alcoholic fatty liver disease), nealkoholna masna bolest jetre

NASH – nealkoholni steatohepatitis

IgG – imunoglobulin G

IgA – imunoglobulin A

HBsAg – (eng. hepatitis B surface antigen), hepatitis B površinski antigen

AIH – autoimuni hepatitis

ASK – autoimuni sklerozirajući kolangitis

DILI – (eng. drug induced liver injury), toksično oštećenje jetre uzrokovano lijekovima

## SADRŽAJ

### 1. SAŽETAK

### 2. SUMMARY

<b>3. UVOD</b> .....	1
3.1. TRANSAMINACIJA .....	1
3.2. FIZIOLOGIJA AMINOTRANSFERAZA .....	1
<b>4. PATOFIZIOLOGIJA POVIŠENIH VRIJEDNOSTI AMINOTRANSFERAZA</b> .....	3
<b>5. LABORATORIJSKI TESTOVI U PROCJENI JETRENE BOLESTI</b> .....	4
5.1. ALKALNA FOSFATAZA .....	5
5.2. GAMA GLUTAMIL TRANSFERAZA .....	5
5.3. AMINOTRANSFERAZE .....	5
<b>6. NORMALNE VRIJEDNOSTI AMINOTRANSFERAZA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI</b> 7	
6.1. UTJECAJ DOBI I SPOLA .....	8
6.2. UTJECAJ PUBERTETA .....	9
6.3. UTJECAJ INDEKSA TJELESNE MASE .....	10
<b>7. DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM SLUČAJNOG NALAZA POVIŠENIH AMINOTRANSFERAZA</b> .....	11
7.1. INICIJALNI KORAK.....	13
7.1.1. ANAMNEZA.....	13
7.1.2. FIZIKALNI PREGLED .....	14
7.2. PONAVLJANJE NALAZA .....	14
7.3. PRVA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRADU.....	16
7.3.1. SEROLOGIJA.....	16
7.3.2. TESTOVI JETRENE FUNKCIJE .....	16
7.3.3. ULTRAZVUK ABDOMENA .....	16
7.4. DRUGA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRADU.....	17
7.5. TREĆA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRADU .....	17
<b>8. ETIOLOGIJA POVIŠENIH AMINOTRANSFERAZA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI</b> .....	20
8.1. GENETSKE I NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI .....	21
8.1.1 WILSONOVA BOLEST .....	21
8.1.2. MIŠIĆNE BOLESTI.....	22
8.2. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE .....	23
8.3. VIRUSNE INFEKCIJE .....	24
8.4. AUTOIMUNI HEPATITIS .....	25
8.5. CELIJAKIJA.....	25
8.6. TOKSIČNI UZROCI.....	26

8.7. IDIOPATSKI (KRIPTOGENI) HEPATITIS .....	27
<b>9. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>28</b>
<b>10. ZAHVALE .....</b>	<b>30</b>
<b>11. LITERATURA .....</b>	<b>31</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>33</b>

## 1. SAŽETAK

### Slučajan nalaz povišenih aminotransferaza u pedijatrijskoj populaciji

**Petra Bičak**

Aminotransferaze, aspartat i alanin aminotransferaza, unutarstanični su enzimi prisutni u brojnim tkivima. Njihova osnovna uloga kataliziranje je kemijskih reakcija u procesu transaminacije zbog čega su ranije nazivani transaminaze. Zbog velike aktivnosti u hepatocitima ALT i AST se smatraju osjetljivim pokazateljima jetrenog oštećenja iako brojne bolesti kao i različita oštećenja tkiva bogatih aminotransferazama mogu povećati njihovu razinu u serumu. U pedijatrijskoj populaciji referentne vrijednosti aminotransferaza mijenjaju se s obzirom na dob, spol, stadij puberteta i indeks tjelesne mase na što je potrebno obratiti pozornost tijekom interpretacije nalaza. S obzirom na rastući trend propisivanja laboratorijskih pretraga sve je veći broj djece s incidentalnim nalazom povišenih aminotransferaza. Budući da je etiologija povišenih aminotransferaza mnogobrojna i u djece uključuje velik postotak genetičkih i metaboličkih bolesti nije uvijek jednostavno obuhvatiti cijeli spektar mogućih uzroka. Važnost utvrđivanja točnog uzroka ogleda se u činjenici da brojne bolesti jetre u dječjoj dobi mogu biti podmukle i klinički tihe, te uz izolirano povišenje aminotransferaza dovesti do nepovratnih oštećenja jetre. Osim jetrenih i druge bolesti kao što su celijakija, mišićne distrofije, cistična fibroza, manjak alfa-1-antitripsina, mogu se prezentirati izoliranim povišenjem aminotransferaza. Iz tog razloga svakom djetetu s povišenim aminotransferazama treba pristupiti ozbiljno, a dijagnostički algoritam trebao bi biti temeljit i opsežan, ali istovremeno ne bi smio opterećivati dijete nepotrebnim i invazivnim dijagnostičkim postupcima. Dijagnostička obrada najčešće se sastoji od ponovnog testiranja vrijednosti hepatobilijarnih enzima uz prvu, a po potrebi drugu i treću liniju dijagnostičkih testova od kojih mnogi uključuju invazivne procedure. Kako bi se izbjeglo nesvrhovito obrađivanje u kontekstu obranaške medicine, a istovremeno pravodobno otkrile bolesti i odagnali neutemeljeni strahovi predlaže se postupan i individualan pristup, utemeljen na dokazima, koji omogućuje da se na vrijeme isključe po život opasne bolesti i preveniraju stanja za koja postoji etiološka terapija.

**Ključne riječi:** aminotransferaze, bolesti jetre, djeca, hepatobilijarni enzimi



## 2. SUMMARY

### Incidental finding of elevated aminotransferases in the pediatric population

**Petra Bičak**

Aminotransferases, aspartate and alanine aminotransferase, are intracellular enzymes present in numerous tissues. Their primary role as an enzyme is to catalyze the chemical reactions in the transamination process, which is why they have previously been called transaminases. Due to their high activity in hepatocytes, ALT and AST are considered to be sensitive indicators of hepatic impairment, although numerous diseases as well as various damage of tissue rich in aminotransferases may increase their serum levels. In the pediatric population, the reference values of aminotransferases vary with age, gender, puberty stage, and body mass index, which needs to be addressed during interpretation of the findings. Given the growing trend of prescribing laboratory tests, there is an increasing number of children with incidental findings of elevated aminotransferases. Because the etiology of elevated aminotransferases is numerous and in children involves a large percentage of genetic and metabolic diseases it is not always easy task to cover the full range of possible causes. The importance of determining the exact cause lays in the fact that many children's liver diseases can be insidious and clinically silent and isolated elevation of aminotransferases can be only sign of disease that can cause irreversible liver damage. In addition to the liver diseases, other diseases such as celiac disease, muscular dystrophies, cystic fibrosis, alpha-1-antitrypsin deficiency can be presented by isolated elevation of aminotransferases. For this reason, any child with elevated aminotransferases should be approached seriously, and the diagnostic algorithm should be thorough and comprehensive, but should not burden the child with unnecessary and invasive diagnostic procedures. Diagnostic algorithm usually consists of hepatobiliary enzymes re-testing, the first and, if necessary, the second and third line of diagnostic tests, many of them involve invasive procedures. In order to avoid defensive medicine approaches and simultaneously provide timely diagnostic work-up, relieving parental and child's fears, a gradual and individualized, evidence-based approach is proposed to exclude life-threatening illnesses and to prevent conditions for which etiologic therapy exists.

**Keywords:** aminotransferases, liver diseases, children, hepatobiliary enzymes

### **3. UVOD**

#### **3.1. TRANSAMINACIJA**

Transaminacija je proces sinteze i razgradnje aminokiselina kako bi se dalje mogle iskoristiti kao supstrati za glukoneogenezu (1). Proces transaminacije odvija se pomoću različitih enzima među kojima su posebno važne aminotransferaze (2). Aminotransferaze su enzimi koji za vrijeme transaminacije kataliziraju prijenos amino skupine s alfa-aminokiseline na alfa-ketokiselinu (3).

Kada govorimo o aminotransferazama obično mislimo na alanin aminotransferazu (ALT) i aspartat aminotransferazu (AST).

Alanin aminotransferazu nazivamo još i serumska glutaminska piruvična transaminaza (SGPT) (3). Ona katalizira prijenos amino skupine iz aminokiseline alanina u alfa-ketoglutarat, čime se dobiva glutamat i piruvat kao dio metabolizma aminokiselina i glukoneogeneze (4). Piruvat potom ulazi u Krebsov ciklus u mitohondrijskom procesu staničnog disanja (1).

S druge strane, aspartat aminotransferaza koja se još naziva i serumska glutaminska oksaloctena transaminaza (SGOT), katalizira reverzibilni prijenos amino skupine između aspartata i glutamata čime se dobiva oksaloacetat koji potom ulazi u ciklus ureje (1,3,4).

Važnost aminotransferaza kao enzima ogleda se i u sljedećem primjeru. Budući da su aminotransferaze derivati piridoksina (vitamina B6), u stanjima deficita tog vitamina proces sinteze aminokiselina može biti otežan pa tada ni izgradnja bjelančevina ne može teći normalno što dovodi do narušavanja homeostaze organizma (2).

#### **3.2. FIZIOLOGIJA AMINOTRANSFERAZA**

Alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST) (raniji naziv transaminaze zbog uloge koju obavljaju u procesu transaminacije) unutarstanični su enzimi prisutni u brojnim tkivima i organima (5,6).

Fiziološki, oba enzima prisutna su u serumu u niskim koncentracijama (3,7,8,9). Serumska razina unutarstaničnih enzima odraz je aktivnosti enzima u normalnom, odnosno oštećenom tkivu (5). Kada se ošteti tkivo bogato aminotransferazama one ulaze u krvotok. Povećanje serumske enzimske aktivnosti ovisi o omjeru izlaska enzima iz oštećenog tkiva i ulaska enzima u cirkulaciju kao i o ravnoteži između integriteta stanične i mitohondrijske membrane, kinetici raspodjele enzima po tjelesnim odjeljcima i omjeru inaktivacije odnosno katabolizma samih enzima (3,5). S obzirom da je opaženo minimalno izlučivanje enzima putem bilijarnog sustava i neznatan bubrežni gubitak, čini se da je upravo enzimski katabolizam odgovoran za njihov

nestanak iz krvotoka (3). Jasno je kako serumske koncentracije aminotransferaza ovise i poluživotu enzima koji je dulji za ALT (u prosjeku oko 42 sata) u odnosu na AST (6,9,10). No mjesto i mehanizam razgradnje enzima za sada nisu točno definirani (3).

Zbog velike aktivnosti u jetri odnosno hepatocitima, poglavito u periportalnim prostorima gdje je koncentracija enzima i do 10000 puta veća nego u plazmi, aminotransferaze su osjetljiv pokazatelji jetrenog oštećenja te se pojačano otpuštaju u krvotok uslijed nekroze hepatocita (5,6,9,11). Osim u hepatocitima oba enzima nalaze se u različitim koncentracijama i u drugim tkivima. Tako je aktivnost ALT najveća u jetri, a znatno niža u bubrezima, srčanom mišiću, skeletnim mišićima, gušterači, plućima i eritrocitima (5). Dodatno, ALT je primarno citosolni enzim dok se njegov izoenzim ALT2 nalazi i u mitohondrijima (11). Sličnu raspodjelu nalazimo i kod AST koja je osim u jetri prisutna i u skeletnim, srčanom i glatkim mišićima, a u nešto manjim koncentracijama i u bubrezima, mozgu, pankreasu, plućima i eritrocitima (6,12). Tablica 1 prikazuje aktivnost aminotransferaza u određenim tkivima (5).

**Tablica 1.** Aktivnost aminotransferaza u određenim tkivima.

Izrađeno prema Matsui A. J Gastroenterol. 2005. (5)

Izvor /aktivnost enzima	ALT	AST
Jetra	2850	7100
Skeletni mišići	300	5000
Srce	450	7800
Bubrezi	1200	4500
Gušterača	130	1400
Pluća	45	500
Eritrociti	7	15

#### 4. PATOFIZIOLOGIJA POVIŠENIH VRIJEDNOSTI AMINOTRANSFERAZA

Različita oštećenja tkiva bogatih aminotransferazama, kao što su trauma, ishemija, toksično oštećenje uzrokovano lijekovima kao i mnogi drugi uzroci mogu povećavati njihovu razinu u serumu (5). Količina enzima oslobođenog u cirkulaciju ovisi o stupnju staničnog oštećenja, promjeni propusnosti stanične membrane, unutarstaničnoj koncentraciji enzima kao i o masi oštećenog tkiva (1,13).

Oba enzima imaju svoje izoforme i u citoplazmi i u mitohondrijima različitih stanica što znači da subcelularni izvor oslobođenih enzima odražava ozbiljnost i prirodu nastalog oštećenja. Tako su kod blagih do umjerenih upalnih stanja enzimi uglavnom citoplazmatskog podrijetla, dok jača oštećenja i nekroza stanice dovode do otpuštanja i mitohondrijskih enzima. Na primjer, kod teškog oštećenja jetre kao što je slučaj fulminantnog hepatitisa, razina AST u serumu može biti veća od razine ALT jer se uz odgovarajući citoplazmatski oslobađa i mitohondrijski izoenzim AST (13).

Dio autora smatra kako je razina povišenja serumske aktivnosti aminotransferaza ogledalo broja zahvaćenih hepatocita, stoga nalaz izrazitog povišenja može sugerirati nepovratno oštećenje i nekrozu stanica, dok blaga povišenja mogu ukazivati uglavnom na reverzibilno oštećenje stanica i bolji konačni ishod (11). S druge strane, postoje i mišljenja kako je količina enzima oslobođenog u plazmu iz ozlijeđenog tkiva obično mnogo veća nego što se može izračunati na temelju koncentracije tkivnih enzima i opsežnosti oštećenja (13). Tome u prilog govori i sljedeći primjer: razina povišenja serumske koncentracije ALT obično je veća od koncentracije AST kada su oba enzima povišena zbog hepatocelularne ozljede zbog dužeg poluživota ALT i većeg udjela AST koji je vezan za mitohondrije (4).

Oštećenje hepatocita uzrokuje izlazak aminotransferaza u izvanstanični prostor i u konačnici u cirkulaciju (4). Kod akutne hepatotoksičnosti serumska razina aminotransferaza najčešće poraste kroz 6 do 12 sati ovisno o razmjerima oštećenja; doseže svoj vrhunac kroz jedan do dva dana, a potom dolazi do postupnog snižavanja serumske razine enzima (11).

Iako je razumno očekivati da će koncentracije aminotransferaza u plazmi biti povišene zbog ozljede tkiva, razine mogu padati unatoč kontinuiranom napretku ozljede na normalne, a u iznimnim slučajevima i ispod normalne razine kada se funkcionalni dio tkiva koji je do sada bio izvor enzima zamjenjuje vezivnim tkivom, kao što je slučaj opsežne fibroze jetre uslijed ciroze (13).

S druge strane, perzistencija povišenih vrijednosti aminotransferaza u plazmi može biti odraz povećanog stvaranja u regenerativnom tkivu jetre ili kontinuiranog otpuštanja iz hepatocita zbog konstantnog patološkog podražaja (11). Tome u prilog govori i činjenica da uslijed oštećenja tkiva nagli gubitak enzima iz stanica može potaknuti njihovu daljnju sintezu kao što

i brojni lijekovi poput kortikosteroida i antikonvulziva uzrokuju indukciju enzima tj. povećanje sinteze de novo (11,13). Naime, u slučajevima produljene primjene kortikosteroida, indukcija sinteze i oslobađanje aminotransferaza u cirkulaciju može predstavljati farmakološku modulaciju glukoneogeneze i poremećaj integriteta hepatocita zbog istodobne akumulacije glikogena (11).

Jednako kao što mogu inducirati sintezu enzima u nekim slučajevima različite kemijske tvari mogu djelovati i inhibitorno. Poznato je da olovo, kao i lijekovi poput izoniazida djeluju inhibitorno na piridoksal-5'-fosfat (vitamin B6) koji je neophodan za sintezu aminotransferaza stoga u tim slučajevima povišene serumske koncentracije mogu izostati unatoč toksičnom oštećenju jetre (4).

Osim navedenih učinaka kemijskih tvari na aminotransferaze, nedavna istraživanja ukazuju da kod izoliranog povišenja serumske razine ALT, posebno u nedostatku drugih pokazatelja oštećenja jetre, treba uzeti u obzir takozvani fenomen "prilagodbe" gdje se kod određenih osoba nakon uvođenja novih lijekova javljaju prolazna, klinički nerelevantna povišenja ALT koja se vraćaju u normalu nakon kontinuiranog izlaganja određenom lijeku (4).

Kolestaza, odnosno oštećenje protoka žuči također može biti uzrokom povišenih razina aminotransferaza (11).

## **5. LABORATORIJSKI TESTOVI U PROCJENI JETRENE BOLESTI**

U dijagnostici jetrenih bolesti, ali i mnogih drugih nejasnih stanja pa tako i slučajnog nalaza povišenih aminotransferaza u dječjoj dobi, kliničari često koriste cijeli niz različitih laboratorijskih testova ne bi li otkrili odstupanje i došli korak bliže utvrđivanju uzroka podležećeg stanja zbog kojeg je dijete podvrgnuto dijagnostici. U daljnjem tekstu opisani su neki od najčešće traženih laboratorijskih testova korištenih u evaluaciji bolesti jetre kao odraza jetrene funkcije.

Enzimi u serumu koji se najčešće koriste za procjenu jetrene funkcije grubo se mogu podijeliti na enzime pokazatelje hepatocelularne nekroze i na enzime koji odražavaju stanje poremećenog protoka žuči tj. kolestaze. Enzimi koji se koriste kao pokazatelji kolestaze uključuju alkalnu fosfatazu (ALP), 5 $\alpha$ -nukleotidazu i  $\gamma$ -glutamil transferazu (GGT) (13).

### **5.1. ALKALNA FOSFATAZA**

U stanjima kolestaze i manjka vitamina D moguće su povišene vrijednosti alkalne fosfataze u plazmi. Posebnu pozornost treba obratiti na povišenje alkalne fosfataze bez istodobnog povišenja  $\gamma$ -glutamil-transferaze (GGT) jer najčešće upućuje na ekstrahepatalni uzrok povišenih enzima. U tom slučaju određivanje izoenzima alkalne fosfataze može pomoći u određivanju porijekla ALP (6).

### **5.2. GAMA GLUTAMIL TRANSFERAZA**

$\gamma$ -glutamil-transferaza (GGT) za razliku od alkalne fosfataze nije prisutna u kostima, ali osim u jetri, nalazi se i u bubrezima, crijevu, prostati i pankreasu. Povišene razine GGT nisu neuobičajen nalaz kod pretila djece, a povišenje mogu uzrokovati i brojni lijekovi, kao i konzumacija prekomjernih količina alkohola na što posebno treba obratiti pozornost kod adolescenata (6). U pedijatrijskih bolesnika GGT može pomoći u utvrđivanju bilijarne bolesti odnosno je li ozljeda jetre pretežito hepatocelularna ili kolestatska budući da zbog povišenog koštanog izoenzima uslijed rasta alkalna fosfataza (ALP) nije sasvim pouzdan pokazatelj. Najviše serumske razine GGT vidimo u tzv. nesindromskom manjku žučnih vodova (6,9).

### **5.3. AMINOTRANSFERAZE**

Aminotransferaze, alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST) vrlo su osjetljivi pokazatelji akutnog jetrenog oštećenja (14). Općenito govoreći, povišene serumske vrijednosti aminotransferaza možemo očekivati pri svim oštećenjima jetre uključujući infekcije, toksična oštećenja uzrokovana lijekovima, toksinima, ali i pri srčanoj dekompenzaciji s posljedičnom stazom u jetri kao i u brojnim drugim sustavnim bolestima koje zahvaćaju i jetru (3).

ALT je najpouzdaniji pokazatelj hepatocelularnog oštećenja, ali ne smijemo zaboraviti i ekstrahepatalne izvore cirkulirajućeg ALT, kao što su oštećenja koštanog tkiva ili srčanog mišića i lijekove poput fenofibrata koji povećavaju ekspresiju gena za ALT i uzrokuju sintezu enzima de novo. Kod ovakvih nejasnih slučajeva testovi za određivanje relativnih postotaka ALT izoformi (ALT1 i ALT2) mogu biti od pomoći u razlikovanju izvora cirkulirajućeg ALT (10,11).

S druge strane, iako AST zbog svoje distribucije po tjelesnim organima nije toliko specifičan pokazatelj bolesti jetre kao ALT, u nekim stanjima, poput alkoholne bolesti jetre i u nekim slučajevima autoimunog hepatitisa njegovo povišenje se pokazalo kao osjetljiviji parametar

jetrenog oštećenja (6). U slučaju kronične bubrežne insuficijencije AST može biti niži nego što bismo očekivali za stupanj jetrenog oštećenja (3).

Također, ne smije se previdjeti kako aktivnost AST može biti povišena i zbog ozljede skeletnih mišića što znači da povišenje AST u odsutnosti značajnijeg povišenja ALT može upućivati i na ekstrahepatalni odnosno mišićni izvor enzima (4,11). U skladu s tim predložena je praksa da omjer AST/ALT veći od 3 neposredno nakon mišićne ozljede ukazuje na ozljede skeletnih mišića i na taj način može pomoći u razlikovanju izvora povišenih aminotransferaza (4).

Iako se u nekim bolestima razine AST i ALT mogu međusobno razlikovati, u većini bolesti jetre nalazimo paralelni porast aminotransferaza koji može biti od 10 do 100 i više puta veći od normale (14). Umjereno povišenje aminotransferaza nalazimo kod velikog broja jetrenih bolesti posebice steatoze, kroničnog hepatitisa ili jetrene neoplazme. Veća povišenja nalazimo kod bilijarne opstrukcije dok najveći porast jetrenih enzima nalazimo kod toksičnih oštećenja lijekovima odnosno Reyeovu sindromu i ishemijskog hepatocelularnog oštećenja (14,15). Aktivnost ovih enzima povišena je i u anikteričnim oblicima hepatitisa, što ima veliku dijagnostičku važnost, a trajno povišenje može upućivati na kroničnu upalu jetre (3,14).

Budući da su lako dostupne, pedijatri često koriste serumske razine aminotransferaza za procjenu stupnja jetrenog oštećenja (16). Međutim, iako su najkorisnije za praćenje kliničke aktivnosti bolesti, razina njihova povišenja nerijetko se može izravno povezivati s težinom bolesti (12). Mnogi su dokazali kako serumska razina aminotransferaza ne korelira izravno s histopatološkim zbivanjem na razini stanice (4). Istovremeno se zna da ogromne vrijednosti AST i ALT primjerice, kod predoziranja paracetamolom ili ishemijskog hepatitisa, nisu od značajne koristi za predviđanje konačnog ishoda. S druge strane, kod uznapredovale bolesti jetre mogu se pojaviti normalne razine AST i ALT što znači da je preostalo minimalno održivog tkiva jetre, a ne da bolest jenjava (1). Također, u bolestima jetre s izraženom apoptozom kao što je slučaj kod masne bolesti jetre ili kada se funkcionalni dio tkiva zamjenjuje vezivnim tkivom (fibroza jetre uslijed ciroze) enzimi mogu biti normalni ili povišeni, ali stupanj povišenja ne mora izravno korelirati s fazom progresije bolesti (6,13). Nadalje, u stanjima pothranjenosti kao i gastrointestinalnih bolesti u kojima dolazi do gubitka ukupnih proteina uključujući i vitamin B6 koji je nužan za sintezu aminotransferaza može doći do smanjenja aktivnosti AST i ALT te stoga treba biti na oprezu kod interpretacije takvih nalaza (11). Isto tako povišene vrijednosti aminotransferaza mogu se otkriti i kod potpuno zdrave djece, a da pritom ne ukazuju na bolest jetre (7).

Korisno je i tumačenje vrijednosti aminotransferaza po principima Hyovog zakona. Ukoliko je serumska vrijednost ALT tri puta iznad gornje granice normale (eng. upper limit of normal, ULN) u kombinaciji s povišenjem ukupnog bilirubina čija je vrijednost dva puta iznad ULN može

se tumačiti kao pokazatelj teške ozljede jetre sa ili bez bilo kojeg drugog dokaza (4). Zbog povremenih izazova povezanih s interpretacijom ALT, određivanje ALT1 izoenzima, koji je specifičniji pokazatelj hepatocelularne ozljede, moglo bi biti od velike koristi (4).

U praktičnom smislu, razina aminotransferaza i dalje ostaje jedan od najvrjednijih pokazatelja jetrenog oštećenja, a težinu joj daje dinamika nalaza, odnosno trend kretanja vrijednosti koji je puno bolji pokazatelj dinamike bolesti (1).

## **6. NORMALNE VRIJEDNOSTI AMINOTRANSFERAZA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI**

Kako bi mogli ispravno tumačiti laboratorijske nalaze nužne su referente vrijednosti. Međutim, postoje mnogi prijepori oko općeprihvaćenih referentnih vrijednosti aminotransferaza za pedijatrijsku populaciju.

Jedna od glavnih poteškoća u postizanju jednoglasnog dogovora je vrlo varijabilna prevalencija povišenih aminotransferaza kod djece koja ovisi o različitim čimbenicima okoliša kao što su mjesto stanovanja, prehrana, higijensko sanitetski uvjeti, kvaliteta zdravstvene zaštite uključujući i status cijepljenja pa čak i godišnje doba. U prilog velikoj varijabilnosti govori i činjenica da uzroci povišenja aminotransferaza mogu biti različiti čak i u istoj geografskoj regiji zbog različitih okolišnih i higijenskih uvjeta pa i ne čude tolike razlike u normalnim vrijednostima aminotransferaza odnosno nepostojanje usuglašenih referentnih intervala za dječju populaciju (7).

Nemamo kliničkih istraživanja koja govore o specifičnim graničnim vrijednostima aminotransferaza ili populaciji i metodama pomoću kojih su one definirane. Većina referentnih vrijednosti u trenutnoj uporabi izvedena je iz malih skupina zdravih ili hospitaliziranih pojedinaca ili su usredotočene na ograničeni dobni raspon s proizvoljnom raspodjelom unutar skupina. Problem brojčano male skupine je taj što nije reprezentativna i ne odražava na odgovarajući način kontinuirane promjene koje se zbivaju tijekom biološkog razvoja djeteta i stoga ne predstavlja točan opseg i dinamiku promjena koje se zbivaju u dječjem organizmu u ovisnosti s dobi (8). Pedijatrijske studije kojima se pokušao kvantificirati referentni interval za serumske razine aminotransferaza temeljile su se na podacima presječnih studija prikupljenih iz nekoliko različitih populacija (16). Schwimmer i sur. kao i Molleston i sur. uspjeli su pokazati kako su gornje granice normale za aminotransferaze koje su korištene niz godina olako previđale kronično oštećenje jetre kod velikog broja pedijatrijskih pacijenata (9). Temeljem navedenih podataka evidentno je kako su vrijednosti referentnih intervala u prošlosti postavljene previsoko i kako je nužna revizija i točno definiranje normalnih vrijednosti



aminotransferaza u djece s obzirom na dob i spol, ali i s obzirom na druge ključne parametre kao što su stadij puberteta po Tanneru i indeks tjelesne mase.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje korištenje mjera standardne devijacije kao najboljeg načina za procjenu normalnih vrijednosti aminotransferaza u kontekstu dobi i spola kao antropometrijskih parametara. Podjela na dobne skupine za dječake i djevojčice obično se provodi kako bi se opisala dobna i spolna ovisnost laboratorijskih parametara što je ključno u ovom slučaju budući da aminotransferaze pokazuju ovisnost i o dobi i spolu (8). U skladu s preporukama SZO danas se u kliničkoj praksi normalne vrijednosti laboratorijskih nalaza pa tako i aminotransferaza u dječjoj populaciji odnose na odstupanje od 2 standardne devijacije od prosječne vrijednosti u zdravoj populaciji. Kako ni ta praksa nije u potpunosti učinkovita svjedoči činjenica da se 5% zdrave djece odnosno njihove normalne vrijednosti aminotransferaza nalaze van tog intervala (6,9,12,). Dodatno, England i sur. nedavno su predložili centile vrijednosti ALT s obzirom na dob i spol u zdravoj populaciji europske djece što ukazuje na činjenicu da se vrijednosti aminotransferaza mijenjaju tijekom rasta i razvoja djeteta (6).

S obzirom na specifičnost dječjeg organizma koji se mijenja, raste i sazrijeva iz dana u dan utvrđivanje referentnih intervala za neki dijagnostički parametar nije nimalo lak ni jednostavan zadatak. Neki od najvažnijih čimbenika varijabilnosti u ovom slučaju su svakako dob, spol, indeks tjelesne mase, ali i stadij puberteta u starije djece. Svaki od navedenih čimbenika je izuzetno važan i ne bi trebao biti izostavljen pri donošenju odluka o referentnim vrijednostima u pedijatrijskoj populaciji. Stoga su provedene brojne studije koje istražuju kako se vrijednosti aminotransferaza mijenjaju u skladu s navedenim čimbenicima. Vrijednost takvih studija ogleda se i u činjenici što pomažu boljem razumijevanju na koji način i preko kojih mehanizama i posrednika genetski, metabolički i okolišni čimbenici utječu na zdravlje i razvoj djece i adolescenata (8).

Bussler i sur. u svojoj studiji prikazuju utjecaj spola, dobi, indeksa tjelesne mase i stadija puberteta na serumske razine ALT, AST i GGT. Studija pokazuje kako navedeni parametri imaju značajan utjecaj na serumske razine aminotransferaza stoga referentne vrijednosti uvijek trebaju biti usklađene s njima (8).

## **6.1. UTJECAJ DOBI I SPOLA**

England i sur. navode kako razina ALT doseže je vrhunac u prvih 18 mjeseci života što potvrđuje i podatak da su centili ALT za dob pokazali da je maksimalni 95. centil u razdoblju od rođenja do pete godine bio u trećem mjesecu života kod dječaka (ALT 58,9 IU/L) i prvom mjesecu života kod djevojčica (ALT 55,7 IU/L). Nadalje, uočeno je da se gornja vrijednost

referentnog raspona smanjivala s porastom dobi i bila je najniža u dobi od dvije godine kod dječaka (ALT 34,8 UI/L) i u dobi od pet godina kod djevojčica (ALT 28,4 UI/L) (16). U skladu s navedenim podacima preporučeno je da se vrijednosti ALT koje premašuju 95. centilu referentnih vrijednosti smatraju povišenim. To znači da kod djece mlađe od 18 mjeseci gornja granica normale iznosi 60 IU/L za dječake i 55 IU/L za djevojčice, a kod djece starije od 18 mjeseci 40 IU/L za dječake i 35 IU/L za djevojčice (6,9,12,16). Iako je razlika od 5 IU/L između dječaka i djevojčica mala s obzirom na klinički značaj, ključna je ako se za definiranje povišene razine ALT koriste definirane granične vrijednosti (16).

Osim navedenih vrijednosti kroz petogodišnje praćenje utvrđeno je da su vrijednosti ALT bile sustavno više kod dječaka nego kod djevojčica. Upravo to otkriće, da je razina ALT bila viša kod dječaka nego kod djevojčica mlađih od 5 godina, jača dokaz da su slične razlike s obzirom na spol uočene u istraživanjima kod odraslih barem dijelom zbog bioloških mehanizama, a ne isključivo zbog utjecaja okoliša (16). Dodatno je utvrđeno da razine ALT variraju manje kod starije djece naročito nakon puberteta (8,16).

Slično kao i ALT, vrijednosti AST u oba spola padaju s porastom dobi, iako kod djece mlađe od jedanaest godina nisu utvrđene značajne razlike vezane uz spol, nakon te dobi uočen je značajniji pad serumskih vrijednosti AST kod djevojčica (8,17). Suprotno vrijednostima aminotferaza, razina GGT u serumu značajno raste s godinama (8).

U konačnici studija potvrđuje kako su serumske vrijednosti sva tri jetrena enzima (ALT, AST, GGT) značajno povezane sa spolom u dječjoj dobi. Dječaci imaju višu prosječnu serumsku razinu sva tri enzima u usporedbi s djevojčicama. Čini se da ovaj učinak najviše utječe na vrijednosti AST, a najmanje na vrijednosti GGT (8).

## **6.2. UTJECAJ PUBERTETA**

Razina serumskih aminotferaza uz dob i spol povezana je i sa stadijem puberteta i to izraženije kod djevojčica nego kod dječaka. Utvrđeno je da pubertet ima značajne učinke na serumsku razinu sva tri jetrena enzima. Tijekom puberteta, što odgovara Tannerovoj fazi od 2 do 4, uočene su značajno više razine ALT i GGT u serumu u usporedbi s djecom kod koje pubertet još nije nastupio, Tannerova faza 1. Čini se da učinci puberteta u većoj mjeri utječu na serumsku razinu enzima nego dob sama po sebi. Suprotno tome, serumske koncentracije AST negativno su povezane sa stadijem puberteta. Dodatno, adolescenti (Tannerova faza 5) pokazali su značajno niže razine aminotferaza u serumu u usporedbi s djecom koja odgovaraju Tannerovoj fazi 1 za sva tri enzima što još jednom potvrđuje činjenicu da razine aminotferaza dosežu vrhunac u prvih 18 mjeseci života, a potom padaju (8).

### 6.3. UTJECAJ INDEKSA TJELESNE MASE

Studije su također pokazale važnost indeksa tjelesne mase (ITM) prilikom utvrđivanja referentnih vrijednosti aminotransferaza (6,16). Klasifikacija odgovarajuće mase za dob i visine za dob kod djece je složenije nego kod odraslih, a ITM je prikladan pokazatelj samo u ranom djetinjstvu ako se uzme u obzir i dob djeteta. Utvrđeno je da su se razine ALT značajno povisile s povećanjem vrijednosti tjelesne mase za dob. Kada su vrijednosti tjelesne mase za dob raspodijeljene tako da predstavljaju onu djecu s tjelesnom masom za dob većom od 2 ili više standardnih devijacije (usporedivo s 95. centilom za tjelesnu masu), nije utvrđena značajna povezanost između onih koji su bili iznad 95. centile mase za dob i ALT razine (16). Slična, ali nešto slabija povezanost utvrđena je između vrijednosti GGT i indeksa tjelesne mase. Za razliku od ALT na razinu AST u serumu negativno je utjecao porast ITM, a uočeni učinak jači je bio kod djevojčica u usporedbi s dječacima (8).

Bitno je spomenuti kako kod interpretacije serumskih nalaza aminotransferaza u djece s prekomjernom tjelesnom masom treba biti na oprezu obzirom na moguće prikrivene bolesti jetre (nealkoholna masna bolest jetre) koje same po sebi uzrokuje povišenje serumskih vrijednosti ALT (8).

U konačnici možemo zaključiti da indeks tjelesne mase, dob i još značajnije stadij puberteta utječu na serumske razine aminotransferaza. Nejednakost među spolovima s obzirom na serumske razine enzima povećava se s godinama te dječaci kontinuirano pokazuju više koncentracije za sva tri enzima (ALT, AST, GGT) u odnosu na djevojčice. Navedene razlike djelomično mogu biti uzrokovane povećanjem veličine jetre ili porastom mišićne mase s godinama, kao i raspodjelom masnog tkiva posebno tijekom puberteta. Dodatno, interakcije između spolnih hormona i metaboličkih procesa (npr. inzulinska rezistencija) mogu pridonijeti promjenama specifičnim za spol i pubertet (8).

Postoji i nekoliko studija o utjecaju dojenja majčinim mlijekom na serumske razine aminotransferaza u dojenčadi. Jorgensen i sur. utvrdili su značajno više vrijednosti AST kod djece u dobi od 2 do 6 mjeseci koja su bila dojena majčinim mlijekom u usporedbi s djecom koja su konzumirala nadomjesne pripravke. U svom istraživanju, Bugeac i sur. opisali su da je 90% djece dojene majčinim mlijekom normaliziralo serumske vrijednosti aminotransferaza u usporedbi sa 70% djece koja nisu bila dojena. Međutim, ta se razlika nije pokazala klinički značajnom te bi utjecaj dojenja majčinim mlijekom na serumske razine aminotransferaza trebalo dodatno istražiti (18).

Rana dijagnoza i terapija neophodni su za sprječavanje daljnjeg napredovanja bolesti stoga je izuzetno važno da su vrijednosti aminotransferaza pedijatrijskog bolesnika pravilno klasificirane kao normalne ili povišene u čemu mogu pomoći pouzdani referenti intervali (16).

Bez obzira na postojanje referentnih intervala, normalne vrijednosti aminotransferaza i dalje mogu varirati od jednog laboratorija do drugog. To je zato što laboratoriji utvrđuju vlastite normalne vrijednosti temeljene na podacima dobivenim iz lokalne populacije zdravih pojedinaca. Stoga je od iznimne važnosti pri dijagnozi i liječenju djece u obzir uzimati sve navedene parametre kako bi se moguće pogreške, nepotrebna i skupa dijagnostika svele na najmanju moguću mjeru, a malenim pacijentima pružila pravovremena i najbolja moguća skrb (1).

Mardešić i sur. predlažu sljedeće referentne vrijednosti aminotransferaza s obzirom na dob (tablica 2) (19).

**Tablica 2.** Referentne vrijednosti aminotransferaza s obzirom na dob. Prema Mardešić i sur. 2003. Str 1114. (19)

ENZIM / DOB (godine)	0-2 g.	3-7 g.	8-12 g.	13-19 g.
ALT u serumu	11-46 U/L	9-20 U/L	11-37 U/L	10-33 U/L
AST u serumu	26-75 U/L	24-49 U/L	14-39 U/L	11-38 U/L

## 7. DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM SLUČAJNOG NALAZA POVIŠENIH AMINOTRANSFERAZA

Određivanje serumske razine aminotransferaza sve češće je dio rutinske biokemijske procjene budući da su vrijednosti aminotransferaza često tražen nalaz prije raznih operativnih zahvata kao i prilikom traganja za uzrocima bolesti koje nisu nužno povezane s patologijom jetre (9). Raširena upotreba laboratorijskih testova dovodi i do sve češćeg incidentalnog otkrivanja povišenih vrijednosti aminotransferaza u dječjoj populaciji da više i nije neobično otkriti povišene razine jetrenih enzima na rutinskim pretragama krvi (1,20). Kao primjer, Iorio i sur. u svom izvješću iznose da su povišene aminotransferaze utvrđene kod 72,3% djece u okviru rutinske kontrole i u 27,7% prije manjih kirurških zahvata (20).

Prisutnost povišenih aminotransferaza u rutinskim pretragama krvi može upućivati na različite bolesti jetre, ali i drugih organskih sustava što znači da dijagnostički algoritam mora biti opsežan, ali istovremeno ne smije opterećivati dijete nepotrebnim i skupim dijagnostičkim pretragama, a mogućnost pogrešnih dijagnoza mora biti svedena na minimalnu razinu. Stoga i ne čudi da je vrlo težak zadatak izraditi dijagnostički algoritam koji bi u svojim koracima

istražio sve potencijalne uzroke na što bezbolniji i brži način kako za dijete tako i za njegove roditelje, ali i liječnike (12).

Uvijek treba imati na umu da je fluktuacija razine aminotransferaza moguća u svim dobnim skupinama u određenim bolestima jetre (6). Iz tog razloga i više od jednog ponovnog testiranja može biti opravdano čak i kod blagog povišenja aminotransferaza (9,12). Kao i kod odraslih i kod djece je moguća normalizacija razine aminotransferaza pri ponovnom testiranju (9). Studije opisuju promjenjiv postotak djece koja će imati normalnu razinu aminotransferaza prilikom ponovnog testiranja unutar 6 mjeseci koji se kreće od 26 do 73,6% (9,12).

Postoje različita mišljenja i prijedori kako i u kojoj mjeri treba istraživati blago do umjereno povišene vrijednosti aminotransferaza, no jedno je sigurno, trajno povišenje razine aminotransferaza, čak i vrlo umjereno, nije normalno i uvijek mu treba tražiti uzrok (1,12). Stoga je suradnja s odgovarajućim stručnjacima neophodna, a ako je potrebno ne treba odgađati uputiti dijete u specijalizirani centar na dijagnostičku procjenu i liječenje (12). Utvrđivanje uzroka trajno povišenih aminotransferaza u asimptomatskog djeteta može biti težak zadatak, ali važno je napomenuti kako su brojne bolesti jetre u dječjoj dobi podmukle i klinički neprimjetne te mogu napredovati do fibroze i ciroze s povišenim aminotransferazama kao jedinom manifestacijom što dodatno naglašava važnost traganja za uzrokom povišenih aminotransferaza (1,9,12,). S obzirom na visoki omjer koristi u odnosu na troškove liječenja terminalne bolesti jetre, ne treba štedjeti napore u dijagnosticiranju i pravilnom liječenju svakog slučaja trajne hipertransaminemije u pedijatrijskih bolesnika izbjegavajući time potrebu za mogućom transplantacijom jetre kasnije tijekom života (9).

U procjeni djeteta sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza predlaže se postupni pristup koji će sukladno dobivenim nalazima prve linije odrediti daljnji tijek dijagnostičkih pretraga koje su često potrebne. Etiologiju treba istraživati postupno kako se rjeđi uzroci ne bi previdjeli, ali uvijek valja hitno isključiti bolesti koje mogu dovesti do zatajenja jetre bez pravovremenog liječenja (12). Evaluacija djeteta s nalazom povišenih aminotransferaza u pravilu se sastoji se od ponovnog testiranja nalaza, prve (i eventualno druge i treće) linije dijagnostičkih pretraga (Tablica 3) s ciljem što ranijeg i točnijeg utvrđivanja uzroka navedenog stanja (9).

**Tablica 3.** Preporučene pretrage u djeteta sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza (modificirano prema Vajro P. i sur. *World J Gastroenterol* 2013. (9))

Ponavljanje nalaza	Prva linija	Druga linija	Treća linija
KKS ALT AST	Bilirubin (ukupni + direktni)	anti-tTg anti-DGP < 2g	Kloridi u znoju Fekalna elastaza
GGT CK	Albumin	A1AT u serumu	HBV DNA, HCV DNA
LDH	Protrombinsko vrijeme	Bakar u serumu, Bakar u 24 h urinu, ceruloplazmin	Proširena metabolička i genetska obrada
	Ultrazvuk Serologija (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV) Ukupni IgA, IgG	ANA, SMA, LKM1, LC1, anti-SLA, ANCA T3,T4, TSH Kortizol u serumu	MR, MRCP Biopsija jetre

## 7.1. INICIJALNI KORAK

Svaka klinička obrada pa tako i djeteta sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza započinje temeljitom osobnom i obiteljskom anamnezom uz detaljan fizikalni pregled. Upravo su oni ključni za procjenu težine i utvrđivanje vjerojatne etiologije povišenih aminotransferaza (9,12,21,).

### 7.1.1. ANAMNEZA

Prije provođenja bilo kakve daljnje dijagnostičke obrade važno je ispitati uzima li dijete potencijalno hepatotoksične lijekove ili homeopatske pripravke koji bi sami po sebi mogli biti okidač za povišene aminotransferaze, a kod adolescenata isključiti zlouporabu alkohola i droga. Iz anamneze možemo doznati je li dijete nedavno preboljelo benignu virusnu bolest za koje se zna da su često povezane s umjerenim porastom aminotransferaza. Dijagnostička obrada ne bi se trebala izvoditi za vrijeme trajanja ili neposredno nakon akutne bolesti jer je svako odstupanje od normale potrebno pratiti što vodi do nepotrebnog stresa za dijete i roditelje kao i do nepotrebnih troškova. I sportske aktivnosti koje uključuju iscrpljujući fizički napor mogu biti popraćene povišenom razinom aminotransferaza stoga je i taj podatak bitno

provjeriti i uzeti u obzir prije upućivanja na daljnje pretrage odnosno odgoditi testiranje za tjedan dana ukoliko utvrdimo da se dijete bavilo intenzivnom sportskom aktivnošću. Osobna anamneza također može otkriti ingestiju lijekova ili toksičnih tvari, razne simptome kao što su svrbež, bolove u zglobovima, probavne smetnje ili specifične poremećaje hranjenja kao što je izbjegavanje hrane koja sadrži šećer koji mogu rasvijetliti put do dijagnoze. Svaki nagli prirast ili gubitak tjelesne mase također mogu dovesti do povišenja aminotransferaza. Dodatno, obiteljska anamneza može otkriti i prisutnost težih bolesti i poremećaja kao što su kronični virusni hepatitis, autoimuni ili metabolički poremećaji, a isto tako podatak o krvnom srodstvu može nas uputiti na razmišljanje o određenim genetskim bolestima kao potencijalnim uzrocima povišenih aminotransferaza (12).

### **7.1.2. FIZIKALNI PREGLED**

Pažljivi fizikalni pregled odlično je dijagnostičko sredstvo i vodi nas korak bliže otkrivanju uzroka hipertransaminemije. Kod svakog djeteta s povišenim aminotransferazama na fizikalnom pregledu treba tragati za znakovima kronične jetrene bolesti (žutilo kože i vidljivih sluznica, pojačan venski crtež trupa, lezije od češanja, hepatomegalija, splenomegalija, teleangiektazije, petehije, ksantomi, hiperemija dlanova, undulacija i periferni edemi) ili neke druge specifične bolesti (karakteristične crte lica, srčani šum, batićasti prsti). Pozornost treba obratiti i na stanje uhranjenosti djeteta jer nam prekomjerna težina ili pothranjenost također mogu ukazati na podležecu bolest (12). Kod svakog djeteta s povišenim serumskim aminotransferazama, za vrijeme fizikalnog pregleda obavezno je obratiti pozornost na moguću pseudohipertrofiju potkoljenica kao i provjeriti postojanje Gowerovog znaka kao pokazatelja okultne mišićne bolesti (22). Nakon detaljno provedene anamneze i fizikalnog pregleda slijedi ponovna provjera jetrenih enzima (retestiranje), a po potrebi i specifične dijagnostičke pretrage. Ukoliko već sama anamneza ili fizikalni pregled daju naslutiti na određenu bolest daljnje pretrage treba usmjeriti u tom pravcu.

### **7.2. PONAVLJANJE NALAZA**

Vrijeme ponovne provjere enzima nije čvrsto definirano jer se obično empirijski vodi stupnjem povišenih aminotransferaza. Povijesno, povišene vrijednosti serumskih aminotransferaza u trajanju dužem od 6 mjeseci smatrale su se pokazateljem kronične bolesti jetre (9). Danas su preporuke o praćenju patoloških jetrenih nalaza 6 mjeseci prije daljnje obrade napuštene zbog progresivnog karaktera određenih bolesti jetre poput autoimune bolesti jetre ili Wilsonove bolesti (6,9).

Hegarty i sur. navode da se u slučaju asimptomatskog djeteta u kojeg anamneza i fizikalni pregled nisu dali naslutiti nikakvu određenu patologiju ponovna provjera jetrenih enzima može provesti nakon 2 mjeseca, a ukoliko su se aminotransferaze normalizirale smatraju da se dijete može otpustiti bez potrebe daljnjeg praćenja (1). S druge strane, dio autora smatra da je jetrene enzime u pedijatrijskoj populaciji potrebno ponoviti u slučaju odstupanja nalaza unutar 2-3 tjedna kao i provesti dodatnu obradu u slučaju perzistiranja patološkog nalaza (6). Dodatno, neki autori preporučuju učiniti pretrage prve linije bez potrebe prethodnog ponavljanja jetrenih nalaza ukoliko su vrijednosti ALT značajno povišene (3-5 puta iznad gornje granice normale) (6,9).

Nekoliko je ključnih čimbenika koje svakako treba uzeti u obzir prilikom procjene pedijatrijskog pacijenta. Bitno je naglasiti da ukoliko dođe do normalizacije ponovljenih nalaza to ne znači nužno isključenje kronične bolesti jetre, pogotovo u slučaju blagih odstupanja (6). Kako bi se spriječilo kašnjenje u dijagnozi, kao i nepotrebno invazivna dijagnostika, tijekom cijelog procesa traganja za uzrokom važno je uvijek sumnjati na ekstrahepatalne izvore aminotransferaza te ukoliko je potrebno u tom smjeru uputiti dijagnostiku (23). Isto tako ukoliko već anamneza ili klinički pregled upućuju na određenu bolest, kod ponavljanja nalaza nužno je uključiti i specifične dijagnostičke pretrage (6,9).

U kontekstu retestiranja prije svega misli se na ponovno određivanje sljedećih parametara: kompletna krvna slika, aminotransferaze (AST, ALT), GGT, kreatin kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH) (6). Nakon ponovljenih navedenih nalaza mogući su sljedeći scenariji.

Ukoliko nalaz ponovnog testiranja pokaže izolirano povišenje AST potrebno je elektroforezom isključiti postojanje makro-AST kompleksa. U tom stanju nastaju makromolekulski kompleksi AST s drugim komponentama plazme (IgG) ili samopolimerizacijom (6). Zbog svoje veličine, makro-AST kompleksi ne mogu se filtrirati kroz bubrežne glomerule te se posljedično zadržavaju u plazmi povišujući vrijednosti AST. Stanje je benigno, ali može prouzročiti dijagnostičku nesigurnost stoga ga treba prepoznati kako bi se izbjegla beskorisna, invazivna, skupa i dugotrajna dijagnostika (9,12,22).

Nadalje, u kontekstu asimptomatskog djeteta s povišenim aminotransferazama važno je prvo utvrditi izvor enzima, jesu li enzimi doista jetrenog, mišićnog ili nekog drugog porijekla u čemu nam prije svega mogu pomoći vrijednosti GGT, CK i LDH. Povišene vrijednosti GGT mogu indicirati postojanje kolestaze ili bilijarne patologije što se naknadno može utvrditi ultrazvukom, ERCP-om ili magnetskom rezonancijom jetre i bilijarnog stabla (1,9,12). Dok povišene vrijednosti kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LDH) mogu sugerirati na potencijalnu mišićnu bolest. Neki autori smatraju aldolazu više specifičnom od laktat dehidrogenaze stoga uz određivanje navedenih enzima savjetuju i njezino određivanje za isključivanje mišićnog



porijekla bolesti (22). Isključivanje mišićnih bolesti kao uzroka povišenih aminotransferaza od iznimne je važnosti obzirom da mogu biti klinički asimptomatske tijekom prvih 5-6 godina života, a hipertransaminemija može biti prvi i jedini simptom (9). Kod djece koja se aktivno bave sportom preporučuje se ponoviti jetrene nalaze uz kreatin kinazu (CK) kao i druge enzime mišićnog podrijetla nakon tjedan dana bez intenzivne tjelesne aktivnosti (6,9).

### **7.3. PRVA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRADJE**

#### **7.3.1. SEROLOGIJA**

Nakon isključenja mišićnog porijekla povišenih aminotransferaza preporučuje se učiniti obrada prve linije koja uključuje serologiju na hepatotropne viruse posebice ako dijete dolazi iz područja s visokom prevalencijom infekcije virusom hepatitisa B (HBV) i C (HCV) te ako spada u rizičnu skupinu. Serologija na hepatotropne viruse uključuje hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis E virus (HEV), Epstein-Barr virus (EBV), citomegalovirus (CMV), a ponekad i humani herpes virus 6 (HHV6) (6,9,12).

#### **7.3.2. TESTOVI JETRENE FUNKCIJE**

Uz navedene serološke testove u sklopu prve linije dijagnostičke obrade preporučuju se učiniti i testovi procjene sintetske i ekskrecijske funkcije jetre, uključujući serumski albumin, bilirubin (ukupni i direktni) i protrombinsko vrijeme (1,6).

#### **7.3.3. ULTRAZVUK ABDOMENA**

Uz navedene krvne nalaze preporučuje se učiniti i ultrazvuk abdomena kako bi se procijenila ehostruktura jetre, bilijarnog stabla, slezene i portalne vene (20).

Ultrazvučni pregled u ovoj fazi može otkriti ili isključiti velik broj potencijalnih patoloških stanja kao što su anatomske abnormalnosti uključujući koledohalne ciste, proširene žučne kanale karakteristične za autoimuni sklerozirajući kolangitis, zatim benigne (hamartomi) i maligne (hepatoblastomi) tumore, potom kronične bolesti koje karakterizira atrofija ili heterogenost jetrenog parenhima, portalna limfadenopatija i splenomegalija, ultrazvuk može sugerirati i postojanje metaboličke bolesti jetre ili nealkoholnu masnu bolest jetre. Doppler jetrenih arterija, portalne vene i jetrenih vena može otkriti vaskularnu patologiju kao što je tromboza portalne vene ili Budd-Chiarijev sindrom (1).

#### **7.4. DRUGA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRAD**

Nakon isključenja navedenih patoloških stanja daljnja dijagnostička obrada uključuje testove druge linije s ciljem otkrivanja specifičnih bolesti kao što su celijakija (antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTg) kao i antitijela na deamidirani glijadinski peptid (anti DGP)), autoimuni hepatitis (antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na glatku muskulaturu (eng. smooth muscle antibodies, SMA), antitijela na mikrosome jetre i bubrega tip 1 (eng. liver kidney microsomes 1 antibodies, LKM1), antitijela na citosol jetre tip 1 (eng. anti-liver cytosol antibodies type 1, LC1), antitijela na topivi antigen jetre (eng. soluble liver antigen, SLA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (eng. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)) (6,12).

U ovom trenutku potrebno je učiniti pretrage kako bi se isključila i Wilsonova bolest na koju mogu ukazivati sljedeći dijagnostički parametri: sniženi serumski ceruloplazmin (<20 mg/dL ili 0.2 g/L u do 95% bolesnika), povišeni slobodni bakar u serumu, povišeni sadržaj bakra u jetrenom parenhimu (>250 µg/g), povišeno izlučivanje bakra u 24-satnom urinu prije (>40 µg/24 h ili >0.6 µmol/24h za djecu) i nakon penicilaminskog testa-deseterostruki porast (6,9).

Također, ukoliko se na elektroforezi serumskih proteina utvrdi nepostojanje vrška alfa-1-globulina ili manjak alfa-1-antitripsina u serumu (A1AT), postoji velika mogućnost za potvrdu dijagnoze nedostatka alfa-1-antitripsina čija se prevalencija u zapadnoj Europi procjenjuje na oko 1:2.500 stoga je ovu pretragu uvijek korisno provesti (6,20).

U nedostatku nalaza koji upućuju na određenu etiologiju u ovom trenutku potrebno je isključiti i druge moguće uzroke povišenih aminotransferaza uključujući bubrežno ili srčano podrijetlo kao i endokrinološke poremećaji poput bolesti štitnjače (hipotireoza, hipertireoza), hipopituitarizma i adrenokortikalne insuficijencije (20,23).

#### **7.5. TREĆA LINIJA DIJAGNOSTIČKE OBRAD**

U konačnici ako ni druga linija testova nije ukazala na potencijalni uzrok provode se testovi treće linije koji tragaju za nešto rjeđim entitetima iz spektra genetskih i metaboličkih bolesti.

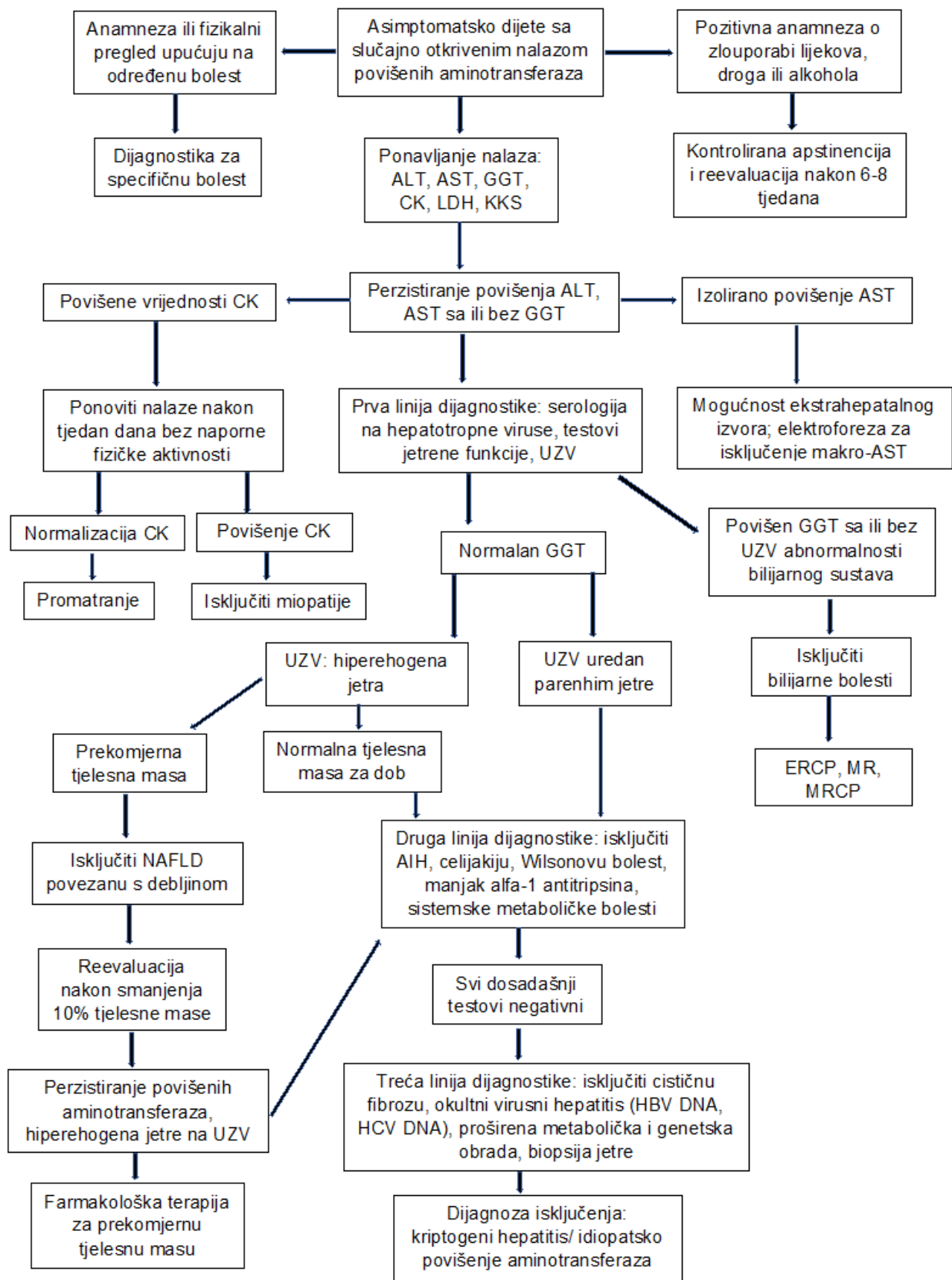
Testovi treće linije uključuju: kloride u znoju i fekalnu elastazu za isključenje cistične fibroze, HBV DNA i HCV DNA molekularne testove za isključenje okultnog virusnog hepatitisa, proširenu genetsku i metaboličku obradu koja dodatno uključuje acidobazni status, laktat u serumu, vrijednosti amonijaka, aminokiseline u serumu i urinu, organske kiseline u urinu, reducirajuće supstance u urinu, izoforme transferina, genotipizaciju (fenotipizaciju) alfa-1 antitripsina, hitotriozidazu u serumu. Osim navedenih laboratorijskih testova treća linija po

potrebi uključuje i magnetsku rezonanciju, MRCP i biopsiju jetre rezerviranu za iznimne slučajeve (6).

Iako se smatra zlatnim standardom u procjeni stupnja oštećenja jetre, ne smije se zaboraviti kako je biopsija jetre invazivna dijagnostička metoda te stoga odluka o tome hoće li se izvršiti u asimptomatskog djeteta još uvijek ostaje kontroverzna (16). Iorio i sur. u svome istraživanju navode kako rezultati biopsije jetre, uključujući i elektronsku mikroskopiju, nisu bili od velike pomoći i nisu pridonijeli ukupnoj dijagnozi (18). U svijetlu navedenog iskaza umjesto posezanja za invazivnom dijagnostikom druge metode i biokemijski testovi trebali bi se češće koristiti u evaluaciji djeteta s povišenim vrijednostima aminotransferaza. Iako dio autora smatra da je dijete opravdano podvrgnuti biopsiji jetre u slučaju kada su svi dijagnostički testovi negativni, a povišenje aminotransferaza perzistira bez logičnog objašnjenja, u konačnici biopsija jetre trebala bi biti rezervirana isključivo za malen broj slučajeva kada sva ostala dijagnostika nije dala zadovoljavajuće rezultate (16).

Ako je cjelokupna obrada negativna i ako se aminotransferaze snižavaju potrebno je poduzeti daljnje praćenje kako bi se dokumentirala potpuna normalizacija enzima u sljedeća 3 mjeseca (12). Bugeac i sur. smatraju da je izolirano povišenje serumskih aminotransferaza u male djece koja ne pokazuju znakove bolesti najčešće dobroćudno stanje te savjetuju konzervativno praćenje do normalizacije aminotransferaza do kojeg obično dolazi kroz 12 mjeseci (18). Ukoliko dođe do normalizacije aminotransferaza jedina razumna dijagnoza je neobjašnjivi (kriptogeni) akutni hepatitis (12,22).

U konačnici svaka dijagnostička obrada zbog incidentalnog nalaza povišenih aminotransferaza u dječjoj dobi trebala bi prvenstveno isključiti postojanje mišićne bolesti i osigurati pravovremeno liječenje bolesti jetre kao što su autoimuni hepatitis, ne-alkoholna masna bolest jetre, Wilsonova bolest. Cilj obrade je i prepoznati obitelji s nasljednom metaboličkom bolesti jetre i uputiti ih na genetsko savjetovanje, ali i spriječiti daljnju transmisiju virusnog hepatitisa cijepljenjem protiv HAV i HBV (6,9,12). Slika 1 prikazuje dijagnostički algoritam u djeteta sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza (9).



**Slika 1.** Dijagnostički algoritam u djeteta sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza. Modificirano prema Vajro P. i sur. Word J Gastroenterol 2013. (9)

## 8. ETIOLOGIJA POVIŠENIH AMINOTRANSFERAZA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Serdaroglu i sur. iznose da se u pedijatrijskoj populaciji prevalencija povišenih aminotransferaza kreće između 3,5-12,4%. U većini slučajeva povišene serumske aminotransferaze indikator su jetrene bolesti, međutim i mnogi drugi organski sustavi mogu biti izvor ALT i AST, a u podlozi mogu biti različiti infektivni, metabolički, toksični, upalni, infiltrativni pa i traumatski uzroci (7). Tablica 4 prikazuje najčešće uzroke trajno povišene razine aminotransferaza kod asimptomatske djece razvrstane u kategorije virusnih, autoimunih, metaboličkih i drugih vrsta hepatobilijarnih bolesti ili ekstrahepatalnih uzroka (7).

**Tablica 4.** Najčešći uzroci povišenih aminotransferaza u asimptomatske djece (modificirano prema Vajro P. i sur. Word J Gastroenterol 2013. (7))

Jetreni izvor enzima	Ekstrahepatalni izvor enzima
NAFLD	Duchenneova, Beckerova
Virusne infekcije (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HHV6)	mišićna distrofija
Autoimuni hepatitis	Ostale bolesti mišića (kaveolinopatije)
Celijakija, upalne bolesti crijeva	Miokardiopatije
Wilsonova bolest	Nefropatije
Manjak alfa-1 antitripsina	Poremećaji koagulacije
Cistična fibroza	Makro-AST kompleksi
Toksično oštećenje jetre lijekovima	Rabdomioliza
Kriptogeni hepatitis	Bolesti štitnjače
Kolestatske bolesti	Bolesti nadbubrežne žlijezde
Ostale genetske i metaboličke bolesti	

Mnogi autori najčešćim uzrokom prolaznog povišenja aminotransferaza u pedijatrijskoj populaciji smatraju infekcije virusima koje u većini slučajeva unatoč povišenju enzima ne uzrokuju klinički značajnu bolest jetre niti je uvijek moguće otkriti o kojem je točno virusu riječ. Nerijetko se zaboravlja da prema brojnim studijama i 10% bolesnika s rota virusnom infekcijom ima prolaznu hipertransaminemiju. S druge strane, najčešća jetrena bolest za koju se smatra da uzrokuje povišenje aminotransferaza i kod djece i odraslih je nealkoholna masna bolest jetre (eng. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (6). Taj podatak i ne čudi obzirom da je NAFLD povezana s pretilošću koja je nažalost sve češća pojava u razvijenim državama kako

kod odraslih tako i kod djece. Zbog neadekvatne percepcije i zanemarivanja pretilosti kao bolesti, nealkoholna masna bolest jetre u djece ponekad se ne prepoznaje kao mogući uzrok povišenih aminotransferaza (9). Stoga je važno pratiti vrijednosti ALT i AST kod pretilih djece kako bi se na vrijeme spriječile bolesti jetre koje se potencijalno mogu razviti u budućnosti (7).

## **8.1. GENETSKE I NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI**

Jedan od razloga kasnog pronalaska uzroka povišenih aminotransferaza je taj što u djece, za razliku od odraslih, rijetke genetske, odnosno metaboličke bolesti sveukupno čine 20-30% slučajeva bolesti jetre, a u nedostatku adekvatnih dijagnostičkih algoritama te bolesti se često previđaju (6,9). Već spomenuti Iorio i sur. nalazi kako su genetske bolesti činile 12% slučajeva izoliranih povišenja aminotransferaza u subspecializiranom bolničkom centru (5,20). Iste bolesti nerijetko ukoliko se ne prepoznaju i ne liječe na vrijeme mogu uzrokovati fulminantno zatajenje jetre, ali i drugih organa (20). Rijetko, ali događa se da poneko dijete može istovremeno bolovati od dvije različite genetske bolesti od kojih svaka za sebe može biti uzrokom povišenih aminotransferaza. Paoella i sur. u svom izvješću opisuju povezanost nasljedne intolerancije na fruktozu i Duchenneove mišićne distrofije i prateće poteškoće u otkrivanju uzroka povišenih razine aminotransferaza kod asimptomatskog djeteta (21).

Neke od najčešćih genetskih bolesti uključuju: Wilsonovu bolest, progresivnu porodičnu intrahepatalnu kolestazu, poremećaje u sintezi žučnih kiselina, mišićne distrofije (Duchenneova i Beckerova), manjak alfa-1-antitripsina, galaktozemiju, tirozinemiju, Alagilleov sindrom, nasljednu intoleranciju fruktoze, glikogenoze (tip I, III, IV, VI, IX), nedostatak ornitinttranskarnilaze, Shwachman-Diamondov sindrom (5).

### **8.1.1. WILSONOVA BOLEST**

Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) je autosomno recesivna nasljedna bolest koja se očituje nakupljanjem bakra prvo u jetri, a potom i u drugim organima kao što su mozak, bubrezi i rožnica dovodeći do oštećenja njihove funkcije. Prevalencija bolesti se procjenjuje na 1:30.000 u većini populacija (6). Bolest se očituje velikom varijabilnosti u vremenu pojavljivanja tegoba i u težini kliničke slike, a simptomi jetrene bolesti mogu varirati od asimptomatskog povišenja jetrenih enzima i hepatomegalije do fulminantnog hepatitisa s neurološkim poremećajima (14). Na dijagnozu Wilsonove bolesti može upućivati snižena koncentracija serumskog ceruloplazmina (<0.2 g/L), povišeni slobodni bakar u serumu, povišena koncentracija bakra u bioptatu jetre (>250 µg/g suhe tvari), povišeno izlučivanje bakra u 24-satnom urinu i deseterostruki porast izlučivanja bakra u urinu nakon penicilaminskog testa

(6,9,14). Wilsonova bolest jedna je od rijetkih nasljednih metaboličkih bolesti koja se u pedijatrijskoj dobi učinkovito liječi kontinuiranom farmakološkom terapijom, a ukoliko se terapija penicilaminom započne u subkliničkoj fazi bolesti moguće je u potpunosti spriječiti progresiju bolesti (14). Iz tog razloga na Wilsonovu bolest potrebno je posumnjati i isključiti je u svakog djeteta s prolongiranim povišenjem aminotransferaza kako bi se izbjegle potencijalno smrtonosne komplikacije ove bolesti (6).

### **8.1.2. MIŠIĆNE BOLESTI**

Kao potencijalni uzrok povišenih aminotransferaza u dječjoj dobi uvijek treba uzeti u obzir i bolesti koje zahvaćaju mišićne stanice kao moguće ekstrahepatalne izvore AST i ALT. Budući da su aminotransferaze, naročito AST, prisutne u visokim koncentracijama u miocitima njihove povišene vrijednosti u serumu mogu signalizirati poremećaj membrane mišićnih stanica (23). Ukoliko uz povišene vrijednosti aminotransferaza utvrdimo i povišene vrijednosti kreatin kinaze kod svakog djeteta obavezno je isključiti postojanje mišićne bolesti poput Duchenneove i Beckerove mišićne distrofije koje su često klinički asimptomatske tijekom prvih godina života i koje se mogu prepoznati tek nakon detaljnog i orijentiranog neurološkog pregleda (9). Povišenje ALT i AST u mišićnim bolestima najizraženije je u ranim fazama bolesti, prije pojave prvih simptoma ili kada su prisutni samo suptilni znakovi bolesti mišića što dodatno naglašava vrijednost pravovremene dijagnoze (23).

Urganci i sur. navode kako je vremenski interval između slučajnog nalaza hipertransaminemije i dijagnoze mišićne bolesti u prosjeku između 3 i 12 mjeseci (24). Problem kašnjenja dijagnoze mišićne distrofije ogleda se i u činjenici da se mišićna distrofija i na odjelima dječje neurologije često zamijeni s poteškoćama u razvoju, a upravo je rana dijagnoza ključna za pružanje pravodobnog genetskog savjetovanja obiteljima bez prethodnih slučajeva mišićne bolesti (22).

Iako će većina pedijatrijskih bolesnika s kroničnom hipertransaminemijom u konačnici pokazati simptome bolesti jetre, nalaz povišenih aminotransferaza u nedostatku odstupanja drugih laboratorijskih parametara predstavlja dijagnostički izazov (23). Određene bolesti i poremećaji kao što su mitohondrijski poremećaji i glikogenoze (tipovi I, III i IV), u kojima uz jetrenu postoj i koegzistirajuća mišićna bolest mogu biti poseban dijagnostički izazov zbog istovremene multisistemske uključenosti. Kod nekih urođenih poremećaja glikozilacije, još uvijek nepoznati mehanizam može dovesti do povećane razine aminotransferaza, a ponekad i do povišenja kreatin kinaze (22).

Osim dobro poznate Beckerove i Duchenneove distrofije, traume mišića, nekroza miocita izazvana lijekovima ili toksinima te pojačana tjelovježba mogući su i ne tako rijetki uzroci povišenih vrijednosti kreatin kinaze i aminotransferaza. Serumsko povišenje kreatin kinaze u

rasponu od 450 do 5000 IU/L ( gornja granica normale: 150 IU/L) koje prati izolirana asimptomatska hipertransaminemija može također biti pokazatelj kaveolinopatije, skupine novootkrivenih i još uvijek slabo razumljivih mišićnih bolesti (9).

## **8.2. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE**

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) smatra se najčešćim uzrokom povišenih vrijednosti aminotransferaza u dječjoj populaciji, a tome u prilog govori i sve veća prevalencija pretilosti djece s kojom se NAFLD povezuje (6,9). U kliničkoj praksi na dijagnozu NAFLD možemo posumnjati u pretilog djeteta uz povišene vrijednosti jetrenih enzima nakon ultrazvučnog nalaza hiperehogenog parenhima jetre. Obzirom da je hiperehogenost jetre ultrazvukom moguće prikazati tek kada razina masti u parenhimu jetre prelazi 30 %, na centralnu pretilost može ukazati i opseg struka koji je u dobroj korelaciji s bolešću jetre (6,9). Iako je razina ALT u serumu koristan dijagnostički alat, on nije osjetljiv pokazatelj NAFLD jer su u nekim slučajevima moguće i normalne vrijednosti enzima te je potrebno promatrati cijeli histološki spektar NAFLD kod pedijatrijskih pacijenata s normalnom razinom ALT (9). U tom slučaju korisnijim se smatra omjer AST/ALT koji ako je povišen može odražavati progresivan i ozbiljniji oblik bolesti, nealkoholni steatohepatitis (NASH), sa sklonošću fibrozi (6,9).

Kod pretilosti djece nikako se ne smiju previdjeti i druge bolesti kao što su autoimuni hepatitis, mišićne bolesti, Wilsonova bolest i celijakija te ih je uvijek uz povišene nalaze aminotransferaza potrebno isključiti jer se kod određenih stanja uz pravodobno liječenje može spriječiti daljnja progresija bolesti (6,9). Opisani su primjeri klinički tihe Duchenneove mišićne distrofije i nasljedne intolerancije na fruktozu prikriveni ultrazvučnim nalazom masne jetre. To je primjer kako kod pretilog djeteta genetska bolest može biti neprepoznata i pogrešno svrstana u spektar nealkoholne masne bolesti jetre na temelju ultrazvučnog nalaza i povišenih vrijednosti aminotransferaza. Stoga je diferencijalna dijagnoza s rjeđim, a ponekad i slabo poznatim metaboličkim i genetskim bolestima u stvari imperativ kako bi i ovim pacijentima pružili specifične, ponekad i spasonosne terapijske mogućnosti (21). Dodatno, istraživanja pokazuju da u pretilosti djece poremećaj disanja tijekom spavanja treba promatrati kao faktor rizika za NAFLD. Zanimljivo je da su gubitak težine, izbjegavanje sjedilačkog načina života i liječenje sindroma apneje u snu rezultirali značajnim poboljšanjem razine aminotransferaza (9). Ovakvi primjeri nas podsjećaju da je uvijek potrebno sumnjati na različite uzroke povišenih aminotransferaza budući da mnogi od njih dijele identične patološke nalaze, ali se razlikuju u liječenju (21).



### 8.3. VIRUSNE INFEKCIJE

Infekcije virusima vrlo su čest uzrok povišenja aminotransferaza u djece. Iz tog razloga serološki testovi na virusne uzročnike spadaju u prvu liniju dijagnostičke obrade. Neki od najčešćih uzročnika su virusi hepatitisa A, B, C, E, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, ali i mnogi drugi.

Pozitivna anamneza o primanju transfuzije krvi, tetoviranju, unosu potencijalno kontaminirane hrane i etnogeografsko podrijetlo bolesnika mogu nas uputiti na određenu infektivnu etiologiju. U zemljama u kojima se provodi cijepljenje protiv HBV, primijećena je značajno niža stopa infekcije HBV u djece i prenošenja infekcije s majke na dijete. Međutim, međunarodno usvajanje djece iz endemskih područja za hepatitis B kao i imigracije održavaju rezervoar infekcije HBV postojanim i čine ga potencijalnim uzrokom povišenih aminotransferaza. S druge strane, čini se da je okultna infekcija HBV relativno česta i kod imunizirane djece čije su majke pozitivne na HBsAg. Negativnost HBsAg nije dovoljna za isključenje prisutnosti HBV DNA što naglašava važnost razmatranja okultne HBV infekcije u područjima koja nisu endemska za hepatitis B (9).

Za razliku od HBV, infekcija HCV ostaje raširen problem u nedostatku učinkovitog cjepiva. U zapadnim zemljama perinatalni prijenos trenutno je primarni način širenja HCV kod djece, što čini otprilike 65% slučajeva zaraze (9). Problem kod infekcije s HCV je taj što djeca mogu imati normalne ili fluktuirajuće razine aminotransferaza čak i u prisutnosti ozbiljnog oštećenja jetre pa treba biti na posebnom oprezu kod interpretacije takvih nalaza (6,9).

U nerazvijenim zemljama infekcije su vodeći uzrok povišenih jetrenim enzima, a virus hepatitisa A je najčešći uzrok infekcije tamošnje djece (7). U pedijatrijskih bolesnika, infekcija virusom hepatitisa A može se prezentirati intermitentnim povišenjem aminotransferaza zbog relapsirajuće viremije i do godinu dana bez daljnje progresije u kronični hepatitis (6,9).

I drugi hepatotropni virusi čest su uzrok povišenih aminotransferaza u pedijatrijskoj populaciji. Epstein-Barr virus i citomegalovirus treba isključiti u djece s vrućicom, laterocervikalnom limfadenopatijom, faringitisom i hepatosplenomegalijom (6,9). U djece s imunodeficijencijom koksakivirus i adenovirus također mogu biti uzrok povišenja aminotransferaza (9). Gastrointestinalna infekcija rotavirusom može biti popraćena samoograničavajućim porastom aminotransferaza u 20% zaražene djece (9). Taj podatak treba uzeti u obzir pri liječenju rotavirusnog gastroenteritisa, kako bi se izbjegli nepotrebni dijagnostički testovi (8). Osim gastroenteroloških infekcija, ranija istraživanja pokazala su da porast aminotransferaza možemo očekivati i tijekom infekcija dišnog sustava u djece (20).

#### **8.4. AUTOIMUNI HEPATITIS**

AIH je progresivna upalna bolest jetre koja se prezentira povišenim vrijednostima aminotransferaza, povišenim serumskim imunoglobulinom G i pozitivnim autoantitijelima (antinuklearna, antitijela na glatke mišiće, antitijela na mikrosome jetre i bubrega, antineutrofilna citoplazmatska antitijela i dr.) Međutim, negativna autoantitijela i uredne serumske razine imunoglobulina G, ne isključuju nužno autoimuni hepatitis u djece (6). Ponekad histološki nalazi mogu upućivati na sindrom preklapanja ili autoimuni sklerozirajući kolangitis (ASK). ASK se u dječjoj dobi pojavljuje s jednakom učestalošću kao i AIH te je iz tog razloga važno u sve djece s histološkim značajkama autoimunog hepatitisa učiniti kolangiografiju koja može razlikovati navedene bolesti. Oba stanja mogu se prezentirati izoliranim povišenjem aminotransferaza u naočigled zdravog djeteta, a u konačnici dovesti do ciroze. Budući da za autoimuni hepatitis postoji odgovarajuća terapija treba ga razlikovati od ASK kako bi se izbjegla progresija do nepovratnog jetrenog oštećenja (9).

#### **8.5. CELIJAKIJA**

Trajno povišene aminotransferaze mogu biti rana i jedina manifestacija celijakije u dječjoj dobi (6,17). Celijakija se još naziva i glutenska enteropatija, a upravo bezglutenska dijeta dovodi do normalizacije aminotransferaza kao i do regresije bolesti stoga se u obradi djeteta sa slučajnim nalazom povišenih aminotransferaza uvijek preporučuje učiniti serološki probir (ukupni IgA i protutijela na tkivnu transglutaminazu, a kod djece mlađe od 2 godine i protutijela na deamidirani glijadinski peptid), dodatno izostanak stvaranja specifičnih antitijela na HBs antigen u cijepjenog djeteta može ukazivati na celijakiju (6). Konačna dijagnoza potvrđuje se jejunalnom biopsijom (20). S druge strane, potrebno je naglasiti da u djeteta s potvrđenom celijakijom ona ne mora nužno biti uzrokom povišenih aminotransferaza obzirom da uz celijakiju dijete može bolovati i od drugih, istovremenih bolesti kao što su masna bolest jetre ili autoimuna bolest jetre (6).

Iako su sve češći blaži oblici bolesti sa simptomima kao što su loša probava, nadutost ili ponavljajuća bol u trbuhu, zbog izostanka slike klasičnog sindroma malapsorpcije celijakija često ostaje neprepoznata i ne razmatra se u diferencijalnoj dijagnozi povišenih aminotransferaza u dječjoj dobi. Važnost uključivanja celijakije na popis stanja koja su potencijalno odgovorna za kronično povišene aminotransferaze nepoznatog uzroka je ta što uvođenjem bezglutenske dijeta može doći do normalizacije jetrenih enzima. Mehanizam odgovoran za trajno povišene aminotransferaze u celijakiji još uvijek nije poznat. S jedne strane, izravni učinak pothranjenosti vjerojatno se može odbaciti jer nije pronađena povezanost između nutritivnog statusa i testova jetrene funkcije. S druge strane, pronađena

je povezanost između histološkog poboljšanja crijevne sluznice i normalizacije aminotransferaza, što sugerira da bi povećana propusnost crijeva za toksine ili antigene uslijed kronične upale sluznice mogla biti uzrok poremećaja jetrenih enzima. Izostanak normalizacije aminotransferaza 6 mjeseci nakon uvođenja bezglutenske prehrane može sugerirati prisutnost druge jetrene bolesti kao uzroka hipertransaminemije te neki autori smatraju da je u tom slučaju opravdano učiniti biopsiju jetre ukoliko je prisutan istodobni porast serumskog bilirubina. Uzimajući u obzir brojne slučajeve pedijatrijskih bolesnika s dugotrajnim perzistiranjem abnormalnih jetrenih enzima kod kojih biopsijom nisu pronađene histološke lezije, može se zaključiti da je kronično oštećenje jetre vjerojatno minimalno ili izuzetno sporo. Zaključno, celijakija treba biti uključena u popis stanja odgovornih za kroničnu hipertransaminemiju budući da praksa serološke dijagnostike bolesnika s celijakijom može dovesti do ranog otkrivanja i liječenja ove bolesti i izbjegavanja nepotrebnih invazivnih dijagnostičkih testova (17).

## 8.6. TOKSIČNI UZROCI

Opće je poznato kako brojne supstance od kojih najčešće razni lijekovi, alkohol i mnogi drugi pripravci kupljeni bez recepta zbog svog metaboliziranja u jetri mogu imati hepatotoksičan učinak i očitovati se povišenim aminotransferazama. Međutim, ulogu hepatotoksičnosti kao potencijalnog uzročnika povišenih aminotransferaza vrlo je teško odrediti jer je spektar hepatotoksičnih lijekova širok i uključuje nekonvencionalne lijekove poput biljnih i dijetetskih pripravaka (20). Dok u adolescentskoj populaciji prevladava zlouporaba alkohola, kod male djece najčešće se radi o slučajnoj ingestiji lijekova pronađenih u kućanstvu. U konačnici neovisno o dobi djeteta svaki lijek s hepatotoksičnim učinkom može uzrokovati toksično oštećenje jetre (eng. drug induced liver injury, DILI). Serdaroglu i sur. u svome istraživanju provedenom u Turskoj navode kako je ozljeda jetre izazvana lijekovima (DILI) drugi najčešći uzrok povišenih aminotransferaza u djece nakon virusnih infekcija što samo govori o razmjerima ovog problema (7). U dijagnostici hepatotoksičnosti izazvane lijekovima u djece detaljna anamneza ključna je za utvrđivanje pravog uzroka povišenih aminotransferaza (9). Najčešći lijekovi za koje je opisan hepatotoksični učinak u dječjoj populaciji su paracetamol koji u prekomjerno dozi može uzrokovati Reyeov sindrom kao i valproat i propiltiouracil zbog svoje idiosinkratske hepatotoksičnosti. Dodatno, antiepileptici se smatraju najčešćim uzrokom toksičnog oštećenja jetre u djece (6).

Također, prekomjerno pijeње alkohola može uzrokovati povišenje vrijednosti aminotransferaza čak i u djetinjstvu, posebno u adolescenata u razvijenim zemljama svijeta. Smatra se da povišena razina GGT u serumu, omjer  $AST/ALT > 1$  mogu pomoći u

prepoznavanju prekomjernog pijenja u dječjoj dobi. Ako postoji sumnja da je određeni lijek ili prekomjerna konzumacija alkohola uzrok hipertransaminemije, vrijednosti aminotransferaza treba ponovno testirati nakon 6-8 tjedana kontrolirane ili nadzirane apstinencije (9).

Prema jednom turskom istraživanju najčešći uzroci povišenih aminotransferaza u asimptomatske djece bili su DILI (31,8%), idiopatsko povišenje (18,2%) i mišićna bolest (11,4%), za usporedbu, kod simptomatske djece tri najčešća uzroka povišenih aminotransferaza bili su infekcija hepatitisom A (21,5%), DILI (16,5%) i NAFLD (11,4%) (7).

S obzirom na dob, u skupini djece u dobi od 3 mjeseca do 2 godine najčešći uzrok bio je DILI, u skupini predškolske djece (3-5 godina) na prvom mjestu bila je infekcija virusom hepatitisa A, potom DILI i EBV. U djece školske dobi (6-12 godina) HAV infekcija i dalje ostaje glavni uzrok, potom slijede DILI i NAFLD. U adolescentskoj dobnoj skupini (13-18 godina) vodeći uzrok povišenih aminotransferaza bio je NAFLD, zatim HAV infekcija i DILI (7).

Osim po dobnim skupinama studija je pokazala najčešće uzroke obzirom na vrijednosti ALT i AST. Pa tako u skupini s blago povišenom razinom ALT (46-100 IU/L) i AST (50-100 IU/L) najčešći uzroci su bili DILI i NAFLD. U skupini s umjereno povišenom razinom ALT i AST (101-500 IU/L) DILI je opet bio glavni uzrok. U skupini s visoko povišenom razinom ALT i AST (501-1.000 IU/L) kao i u skupini s vrlo visokom razinom ALT i AST (> 1.000 IU/L) HAV infekcija bila je najčešće dijagnosticiran uzrok (7).

## **8.7. IDIOPATSKI (KRIPTOGENI) HEPATITIS**

Tek kada se isključe svi poznati uzroci povišenih aminotransferaza u djece može se posumnjati na akutni kriptogeni hepatitis koji karakterizira izolirano povišenje aminotransferaza tijekom prve 4 godine života i koji uzrokuje blage do umjerene histološke lezije jetre. Iako je učestalost spontane normalizacije aminotransferaza u tom slučaju niska, neki autori dječji kronični kriptogeni hepatitis smatraju neprogresivnom bolesti jetre (9).

U istraživanju koje su proveli Çeltik i sur. 27,1% djece imalo je idiopatsko povišenje aminotransferaza čije su se vrijednosti kroz 12 mjeseci normalizirale. Slično tome, Iorio i sur. u svome istraživanju zabilježili su idiopatsku hipertransaminemiju u 31,7% djece, a u 84% enzimi su se vratili na normalnu razinu u roku od 6 mjeseci (7). Smatra se da je u općoj dječjoj populaciji stopa spontane normalizacije jetrenih enzima još veća što bi dodatno trebalo istražiti (20). Osim u navedenim stanjima, povišene vrijednosti aminotransferaza mogu se otkriti i u potpuno zdrave djece (7).

S obzirom na veliki utjecaj različitih patoloških stanja kao i mnogobrojnih supstanci na serumske razine aminotransferaza koje su odraz najrazličitijih zbivanja i patofizioloških

mehanizama u tijelu, svakom djetetu s povišenim vrijednostima aminotransferaza potrebno je pristupiti ozbiljno kao i provesti postupan i temeljit dijagnostički algoritam ne bi li se isključile po život opasne bolesti i prevenirala stanja za koja postoji etiološka terapija.

## 9. ZAKLJUČAK

Etiologija povišenih vrijednosti aminotransferaza u pedijatrijskoj populaciji je mnogobrojna. Osim velikog broja jetrenih bolesti i niz ekstrahepatalnih stanja može utjecati na jetrene enzime.

Dijete raste i razvija se u interakciji sa svojom bližom i daljom okolinom i u stalnoj je fiziološkoj mijeni. Kako se organizam mijenja tako se mijenjaju i koncentracije aminotransferaza u skladu s dobi i spolom. Iz tog razloga pri interpretaciji jetrenih (ali i bilo kojih drugih) nalaza potrebno je imati odgovarajuće referentne vrijednosti dobivene iz zdrave i reprezentativne populacije kako bi imali točan uvid u razmjere promjena koje se zbivaju u organizmu.

Različite bolesti u dječjoj dobi mogu biti klinički tihe i očitovati se samo izoliranim povišenjem aminotransferaza, ali i kao takve, ukoliko se ne prepoznaju i ne liječe mogu uzrokovati ireverzibilne posljedice.

S obzirom na veliki utjecaj različitih patoloških stanja kao i mnogobrojnih supstanci na serumske razine aminotransferaza koje su odraz najrazličitijih zbivanja i patofizioloških mehanizama u tijelu, svakom djetetu s povišenim vrijednostima aminotransferaza potrebno je inicijalno pristupiti ozbiljno i učiniti postupnu i temeljitu dijagnostičku obradu, ne bi li se prvenstveno i pravodobno isključile po život opasne bolesti i prevenirala stanja za koja postoji etiološka terapija.

Svaki čovjek pa tako i svako dijete jedinstveno je i različito, pa unatoč tome što postoje univerzalni obrasci postupanja u procesima dijagnostike i liječenja, pedijatrijskim pacijentima bi ipak trebalo pristupati individualno.

Dijagnostički algoritam za evaluaciju djeteta s povišenim vrijednostima aminotransferaza mora biti dovoljno opsežan, ali istovremeno i racionalan. Ključno je u kojem trenutku ćemo određenu dijagnostičku pretragu učiniti, na koja pitanja želimo dobiti odgovore i koliko smo svaki postupak razložili sebi, djetetu i njegovim roditeljima. Temeljito uzeta anamneza i detaljan fizikalni pregled prvi su i nerijetko ključan korak na putu do ispravne dijagnoze. Nikako ne treba štedjeti napore u suradnji s drugim stručnjacima kao ni specijalističkim centrima za dječje bolesti.

Znanstveno utemeljen i personaliziran pristup svakom djetetu sa slučajno otkrivenim nalazom povišenih aminotransferaza ključan je kako bi na što lakši i jednostavniji, a puno puta brži i bezbolniji način, bez narušavanja integriteta djeteta došli do prave dijagnoze ne bojeći se da smo neko stanje previdjeli.

## **10. ZAHVALE**

Iskreno zahvaljujem prof. dr. sc. Jurici Vukoviću na pruženoj prilici, mentorstvu, ukazanom povjerenju i pomoći kod pisanja ovog diplomskog rada.

Veliko hvala svim prijateljima i kolegama na zajedničkim iskustvima i uspomenama kojima su uljepšali i najteže trenutke.

Neizmjeno zahvaljujem svojoj obitelji koja je nesebično bila uz mene na svakom koraku, podržavala me i bodrila u svakoj odluci. Najveće hvala Marku na bezuvjetnoj ljubavi i strpljenju. Hvala što ste vjerovali u mene kada nitko drugi nije.

## 11. LITERATURA

1. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(5):228–30.
2. Guyton A, Hall J. *Medicinska fiziologija: Metabolizam bjelančevina.* Zagreb: Medicinska naklada;2012. Str. 834-5.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija: Patofiziološka podloga testova jetrene funkcije.* Zagreb: Medicinska naklada;2011. Str.1083.
4. Aulbach AD, Amuzie CJ. Biomarkers in Nonclinical Drug Development. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Elsevier Inc.;2017. Str. 447–471.
5. Matsui A. Hypertransaminasemia: The end of a thread. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):859–60.
6. Jadrešin O. Management of a child with pathologic liver (function) tests. In: XXVIII. Srećanje pedijatrov v Mariboru. 2018.
7. Serdaroglu F, Koca T, Dereci S, Akcam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(2):151–6.
8. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M i sur. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology.* 2018.;68(4):1319–30.
9. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013;19(18):2740–51.
10. Gwaltney-Brant SM. Nutraceuticals in hepatic diseases. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity.* Elsevier Inc.; 2016. Str. 87–99.
11. York MJ. Clinical Pathology. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Elsevier Inc.; 2017. Str. 325–74.
12. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(3):259–62.
13. Bhagavan NV, Ha C-E. Clinical Enzymology and Biomarkers of Tissue Injury. *Essentials of Medical Biochemistry.* Elsevier Inc;2015. Str.85–95.
14. Mardešić D. i sur. *Pedijatrija: Bolesti jetre.* Zagreb: Školska knjiga;2003. Str. 867-892.
15. Vrhovac B. i sur. *Interna medicina: Metaboličke i infiltrativne bolesti jetre.* Zagreb: Naklada Ljevak;2003. Str. 833 – 840.



16. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age-and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV Network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):71–7.
17. González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, Moitinho E, Feu F, Mas A, i sur. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1095–7.
18. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, i sur. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1109–12.
19. Mardešić D i sur. *Pedijatrija: Prilozi.* Zagreb: Školska knjiga;2003. Str. 1114.
20. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):820–6.
21. Paoletta G, Pisano P, Albano R, Cannaviello L, Mauro C, Esposito G, i sur. Fatty liver disease and hypertransaminasemia hiding the association of clinically silent Duchenne muscular dystrophy and hereditary fructose intolerance. *Ital J Pediatr.* 2012;38(64):2–5.
22. Veropalumbo C, Del Giudice E, Esposito G, Maddaluno S, Ruggiero L, Vajro P. Aminotransferases and muscular diseases: A disregarded lesson. Case reports and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(10):886–90.
23. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(4):536–40.
24. Urganci N, Arapoğlu M, Serdaroğlu P, Nuhoğlu A. Incidental raised transaminases: A clue to muscle disease. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26(4):345–8.

## **12. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Petra Bičak

Datum i mjesto rođenja: 18. lipnja 1995., Zagreb

e-mail: petra.bicak@gmail.com

### **OBRAZOVANJE**

2014. - 2020. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2010. - 2014. X. gimnazija Ivan Supek, dvojezični program

2002. - 2010. Osnovna škola Rugvica

### **AKTIVNOSTI**

2016. - 2017. Demonstrator na katedri za Histologiju i Embriologiju

2015. - 2017. Demonstrator na katedri za Anatomiju

2014. - 2020. Članica ženske rukometne sekcije Medicinskog fakulteta

### **NAGRADE I PRIZNANJA**

2019. Dekanova nagrada za postignut uspjeh u akademskoj godini 2018./2019.

2014. Priznanje za najboljeg maturanta školske godine 2013./2014.

### **VJEŠTINE**

- poznavanje rada na računalu
- aktivno poznavanje engleskog (C1) i njemačkog (A2) jezika u govoru i pismu

### **INTERESI**

- Područja interesa u medicini: pedijatrija, gastroenterologija, ginekologija
- u slobodno vrijeme volim boraviti u prirodi, planinariti, putovati i družiti se s obitelji i prijateljima, a omiljeni sport mi je rukomet