

# Musküler Distrofi ve Transaminazlar

## Muscular Dystrophy and Transaminases

Meltem UĞRAŞ,<sup>1</sup> Öznur KÜÇÜK,<sup>1</sup> Canan KOCAMAN YILDIRIM,<sup>2</sup> Ayça VİTRİNEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul;

<sup>2</sup>Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, Metin Sabancı Çocuk Merkezi, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) en fazla karaciğerde bulunan ancak karaciğere özgül olmayan testlerdir. Bazı çocuklarda uzun süreli ve ciddi karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği karaciğer dışı nedenlerden de kaynaklanabilmektedir. Bu çalışmada, çocuklarda uzun süreli KCFT yüksekliğinde kas kaynaklı nedenler araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çocuk polikliniğine başvuran ve karaciğer enzim yüksekliğine bağlı olarak musküler distrofi tanısı alan çocuklar geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 5-10 yaş arası olan 11 çocuk değerlendirildi. Hastaların 9'u erkek (%81.8) ve 2'si (%18.2) kız idi. Fizik muayenede tüm çocukların boy ve kilosu 3. persentilin üzerinde ve hepsinin nörolojik gelişimi normal bulundu. Beş erkek çocukta (%45.5) gastrocnemius kasında hipertrofi saptandı. ALT seviyesi 70-2400 IU/L arasında, AST seviyesi 70-1300 IU/L arasında ve kreatinin kinaz (CK) 900-20389 IU/L değişmekteydi. Karaciğer biyopsisi 2 hastaya (%18.2) yapıldı ve normal morfoloji saptandı. Kas biyopsisi 8 çocuğa (%72.7) yapıldı, 1 hastada distrofinopati ve 7 hastada musküler distrofi saptandı. Genetik test ile 2 erkek hastaya (%18.2) Becker müsküler distrofisi tanısı kondu.

**Sonuç:** Çocuklarda uzun süreli, nedeni açıklanamayan KCFT yüksekliği araştırılırken, musküler distrofi ayırıcı tanıda yer almalıdır. Serum CK düzeyinin temel tanı testlerine eklenmesi erken tanıya yardımcı olacağı gibi gereksiz incelemeleri de önleyecektir.

**Anahtar sözcükler:** Karaciğer enzim; kas hastalığı.

### Summary

**Background:** Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) are mostly found in the liver but are not the only tests for liver function. Prolonged elevated transaminases can be due to extrahepatic reasons. We aimed to evaluate muscle diseases associated with elevations of transaminases among children.

**Methods:** Data of children who were admitted to a pediatric polyclinic due to elevated transaminases and who were diagnosed with muscular dystrophy were evaluated retrospectively.

**Results:** There were 11 children aged between 5-10 years, 9 of them were boys (81.1%) and 2 were girls (18.2%). Physical examination revealed normal developed children with normal neurologic examination in all children. Five boys (45.5%) had hypertrophied gastrocnemius muscles. Levels of AST, ALT and CK ranges were 70-1300 IU/L, 70-2400 IU/L, and 900-20389 IU/L, respectively. A liver biopsy was performed on 2 patients (18.2%) and revealed normal histology. A muscle biopsy was performed to 8 children (72.7%) and revealed dystrophinopathy in 1 and muscular dystrophy in 7 children. Genetic testing revealed Becker muscular dystrophy in 2 boys.

**Conclusion:** Muscular dystrophy should be suspected in children who have long term elevated transaminases. Creatinine kinase testing would help diagnose the disease and prevent unnecessary tests.

**Key words:** Elevated transaminase; muscle disease.

**İletişim:** Dr. Öznur Küçük.  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul  
**Tel:** 0216 - 578 00 00

**Başvuru tarihi:** 30.08.2013  
**Kabul tarihi:** 16.12.2013  
**Online baskı:** 20.11.2014  
**e-posta:** oznur.kucuk@yeditepe.edu.tr



## Giriş

Karaciğer fonksiyon testleri hekimler tarafından sık istenen testlerdendir. Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) genellikle "karaciğer fonksiyon testleri" olarak adlandırılmakla birlikte aslında bu deyim gerçeği yansıtmamaktadır. AST ve ALT karaciğer hasarını gösteren testlerdendir. AST hem sitozolik hem de mitokondriyal bir enzim olup, karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve kırmızı küreler gibi çok sayıda dokuda bulunmaktadır. ALT ise sitozolik bir enzim olup karaciğerde en yüksek konsantrasyonda yer almaktadır.<sup>[1]</sup> Bu enzimlerin serum düzeylerindeki artış, aminotransferazlardan zengin dokulardaki hasar veya bu enzimlerin seruma sızmasına yol açan membran geçirgenlik değişiklikleri ile ilgilidir.<sup>[2]</sup> Karaciğer, kalp kası, böbrekler ve pankreastaki ilaca, enfeksiyona, iskemiye ya da travmaya bağlı doku hasarı ya da hemoliz enzimleri artırır. AST ve ALT yüksekliği olan hastalar hemoliz ve miyopatiyi dışlamak için LDH ve CK düzeylerine bakılarak araştırılmaya başlanmalıdır. Hiçbir klinik bulgu olmaksızın tesadüfen bakılan transaminazların yüksekliğinden yola çıkılarak kas hastalığı erken tanılabilmektedir.<sup>[3]</sup>

Duchenne musküler distrofisi (DMD) bir kas hastalığı olup özellikle pelvik kuşak, alt ekstremitte proksimal kaslarda güçsüzlük ve atrofi ile karakterizedir. İlerleyen dönemlerde omuz kuşak kasları ve alt ekstremitte

kaslarında psödohipertrofi, hareket bozukluğu, horizontal pozisyondan ayağa kalkmada (gowers belirtisi) veya merdiven çıkmada güçlük görülür. Biyokimyasal testlerde kreatinin kinaz (CK) yükselmiştir. ALT, AST, LDH ve aldolaz düzeyindeki yükselme kronik hepatik hastalık gibi tanı hatalarına yol açabilir. DMD tanısı klinik muayene, biyokimyasal testler, elektromiyografi ve moleküler incelemelere dayanır.<sup>[4-6]</sup>

Bu çalışmada, geriye dönük olarak karaciğer enzimlerindeki yükseklik irdelenirken musküler distrofi tanısı alan çocuklar değerlendirildi.

## Hastalar ve Yöntem

Çocuk polikliniğine başvuran karaciğer enzimleri yüksek olan ve musküler distrofi tanısı konmuş olan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Viral hepatit, CMV, EBV enfeksiyonu olan, metabolik hastalık, biliyer hastalık, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çocukların hiç birinde ilaç kullanım öyküsü ve ailede karaciğer hastalığı hikayesi yoktu. Çalışma verileri 2007-2013 yılları arasında hasta verileri incelenerek elde edildi.

## Bulgular

Yaşları 5-10 yaş arası olan 11 çocuk bu kriterlere uymakta idi. Hastaların dokuzu erkek (%81.8) ve ikisi (%18.2) kız idi. Fizik muayenede tüm çocukların boy ve kilosunu üçüncü persentilin üzerinde ve hepsinin nö-

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

No	Yaş	Cinsiyet	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	AST/ALT (IU/L)	CK	Fizik muayene	Karaciğer biyopsisi/ Kas biyopsisi	Genetik test
1	5	Erkek	70	105	1.5	3750	GKH+HM	Normal	BMD
2	5 yaş, 8 ay	Erkek	2400	1300	0.5	10978	GKH+HM	Yapılmadı	
3	6	Erkek	400	250	0.6	6500	HM	Normal	BMD
4	4	Erkek	180	120	0.7	2326	GKH	Yapılmadı/MD	Normal
5	6	Erkek	265	219	0.8	12283	GKH	Yapılmadı/MD	
6	7	Kız	55	70	1.2	900	HM	Yapılmadı/MD	
7	5	Erkek	450	290	0.6	20389	HM	Yapılmadı/MD	
8	8 yaş, 8 ay	Kız	240	180	0.7	6200	HM	Yapılmadı/MD	
9	6	Erkek	350	120	0.3	7963	HM	Yapılmadı/MD	
10	10	Erkek	290	390	1.3	18150	HM	Distrofinopati	
11	9	Erkek	47	67	1.4	1747	GKH	Yapılmadı/MD	

AST: Aspartat amino transferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; CK: Kreatin kinaz; HM: Hepatomegali; GKH: Gastroknemius kas hipertrofisi; MD: Musküler distrofi; BMD: Becker musküler distrofisi.

rolojik gelişimi normal bulundu. Çocukların sekizinde (%72.7) hafif hepatomegali vardı. Beş erkek çocukta (%45.5) gastroknemius kasında hipertrofi saptandı. Laboratuvar bulgularında hastaların ALT seviyesi 70-2400 IU/L arasında, AST seviyesi 70-1300 IU/L arasında ve CK 900-20389 IU/L değişmekteydi. Etiyolojiyi açıklamak amaçlı hepatit ayırıcı tanısı için hepatit A, B, C seroloji testleri, otoimmün belirteçler, serum seruloplazmin ve alfa 1 antitripsin düzeyi bakılmıştı. Serum protein, albümin, bilirubin, elektrolit seviyeleri ve koagülasyon testleri normal idi. Karaciğer biyopsisinin iki hastaya (%18.2) yapıldığı ve normal morfoloji olduğu saptandı. Kas biyopsisi sekiz çocuğa (%72.7) yapılmıştı, bir hastada distrofinopati ve yedi hastada musküler distrofi (DMD) saptandı. Genetik test ile iki erkek hastaya (%18.2) Becker musküler distrofi tanısı kondu. Hastalar musküler distrofi tanısı ile pediatrik nöroloji bölümüne yönlendirildi ve takipleri devam etmektedir. Hastaların AST, ALT CK ve bazı klinik bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

## Tartışma

Yüksek karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi aşamalarında musküler distrofi hakkında oldukça faydalı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[7-12]</sup> Kohli ve ark semptomsuz transaminaz yüksekliği olan ve kas hastalığı tanısı alan dört çocuk olgu bildirmişlerdir. Yazarların olguları iki ve 16 yaş arasında çocuklar olup en yüksek AST, ALT ve CK değerleri 489 IU/L, 557 IU/L ve 32265 IU/L olarak bildirilmiştir. Aynı yazıda daha önce benzer nedenle rapor edilmiş çocukların laboratuvar verileri de belirtilmiştir. Nathwani ve ark.<sup>[13]</sup> karaciğer hastalığının diğer bulgularının olmadığı fakat polimiyozit hastası olan ve ağır nöbetler geçiren çocuklarda AST ve ALT'nin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların ALT seviyelerinin normal üst sınırın (44IU/L) 1.25-54 katı, AST seviyelerinin normalin üst sınırının (%55IU/L) normal üst sınırının 1.21-23.6 katı ve CK seviyelerinin (üst sınır 139IU/L) 6.47-146 kat arttığı görüldü. Bu bulgular ülkemizden ve yurtdışından yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Duchenne musküler distrofi geni, DMD'li hastalarda eksiktir. Sarkolemma ile ilişkili olan kastaki bu genin kopya ürünü distrofindir. Lederfein ve ark.<sup>[14]</sup> CDNA klon metodunu kullanarak DMD geninin kasta bulunduğu kadar karaciğerde de bulunduğun göstermişlerdir. Urganci ve ark.<sup>[10]</sup> bir kız hastada sürekli yüksek karaciğer enzimlerinden dolayı yapılan kas biyopsisi ve genetik testler ile musküler distrofi tanısı koymuş-

lardır ve yazarlar Türkiye'de akraba evliliklerinin önemi üzerinde durmuşlardır.

Musküler distrofilerdeki yüksek CK seviyeleri hakkında bazı görüşler bildirilmiştir. Tay ve ark.<sup>[15]</sup> yüksek transaminaz seviyelerinin karaciğer patolojisinden ziyade kas yıkımına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Kohli ve ark.<sup>[12]</sup> ise yüksek transaminaz seviyelerinin kas kütlesine dayandırılabilirliğini fakat kas dışı dokuda distrofinin geni varlığının da bu enzimlerdeki artışa katkı sağlayabileceğini vurgulamışlardır.

Karaciğer biyopsisi musküler distrofi düşünülen hastalarda önerilmemektedir, çünkü karaciğerde özgül bulgular yoktur, kas hastalıkları tanısında özellikle DMD'de serum CK seviyesi en değerli tarama testidir. CK kas izoenzim düzeyleri hastalığın erken dönemlerinde 10000-30000 IU/L seviyelerinde tipik olarak artmış olarak görülür. Sarkolemmadaki boşluklar dolaşıma kreatin kinaz akışına izin verir. Klinik bulguların ciddiyeti ve tedaviye cevap ile serum CK seviyeleri arasında korelasyon yoktur. Hücre içi kas proteinlerinin sızıntısına bağlı diğer kas izoenzimleri dolaşımda artar. Hekimler bu enzim yüksekliklerinin kas kökenli olduğunu fark etmeden önce karaciğer biyopsisi dahil ileri incelemeler yapabilir.<sup>[16]</sup> Benzer tanı karmaşası Becker musküler distrofilerin semptomlu olmadan önceki döneminde meydana gelebilir.<sup>[11,17]</sup> Karaciğere özgü gama glutamil transferaz (GGT) seviyesi tanı hatasını ortadan kaldırır.

Ülkemizde transaminaz yüksekliği ayırıcı tanısı sırasında kas hastalığı konulup sunulmuş çeşitli raporlar mevcuttur.<sup>[18,19]</sup> Demirçeken ve ark. çalışmasında yüksek transaminazlar nedeniyle pediatrik gastroenteroloji ve hepatoloji bölümüne yönlendirilen iki olgu bildirilmiştir. Olguların ileri incelemelerinde serum CK değerleri 2757 ve 10896 U/L satanmış ve hastaların transaminaz yüksekliğinin musküler kaynaklı olduğu saptanmıştır.<sup>[19]</sup> Yazarlar açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan olgularda öykü ve fizik muayenede karakteristik bulgu olmasa dahi nörolojik hastalıkların akla getirilmesinin önemini vurgulamışlardır.

Alanin amino transferaz ve AST değerleri arasındaki oran bazı araştırmacılar tarafından araştırılmış ve ALT/AST oranının genel olarak bu çocuklarda biri aşmış olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar ALT'nin yarılanma ömrünün AST'nin yarılanma ömründen kısa olduğunu, bu nedenle düşük evredeki kas hastalığı ALT düzeyinin AST düzeyinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda sekiz çocuktan üçünde AST/ALT oranı yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, musküler distrofi hastalarında AST ve/veya ALT yüksekliği olabilir ve bu hastalığın ilk bulgusu da olabilmektedir. Bu nedenle geç tanının yanı sıra, gereksiz risk ve tanı değerlendirmenin maliyetini engellemek için açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinde, serum CK seviyeleri transaminaz değerleri yüksek saptanan hastada ilk yapılması gereken testlerden biri olarak akılda tutulmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Demir H. Karaciğer testleri ve değerlendirilmesi. İçinde: Özen H, Yüce A, Gürakan F, editörler. Çocuk gastroenteroloji hepatoloji ve beslenme. İstanbul: Akademi Yayınevi 2012. s. 205-13.
2. Selimoğlu A. Koagülopati ve yüksek aminotransferaz düzeylerine yaklaşım. İçinde: Aydoğdu S, Arıkan Ç, editörler. Çocuk Hepatoloji Kurs Kitabı 2009;29-35.
3. Gürakan F. Karaciğer fonksiyonlarının ve hasarının laboratuvar testleri ile değerlendirilmesi. Katkı Dergisi 2007;29(2-3):155-64.
4. Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Dev Med Child Neurol 1998;40(1):12-20. [CrossRef](#)
5. Pearson R, van Ommen G. Recent developments in DNA research of Duchenne muscular dystrophy. In: Pearson KP, Stadhouders A, editors. Research into the origin and treatment of muscular dystrophy. Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica; 1984. p. 91-100.
6. Anand R, Honeycombe J, Whittaker PA, Elder JK, Southern EM. Clones from an 840-kb fragment containing the 5' region of the DMD locus enriched by pulsed field gel electrophoresis. Genomics 1988;3(3):177-86. [CrossRef](#)
7. Tim RW, Gaskell P, Stajich J. A "liver test" is not a liver test. Measuring serum creatine kinase can identify muscular dystrophy and avoid liver biopsy. N C Med J 1998;59(4):238-41.
8. Treem WR. Persistent elevation of transaminases as

the presenting finding in an adolescent with an unsuspected muscle glycogenosis. Clin Pediatr (Phila) 1987;26(11):605-7. [CrossRef](#)

9. Rutledge J, Andersen J, Fink CW, Cook J, Strickland A. Persistent hypertransaminasemia as the presenting finding of childhood muscle disease. Clin Pediatr (Phila) 1985;24(9):500-3. [CrossRef](#)
10. Urganci N, Erkan T, Serdaroglu P, Oztelik G, Dogan S, Kayaalp N. A rare cause of high transaminasemia: autosomal muscle dystrophy with gamma sarcoglycan. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32(3):327-9. [CrossRef](#)
11. Korones DN, Brown MR, Palis J. "Liver function tests" are not always tests of liver function. Am J Hematol 2001;66(1):46-8. [CrossRef](#)
12. Kohli R, Harris DC, Whittington PF. Relative elevations of serum alanine and aspartate aminotransferase in muscular dystrophy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(1):121-4. [CrossRef](#)
13. Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. Hepatology 2005;41(2):380-2. [CrossRef](#)
14. Lederfein D, Levy Z, Augier N, Mornet D, Morris G, Fuchs O, et al. A 71-kilodalton protein is a major product of the Duchenne muscular dystrophy gene in brain and other nonmuscle tissues. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89(12):5346-50. [CrossRef](#)
15. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. Ann Acad Med Singapore 2000;29(6):719-22.
16. Swaiman KF, Ashwal S, Ferrero DM, Schor NF. Swaiman's pediatric neurology. Vol. 2, 5th ed. Part XV, chapter 92. Elsevier Saunders; 2012. p. 1581.
17. Zamora S, Adams C, Butzner JD, Machida H, Scott RB. Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular dystrophy: case reports and review of the literature. Can J Gastroenterol 1996;10(6):389-93.
18. Apa H, Kayserili E, Hızarcıoğlu M, Gülez P, Tayfun F. Normal görünümü musküler distrofilik bir olgu. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(10):94-7.
19. Demirçeken F, Derelli E, Kuloğlu Z, Kansu A, Deda G, Girgin N. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik musküler distrofi tanısındaki önemi: Olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2003;38(3):160-6.