

**CASE REPORT****Detection of Macro-Aspartate Aminotransferase (AST) in an Asymptomatic Patient with Persistent Elevation of AST**Eun Ju Yang<sup>1,†</sup>, Sung Soo Lim<sup>2,†</sup>, Kyeong Seob Shin<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Daegu Haany University, Gyeongsan, Korea<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea<sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea**지속적으로 AST가 증가된 무증상 환자에서 Macro-AST의 검출**양은주<sup>1,†</sup>, 임성수<sup>2,†</sup>, 신경섭<sup>2,3</sup><sup>1</sup>대구한의대 임상병리학과, <sup>2</sup>충북대학교 의과대학 진단검사의학교실, <sup>3</sup>충북대학교병원 진단검사의학과**ARTICLE INFO**

Received April 7, 2021

Revised April 26, 2021

Accepted May 1, 2021

**Key words**

Elevation of AST

Macro-AST

Polyethylene glycol precipitation

**ABSTRACT**

The persistent increase of aspartate aminotransferase (AST) due to the presence of a macro-AST can confuse diagnostic or therapeutic decisions in many clinical situations. In this study, we report a case of isolated and persistent AST-elevation without any clinical sign of dysfunction in organs such as the liver, skeletal muscle, cardiac muscle, etc. Despite various investigations, no definite cause for the elevation of AST could be found. With the help of polyethylene glycol (PEG) precipitation, we showed that macro-AST formation was responsible for the elevation of the AST titer in this case. Early recognition of macro-AST by PEG precipitation can prevent diagnostic confusion and unnecessary and even invasive tests.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

**서론**

Aspartate aminotransferase (AST)는 aspartic acid에서 ketoglutaric acid로 amino group을 전달하여 oxaloacetic acid를 생성하는데 관여하는 효소로 alanine aminotransferase (ALT)와 더불어 간손상의 지표로 이용된다. ALT는 간의 세포질에 주로 존재하나 AST는 간 뿐만 아니라 심근, 횡문근, 신장, 췌장, 적혈구 순으로 혈청보다 많이 존재한다. 따라서 ALT는 간질환에서 간손상 유무에 특이적이거나 AST는 간손상 외에 심장, 신장, 근육 질환 및 용혈성 질환에서도 증가할 수 있다[1]. 한편 위

와 같은 상황이나 임상 증상이 없이 AST 단독으로 오랫동안 증가한 경우는 macro-AST를 의심할 수 있다[2]. Macro-AST는 효소들끼리 중합되거나 면역글로부린(immunoglobulin, Ig)과 같은 혈청단백과 복합체를 형성하여 혈관 내에 순환하는 거대효소(macroenzyme)이다. 따라서 정상적인 효소보다 오랫동안 혈액 내에서 머물러 높은 농도를 나타내게 되므로 검사결과 해석에 혼란을 야기할 수 있다[2]. Macro-AST의 빈도는 매우 드물며 주로 IgG나 IgA와 결합하여 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 국내에서는 IgG와 IgM과 결합한 2예를 포함하여 4예가 보고되었을 뿐이다[3-6].

갑상선 암으로 내분비내과 외래를 통해 치료 중인 82세 여자 환자에서 3년 전부터 특별한 증가원인이 없이 AST가 증가되었기 때문에 AST 증가에 대한 확인 검사가 의뢰되었다. 저자들은 polyethylene glycol (PEG) 침전법을 이용하여 macro-AST

**Corresponding author:** Kyeong Seob Shin

Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea

E-mail: ksshin@chungbuk.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-1510><sup>†</sup>These authors contributed equally to this study.

가AST의 증가 원인이라는 것을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

**증 례**

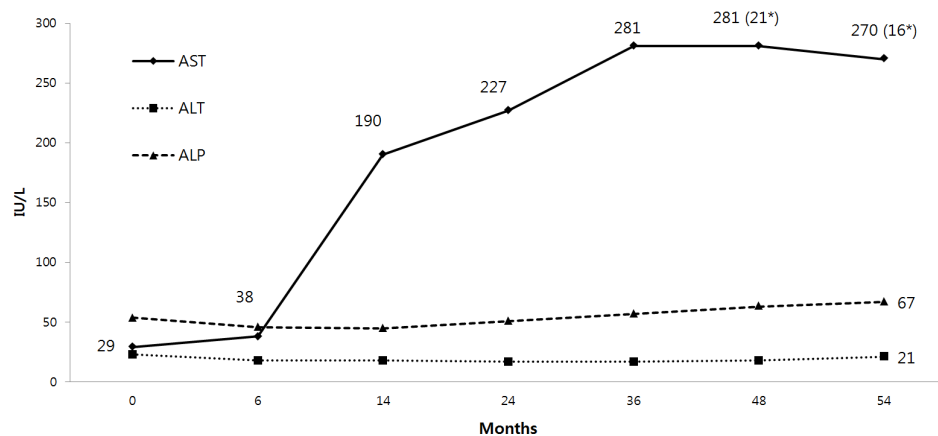
갑상선암의 수술 후 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism)으로 내분비내과 외래를 통해 치료 중인 82세 여자 환자가 2017년 3월부터 AST의 활성이 증가되었으나(190 IU/L, 참고치: 40 IU/L 이하) 간, 심장, 신장 그리고 혈액질환 및 근육질환 등의 임상증상이나 실험실 검사에서도 이상이 없어 AST 결과에 대한 확인검사가 의뢰되었다. 환자는 고혈압 약과 고지혈증(hyperlipidemia) 약을 복용하고 있었으며 고혈압 외에 기저질환(underlying disease)은 없었으며 가족력에도 특이사항은 없었다. CBC 검사에서 혈색소(Hb)는 14.8 g/dL, 백혈구 5,790/ $\mu$ L, 혈소판 249,000/ $\mu$ L이었다. 간기능 검사에서 ALT

(21 IU/L), alkaline phosphatase (ALP; 67 IU/L), gamma glutamyl transferase (GGT; 12 IU/L), lactate dehydrogenase (LDH; 412 IU/L) 및 bilirubin (0.58 mg/dL)은 정상 범위였다. Hepatitis A, B, C 항원과 항체 검사에서 음성이었으며 간 초음파 검사에서도 특이 소견이 없었다. 기타 근육이나 심근질환 여부를 확인하기 위해 시행한 creatine kinase (64 IU/L) 및 troponin T는 모두 정상이었으며, 자가면역질환 여부를 확인하기 위해 시행한 자가항체 선별검사(fluorescent anti-nuclear antibody, FANA)와 thyroglobulin 항체는 음성이었고 anti-CCP도 정상 범위였다(Table 1). 한편 2017년 3월부터 2020년 3월까지 환자의 AST, ALT 및 ALP의 검사결과는 Figure 1과 같았다. 환자는 AST 효소만 단독으로 증가하였으며 특이한 임상 증상이 없으므로 macro-AST가 의심되어 PEG로 면역글로부린을 침전시킨 후 AST를 측정하였다. PEG 법은 Davidson [7]의 방법과 같이 24%(w/v) PEG 용액을 이용

**Table 1.** Laboratory data of the patient analyzed in clinic

Tests	Results (normal range)	Tests	Results (normal range)
AST (IU/L)	270 (<40)	WBC ( $\times 10^3/\mu$ L)	5.7 (4.0~9.0)
ALT (IU/L)	21 (<40)	Hemoglobin (g/dL)	14.8 (12.0~16.0)
ALP (IU/L)	67 (35~105)	Platelets ( $\times 10^3/\mu$ L)	249 (150~400)
GGT (IU/L)	12 (8~73)	Anti-HAV-IgM	N (N)
Total protein (g/dL)	7.7 (6.5~8.2)	HBs Ag	N (N)
Albumin (g/dL)	4.6 (3.5~5.1)	Anti-HBs Ab	N (N)
Total bilirubin (mg/dL)	0.58 (0.2~1.1)	Anti-HCV	N (N)
Total cholesterol (mg/dL)	172 (120~230)	Anti-HIV	N (N)
Triglyceride (mg/dL)	123 (28~160)	FANA	N (N)
LDH (IU/L)	412 (240~480)	Thyroglobulin Ab	N (N)
CK (IU/L)	64 ( $\leq 167$ )	Anti-CCP (AU/mL)	5.4 ( $\leq 12$ )
Troponin-T (ng/L)	2 ( $\leq 14$ )		

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transferase; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; WBC, white blood cell count; HAV, hepatitis A virus; IgM, immunoglobulin M; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; Ab, antibody; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; FANA, fluorescent anti-nuclear antibody; CCP, cyclic citrullinated peptide; N, negative.



**Figure 1.** Change of serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) of the patient during follow up (54 months).

\*AST concentration analyzed after polyethylene glycol precipitation.

하였다. 환자 혈청 500 µL와 동량의 PEG 6000 (Merck KGaA, MA, USA)을 섞은 후 10분간 실온에 방치한 후 3,000 rpm에서 30분간 원심분리 후 상층액으로 AST를 측정하였다. 측정은 TBA-FX8 (Toshiba, Tokyo, Japan) 자동화학분석기를 이용하였으며 대조군으로 생리식염수로 1:1로 희석한 후에도 측정하였다. 측정 결과 281 IU/L로 증가되어 있는 AST는 21 IU/L로 정상 범위였으며 macro-AST로 추정되었다. 한편 PEG가 AST 이외의 효소나 혈청 단백질에 미치는 영향을 보기 위해 검사한 결과는 Table 2에 정리하였는데 IgG와 IgM는 90% 이상 감소하였으며 IgA는 80%, 콜레스테롤 및 중성지방은 각각 60%

와 80% 정도 감소하였다. Table 3는 PEG에 의해 효소의 변화량을 측정한 결과인데 간기능 효소 중 AST와 ALT는 30% 내외로 감소하였으며 ALP와 GGT는 10% 이내의 감소를 보였다. 이 환자의 경우 면역글로부린이 AST와 결합되어 있는 macro-AST의 가능성 높다고 추정되었으며, macro-AST를 증명하기 위한 AST 동위효소 전기영동검사는 시행하지는 않았다. 한편 macro-AST는 냉장온도에서 감소할 수 있어 냉장온도에 보관하면서 7일간 측정하였으나 변화는 관찰할 수 없었다(Figure 2). 환자는 6개월 후에 추적 검사에서도 AST는 270 IU/L로 증가된 상태였으며 PEG 침전 후에 16 IU/L로 정상 범위를 보였으

**Table 2.** Effect of polyethylene glycol (PEG) precipitation on protein and lipids in clinical samples

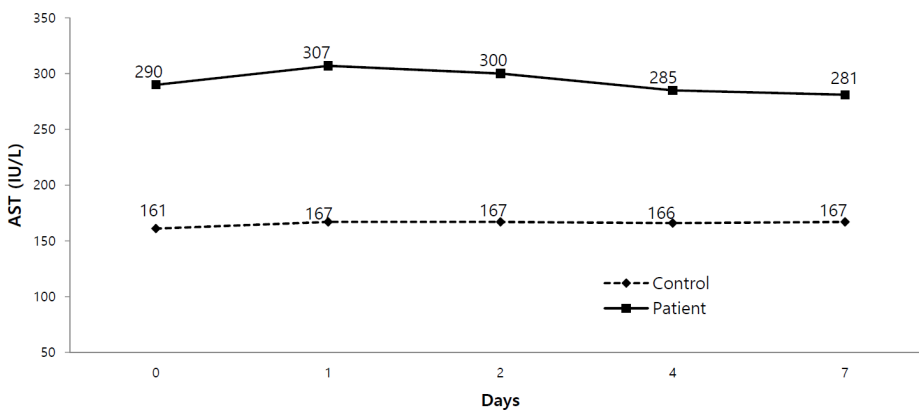
Tests (N=4)	Before PEG Mean (min~max)	After PEG Mean (min~max)	Mean %PPA
Total protein (g/dL)	6.6 (6.2~7.0)	5.4 (5.2~5.6)	18.0
Albumin (g/dL)	4.3 (4.2~4.4)	4.3 (4.2~4.4)	0
IgG (mg/dL)	1,367.6 (1,058~1,408)	152.8 (136~172)	88.7
IgA (mg/dL)	196.6 (128~230)	124.4 (84~146)	36.3
IgM (mg/dL)	112.8 (72~226)	6 (6~8)	93.7
Cholesterol (mg/dL)	160 (146~184)	63 (58~66)	60.2
Triglyceride (mg/dL)	66 (32~110)	7.5 (4~10)	88.1

Abbreviations: %PPA, %polyethylene glycol precipitable activity (=100×[(activity<sub>saline</sub>-activity<sub>PEG</sub>)/activity<sub>saline</sub>]; IgG, immunoglobulin G.

**Table 3.** Changes of enzyme activity (IU/L) after polyethylene glycol precipitation technique in clinical samples

Tests (N)	Before PEG Mean (min~max)	After PEG Mean (min~max)	Mean %PPA
AST (5)	241.6 (122~378)	173.2 (76~326)	29.3*
ALT (5)	253.6 (154~407)	164.4 (92~302)	35.9
ALP (4)	62.5 (48~74)	62 (48~74)	0.7
GGT (5)	263.6 (152~432)	236 (138~424)	11.9
Amylase (4)	24.5 (12~36)	17.5 (12~24)	24.5
Lipase (4)	35.5 (24~56)	21 (16~32)	40.3
CK (4)	73 (54~88)	58.5 (42~70)	20.1
LDH (4)	335 (284~420)	199 (174~242)	40.4

Abbreviations: See Table 1. \*%PPA of this case was 94.07.



**Figure 2.** Change in serum aspartate aminotransferase (AST) activity of the patient and control with time of storage at 4°C.

며 임상 증상도 없었다.

## 고 찰

질환의 예방을 위한 다양한 선별검사를 시행하는 경우가 증가하면서 특별한 증상이 없는 사람에서 aminotransferase가 증가되는 예도 증가할 수 있다. 간기능 검사 중 AST만 증가한 경우에 간질환을 포함하여 근육질환, 혈액질환 그리고 심장질환을 제외하기 위해 다양한 검사실 검사가 요구된다[8]. 거대효소는 스스로 중합되거나(polymerization) 또는 다른 혈장 성분과 고분자량 복합체를 형성하여 혈액에서 제거(clearance)나 소변으로 배출(excretion)이 감소될 수 있다. 따라서 이들 효소는 혈관에서 오랫동안 순환하여 효소의 활성이 높게 측정된다. 거대효소는 면역글로부린과 결합된 type 1과 면역글로부린 이외의 혈장성분(lipid aggregates,  $\alpha_2$  macroglobulin)과 결합된 type 2로 분류하며 type 1이 흔하다[9]. Amylase, creatine kinase, ALP, AST, GGT, LDH 그리고 lipase 등에서 거대효소가 보고되었으나[8, 10], 그 빈도는 정확히 알려져 있지 않다. 거대효소가 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 전신 홍반루프스, 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 한랭글로부린혈증(cryoglobulinemia), 염증성장질환(inflammatory bowel disease) 등을 포함하는 자가면역질환과 관련이 있는 것으로 보고되었지만, 질환을 야기하는 효소에 대한 자가항체에 대한 신빙성 있는 증거는 없다[10]. 한편 악성 간종양과 만성간질환과 AST-IgA 복합체가 관련이 있다는 보고가 있는데[11], 이 논문에서 만성간염환자의 41.8%, 간경변 환자의 62.2%, 간세포암환자의 90%, 알코올성 간질환환자의 66.7%에서 AST-IgA 복합체가 발견되었다. 본 증례는 간질환이 없었으며 자가면역질환 선별검사도 음성이었다. 환자는 갑상선 종양으로 갑상선 절제술을 받았고 당뇨병이 있으며 그 외 특이한 질환을 갖고 있지 않았다.

거대효소를 검출하는 방법에는 동위효소 전기영동[12], polyethylene glycol [7, 13]에 의해 침전 후 감별하는 방법, heat stability의 측정[13], gel filtration chromatography 등이 있다[14]. 동위효소 전기영동이나 gel filtration chromatography 등이 거대효소를 확인하는 방법으로 알려져 있으나, 이들 검사를 시행하기 위해서는 특별한 시약 및 기기가 필요하며 비용 및 검사시간 때문에 검사를 수행할 수 있는 검사실은 매우 드물다[15]. PEG 침전법이나 heat stability 방법이 간단하고 특별한 기기가 필요 없으므로 대부분의 검사실에서 이용될 수 있는 방법이다. Heat stability 방법은 간단하며 노동력이 거

의 필요 없으므로 대량의 검체를 검사할 때 고려해볼 수 있으나 수일 동안 실온과 냉장 보관하면서 macro-AST 측정해야 하며 일부의 거대효소의 경우 heat stability 검사에서 검출되지 않는 경우도 있다. 이번 증례의 경우에도 1주일 동안 냉장온도에서 AST의 변화가 없었다(Figure 2). 한편 PEG 침전법은 일부 분석에 대한 간접 가능성 및 낮은 특이성 등으로 인해 위양성을 초래할 수 있으나 면역글로부린의 대부분을 침전시키므로 거대효소를 빠르고 간편하게 측정할 수 있다[8]. 특히 PEG에 의한 immunoglobulin 침전은 상당히 특이적이라고 알려져 있는데, IgG와 IgM은 대부분 제거할 수 있으며 IgA와 콜레스테롤 그리고 중성지방은 80% 정도 제거할 수 있어 면역글로부린과 결합한 거대효소를 정확히 측정할 수 있다[7, 14]. 본 연구에도 PEG와 반응시킨 후 IgG는 85%에서 90%, IgM은 90% 이상 감소하였으며, 환자에서 AST가 93.8% 감소하여 macro-AST를 진단할 수 있었다(Table 2). 한편 PEG는 다양한 효소의 활동도 어느 정도 억제시킬 수 있는데, 정상인 5명에서 시행한 AST를 포함하여 효소에 대한 PEG의 영향을 본 결과 ALT를 제외하고 30% 이내의 영향을 보였다(Table 3).

결론적으로 저자들은 PEG법을 이용하여 관련 증상이 없이 3년 동안 AST 농도가 지속적으로 증가한 82세 환자에서 macro-AST를 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 한편 PEG 법은 거대효소를 갖고 있는 환자를 쉽고 빠르게 검출할 수 있는 방법이며, 거대효소의 조기 검출은 추가적인 진단 또는 침습적인 검사를 피할 수 있을 것이다.

## 요 약

Macro-AST의 존재로 인해 AST가 지속적으로 증가한 경우 진단 및 치료에 많은 혼란을 야기할 수 있다. 이 연구에서 저자들은 간, 횡문근, 심장근육 등과 같은 기관에 어떤 증상도 없이 지속적으로 AST만 증가한 환자의 증례를 보고하고자 한다. 다양한 검사를 시행하였음에도 불구하고 AST의 증가 원인을 밝히지 못하였지만 polyethylene glycol (PEG) 침전법을 통해 macro-AST가 AST의 증가 원인을 밝혔다. 결론적으로 간편한 PEG 법에 의한 macro-AST의 조기 검출은 진단에서 혼란이나 불필요한 추가 검사 또는 침습적인 검사를 막을 수 있을 것이다.

**Acknowledgements:** None

**Conflict of interest:** None

**Author's information (Position):** Yang EJ<sup>1</sup>, Professor; Lim SS<sup>2</sup>, Undergraduate student; Shin KS<sup>2,3</sup>, Professor.

## REFERENCES

1. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders; 1994. p735-896.
2. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG, et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:681-687. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)65219-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65219-7)
3. Kim HC, Kim JH. Macroaspartasemia as a cause of isolated elevation of aspartate aminotransferase. *Korean J Intern Med.* 1997;12:208-215. <https://doi.org/10.3904/kjim.1997.12.2.208>
4. Kim H, Choi CS, Sohn JH, Sohn YW, Han DS, Jeon YC, et al. An isolated AST elevation due to macroenzyme formation. *Korean J Hepatol.* 1999;5:50-54.
5. Lee CK, Kim MH, Kim BH, Suh JT, Han YS, Lee DK, et al. A case of isolated aspartate aminotransferase elevation due to macroenzyme formation with immunoglobulin M. *Korean J Gastroenterol.* 2001;28:124-127.
6. Chung YW, Sohn JH, Baek CH, Kim JP, Jeon YC, Han DS, et al. Macro-aspartate aminotransferase in a patient with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol.* 2006;47:229-232.
7. Davidson DF, Watson DJM. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem.* 2003;40: 514-520. <https://doi.org/10.1258/000456303322326425>
8. Onuigbo M, Yin R. Macro-aspartate transaminasemia: the macroenzyme phenomenon as a diagnostic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1223-1224. <https://doi.org/10.4065/75.11.1223-b>
9. Sturk A, Sanders GT. Macroenzymes: Prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Biochem.* 1990;28:65-81.
10. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin Chem.* 1989;35:2261-2267.
11. Tameda M, Shiraki K, Ooi K, Takase K, Kosaka Y, Nobori T, et al. Aspartate aminotransferase-immunoglobulin complexes in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11: 1529-1531. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i10.1529>
12. Matama S, Ito H, Tanabe S, Shibuya A, Shibata H, Saigenji K, et al. Immunoglobulin-complexed aminotransferase. *Intern Med.* 1993; 32:156-159. <https://doi.org/10.2169/intermalmedicine.32.156>
13. González Raya A, Coca Zúñiga R, Martín Salido E. Isolated elevation of aspartate aminotransferase (AST) in an asymptomatic patient due to macro-AST. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22690. <https://doi.org/10.1002/jcla.22690>
14. Krishnamurthy S, Korenblat KM, Scott MG. Persistent increase in aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient. *Clin Chem.* 2009;55:1573-1577. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.120782>
15. Rohani P, Imanzdeh F, Sayyari A, Aghdam MK, Shiari R. Persistent elevation of aspartate aminotransferase in a child after incomplete Kawasaki disease: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2020;20:73. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1975-8>