

Iperamilasemia cronica asintomatica non pancreatica

Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic disease

Generoso Uomo *, Simona Miraglia, Pier Giorgio Rabitti

Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica (Direttore: Prof. Generoso Uomo),
AO di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli

KEY WORDS

Hyperamylasemia
Macroamylasemia
Salivary iso-amylase
Pancreatic iso-amylase
Benign pancreatic
hyperenzymemia

Summary **BACKGROUND** Almost all patients presenting with chronic hyperamylasemia undergo an expensive, long, difficult and often repeated diagnostic workup even if this occurrence is not associated with symptoms or with known pancreatotoxic factors. This is in relationship with the poor knowledge that, beside hyperenzymemia secondary to pancreatic diseases and systemic illnesses, various non-pathological forms of chronic hyperamylasemia can occur in clinical practice. **AIM OF THE STUDY** This study was addressed to assess the clinical characteristics of patients presenting with chronic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases (CHUPD). **PATIENTS AND METHODS** Data of all patients with CHUPD were retrospectively reviewed (June 1997-March 2007). Forty patients were included in the study; median follow-up was 33 months (range 3-84 months). CHUPD was secondary to: a) chronic benign pancreatic hyperamylasemia, 16 patients (40%); b) macroamylasemia, 15 patients (37.5%); c) salivary hyperamylasemia, 9 patients (22.5%). Gilbert's syndrome was present in 13 patients (32.5%); 8 with macroamylasemia and hyperdyslipidemia in 8 patients (20%); 5 with chronic benign pancreatic hyperamylasemia). Diagnostic exams (all in the normal range) performed before our observation were: Ca19-9 serum level in 37/40 (92.5%), ultrasonography and computed tomography-scan in all patients, endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 21/40 (52.5%), abdominal magnetic resonance in 14/40 (35%). Previous diagnosis in these asymptomatic subjects were: chronic pancreatitis in 26 cases (65%); recurrent pancreatitis in 10 cases (25%); the remaining 4 patients (10%) were addressed without a specific diagnosis. **CONCLUSIONS** In clinical practice, the occurrence of an unexplained chronic hyperamylasemia very often allows to an inappropriate diagnostic workup due to the poor familiarity with CHUPD conditions.

Introduzione

Il riscontro di un incremento della concentrazione dell'amilasi sierica, soprattutto se associato a un parallelo aumento della lipasi, costituisce di regola un'espressione di malattie infiammatorie o neoplastiche del pancreas. Ciò nondimeno, un innalzamento dell'amilasi (da solo o associato alla lipasi), in genere di grado lieve, può rappresentare un fenomeno aspecifico senza alcuna implicazione clinica [1], particolarmente nei casi in cui l'iperamilasemia non è un evento acuto, ma viene confermata cronicamente nel tempo, sia pur con andamento fluttuante [2].

L'ampia diffusione in gran parte degli ospedali nazionali della titolazione in automatico dell'amilasi nello screening laboratoristico d'ingresso dei pazienti afferenti alle aree di emergenza e di elezione fa sì che nella pratica clinica non sia raro doversi confrontare con tale evenienza.

In questi casi, anche in pazienti senza alcuna evidenza clinica di malattia pancreatica, di frequente del tutto asintomatici e in assenza di fattori potenzialmente pancreatotossici, viene messo in atto un workup diagnostico costoso, lungo, difficile, spesso ripetuto e quasi sempre inappropriato. I motivi di ciò sono fondamentalmente da ricondurre al timore di una neoplasia pancreatica sottostante e alla scarsa familiarità con alcune condizioni di Iperamilasemia Cronica asintomatica non secondaria a Malattie Pancreatiche (ICnMP).

In questo articolo riportiamo le principali caratteristiche di un'ampia casistica di ICnMP sottoposta a follow-up di medio-lungo periodo.

* Corrispondenza:

Generoso Uomo, III Divisione Medicina Interna,
Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica,
Ospedale Cardarelli, via Cardarelli 9, 80131 Napoli,
e.mail: generoso.uomo@ospedalecardarelli.it

Pazienti e metodi

Sono stati rivisti retrospettivamente i dati di tutti i pazienti con diagnosi di ICnMP osservati presso l'Ambulatorio di Medicina Interna e Malattie del Pancreas della nostra istituzione dal giugno 1997 al marzo 2007. Il motivo dell'osservazione è stato in tutti i casi un riscontro occasionale, in corso di screening laboratoristico, di elevati livelli di amilasi sierica. Al primo contatto, oltre all'abituale indagine clinico-anamnestica, venivano registrate tutte le indagini diagnostiche eseguite fino a quel momento; se non ancora disponibili, venivano effettuati: dosaggio degli isoenzimi pancreatici e della lipasi sierica, amilasuria delle 24 ore, assetto lipidico, clearance della creatinina, Ca19-9 plasmatico, ecografia addominale. Per i primi 24 mesi di follow-up era previsto un controllo ogni 6 mesi, successivamente una volta l'anno. Il follow-up mediano è stato di 33 mesi (range 6-84 mesi; intervallo interquartile 21-53).

In totale sono stati presi in considerazione 48 pazienti; di questi, 8 (16,6%) sono stati esclusi poiché per essi il follow-up era limitato a non più di due osservazioni.

Una diagnosi di iperamilasemia salivare veniva sostanzialmente per la presenza dell'isoforma salivare dell'amilasi sierica in concentrazioni superiori al valore normale di riferimento, sia in termini di frazione isoenzimatica (> 60% dell'attività amilasica totale) sia in termini assoluti (> 130 U/L).

Una diagnosi di macroamilasemia si poneva in presenza di elevati livelli di amilasi sierica con normali livelli di lipasi e contemporanea evidenza di valori normali o ridotti di amilasi nelle urine, insieme con una riduzione del rapporto clearance amilasi/clearance creatinina (< 1%). Nella pratica clinica è questa, di fatto, la metodologia diagnostica utilizzata per l'identificazione della macroamilasi, viste le difficoltà tecniche insite nell'esecuzione della specifica elettroforesi su gel-agarosio [3,4]. Infatti, il mancato aumento dell'amilasi nelle urine, che dovrebbe sempre seguire un incremento dell'enzima nel siero, è secondario alla formazione di un complesso di immunoglobuline (IgG o più di frequente IgA) legate alle molecole di amilasi a formare un macrocomplesso che non passa il filtro renale [5]. Esiste anche una metodica di identificazione della macroamilasi mediante precipitazione con glicol-poliethylene (utilizzata in combinazione con la determinazione automatica delle frazioni isoamilasemiche), che ha il vantaggio di essere relativamente semplice ma non ha trovato sufficiente diffusione nei laboratori italiani [6].

La diagnosi di iperenzimemia pancreatica benigna (IPB) si poneva in accordo con i criteri del primo autore che l'ha

descritta [7]; essa si basa essenzialmente sull'esclusione di malattie pancreatiche in pazienti asintomatici con livelli elevati degli enzimi pancreatici sierici (amilasi ± lipasi) in modo cronico e caratteristicamente fluttuante [2].

Risultati

Si è registrata un'ottima adesione al programma di follow-up nei 40 casi oggetto dello studio. Nei 40 pazienti inclusi, la condizione responsabile di ICnMP è risultata poi essere inquadrabile in: a) IPB, 16 pazienti (40%; età media ± DS: 41,3 ± 13,1 anni; 10 di sesso maschile e 6 femminile); b) macroamilasemia, 15 pazienti (37,5%; età: 46,9 ± 17,5 anni; 8 di sesso maschile e 7 femminile); c) iperamilasemia salivare, 9 pazienti (22,5%; età: 54,8 ± 17 anni; 5 di sesso maschile e 4 femminile).

Nessuno dei pazienti presentava in anamnesi pregressi episodi di pancreatite acuta, dolore addominale di tipo pancreatico, turbe dell'alvo significative né malassorbimento. Nessuno dei pazienti riferiva storia di abuso etilico acuto o cronico né di interventi di chirurgia addominale (a parte 13 pazienti appendicectomizzati in età giovanile).

Tutti erano stati sottoposti a molteplici indagini diagnostiche (tutte con esito *non patologico*) prima della nostra osservazione. In particolare, erano stati effettuati: ecografia addominale in tutti i casi (in media 3 esami per soggetto); tomografia computerizzata addominale (con mezzo di contrasto) in tutti i casi (ripetuta in 27/40, 67,5%); dosaggio del Ca19-9 plasmatico in 35/40 (87,5%); colangiopancreatografia retrograda endoscopica in 19/40 (47,5%); risonanza magnetica addominale con sequenze colangiowirsung-grafiche in 16/40 (40%); ecoendoscopia in 4/40 (10%).

La diagnosi posta prima della nostra osservazione era stata di pancreatite cronica in 26 casi (65%) e di pancreatite ricorrente in 10 casi (25%); 4 soggetti (10%) erano giunti all'osservazione senza alcuna etichetta diagnostica (Tab. 1). Durante il follow-up nessun soggetto ha sviluppato segni o sintomi suggestivi per malattia pancreatica e in generale per altre affezioni acute o croniche di rilievo clinico. Una condizione di iperdislipidemia di tipo IV era presente in 8 casi (20%; 5 con IPB) e una sindrome di Gilbert in 13 casi (32,5%; 8 con macroamilasemia). Livelli elevati di lipasi sierica sono stati riscontrati in 9/16 (56,2%) casi di IPB. I livelli di amilasi sono rimasti costantemente alterati (sia pur con ampie oscillazioni durante il follow-up) nei casi di macroamilasemia e di iperamilasemia salivare;

Tabella 1 Diagnosi iniziale e diagnosi effettiva nei 40 soggetti osservati per iperamilasemia cronica asintomatica non secondaria a patologia pancreatica

Diagnosi iniziale	N. casi	%	Diagnosi effettiva	N. casi	%
Pancreatite cronica	26	65	Iperenzimemia pancreatica benigna	16	40
Pancreatite ricorrente	10	25	Macroamilasemia	15	37,5
Nessuna diagnosi	4	10	Iperamilasemia salivare	9	22,5

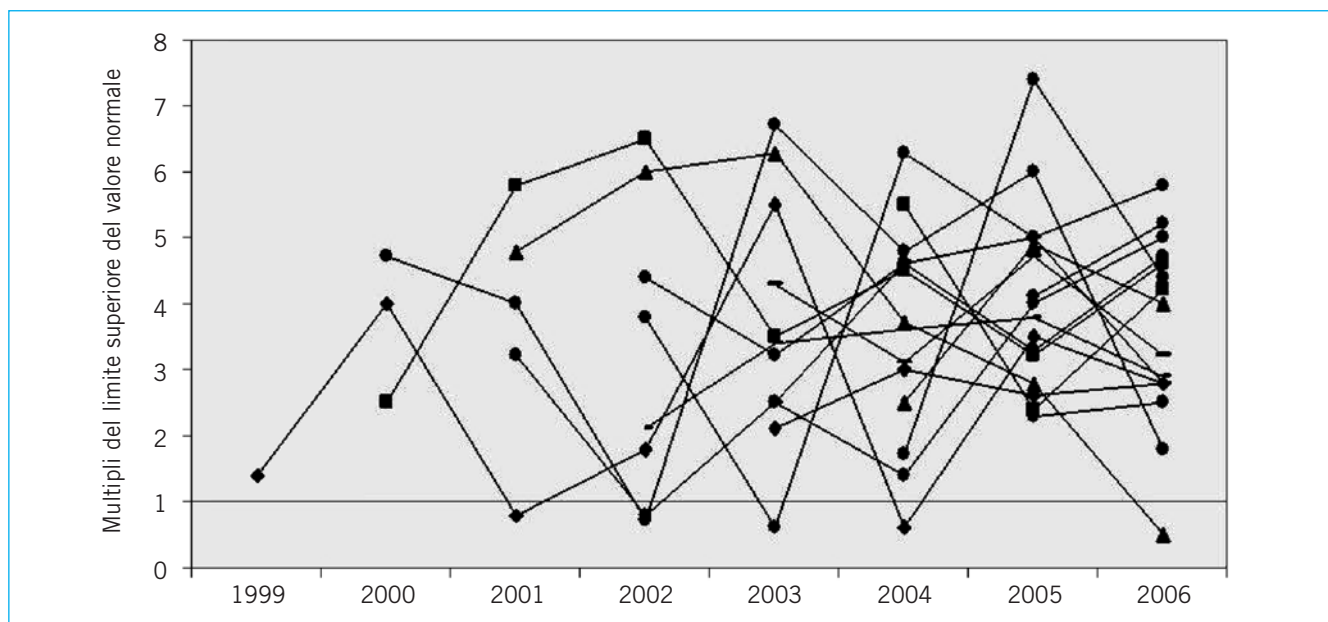


Figura 1 Livelli di amilasi totale sierica nel corso del follow-up in 16 pazienti affetti da iperenzimemia pancreatica cronica benigna: accanto alle ampie oscillazioni dei valori enzimatici, si può notare come in 5 casi vi siano state anche osservazioni di valori nel range di normalità

nei casi di IPB, invece, vi sono state anche osservazioni di livelli al di sotto dei limiti superiori del range di riferimento (**Fig. 1**).

Discussione

Nella quotidiana pratica clinica, molteplici sono i disordini in cui è possibile riscontrare iperamilasemia (**Tabb. 2 e 3**). Dall'osservazione delle tabelle si evince facilmente che si tratta di condizioni caratterizzate da sintomatologia più o meno specifica, acuta o cronica, e da dati anamnestici che indirizzano abbastanza rapidamente a un corretto inquadramento diagnostico. L'assunzione di diversi medicinali può inoltre associarsi a iperamilasemia, ma nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di vere e proprie pancreatiti acute da farmaci con tutto il corteo clinico-strumentale di accompagnamento [8].

Altro discorso è quello relativo al riscontro ripetuto nel tempo di iperamilasemia in pazienti *costantemente asintomatici* e in assenza di fattori conosciuti come pancreatosi. Tale evenienza, quando secondaria a ICnMP, non riveste significato clinico-patologico di rilievo e non deve indurre a ulteriori approfondimenti biochimico-strumentali né a particolari indicazioni terapeutiche. Sulla scorta della negatività dei dati clinici al momento della prima osservazione e costantemente nel corso del follow-up di semplici indagini di laboratorio e di un'ecografia addominale, eventualmente integrata da tomografia computerizzata e colangiowirsungografia in risonanza magnetica in caso di insoddisfacente visualizzazione del pancreas, è possibile escludere malattie pancreatiche ed extrapancreatiche acute e croniche. La diagnosi, poi, dello specifico disordine respon-

sabile di ICnMP si può agevolmente porre così come in precedenza indicato (**Tab. 4**).

Nelle forme di iperamilasemia salivare è opportuna una valutazione odontostomatologica, eventualmente integrata da tecniche di imaging specifiche quali ecografia e/o scin-

Tabella 2 Condizioni associate a patologie addominali e/o dolore addominale in cui è possibile riscontrare iperamilasemia

- Malattie del pancreas (pancreatite acuta, pancreatite cronica, tumori, stenosi del dotto di Wirsung)
- Neoplasie ampollari, periampollari, coledoco
- Patologia stenotica e/o funzionale dello sfintere di Oddi
- Addome acuto
- Colecistite acuta
- Ostruzione intestinale
- Infarto intestinale
- Calcolosi biliare
- Malattia peptica
- Gastroenteriti
- Celiachia
- Malattie infiammatorie del colon
- Diverticoli periampollari
- Neoplasie ovariche
- Salpingite acuta
- Endometriosi
- Gravidanza ectopica
- Aneurisma dissecante dell'aorta
- Rottura di aneurismi aortici
- Trombosi vascolari addominali
- Traumi addominali
- Chirurgia addominale, pancreatica, epatobiliare, trapianto di fegato e procedure di colangiopancreatografia retrograda endoscopica

Tabella 3 Patologie sistemiche in cui è possibile riscontrare iperamilasemia

- Politrauma
- Shock ipovolemico grave
- Emorragie intracerebrali
- Insufficienza multiorgano
- Chetoacidosi diabetica e altre acidosi
- Neoplasie solide (colon, prostata, mammella, rene, polmone, surrene)
- Neoplasie ematologiche e mieloma multiplo
- Sindrome da immunodeficienza acquisita
- Lupus eritematoso sistemico
- Reumoartropatie autoimmuni
- Porfiria acuta
- Epatopatie acute e croniche virali
- Carcinoma epatocellulare
- Insufficienza renale
- Alcolismo cronico
- Disordini del comportamento alimentare
- Sarcoidosi
- Leptosirosi
- Necrolisi tossica epidermica
- Chirurgia cardiovascolare

tigrafia delle ghiandole salivari, allo scopo di escludere patologie locali associate (scialolitiasi, tumori parotidici ecc.).

Nei casi di macroamilasemia è importante soprattutto che i soggetti portatori dell'alterazione siano ben informati della stessa, in quanto è possibile che giungano in un Pronto Soccorso per una banale colica addominale e lo screening laboratoristico sveli iperamilasemia magari associata a lieve iperbilirubinemia (è frequente l'associazione con una sindrome di Gilbert), innescando così un iter diagnostico inutilmente complesso e procedure terapeutiche del tutto inappropriate. È utile in questi soggetti effettuare anche uno screening per malattia celiaca, di frequente associata [9].

In caso di IPB ci si può trovare di fronte a forme sporadiche e forme familiari [10] ed è quindi utile un'indagine

anamnestica in tal senso; nella nostra esperienza, 3 soggetti facevano parte dello stesso ceppo familiare (due fratelli e una cugina).

Il riscontro di iperenzimemia pancreatica di lunga durata in pazienti asintomatici può far sorgere il sospetto della presenza di una neoplasia occulta del pancreas; di fatto, solo le rare neoplasie mucinose papillari intraduttali nelle loro fasi iniziali possono avere occasionalmente un tale comportamento biologico, probabilmente secondario a un'occlusione parziale o totale da parte del materiale mucinoso del dotto pancreatico principale o dei rami secondari [11]. In linea teorica è eccezionalmente possibile che anche un adenocarcinoma duttale si manifesti con un breve periodo iniziale di sola iperamilasemia per poi presentarne il corteo sintomatologico classico; per questo motivo appare razionale dal punto di vista clinico-pratico che il follow-up di una IPB sia più stretto nei primi uno-due anni di osservazione [2].

Conclusioni

L'internista che si trovi a confrontarsi nella pratica clinica quotidiana con la non rara evenienza di un'iperamilasemia deve avere familiarità con le condizioni responsabili di ICnMP, allo scopo di evitare inutili e costose ripetizioni di esami e approfondimenti diagnostici anche invasivi. La base del corretto inquadramento di questi soggetti asintomatici resta sempre un'attenta valutazione clinico-anamnestica, essenziale e sufficiente a evitare ansie infondate e consultazioni multiple.

Bibliografia

- [1] Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, Cavallini G. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. JOP 2005;6(6):536-51.

Tabella 4 Condizioni responsabili di iperamilasemia cronica asintomatica non secondaria a malattie pancreatiche

	Indagini diagnostiche consigliate	Criteri di diagnosi	Note
Iperamilasemia salivare	Amilasi totale, isoenzimi amilasi, lipasi, amilasuria delle 24 ore, clearance amilasi/creatinina, Ca19-9	Aumento assoluto e relativo dell'isoamilasi salivare	Valutazione odontostomatologica; ecografia e/o scintigrafia delle ghiandole salivari
Macroamilasemia	Come sopra + ecografia addominale	Livelli elevati di amilasi sierica con lipasi normali, amilasuria delle 24 ore normale o ridotta e rapporto clearance amilasi/creatinina < 1%	Frequente associazione con sindrome di Gilbert e celiachia
Iperenzimemia pancreatica benigna	Come sopra + risonanza magnetica addominale con sequenze colangio-wirsung-grafiche	Livelli elevati di amilasi sierica ± lipasi, fluttuanti nel tempo con frequenti normalizzazioni, in assenza di malattie pancreatiche e sintomi	Forme sporadiche e familiari; follow-up più ravvicinato nei primi 2 anni

- [2] Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig Liver Dis* 2007;39(7):698-702.
- [3] Steinberg WM, Tenner S. Medical progress: acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-2003.
- [4] Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993;68(4):349-54.
- [5] Gallucci F, Madrid E, Esposito P, Uomo G. Association of macroamylasemia and type I macro-creatine kinasemia. A case report. *JOP* 2007;8(5):605-8.
- [6] Ventrucci M, Cipolla A, Middonno M, Racchini C, Pollini E, Melzi d'Eril GV. Macroamylase detection in serum using selective precipitation: a rapid and reliable assay. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(9):846-9.
- [7] Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology* 1996;110(6):1905-8.
- [8] Carnovale A, Esposito P, Bassano P, Russo L, Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003;35(1):55-7.
- [9] Ventrucci M, Pezzilli R, Gullo L, Platé L, Sprovieri G, Barbara L. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34(1):39-45.
- [10] Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20(2):158-60.
- [11] Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, Yamaguchi K. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 2005;40(7):669-75.